



DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA NO PACIENTE DIABÉTICO E O RISCO DE LESÕES PATOLÓGICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Giovanna Gabrielly Custódio Macêdo (1); Jéssyka Samara de Oliveira Macedo (1); Amanda Barbosa da Silva (2); Alynne Pires Fonsêca (3); Bernadete de Lourdes André Gouveia (4)

1 Universidade Federal de Campina Grande, cmacedogiovanna@hotmail.com; 1 Universidade Federal de Campina Grande, samara.jessyka@hotmail.com; 2 Universidade Federal de Campina Grande, amanda-bs1@live.com; 3 Centro Universitário de João Pessoa, alynnepires7@hotmail.com; 4 Universidade Federal de Campina Grande, bernagouveia@yahoo.com.br

Resumo: A doença arterial periférica (DAP) é caracterizada pela ocorrência de um processo aterosclerótico, com acometimento dos vasos responsáveis pela irrigação do corpo (artérias) – com exceção das porções iniciais da artéria aorta. Além dos riscos comuns à aterosclerose (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e morte vascular), seus sintomas incluem, principalmente, claudicações intermitentes e alterações no índice de pressão sistólica tornozelo-braquial; apesar disso, a patologia é considerada por muitos estudiosos como um mal silencioso, uma vez que a presença de qualquer sintoma é incomum na maioria dos portadores, tornando o diagnóstico precoce dificultoso. Comumente esta patologia desempenha íntima relação com o diabetes mellitus (DM): a prevalência de DAP em indivíduos diagnosticados com DM pode chegar à 20%, aumentando o risco de amputações. De forma simplificada, o DM é definido como a incapacidade que alguns indivíduos apresentam em produzir ou empregar a insulina, culminando em elevados índices glicêmicos. Nesse contexto, o objetivo geral deste artigo foi discorrer sobre o desenvolvimento de lesões patológicas decorrentes da DAP e do DM, assim como expor o cenário atual do desencadeamento molecular da doença arterial periférica em pacientes diabéticos. Tratando-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, foram utilizados 24 materiais para a pesquisa, incluindo artigos (21) e bibliografias (3), escolhidas a partir dos critérios de inclusão a seguir: artigos na íntegra com acesso gratuito, idioma português ou inglês, reconhecida notoriedade científica e ano de publicação, priorizando-se àqueles dos últimos 17 anos. Os critérios de exclusão contemplaram: artigos com embasamento teórico duvidoso, incompletos e com acesso somente mediante pagamento. A coleta de dados foi realizada durante o mês de abril de 2017. De maneira geral, conclui-se que o DM, além de aumentar os fatores de risco para doenças cardíacas, comprometimentos renais e perda parcial e total da visão, possui como uma das principais consequências o risco de desenvolvimento de lesões patológicas e, associado a DAP, detêm a maior parte das amputações de extremidades inferiores. O mecanismo que explica esses resultados inter-relacionais desastrosos encontra-se no fato de que a hiperglicemia prolongada culmina em alterações estruturais e funcionais dos vasos sanguíneos, comprometendo o suprimento nutricional dos tecidos e desencadeando lesões.

Palavras-chave: “Doença Arterial Periférica, Diabetes Mellitus, Neuropatias Diabéticas, Ferimentos e Lesões”.

INTRODUÇÃO:

A doença arterial periférica (DAP) consiste no comprometimento aterosclerótico da aorta abdominal e das artérias tronculares dos membros inferiores, principalmente as ilíacas e femorais, determinando a redução do lúmen arterial e consequente isquemia tecidual, acometendo quase exclusivamente os membros inferiores (DUNCAN et al, 2014).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculiar (2014),



há elevada associação entre a doença arterial periférica e a doença arterial coronariana, predispondo os pacientes a altos riscos de morbimortalidade cardiovascular, além da limitação funcional decorrente do processo isquêmico. Nesse sentido, a DAP é interpretada como marcador de aterosclerose generalizada e preditor de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e morte vascular, em virtude de a doença arterial periférica encontrar-se relacionada a um risco aumentado de eventos isquêmico coronarianos ou cerebrais (DURAZZO et al, 2005; DUNCAN et al, 2014).

A DAP apresenta uma prevalência de 10 a 25% na população acima de 55 anos de acordo com a Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (2014), tendo aumento crescente à medida em que a faixa etária aumenta. Segundo Makdisse (2008), a doença arterial periférica atinge, aproximadamente, 6 milhões de indivíduos, totalizando uma prevalência média de 10,5%.

Há tendência de aumento da prevalência da DAP na presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, neuropatia periférica, tabagismo e dislipidemia (SCHAAN; MANDELLI, 2004; MAKDISSE, 2008).

Schaan e Mandelli (2004) afirmam que aproximadamente 27% dos pacientes com DAP desenvolverão progressão dos seus sintomas durante os 5 anos seguintes ao diagnóstico, e 4% destes pacientes perderá o membro, acometendo 10 vezes mais e de maneira mais precoce os portadores diabéticos; 20% apresentará um infarto agudo do miocárdio e 30% com isquemia crítica amputará o membro.

Estima-se que cerca de 70 a 80% dos pacientes acometidos sejam assintomáticos, de modo que o diagnóstico precoce seja retardado e/ou dificultoso. A sintomatologia da DAP inicia-se, geralmente, entre a quinta e sétima década de vida, possuindo como marcador sintomático a claudicação intermitente ou o índice de pressão sistólica tornozelo-braquial anormal (PECEGO, 2014; DUCAN et al, 2014).

De acordo com Ducan et al (2014), a intensidade dos sintomas depende da localização, extensão, multiplicidade das lesões arteriais e, sobretudo, do grau de circulação colateral existente, uma vez que, a percepção de oclusão arterial crônica decorre da isquemia regional de tecidos musculares, nervosos e epiteliais.

O estudo de Framingham demonstrou que 20% dos pacientes com claudicação intermitente portava diabetes mellitus, enquanto 6% dos diabéticos com DAP eram assintomáticos. A conduta e a avaliação de pacientes diabéticos com doença arterial periférica são pouco reconhecidas e apresentam particularidades. Esse grupo apresenta 5 vezes mais



amputações e mortalidade 3 vezes maior em comparação aos não-diabéticos; risco de isquemia aguda de 35% e de amputação de 21%, enquanto não-diabéticos portadores de DAP apresentam percentuais de 19 e 3%, respectivamente (MURABITO et al, 1997; JUDE et al, 2001; MCDANIEL; CRONENWETT, 1989).

Conforme um estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro em um período de 10 anos, 56,3% das amputações de membros inferiores foram causadas por doença arterial periférica e 43,7% por diabetes mellitus. As amputações, na maioria das vezes, decorrem de lesões patológicas causadas por coexistência de neuropatia, hiperglicemia prolongada e dislipidemia em indivíduos diabéticos e em virtude de processos ateroscleróticos em portadores de doença arterial periférica (SPICHLER et al, 2004; ASSUMPCÃO et al, 2009; DUNCAN et al, 2014).

Tendo em vista a associação entre o diabetes mellitus e a doença arterial periférica na maior parte das amputações, essencialmente de membros inferiores, o presente artigo de revisão bibliográfica apresenta o objetivo geral de discorrer sobre o desenvolvimento de lesões patológicas decorrentes da doença arterial periférica e do diabetes mellitus, assim como expor o cenário atual do desencadeamento molecular da DAP em pacientes diabéticos.

METODOLOGIA:

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com caráter descritivo, realizada por meio de fontes secundárias contidas em bancos de dados indexados a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), como a *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), além da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), a partir dos descritores “Doença Arterial Periférica; Diabetes Mellitus; Neuropatias Diabéticas; Ferimentos e Lesões” pré-estabelecidos pelo Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). Os periódicos e bibliografias selecionados para análise foram escolhidos de acordo com os critérios de inclusão a seguir: artigos na íntegra com acesso gratuito, idioma português ou inglês, reconhecida notoriedade científica e ano de publicação, priorizando-se àqueles dos últimos 17 anos; alguns artigos anteriores de excepcional importância no assunto foram inclusos em virtude da escassa associação dos temas. Os critérios de exclusão contemplaram: artigos com embasamento teórico duvidoso, incompletos e com acesso somente mediante pagamento. A coleta de dados foi realizada durante o mês de abril de 2017. Obteve-se um acervo de 21 artigos e 3 bibliografias, analisados de forma qualitativa e quantitativamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Embora o diabetes predisponha diversas complicações sérias e dispendiosas, como



doenças cardíacas, comprometimentos renais e perda parcial e total da visão, as lesões patológicas decorrentes da doença representam a maior parte das amputações de extremidades inferiores (de 40 a 70%), originando uma probabilidade de amputação cerca de 40 vezes maior que na população não-diabética. Nesse contexto, a Organização Mundial de Saúde define o pé diabético como uma “situação de infecção, ulceração ou também destruição dos tecidos profundos dos pés, associada a anormalidades neurológicas e vários graus de doença vascular periférica, nos membros inferiores de pacientes com diabetes mellitus” (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001; PARISI, 2015).

De maneira geral, existem dois tipos de lesões patológicas decorrentes do diabetes: a neuropática (65% dos casos) e a neuroisquêmica (35% dos casos). O pé diabético detém uma prevalência de 23-42% para neuropatia, de 9-23% para doença vascular e de 5-7% para ulceração. Frequentemente a neuropatia periférica associa-se a doença vascular periférica no desenvolvimento de lesões patológicas (DUARTE; GONÇALVES, 2011).

A neuropatia periférica diabética inicia-se a partir de alterações bioquímicas que culminam no acúmulo de sorbitol e frutose (derivados da glicose) nos nervos periféricos, decorrentes de hiperglicemia sustentada; o excesso dessas substâncias determina a desmielinização axonal e o quadro neuropático tende a evoluir com edema, espessamento de mielina, disjunção axonal e degeneração neuronal. O sintoma característico da neuropatia periférica é a dor, geralmente apresentando-se distal, bilateral, simétrica e do tipo queimação ou formigamento, associada a alterações sensitivas como alodínia, parestesia e hiperalgesia na área afetada (GABBAY; MEROLA; FIELD, 1966; YACYAHISHI et al, 1993; FERNANDES et al, 2001).

As neuropatias diabéticas afetam tanto o sistema nervoso autônomo quanto o periférico, sendo focais ou difusas, proximais ou distais e envolvendo neurônios somáticos ou autonômicos. Nesse sentido, o comprometimento protetor e proprioceptivo torna o membro insensível a inúmeros traumas e, além da degeneração neuronal, a neuropatia compromete as glândulas sudoríparas dos membros inferiores, diminuindo progressivamente a sudorese e contribuindo para o ressecamento da pele, deixando-a mais suscetível a rupturas (WUNDERLICH et al, 1998; PARISI, 2015).

A prevalência da neuropatia periférica em pacientes diabéticos pode chegar a 60% em alguns estudos, oscilando esse valor de acordo com os métodos diagnósticos aplicados. Essa complicação é mais prevalente com o tempo de duração da doença e diminui em situações de tratamento eficiente, em que há manutenção da glicemia em níveis estáveis (FERNANDES et



al, 2001).

A doença arterial periférica, por sua vez, se dá de maneira bilateral, multissegmentar e distal, produzindo quadro isquêmico acentuado simultâneo à redução de possível defesa do organismo através de dilatação da rede colateral, já que estas são formadas a partir dos ramos musculares das artérias de distribuição que se encontram comprometidas (PARISI, 2015).

Comumente distingue-se dois tipos de doença vascular no paciente diabético: a microangiopatia e a macroangiopatia. A primeira envolve os capilares e arteríolas dos rins, retina e nervos periféricos, já a segunda é caracterizada por lesões arterioescleróticas das coronárias e circulação arterial periférica (AKBARI; LOGERFO, 1999).

Recentemente voltou à evidência o papel das alterações microangiopáticas como fator etiológico para a neuropatia periférica, em virtude da localização de lesões microvasculares endoneurais na neuropatia diabética humana. Além disso, as alterações funcionais e estruturais de capilares são evidenciadas, geralmente, por espessamento da membrana basal, das células musculares e da função endotelial, nesse contexto, o espessamento, teoricamente, prejudica a migração de leucócitos e a resposta da hiperemia pós-lesão, de modo a aumentar a suscetibilidade à infecção e auxiliar no desenvolvimento da lesão (MALIK et al, 1993; LUCCIA, 2003).

Prioritariamente causadora da doença arterial periférica, a doença vascular macroangiopática é marcada por intenso processo aterosclerótico, de modo que são formadas placas na camada íntima dos vasos, obstruindo o lúmen arterial, reduzindo o fluxo sanguíneo e a pressão de perfusão nos tecidos periféricos (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001).

A hiperglicemia prolongada inicia um processo lento e silencioso de alterações estruturais e funcionais dos vasos (via dos polióis; glicação não enzimática das proteínas; aumento na produção de radicais livres; proteína quinase C), que contribuem significativamente para a lesão endotelial, sendo um fator primordial para o desenvolvimento da aterogênese e suas complicações vasculares. Além disso, a calcificação da placa íntima e da camada média, usualmente denominada esclerose de Monckeberg, também é característica da aterosclerose diabética (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001; LUCCIA, 2003; DUARTE; GONÇALVES, 2011; CAIAFA et al, 2011; BOELL; RIBEIRO; SILVA, 2014).

A via dos polióis envolve a redução enzimática da glicose a um poliál, como o sorbitol, assim como na neuropatia periférica, o acúmulo de sorbitol determina a



desmielinização axonal. Simultaneamente, a via poliol desencadeia o evento de glicotoxicidade, de modo a diminuir a produção de prostaciclina (prostaglandina vasodilatadora endógena) e, conseqüentemente, promover vasoconstricção, resultando em menor oxigenação dos tecidos e estimulando a agregação plaquetária, contribuindo, dessa maneira, para o processo aterogênico (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001; DUARTE; GONÇALVES, 2011; CAIAFA et al, 2011; BOELL; RIBEIRO; SILVA, 2014).

A glicação não enzimática das proteínas em quadros de hiperglicemia é marcada por fixação química entre a glicose e variadas proteínas, como a hemoglobina (HbA) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL). Em glicação com a HbA, há prejuízos no processo de liberação do oxigênio para os tecidos; já fixada com o LDL, há retardo do seu efluxo a partir da parede vascular, acelerando a deposição de colesterol na camada íntima dos vasos, de modo a estimular o processo de aterogênese. Conseqüentemente ao processo de glicação, há formação dos produtos finais da glicação avançada (AGEs), de modo que os efeitos patológicos dessas substâncias relacionem-se à sua capacidade de modificar propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARE, 2008).

A formação dos AGEs sob condições fisiológicas ocorre de maneira vagarosa, contudo, em situações de hiperglicemia e estresse oxidativo sua produção aumenta intensamente. Nesse sentido, sobretudo no portador diabético, os AGEs danificam as células por meio de mecanismos básicos, como pelo seu envolvimento na transcrição gênica, nas vias de sinalização intracelular e ao modificar proteínas e lipídios circulantes, contribuindo para o desenvolvimento de danos vasculares nesses pacientes (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARE, 2008).

Dessa maneira, os produtos finais da glicação avançada assumem seu papel patológico ao promoverem a formação de radicais livres, ligações cruzadas com proteínas ou de interação com receptores celular, resultando, respectivamente, em estresse oxidativo, alterações morfofuncionais e aumentando a expressão da produção de mediadores inflamatórios (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARE, 2008).

O papel da proteína quinase C (PKC) na formação de comprometimentos vasculares ainda não está totalmente esclarecido, contudo, em situações de hiperglicemia crônica, acredita-se que seu envolvimento esteja relacionado ao aumento nos níveis de diacilglicerol (DAG) e, sendo seu ativador fisiológico, resulta em maiores quantidades ativadas de PKC. De



modo que a ativação da PKC regula diversas funções vasculares, tais como a permeabilidade vascular, a contratilidade, a proliferação celular, a síntese de matriz extracelular e a transdução de sinais para várias citocinas e hormônios, entende-se que sua ativação exacerba resulta em anormalidades funcionais e estruturais (SCHAAN, 2003).

A título de exemplo, em pacientes diabéticos, cita-se o espessamento da membrana basal capilar e expansão da matriz extracelular, redução do fluxo sanguíneo retiniano, aumento da taxa de filtração glomerular (característico da fase inicial da nefropatia diabética), além do aumento da permeabilidade vascular a macromoléculas circulantes (SCHAAN, 2003).

Ademais, o acentuado aumento do metabolismo da glicose na hiperglicemia diabética relaciona-se à formação crescente de radicais livres, de maneira que o excesso de radicais livres acelere a formação dos produtos finais de glicosilação avançados, ambos envolvidos no desencadeamento e desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes por determinar lesões teciduais, sobretudo endoteliais (DUARTE; GONÇALVES, 2011; CAIAFA et al, 2011; BOELL; RIBEIRO; SILVA, 2014).

As complicações da doença arterial periférica afetam, especialmente, os portadores de diabetes mellitus, de modo que o aparecimento e a gravidade das complicações multissistêmicas estejam diretamente relacionados ao grau de controle metabólico, ou seja, pacientes diabéticos bem controlados evoluem com uma incidência menor de complicações crônicas, em relação àqueles pacientes mal controlados (GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO, 2001; DUARTE; GONÇALVES, 2011; CAIAFA et al, 2011; BOELL; RIBEIRO; SILVA, 2014).

Entende-se que o diabetes mellitus é um causador iminente do desenvolvimento aterosclerótico, de maneira mais difusa, grave e mais precoce. Nesses pacientes, a doença arterial periférica acomete, preferencialmente, os segmentos fêmoro-poplíteo e tibial, enquanto em não-diabéticos a preferência se dá pelos vasos aorto-iliacos. Os portadores de DAP diabéticos possuem prognóstico mais agravado e, geralmente, apresentam maior gravidade da doença arterial na fêmur profunda e em todos os segmentos arteriais abaixo do joelho; possuem probabilidade maior 5 vezes de amputação (41,4% contra risco aproximado de 11,5% em não diabéticos), além de mortalidade mais precoce (cerca de 6 anos mais jovem – 64,7 anos em diabéticos e 71,1 em não-diabéticos) e um risco 2 vezes maior (51,7% em diabéticos e 25,6% em não-diabéticos) (JUDE et al, 2001; LUCCIA, 2003).

CONCLUSÕES:



A doença arterial periférica, comumente encarada como marcador para a aterosclerose generalizada, predispõe o indivíduo portador a processos lesionais isquêmicos e, associada ao diabetes mellitus, desencadeia grande parte das amputações de membros inferiores decorrentes de lesões patológicas.

Entende-se que sustentados índices glicêmicos culminam em alterações vasculares estruturais e funcionais que predispõem a ocorrência de doenças vasculares, como a doença arterial periférica, em pacientes diabéticos. Deve-se atentar, no entanto, ao fato de que ambas as patologias não possuem uma sintomatologia amplamente desenvolvida em seus portadores, tornando seu diagnóstico precoce, sobretudo na atenção básica, dificultoso ou inexistente.

Além disso, o cenário das mudanças nos hábitos de vida diária ocorridos nas últimas décadas, especialmente os relacionados a alimentação pobre, sedentarismo e estresse, aumentam consideravelmente a prevalência e a incidência de doenças crônicas como a doença arterial periférica e o diabetes mellitus. Logo, de maneira geral, faz-se necessário maior investimento científico no tocante a associação da doença arterial periférica e o diabetes mellitus no desenvolvimento de lesões patológicas, de modo a subsidiar o profissional da saúde diante do manejo terapêutico efetivo das complicações decorrentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AKBARI, M. C.; LOGERFO, F. W. Diabetes and peripheral vascular disease. **Journal of Vascular Surgery**, v.30, n.2, p.373-384, 1999. Disponível em: <[http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(99\)70154-0/pdf](http://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(99)70154-0/pdf)>. Acesso em 23 abr 2017.

ASSUMPCÃO, E. C. et al. Comparação dos fatores de risco para amputações maiores e menores em pacientes diabéticos de um Programa de Saúde da Família. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.8, n.2, p.133-138, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v8n2/a06v8n2>>. Acesso em 15 abr 2017.

BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARE, L. T. O Papel dos Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) no Desencadeamento das Complicações Vasculares do Diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.52, n.6, p.940-950, 2008. Disponível em: <https://cdn.fsbx.com/v/t59.2708-21/11400291_10204221811814566_1930616813_n.pdf/O-papel-dos-produtos-finais-da-glica%C3%A7%C3%A3o-avan%C3%A7ada-AGEs-no-desencadeamento-das-complica%C3%A7%C3%B5es-vasculares-do-diabetes.pdf?oh=5549f848bf017bd1c33be4abf831b45d&oe=59024DEE&dl=1>. Acesso em 25 abr 2017.



BOELL, J. E. W.; RIBEIRO, R. M.; SILVA, D. M. G. V. Fatores de risco para o desencadeamento do pé diabético. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v.16, n.2, p.386-393, 2014. Disponível em: <https://www.fen.ufg.br/fen_revista/v16/n2/pdf/v16n2a15.pdf>. Acesso em 23 abr 2017.

CAIAFA, J. S. et al. Atenção integral ao portador de Pé Diabético. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.10, n.4, p.1-32, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v10n4s2/a01v10n4s2.pdf>>. Acesso em 23 abr 2017.

DUARTE, N.; GONÇALVES, A. Pé diabético. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, v.7, n.2, p.65-79, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/ang/v7n2/v7n2a02.pdf>>. Acesso em 15 abr 2017.

DUNCAN, B. B., et al. **Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2014. 1976p. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=4HZQBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT127&dq=medicina+ambulatorial+duncan&ots=mquzrOFvBj&sig=W0rUwDGnf8pYixeLe_bBSHs3Q5E#v=onepage&q=medicina%20ambulatorial%20duncan&f=false>. Acesso em 13 abr 2014.

DURAZZO, A. E. S., et al. Doença arterial obstrutiva periférica: que atenção temos dispensado à abordagem clínica dos pacientes?. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.4, n.3, p.255-264, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v4n3/v4n3a07>>. Acesso em 13 abr 2017.

FERNANDES, S. R. C. et al. Neuropatia Periférica Dolorosa no Diabetes Mellitus: Atualização Terapêutica. **Revista Neurociências**, v.9, n.3, p.97-102, 2001. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2001/RN%2009%2003/Pages%20from%20RN%2009%2003-3.pdf>>. Acesso em 23 abr 2017.

GABBAY, K. H.; MEROLA, L. O.; FIELD, R. A. Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. **Science**, v.151, n.1, p.209-210, 1966. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5907911>>. Acesso em 23 abr 2017.

GRUPO DE TRABALHO INTERNACIONAL SOBRE PÉ DIABÉTICO. **Consenso Internacional sobre Pé Diabético**. Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2001. 100p. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/conce_inter_pediabetico.pdf>. Acesso em 15 abr 2017.

JUDE, E. B., et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a



comparison of severity and outcome. **Diabetes Care**, v.24, n.8, p.1433-1437, 2001. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/24/8/1433.long>>. Acesso em 14 abr 2017.

LUCCIA, N. Doença vascular e diabetes. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.2, n.1, p.49-60, 2003. Disponível em: <<http://jvascbras.com.br/pdf/03-02-01/03-02-01-49/03-02-01-49.pdf>>. Acesso em 23 abr 2017.

MAKDISSE, M. Prevalência e Fatores de Risco Associados à Doença Arterial Periférica no Projeto Corações do Brasil. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.91, n.6, p.402-414, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v91n6/a08v91n6.pdf>>. Acesso em 14 abr 2017.

MALIK, R. A. et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. **Diabetologia**, v.36, n.5, p.454-459, 1993. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2FBBF00402283?LI=true>>. Acesso em 23 abr 2017.

MCDANIEL, M. D.; CRONENWETT, J. L. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. **Annals of Vascular Surgery**, v.3., n.3, p.273-277, 1989. Disponível em: <[http://www.annalsofvascularsurgery.com/article/S0890-5096\(07\)60040-5/pdf](http://www.annalsofvascularsurgery.com/article/S0890-5096(07)60040-5/pdf)>. Acesso em 14 abr 2017.

MURABITO, J. M., et al. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. **Circulation**, v.96, n.1, p.44-49, 1997. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/content/96/1/44.long>>. Acesso em 14 abr 2017.

PARISI, M. C. R. **A síndrome do pé diabético, fisiopatologia e aspectos práticos**. Diabetes na prática clínica. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2015. 40p. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/42-a-sindrome-do-pe-diabetico-fisiopatologia-e-aspectos-praticos>>. Acesso em 15 abr 2017.

PECEGO, C. S. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular. **Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP)**. 2014. Disponível em: <<https://sbacvsp.com.br/doenca-arterial-obstrutiva-periferica/>>. Acesso em 13 abr 2015.

SCHAAN, B. D.; MANDELLI, N. C. B. Conduta na Doença Arterial Periférica em Pacientes Diabéticos. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v.13, n.2, p.1-6, 2004. Disponível em: <<http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/02/artigo02.pdf>>. Acesso em 14 abr 2017.

SCHAAN, B. D. O Papel da Proteína Quinase C no Desenvolvimento das Complicações Vasculares do Diabetes Mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.47, n.6, p.654-662, 2003. Disponível em: <<https://cdn.fsbx.com/v/t59.2708->



21/11668932_922333951161537_444845832_n.pdf/O-papel-da-prote%C3%ADna-quinase-C-no-desenvolvimento-das-complica%C3%A7%C3%B5es-vasculares-do-diabetes-mellitus.pdf?oh=1caf880171021274362139e57326ca17&oe=5901E852&dl=1>. Acesso em 25 abr 2017.

SPICHLER, D. et al. Amputações maiores de membros inferiores por doença arterial periférica e diabetes melito no município do Rio de Janeiro. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.3, n.2, p.111-122, 2004. Disponível em: <<http://jvascbras.com.br/pdf/04-03-02/04-03-02-111/04-03-02-111.pdf>>. Acesso em 15 abr 2017.

WUNDERLICH, R. P. et al. Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy of the lower extremity. **South Medical Journal**, v.91, n.10, p.894-898, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9786282>>. Acesso em 23 abr 2017.

YACYAHISHI, S. et al. Peripheral neuropathy in the WBN/Kob rat with chronic pancreatitis and spontaneous diabates. **Laboratory Investigation**, v.68, n.3, p.296-307, 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8383778>>. Acesso em 23 abr 2017.