



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

*International Journal of Development Research*

Vol. 10, Issue, 09, pp. 40056-40063, September, 2020

<https://doi.org/10.37118/ijdr.19658.09.2020>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS: REVISÃO INTEGRATIVA

Raynara Augustin Queiroz\*<sup>1</sup>, Laiana Ferreira Porto<sup>2</sup>, Delmair Oliveira Magalhães Luna Filha<sup>3</sup>, Isabella Lins da Silva<sup>3</sup>, Melina Even Silva da Costa<sup>3</sup>, Arthur Raphael Augustin Queiroz<sup>4</sup>, Jameson Moreira Belém<sup>5</sup>, Emiliana Bezerra Gomes<sup>6</sup>, Natália Rodrigues Vieira<sup>5</sup>, Rosely Leyliane dos Santos<sup>5</sup>, Grayce Alencar Albuquerque<sup>7</sup> and Natália Fabricio Pinheiro Formiga<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica de Enfermagem. Universidade Regional do Cariri – URCA

<sup>2</sup>Médica. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte - FMJ

<sup>3</sup>Acadêmica de Enfermagem. Universidade Regional do Cariri – URCA

<sup>4</sup>Fisioterapeuta. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – Estácio FMJ

<sup>5</sup>Enfermeiro. Mestre em Enfermagem. Universidade Regional do Cariri – URCA

<sup>6</sup>Enfermeira. Doutora em Cuidados Clínicos em Enfermagem. Universidade Regional do Cariri – URCA

<sup>7</sup>Enfermeira. Doutora em Ciências da Saúde Pelo Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina do ABC

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 17<sup>th</sup> June 2020

Received in revised form

09<sup>th</sup> July 2020

Accepted 10<sup>th</sup> August 2020

Published online 23<sup>rd</sup> September 2020

#### Key Words:

Peripheral Arterial Disease,  
Diabetes Mellitus, Risk Factors.

#### \*Corresponding author:

Raynara Augustin Queiroz,

### ABSTRACT

O diabetes mellitus é considerado um problema de saúde pública global que acarreta complicações como a doença arterial periférica. Esta condição pode apresentar rápida progressão, que pode se tornar grave, extensa e sintomática em fases mais avançadas. Diante do exposto, este estudo objetivou descrever, a partir da literatura científica, fatores de risco para desenvolvimento da doença arterial periférica em pessoas com diabetes mellitus. Trata-se de revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados MEDLINE, LILACS, IBECs e biblioteca virtual SciELO, utilizando-se a estratégia de busca “diabetes mellitus” AND “risk factors” AND “peripheral artery diseases”, cujos dados foram analisados pelo método de redução de dados. Obteve-se uma amostra final de 23 estudos, que evidenciaram fatores de risco relacionados a anatomia e fisiopatologia dos vasos arteriais, biomarcadores séricos, perfil sociodemográfico, perfil clínico, comportamentais, comorbidades e complicações em pessoas com diabetes. Os fatores de risco identificados podem afetar o prognóstico e a qualidade de vida das pessoas acometidas com diabetes.

Copyright © 2020, Raynara Augustin Queiroz et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Raynara Augustin Queiroz, Laiana Ferreira Porto, Delmair Oliveira Magalhães Luna Filha et al. “Fatores de risco para doença arterial periférica em pessoas com diabetes mellitus: revisão integrativa”, *International Journal of Development Research*, 10, (09), 40056-40063

### INTRODUCTION

O diabetes mellitus (DM) é considerado um problema de saúde pública global, acometendo, em 2019, uma população mundial de 463 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos de idade (*International Diabetes Federation - IDF*, 2019). Ainda, segundo as estimativas do IDF, em 2019, o Brasil ocupou a quinta posição entre os dez países com maior número de pacientes com DM, com um total de 16,8 milhões de pessoas. O aumento expressivo do número de pessoas com diabetes é resultado de uma soma de vários fatores, dentre os quais: crescimento e envelhecimento da população, ampliação da urbanização, progressiva prevalência de obesidade e

sedentarismo, como também, antecedentes familiares de diabetes e hipertensão arterial (Lima, 2018). O diabetes acarreta distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em complicações como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. E, além disso, tem contribuído para agravos, direta ou indiretamente, nos sistemas musculoesquelético e digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de estar associado a variados tipos de câncer (Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD, 2019). Entre as complicações macrovasculares crônicas, destaca-se a Doença Arterial Periférica (DAP) que afeta os membros inferiores, com hipoperfusão, tornando as pessoas com

diabetes mais predispostas a ulcerações e infecções que podem comprometer consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes acometidos, estando associada a altos custos econômicos e elevadas taxas de morbimortalidade (Zhang et al, 2020; *European Society of Cardiology - ESC*, 2017). A prevalência de DAP nos brasileiros alcança 21,1% (Garofalo, 2014) sendo maiores percentuais encontrados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação à população em geral. Além de progredir mais rapidamente com a idade avançada e fatores de risco adicionais, pode resultar em piores desfechos nos pacientes com diabetes (Brito et al., 2017) e com maior risco de amputação (Santos, 2016). O tratamento da DAP inclui, além da terapia medicamentosa, controle de comorbidades, incluindo diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, mudanças no estilo de vida como cessação do tabagismo, perda de peso e prática de exercícios físicos supervisionados e diários que melhoram o quadro de claudicação presente na DAP (Mota, 2017; Carvalho, 2020). Tendo em vista as repercussões clínicas de DAP nas pessoas com diabetes, recomenda-se o rastreamento precoce com exame clínico regular dos pés associado à anamnese, pois se trata de um método simples e de baixo custo capaz de confirmar a presença e a gravidade da doença, permitindo o tratamento oportuno e a prevenção de complicações (Brasil, 2016). A literatura aponta estreita relação do desenvolvimento de DAP nas pessoas com diabetes (ESC, 2017; SBD, 2019). Ressalta-se que inicia precocemente, com rápida progressão, pode se tornar grave, extensa e apenas sintomática em fases mais avançadas. Apesar de estar associada a morbimortalidade cardiovascular, em muitas situações pode ser tratada e revascularizável (Brito, 2017). Diante do exposto, este estudo objetiva descrever, a partir da literatura científica, fatores de risco para desenvolvimento da doença arterial periférica em pessoas com diabetes mellitus a fim de fornecer informações sobre a correlação entre essas duas comorbidades, contribuir para compreensão do quadro clínico e desenvolver estratégias de cuidado para as pessoas acometidas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa da literatura realizada por meio das etapas preconizadas por Mendes et al. (2019): 1) definição da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos primários; 4) avaliação crítica dos estudos primários; 5) síntese dos resultados da revisão; 6) apresentação da revisão.

Utilizou-se a estratégia *Population, Variables and Outcomes* (PVO) descrita no quadro 1, para seleção dos descritores *Medical Subject Headings* (MeSH) mais adequados para a busca dos estudos que respondessem à questão norteadora: quais os fatores de risco, disponíveis na literatura científica, para desenvolvimento da doença arterial periférica em pessoas com diabetes mellitus? A identificação dos estudos foi realizada por meio do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), nas seguintes bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Índice Bibliográfico Español em Ciências de la Salud* (IBECS) e na biblioteca virtual *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), utilizando formulário de busca avançada, durante o período de abril a maio de 2020. Para operacionalização da busca, utilizou-se o operador booleano AND para cruzamento

dos descritores (*diabetes mellitus*) AND (*risk factors*) AND (*peripheral artery diseases*) como estratégia de busca.

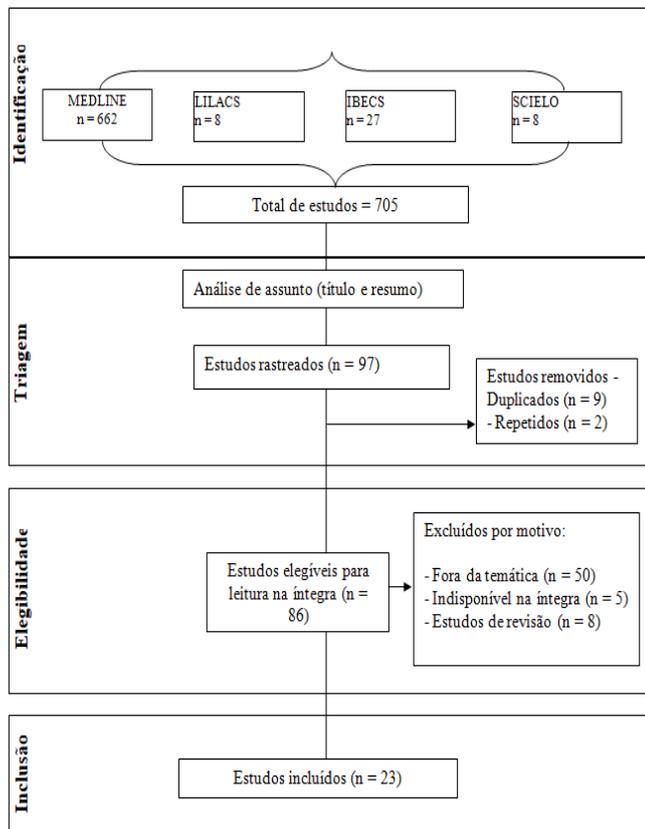
**Quadro 1 - Seleção dos descritores pela Estratégia PVO**

ESTRATÉGIA	COMPONENTES DA PERGUNTA	DESCRITORES
<i>Population</i>	Pessoas com diabetes mellitus	Diabetes mellitus
<i>Variables</i>	Fatores de risco mais presentes na literatura	Risk factors
<i>Outcomes</i>	Desenvolvimento da doença arterial periférica	Peripheral artery diseases

Fonte: Elaborado pelos autores

Adotou-se como critérios de inclusão: pesquisas científicas que abordassem a relação entre DM e DAP e que evidenciassem fatores de risco para DAP nas pessoas com DM, com texto disponível na íntegra, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Não foi utilizado recorte temporal a fim de reunir o maior volume de estudos sobre a temática. Foram excluídas teses, dissertações e revisões de literatura.

Após a identificação, realizou-se a triagem dos artigos por meio da análise do assunto, com leitura de título e resumo, seguiu-se com exclusão dos estudos duplicados e repetidos. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra dos artigos elegíveis com base nos critérios de inclusão e exclusão, finalizando a amostra com 23 estudos incluídos. Utilizou-se o fluxograma baseado no modelo Prisma do instrumento *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (Moher et al., 2009) para descrever as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão integrativa. O processo de seleção dos artigos segue descrito na figura 1. Utilizou-se um instrumento de coleta de dados elaborado pelos autores, que contou com as variáveis: base de dados, periódico, idioma, título, autores, ano de publicação, local, objetivo, tipo de estudo, amostra, cenário e fatores de risco para desenvolvimento de DAP em pessoas com DM. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos ocorreu com base nas recomendações de *Oxford Centre for Evidence - Based Medicine* (2009) por meio da classificação por nível de evidência científica: 1(A) revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados, 1(B) ensaio clínico controlado e randomizado, 1(C) estudo de resultado terapêutico do tipo “tudo ou nada”, 2(A) revisão sistemática de estudos de coorte, 2(B) estudos de coorte com bom padrão de referência, 2(C) estudos de observação de resultados terapêuticos, 3(A) revisões sistemáticas de estudos caso-controle, 3(B) estudo caso-controle, 4 relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade), 5 opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais). Para análise e interpretação dos resultados, empregou-se o método de redução dos dados de Whitemore e Knafl (2005), o qual consiste em um processo de interpretação, codificação e transformação dos dados brutos coletados, envolvendo técnicas de extração e codificação dos dados de fontes primárias para simplificar, abstrair, focar e organizar dados em uma estrutura gerenciável. A apresentação dos achados ocorreu por meio de uma síntese descritiva e recursos de imagem (quadro e figura) que posteriormente foram discutidos em conformidade à literatura pertinente ao tema de estudo.



Fonte: Moher et al. (2009)

Figura 1 – Processo de busca e seleção dos estudos

## RESULTADOS

Entre os estudos selecionados, houve prevalência de publicações da China, na base de dados MEDLINE, tipo de estudo de coorte, com dados coletados em hospitais. A caracterização dos estudos primários segue detalhada no quadro 2. Dentre a amostra selecionada, houveram estudos que identificaram prevalência para DAP nas pessoas com diabetes<sup>1,2,3,4,6,7,8,9,11,12,13,14,19,22,23</sup> que variou de 4,6%<sup>22</sup> a 67,6%<sup>14</sup> havendo predomínio de ocorrência em membro inferior bilateral em 62% das pessoas com diabetes<sup>9</sup>, com necessidade de intervenções em 58,8%<sup>8</sup>. Notou-se, ainda, que a presença de DAP em pacientes que fazem acompanhamento vascular (67,6%)<sup>14</sup> é quase duplicado quando comparado aos que realizam acompanhamento endocrinológico (37,3%)<sup>14</sup>. Os fatores de risco para desenvolvimento de DAP nas pessoas com diabetes mellitus, identificados na literatura, seguem sumarizados na Figura 2 com os respectivos códigos dos artigos.

Foram evidenciados fatores anatômicos e fisiopatológicos dos vasos sanguíneos que aumentam as chances de DAP, os quais se referem ao diâmetro da aorta abdominal aumentado<sup>3</sup> e da carótida interna bilateral<sup>5</sup>, à presença de placas ateroscleróticas nas artérias<sup>18</sup> e à mediocalcinose<sup>18</sup> nas pessoas com DM. Em relação aos biomarcadores apresentados na literatura como fatores de risco para DAP, encontra-se a elevação sérica de Lipoproteína (a) (LpA)<sup>20</sup> e de Proteína C reativa (PCR)<sup>2,3,6,19</sup>, baixo nível sérico de fetuina-A<sup>6</sup>, de interleucina-6 (IL-6)<sup>6</sup>, de fosfato<sup>5</sup> e de 25-hidroxivitamina D especialmente nas pessoas com idade inferior a 65 anos de idade<sup>5</sup>, níveis plasmáticos elevados de carboximetil-lisina (CML)<sup>10</sup>, a ativação de receptor para produtos finais de glicação avançada (AGEs), que está associado a desfecho amputação e morte<sup>10</sup>.

Quanto às características sociodemográficas, os estudos apontaram a idade avançada<sup>2,3,9,11,12,14,15,16,18,19,21,22</sup> como fator de risco mais frequente para DAP. Contudo, ressalta-se que a doença arterial dos membros inferiores (MMII) também foi observada em pessoas com idade  $\leq 59$  anos<sup>1,6,17,19,20,23</sup>. O sexo masculino foi prevalente nas pessoas com DAP<sup>3,6,7,9,14,17,18,19,21</sup>, sendo apontado como variável de maior risco em relação às mulheres entre os estudos analisados. Quanto a etnia/raça, verificou-se risco para pessoas negras<sup>2</sup> e caucasianas<sup>6</sup>. Quanto à escolaridade, constatou-se aumento de DAP nas pessoas com baixo nível de instrução<sup>11,22</sup>.

Em relação ao perfil clínico/metabólico, evidenciou-se nas investigações relação estatística significativa entre DAP e disfunções lipídicas, verificando-se que as pessoas com DAP apresentaram elevação de colesterol total<sup>9,12,19,21</sup>, de colesterol LDL ( $>100$  mg/dL)<sup>2,9,19</sup> e dos triglicerídeos ( $>150$  mg/dl)<sup>9,19</sup>, baixo HDL ( $<40$  mg/dl)<sup>1,2,9</sup>, IMC elevado ( $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup>)<sup>1,2,14,19</sup> e circunferência da cintura alterada<sup>19,22</sup>. A hemoglobina glicada alterada (Hb A1c $>7,0\%$ ) foi constatada como fator que aumenta as chances de DAP<sup>2,8,15,21,22</sup> quando não controlada. Ainda nos exames laboratoriais, observou-se o aumento de linfócitos<sup>19</sup> e glóbulos brancos<sup>19</sup> nas pessoas com DAP. No que diz respeito às comorbidades, as pesquisas realizaram aferição de pressão arterial dos membros inferiores (MMII) e superiores (MMSS), confirmando baixo ITB ( $<0,9$ ) como fator preditivo para a ocorrência de DAP<sup>2,3,4,7,13,15,21</sup>. As pessoas com pressão arterial elevada<sup>11,13,23</sup>, especialmente a pressão arterial sistólica elevada<sup>2,5,12,19,22,23</sup> e pressão de pulso basal alta<sup>2</sup> apresentaram maior risco de isquemia dos MMII, apontando a hipertensão como comorbidade mais prevalente<sup>4,8,10,13,16,21,22</sup> para desfecho positivo para DAP. A obesidade<sup>14</sup> e a síndrome metabólica<sup>14</sup> também foram comorbidades mencionadas como fatores de risco.

O tempo de diagnóstico de diabetes<sup>5,7,9,10,11,12,13,14,15,18,22,23</sup> foi importante fator desencadeador identificado, uma vez que está associado ao desenvolvimento de complicações, também correlacionadas, na literatura, ao risco de surgimento de DAP, destacando-se doença cardiovascular<sup>5,8,11,22</sup>, doença cerebrovascular<sup>5,11,21,22</sup>, retinopatia diabética<sup>11,21,22</sup>, neuropatia periférica<sup>5,15,21</sup> e disfunção renal<sup>2,5,9,11,15,21,22,23</sup>, esta última verificada pelas elevações de creatina sérica<sup>11,23</sup>, da razão de creatina/albumina<sup>2,21,22</sup>, aumento da excreção urinária de albumina<sup>9,22</sup>, ácido úrico<sup>21</sup> e diminuição da taxa de filtração glomerular<sup>5,15,22</sup>. Quanto aos fatores relacionados ao tratamento, verificou-se, entre os estudos, o predomínio de pessoas com DAP que faziam uso de insulina<sup>8,10,12,18,22</sup>, glibenclamida<sup>13</sup>, anti-hipertensivos<sup>12</sup>, estatinas<sup>7,11,22</sup>, antiplaquetários<sup>7,12</sup> ou tratamento apenas com dieta<sup>12</sup>. Contudo, as pessoas que não realizavam tratamento medicamentoso para diabetes estavam mais propensas à DAP, necessitando de intervenção cirúrgica<sup>8</sup>. Em relação aos fatores relacionados ao estilo de vida das pessoas com diabetes, verificou-se tabagismo<sup>2,8,9,10,12,16,21,22,23</sup>, consumo de álcool<sup>17</sup> e baixo controle da dieta<sup>15</sup> como risco para desenvolvimento de DAP.

## DISCUSSÃO

Os fatores de risco verificados para DAP estão relacionados a vários aspectos nas pessoas com diabetes mellitus tipo 2, cujos achados advêm de estudos de diferentes delineamentos metodológicos. Os aspectos anatômicos e fisiopatológicos dos vasos sanguíneos são referentes ao processo aterosclerótico, caracterizado pelo aumento da atividade plaquetária, dos fatores de coagulação e de biomarcadores inflamatórios,

formando um endotélio pró-inflamatório e pró-trombótico que predispõe à DAP e resulta em desfechos cardiovasculares negativos (Gardner, 2014; Sales, 2015). Sabe-se que as placas ateroscleróticas podem se manifestar em diferentes leitos vasculares e levar a alterações nos diâmetros dos vasos (Amer, 2015). O diâmetro abdominal aumentado nas pessoas com DM está associado ao acúmulo de gordura visceral, o que contribui para o aumento dos marcadores inflamatórios (Alegrio, 2017; Abolhasani, 2019) e maior risco de aneurisma da aorta abdominal (Signorelli, 2014). No que diz respeito aos biomarcadores identificados, a hipovitaminose D ocorre devido a vitamina D possuir papel na manutenção da glicose a partir células  $\beta$  pancreáticas, influenciando na secreção insulínica e, também, por apresentar benefícios sobre o endotélio vascular e agregação plaquetária. Logo, sua deficiência está relacionada à resistência insulínica e predisposição à aterosclerose (Oliveira, 2016; Li, 2016). A proteína C reativa (PCR) foi o biomarcador mais relatado na literatura como fator de risco para DAP nos pacientes com diabetes. A PCR é um marcador fisiológico da inflamação, seus níveis séricos aumentados, contribuem para o processo aterosclerótico dos vasos e podem ser preditivos de desfechos cardiovasculares adversos (Oliveira, 2016).

Ainda neste processo de resposta inflamatória, a interleucina 6 (IL-6) também atua como agente pró-inflamatório na gênese da aterosclerose (Signorelli e Scuto, 2019). A lipoproteína (a) (LpA) também foi evidenciada como biomarcador de risco de DAP, corroborando com o estudo de Karin (2019), cujos achados referem a presença do aumento de LpA no sangue quando há controle metabólico deficiente do DM. O baixo nível sérico de fetuina-A é apontado como risco para DAP, uma vez que é responsável por inibir a calcificação vascular, além de ser um mediador da resistência à insulina, na presença de inflamações agudas ou crônicas (Eraso, 2010). O baixo nível de fosfato nas pessoas com DAP está relacionado a rigidez arterial, especialmente nas pessoas idosas (Mikael et al., 2017). A ativação de receptor para os produtos finais de glicação (AGEs) está relacionada a inflamação crônica e complicações diabéticas. Pessoas com DM tendem a ter níveis séricos elevados, a produção destes produtos finais se dá enzimaticamente a partir da hiperglicemia ou estresse oxidativo por meio das interações amino carbonilo (Malmstedt, 2015). A mediocalcinose apontada como risco para DAP, refere-se à calcificação da camada muscular das artérias do pé que, em pessoas com diabetes, ocorre com distúrbio hemodinâmico, levando a mineração e dano arterial com diminuição da perfusão sanguínea, alterações tróficas da pele, cianose e ulcerações (Signorelli, 2014).

Tendo em vista os biomarcadores explanados, Ismael (2019) ressalta que os metabólitos quando circulantes no sangue podem fornecer *insight* significativo sobre a progressão da doença. O seu controle permite identificar pacientes com isquemias mais críticas, favorece a compreensão da patogênese, diagnóstico, estratificação de risco, monitoramento e manejo do tratamento. As características sociodemográficas identificadas foram frequentemente relatadas em outros estudos (Alvim, 2018; Soyoye, 2016; Aiman, 2014; Escobar, 2011). Destaca-se que a idade avançada está relacionada a incidência de outras comorbidades, o sexo masculino aos níveis relativamente mais baixos de HDL que exerce papel sobre o catabolismo do colesterol (Soyoye, 2016) e a propensão ao consumo de álcool (Yang et al, 2017), a baixa escolaridade implica na adesão ao

tratamento e controle da doença (Aragão, 2018) e as pessoas negras podem ter defeito hereditário na captação de sódio e cálcio e em seu transporte renal, o que auxilia no desenvolvimento da hipertensão arterial (Correa, 2019), considerada importante fator de desencadeamento de DAP.

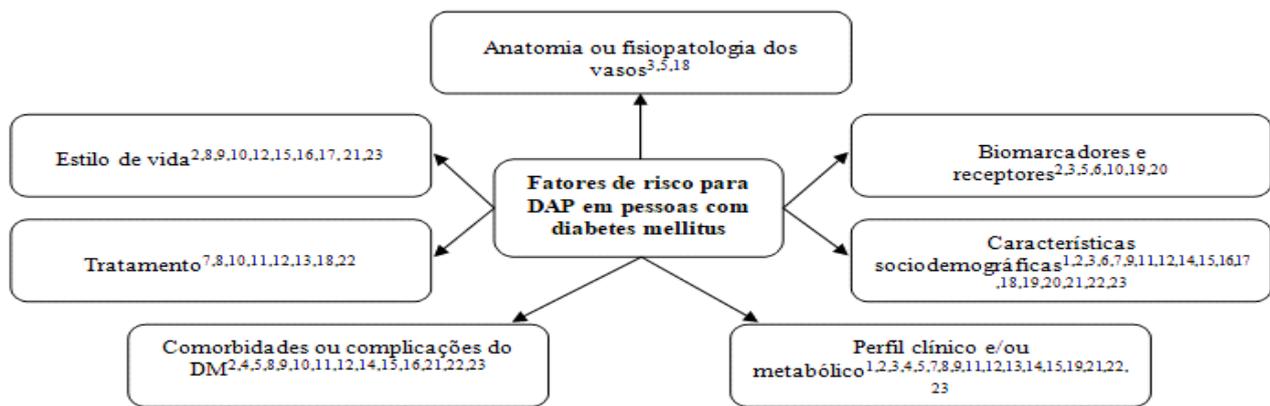
Com relação ao estilo de vida, fatores comportamentais como o consumo de álcool também foi validado pelo estudo de Yang (2017) como fator de risco para DAP, justificando-se que o seu consumo excessivo tem efeitos adversos sobre a pressão arterial e os níveis séricos de triglicerídeos, predispondo à obstrução e isquemia arterial. O estudo de Signorelli (2014) evidenciou que os participantes que consumiam álcool em dose maior que 8U por dia e ou por mais de 20 anos apresentaram uma razão de probabilidade maior para DAP em relação aos que não consumiam álcool nesta frequência. O tabagismo foi evidenciado como risco nas pesquisas de Alvim (2018) e Escobar (2011). Estudo de revisão relata que o tabaco causa uma vasodilatação enfraquecida do endotélio vascular, mediante a vários estímulos, estando relacionada à presença de acetilcolina, óxido nítrico e ciclooxigenase. O fumo causa a ativação dos leucócitos e agregação plaquetária, contribuindo para formação de placas de ateromas com redução do fluxo sanguíneo e oxigenação tecidual (Xia, 2019). O mal controle da dieta alimentar implica diretamente no controle metabólico, a hiperglicemia sustentada associada a dislipidemias predispõe o indivíduo a complicações do DM cada vez mais precoces, incluindo a DAP (SBD, 2019).

O perfil lipídico é estabelecido pelas determinações bioquímicas de colesterol total (CT), colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos (TG) e colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), que, quando alterados, caracterizam-se pelo quadro de dislipidemia (SBD, 2019). A dislipidemia aumenta a resistência insulínica e gera disfunção endotelial, pois causa o aumento da permeabilidade íntima dos vasos e das lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a sua retenção (ESC, 2017). Este processo de depósito é caracterizado pela aterogênese e está associado ao desenvolvimento de DAP com importante risco de complicações cardiovasculares. A hiperglicemia desempenha um papel significativo na patogênese da DAP contribuindo para o aumento da inflamação, interrupção da função plaquetária e disfunção do endotélio vascular (Agboghoma; Akemokwe; Puepet, 2020), sendo constatada por meio do teste de glicemia capilar ou exame laboratorial de glicemia de jejum e hemoglobina glicada (SBD, 2019). Dentre as comorbidades associadas à DAP, a hipertensão arterial foi considerada a mais frequente (Alvim, 2018; Soyoye, 2016). Este fato ocorre devido ao comprometimento do tônus vascular arteriolar, com disfunção endotelial que pode ser vasomotora, por proliferação celular, adesão/agregação plaquetária, alteração da permeabilidade vascular e interação leucócitos, parede vascular. Na presença de hipertensão, ocorre a diminuição de óxido nítrico, o aumento da degradação por espécies reativas de oxigênio ou a liberação de substâncias vasoconstritoras, que aumentam a expressão de agentes pró-inflamatórios e favorecem ao processo de inflamação e aterogênese (Yugar-toledo, 2015; Melo, 2007). O tempo de diagnóstico do DM maior que 10 anos associado à idade avançada aumenta significativamente as chances de DAP, estima-se um risco de 2 a 4 vezes maior para desenvolvimento de isquemia dos membros inferiores e lesões de pé diabético, além de ser fator agravante para outras complicações do diabetes que contribuem para mal prognóstico de DAP (SBD, 2019).

Quadro 2 – Caracterização das pesquisas.

Autor / ano (cód. do artigo)	Local	Base de dados / Periódico	Tipo de estudo	Amostra	Cenário	NE
Agboghroma et al. 2020 (1)	Nigéria	MEDLINE / BMC cardiovasc. disord.	Transversal analítico	200 pessoas com DM2	Hospital terciário	4
Althouse et al. 2014 (2)	América do Norte, América do Sul e Europa	MEDLINE / Diabetes Care	Coorte, randomizado controlado	1.479 pessoas com DM2	Clínicas	2B
Amer et al. 2015 (3)	Cairo, Egito	MEDLINE / Int. j. angiolog.	Caso-controle	90 idosos ( $\geq 60$ anos)	Ambulatório hospitalar	3B
Bimbato et al. 2017 (4)	Espírito Santo, Brasil	LILACS / Rev. Soc. Bras. Clín. Méd	Observacional descritivo, transversal	50 pessoas com DM2	Ambulatório endocrinologia hospitalar	4
Li et al. 2016 (5)	Nanjing, China	MEDLINE / Arch. med. res.	Observacional	1028 pacientes com DM2	Clínica de diabetes e hospital	4
Eraso et al. 2010 (6)	Pensilvânia	MEDLINE / Diabetes Care.	Transversal	738 pessoas com DM2	Não mencionado	4
Garcia et al. 2012 (7)	Sória, Espanha	MEDLINE / Enferm. Clín.	Descritivo, transversal	215 pessoas com DM2	Atenção básica de saúde	4
Golledge et al. 2014 (8)	Austrália	MEDLINE / Cardiovasc. diabetol.	Coorte, prospectiva	1637 pacientes com DAP	Serviços vasculares de hospitais	2B
Kallio et al., 2003 (9)	Taipei, Taiwan	MEDLINE / Diabetes Care.	Coorte, prospectiva	134 pacientes com DM2	Setor clínico de um hospital	2B
Malmstedt et al. 2015 (10)	Suécia	MEDLINE / Cardiovasc. diabetol.	Coorte de base populacional	156 pacientes DM2	Centros de saúde de atenção primária	2B
Montero-Monterroso et al. 2015 (11)	Espanha	IBECS / SEMERGEN, Soc. Esp. Med. Rural Gen.	Transversal descritivo	251 pacientes com DM2	Atenção básica	4
Norman et al. 2006 (12)	Austrália ocidental	MEDLINE / Diabetes care	Coorte comunitária	1.294 pacientes DM2	Hospital	2B
Okello et al. 2014 (13)	Uganda	MEDLINE / BMC cardiovasc. disord.	Coorte	229 pacientes DM	Ambulatório de diabetes de um hospital	2B
Mallagray et al. 2008 (14)	Espanha	IBECS / Rev. Angiología	Coorte, transversal e multicêntrico	2.293 pacientes DM	Serviço de Angiologia e cirurgia vascular de um hospital	2B
Qing et al. 2015 (15)	China	MEDLINE / Rev. Angiology	Transversal	2.080 pacientes DM2	Centro médico	4
Santos et al. 2013 (16)	Bahia, Brasil	LILACS / AMB rev. Assoc. Med. Bras.	Transversal, retrospectivo	161 pacientes 87 com DM e 74 sem DM	Serviço de cirurgia vascular de um hospital universitário	4
Yang et al. 2017 (17)	China	MEDLINE / J. diabetes res.	Transversal, descritivo	989 pacientes DM2	Departamento de neurologia e endocrinologia de um hospital	4
Signorelli et al. 2014 (18)	Itália	MEDLINE / Rev. Angiology	Descritivo	366 pacientes 166 com DM e 200 sem DM	Unidade de angiologia de um hospital	4
Soyoye et al. 2016 (19)	Nigéria	MEDLINE / Adv Med.	Observacional caso-controle	150 DM2 (caso) e 150 sem DM (controle)	Ambulatório clínico	3B
Tseng, 2004 (20)	Taiwan, China	MEDLINE / Diabetes Care	Transversal	557 pacientes DM2	Setor clínicos de diabetes de um hospital	4
Xiang et al. 2012 (21)	Pequim, China	MEDLINE / J. Diabetes.	Transversal	3924 pessoas com DM2	Ambulatório clínico de um hospital	4
Yan et al. 2015 (22)	Hong Kong, China	MEDLINE / Diabetes vasc. dis. res.	Coorte	12.772 pacientes DM2	Hospitais públicos e clínicas ambulatoriais	2B
Yeh et al. 2016 (23)	Taiwan, China	MEDLINE / Biomed Res Int	Retrospectivo	825 pacientes com DM2	Hospital	3

Legenda: NE = nível de evidência, DAP = doença arterial periférica, DM = diabetes mellitus, DM2 = diabetes mellitus tipo 2 Fonte: Elaboração dos autores



Fonte: Elaboração dos autores.

**Figura 2. Fatores de risco para DAP em pessoas com diabetes por código dos artigos do quadro 2**

Neste sentido, destacam-se as complicações microvasculares do diabetes (neuropatias, nefropatias e retinopatias), verificadas neste estudo, que podem contribuir com manifestações isquêmicas e dermatológicas, constituindo condições pré-ulcerativas importantes para DAP. Além disso, a disfunção renal pode influenciar no processo aterosclerótico (Althouse, 2014), estando relacionada ao aumento dos marcadores inflamatórios, estresse oxidativo e disfunção endotelial (Costa-Hong, 2009). O ITB está intimamente relacionado ao desenvolvimento de DAP, uma vez que é um exame de alta sensibilidade (90-97%) e especificidade (98-100%) para a detecção de estenose arterial nos membros inferiores (Alvim, 2018), pois o  $ITB \leq 0,9$  permite a identificação do pé com isquemia e em risco de ulceração. Esta ferramenta não invasiva é um forte marcador de aterosclerose geral e risco cardiovascular (ECS, 2017).

Quanto aos fatores relacionados ao tratamento, o predomínio de pessoas com DAP em uso de insulina, anti-hipertensivos, estatinas e antiplaquetários corresponde às medicações recomendadas para tratamento farmacológico de DAP. Embora o sedentarismo não tenha sido identificado como fator de risco nos estudos analisados, a literatura orienta a adoção de estilo de vida saudável por meio do controle da dieta, a cessação do tabagismo e prática de exercício físico para redução de complicações e mortalidade (Bevan; Solaru, 2020; ESC, 2017). Considerando a variedade de fatores de risco identificados para desenvolvimento de DAP nas pessoas com diabetes, este estudo possui como limitações as fontes de busca de dados, que reuniram três bases de dados e uma biblioteca virtual. Entretanto, não se concentrou em áreas específicas da saúde e não utilizou recorte temporal o que pode ser considerado uma potencialidade da pesquisa, uma vez que se buscou a imersão no campo teórico para compreensão aprofundada do fenômeno sob investigação.

## CONCLUSÃO

Este estudo identificou importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DAP nas pessoas com DM, que estão relacionados à anatomia ou fisiopatologia dos vasos, aos biomarcadores e receptores, às características sociodemográficas, ao perfil clínico/metabólico, aos aspectos estilo de vida, às comorbidades e complicações do diabetes e ao tratamento, os quais podem afetar o prognóstico e a qualidade de vida das pessoas acometidas.

Importante destacar que os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de DAP devem ser orientados aos pacientes e familiares para que compreendam a progressão das complicações do diabetes e as implicações para sua saúde. Desta forma, poderá ter uma participação mais ativa no planejamento de seu cuidado e, junto da equipe de saúde multiprofissional, intervir nos fatores modificáveis, especialmente os que estão relacionados a promoção de hábitos e estilo de vida saudáveis.

## REFERÊNCIAS

- Abolhasani, S. *et al.* Avaliação dos níveis séricos de marcadores de inflamação, fibrinólise e estresse oxidativo na predição de doença arterial coronariana: estudo transversal. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.113, n.4, p.667-674, 2019.
- Agboghomu, O.F; Akemokwe, F.M.; Puepet, F.H. Peripheral arterial disease and its correlates in patients with diabetes type 2 in a hospital in northern Nigeria: a study transversal. *Rev. BMC Cardiovasc. Disord*, v.20, n.102, 2020.
- Aiman, U. *et al.* Profile of Atherosclerotic Risk Factors and Management in Patients of Peripheral Arterial Disease at a Tertiary Care Teaching Hospital of North India. *Indian J PharmSci*, v.76, n.6, p.504–509, 2014.
- Alegrio, J.G.M. Relação da ingestão de açúcar (frutose, glicose e sacarose) com a variação de marcadores inflamatórios. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra, 2017.
- Althouse, A.D. *et al.* Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the bypass angioplasty revascularization investigation in type 2 diabetes (bari 2d) trial. *Rev. Diabetes Care*, v.37, n.5, p.1346–1352, 2014.
- Alvim, R.O. *et al.* Prevalência de doença arterial periférica. *Int. J. Cardiovasc. Sci*, v.31, n.4, p.405-413, 2018.
- Amer, M. S. *et al.* Abdominal aortic diameter and the risk for asymptomatic peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes. *Int. j. angiol*, v.24, n.2, p.113–120, 2015.
- Aragão, J.A. *et al.* Qualidade de vida em pacientes com doença arterial periférica. *J. Vasc. Bras*, v.17, n. 2, p.117-121, 2018.
- Bevan, G.H.; Solaru, K.T.W. Evidence-based medical management of peripheral artery disease. *ArteriosclerthrombvascBiol*. v.40, p.541–553. 2020.

- Bimbato, L.D.M. *et al.* Doença arterial obstrutiva assintomática e Índice Tornozelo-Braquial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Soc. Bras. Clin. Méd.*, v.16, p.18-20, 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- Brito, D. *et al.* Doença arterial periférica em doentes com diabetes nos cuidados de saúde primários: estudo observacional. *Rev. Port. Med. Geral Fam.*, 2017.
- Carvalho, T. Exercício físico e teste de caminhada de 6-min na doença arterial obstrutiva de membros inferiores. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.114, n.3, p.493-495, 2020.
- Correa, R.R. *et al.* Arterial hypertension in black ethnias: a review of medicinal therapy. *Rev. Braz. J. Surg. Clin. Res.*, v.27, n.1, p.157-159, 2019.
- Costa-Hong, V. *et al.* Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.92, n.5, p.413-418, 2009.
- Eraso, L.H. *et al.* Association of Lower Plasma Fetuin-A Levels With Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes. *Rev. Diabetes Care*, v.33, n.2, p.408-410, 2010.
- Esc. European Society OF Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart. J. Suppl.*, v.39, p.763-816, 2017.
- Escobar, C. *et al.* Prevalence and clinical profile and management of peripheral arterial disease in elderly patients with diabetes. *Eur. J. Intern. Med.*, v.22, p.275-281, 2011.
- Garcia, C.N. *et al.* Determinación del índice tobillo-braza mediante doppler portátil tensiómetro automático en pacientes diabéticos. *Enferm. Clin.*, v.22, n.4, p.198-204, 2012.
- Gardner, A.W. *et al.* Diabetic women are poor responders to exercise rehabilitation in the treatment of claudication. *J. Vasc. Surg.*, v.59, n.4, p.1036-1043, 2014.
- Garofolo, L.; Ferreira S.R.; Miranda, J. F. Study of risk factors associated with peripheral arteriopathy in Japanese-Brazilians from Bauru (SP). *Arq. Bras. Cardiol.*, v.102, n.2, p.143-150, 2014.
- Golledge, J. *et al.* Association of impaired fasting glucose, diabetes and their management with the presentation and outcome of peripheral artery disease: a cohort study. *Rev. Cardiovasc Diabetol.*, v.13, n.147, 2014.
- International Diabetes Federation. Atlas de diabetes. 9. ed, 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org/en/>>. Acesso em: 27 de maio de 2020.
- Ismael, A. *et al.* Altered Metabolomic Profile in Patients with Peripheral Artery Disease. *J. Clin. Med.*, v.8, n.1463, 2019.
- Kallio, M. *et al.* Development of New Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients With Type 2 Diabetes During a Mean Follow-Up of 11 Years. *Rev. Diabetes Care*, v.26, n.4, p.1241-1245, 2003.
- Karin, L. *et al.* A associação dos níveis plasmáticos de lipoproteínas (a) com prevalência de doenças cardiovasculares e status de controle metabólico em pacientes com diabetes tipo 1. *Rev. cuidado com o diabetes*, 2019.
- LI, D.M. *et al.* Low 25-Hydroxyvitamin D Level Is Associated With Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Patients. *Arch. Med. Res.*, v.47, n.1, p.49-54, 2016.
- Lima, C.L.J. *et al.* Rastreamento do risco para desenvolvimento do Diabetes Mellitus em usuários da Atenção Básica de Saúde. *Rev. Enferm. Glob.*, 2018.
- Mallagray, E.P. *et al.* Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica y diabetes em España. *Angiología.* v.60, n.5, p.317-326, 2008.
- Malmstedt, J. *et al.* The receptor for advanced glycation end products and risk of peripheral arterial disease, amputation or death in type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Rev. Cardiovasc. Diabetol.*, v.14, n.93, 2015.
- Melo, S.E.S.F.C. *et al.* Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.14, n.4, p.234-238, 2007.
- Mendes, K.D.S.; Silveira, R.C.C.P.; Galvão, C.M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & contexto enferm.*, v.28, p.1-13, 2019.
- Moher, D. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Rev. Plos. Medicine*, v.6, p.1-6, 2009.
- Mikael, L.R. *et al.* Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* v.109, n.3, p.253-258. Epub June 29, 2017. Disponível em: [http://www.arquivosonline.com.br/2017/aop/AOP\\_8901.pdf](http://www.arquivosonline.com.br/2017/aop/AOP_8901.pdf) Acesso em 20 jul. 2020.
- Montero-Monteros, J.L. *et al.* Prevalencia y factores asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 em Atención Primaria. *Rev. Soc. Esp. Med. Rural Gen.-SEMERGEN*, v.41, n.4, p.183-190, 2015.
- Mota, T.C. *et al.* Doença arterial obstrutiva periférica: revisão integrativa. *Rev. UNINGÁ*, v.53, n.1, p.120-125, 2017.
- Norman, P. E. *et al.* Peripheral Arterial Disease and Risk of Cardiac Death in Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Rev. Diabetes care*, v.29, n.3, p.575-580, 2006.
- Okello, S. *et al.* Prevalence of low extremity Peripheral artery disease among adult diabetes patients in Southwestern Uganda. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2014.
- Oliveira, F. P. *et al.* Vitamina D associada à resistência insulínica. *HU. Revista Juiz de Fora*, v.42, n.2, p.105-109, 2016.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine: levels of evidence (March 2009) [Internet]. Mar. 2009. Disponível em: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Acesso em 28 jun. 2020.
- Qing, L.I. *et al.* High Ankle-Brachial Index Indicates Cardiovascular And Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Angiology*, v.66, n.10, p.918-924, 2015.
- Sales, A.T.N. *et al.* Identification of peripheral arterial disease in Diabetic patients and its association with quality of life, physical activity and body composition. *J. Vasc. Bras.*, v.14, n.1, p.46-54, 2015.
- SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2019-2020. Editora científica: CLANAAD, 2019.
- Santos, T. G. *et al.* Assistência de Enfermagem a doença arterial obstrutiva periférica: um relato de experiência. *Rev. Enferm. Atenção Saúde*, v.5, n.2, p.103-109, 2016.

- Signorelli, S.S.; Marino, E.; Salvatore Scuto, S. Inflammation and Peripheral Arterial Disease. *Multidisciplinary Scientific Journal*. v.2, p.142–151. 2019.
- Signorelli, S.S. *et al.* Arterial Plaques in Peripheral Arteries Diagnosed by Ultrasound in a Cohort of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Single-Center Surveillance. *Angiology*, 2014.
- Soyoye, D.O. *et al.* Prevalence and Correlates of Peripheral Arterial Disease in Nigerians with Type 2 Diabetes. *Adv Med.*, 2016.
- Tseng, C.H. Lipoprotein (a) Is an Independent Risk Factor for Peripheral Arterial Disease in Chinese Type 2 Diabetic Patients in Taiwan. *Diabetes care*, v.27, n.2, 2004.
- Whittemore, R.; Knafl, K. The integrative review: update methodology. *J. Adv. Nurs*, v.52, n.5, p.546–553, 2005.
- Xia, N. *et al.* Review of the role of cigarette smoking in diabetic foot 2. *J Diabetes Investig*, v.10, p.202–215, 2019.
- Xiang, L. *et al.* Prevalence of and risk factors for abnormal ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes*, 2012.
- Yan, B.P. *et al.* Borderline ankle-brachial index is associated with increased prevalence of micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes: A cross-sectional analysis of 12,772 patients from the Joint Asia Diabetes Evaluation Program. *Diabetes. Vasc. Dis. Res.*, v.12, n.5, p.334–341, 2015.
- Yang, S. *et al.* Alcohol Consumption Is a Risk Factor for Lower Extremity Arterial Disease in Chinese Patients with T2DM. *J. Diabetes. Res.*, 2017.
- Yeh, C. *et al.* High Systolic and Diastolic Blood Pressure Variability Is Correlated with the Occurrence of Peripheral Arterial Disease in the First Decade following a Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus: A New Biomarker from Old Measurement. *Biomed. Res. Int.*, 2016.
- Yugar-Toledo, J.C. *et al.* Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial. *Rev. Bras. Hipertens*, v.22, n.3, p.84-92, 2015.
- Zhang, M.D.C. *et al.* Relationship of ankle-brachial index, vibration perception threshold, and current perception threshold to glycemic variability in type 2 diabetes. *Observational Study. Medicine*, v. 99,12, e19374. 2020.

\*\*\*\*\*