

Mestrado Integrado em Medicina

Prevalência de dor no pé diabético: um estudo observacional transversal

Daniela Carolina da Costa Lira

M

2019



**Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto**

Artigo original, culminando um trabalho de investigação

Título: Prevalência de dor no pé diabético: um estudo observacional transversal

Autor: Daniela Carolina da Costa Lira

Endereço Eletrónico: daniela1994@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador: José Manuel Soares Malheiro Romão

Universidade e Unidade Orgânica: Universidade do Porto, ICBAS

Unidade do SNS e Serviço: Centro Hospitalar Universitário do Porto, Serviço de Anestesiologia

Endereço Eletrónico: jmromao2@gmail.com

Grau académico ou título: Licenciado

Categoria académica: Prof. Associado Convidado

Categoria das carreiras médicas: Assistente Graduado Sénior

Categoria da carreira de investigação: ----

Coorientador: Maria Helena Cardoso Pereira da Silva

Universidade e Unidade Orgânica: Universidade do Porto, ICBAS

Unidade do SNS e Serviço: Centro Hospitalar Universitário do Porto, Serviço de Endocrinologia

Endereço Eletrónico: helenacardoso@icbas.up.pt

Grau académico ou título: Licenciado, Mestre, Doutor

Categoria académica: Prof. Associado Convidado

Categoria das carreiras médicas: Assistente Graduado Sénior

Categoria da carreira de investigação: Investigador Principal

junho, 2019

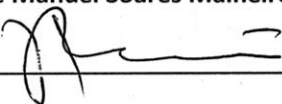
Autor:

Daniela Carolina da Costa Lira

Daniela Carolina da Costa Lira

Orientador:

José Manuel Soares Malheiro Romão



Coorientador:

Maria Helena Cardoso Pereira da Silva



Porto, 5 de junho de 2019

Dedicatória

Esta é para ti, minha avó.

Agradecimentos

À minha família. Não há palavras suficientes para vos agradecer por tudo o que sou e por tudo que consegui ao longo da minha vida.

Ao meu orientador e professor, Dr. José Romão, por ter aceite orientar este trabalho e por toda a disponibilidade, paciência e carinho ao longo deste caminho.

Ao Dr. Rui Carvalho, responsável da Unidade de Pé Diabético do CHUP, que tornou este trabalho possível e contribuiu para a sua concretização.

Lista de Abreviaturas

DM- Diabetes Mellitus

PNDS - Polineuropatia distal e simétrica

SNA- Sistema nervoso autónomo

SNS- Sistema nervoso simpático

EM- Esclerose de Monckerberg

DAOP- Doença arterial obstrutiva periférica

ITB- Índice tornozelo-braço

CHUP- Centro Hospitalar Universitário do Porto

DN4- Douleur Neuropathique en 4 Questions

BPI- Brief Pain Inventory

Resumo

Introdução:

A Diabetes Mellitus é um problema crescente de saúde pública e as suas consequências no pé são determinadas pelos efeitos da neuropatia, da isquemia e da infeção. O pé diabético ocorre entre 5 a 20% dos diabéticos. Este pode estar associado à presença de dor, tanto devido à neuropatia como à isquemia.

Objetivos:

O objetivo principal é avaliar a prevalência de dor no pé diabético na população de doentes que frequentou a consulta na Unidade de Pé diabético do Centro Hospitalar Universitário do Porto entre 2 de julho de 2018 e 31 de agosto de 2018. Como objetivos secundários, pretende-se classificar os diferentes tipos de pé diabético (isquémico puro, neuropático ou neuroisquémico), relacioná-los com a presença de dor e caracterizar a dor.

Métodos:

Trata-se de um estudo institucional do tipo observacional transversal. Foi realizada a caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes e uma entrevista estruturada baseada nos questionários: *Inventário Resumido da Dor (Brief Pain Inventory)* e o *Douleur Neuropathique en 4 Questions*. Seguidamente, foram submetidos a um exame físico breve constituído pelo teste de monofilamento 10g e medição do índice tornozelo-braço. Através deste, foi possível classificar os tipos de pé diabético.

Resultados:

Foi obtida uma amostra de 68 doentes. A prevalência de dor no pé diabético nesta população foi de 17,6% (12 doentes). 66,2% dos doentes tiveram o seu pé classificado como neuropático, 29,4% neuroisquémico e 4,4% isquémico puro. Do grupo *Com Dor*, 7 doentes apresentavam pé do tipo neuropático e 5 do tipo neuroisquémico. Não há diferenças estatisticamente significativas entre os doentes *Com Dor* e *Sem Dor* quanto ao tipo de pé. O grupo *Com Dor* apresentava uma média de anos de duração da Diabetes Mellitus superior comparativamente ao grupo *Sem Dor*, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Cinco doentes apresentavam dor neuropática. Comparativamente aos doentes com dor nocicetiva, os doentes com dor neuropática eram mais jovens, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Os dedos do pé foram o local de dor mais frequentemente referido. Metade dos doentes referiram que a dor em estudo era a pior alguma vez sentida. Todos os doentes com dor referiram que esta interfere na “Atividade Geral”. As atividades em que a dor teve maior impacto são: “Sono” e “Andar a Pé”.

Conclusões:

O pé diabético pode estar associado à presença de dor, independentemente do tipo de pé. A dor

está associada ao aumento da duração da Diabetes Mellitus. Por sua vez, a dor neuropática ocorre em doentes mais jovens. A dor no pé diabético pode ser grave e limitante, principalmente na mobilidade e no sono dos doentes.

Palavras-chave:

Pé diabético; dor; complicações da diabetes; neuropatia diabética; doença arterial periférica; diabetes mellitus;

Abstract

Introduction:

Diabetes Mellitus is a growing public health problem and its consequences in the foot are determined by the effects of neuropathy, ischemia and infection. The diabetic foot occurs between 5 to 20% of the diabetics. This condition can be associated to the presence of pain, due to neuropathy and/or ischemia.

Objectives:

The main objective is to evaluate the prevalence of pain in the diabetic foot in the population of patients that attended the consultation at the Diabetic Foot Unit of the Centro Hospitalar Universitário do Porto between July 2nd, 2018 and August 31st, 2018. As secondary objectives, we intend to classify the different types of diabetic foot (pure ischemic, neuropathic or neuroischemic), to relate them to the presence of pain and to characterize the pain.

Methods:

This is an institutional study of the cross-sectional observational type. The sociodemographic and clinical characterization of the participants was made. Subsequently, a structured interview was conducted based on two questionnaires: the *Brief Pain Inventory* and the *Douleur Neuropathique questionnaire in 4 Questions*. After that, the patients underwent a brief physical examination consisting of the 10g monofilament test and ankle-brachial index measurement. Through this, it was possible to classify the types of diabetic foot.

Results:

A sample of 68 patients was obtained. The prevalence of diabetic foot pain in this population was 17.6% (12 patients). 66.2% of the patients had their foot classified as neuropathic, 29.4% neuroischemic and 4.4% pure ischemic. Among patients who reported pain, 7 patients had neuropathic and 5 neuroischemic foot. There are no statistically significant differences between the group *With Pain* and *Without Pain* regarding foot type. The group *With Pain* presented an average of years of duration of the Diabetes Mellitus that is superior when compared to the group *Without Pain*, and this difference is statistically significant. Five patients had neuropathic pain. Compared to patients with nociceptive pain, patients with neuropathic pain were younger, and this difference is statistically significant. The toes were the most frequently reported pain site. Half of the patients described that the pain under study was the worst ever felt. All patients with pain reported that it interfered with "General Activity". The activities in which the pain had the greatest impact are: "Sleep" and "Walking".

Conclusions:

Diabetic foot can be associated with the presence of pain, regardless of the type of foot. Pain is

associated with increased duration of Diabetes Mellitus. However, neuropathic pain occurs in younger patients. Diabetic foot pain can be severe and limiting, especially in the mobility and sleep of patients.

Keywords: Diabetic foot; pain; diabetic complications; diabetic neuropathy; peripheral arterial disease; diabetes mellitus;

Índice

Agradecimentos	i
Lista de Abreviaturas.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract	v
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Gráficos.....	ix
Introdução.....	1
Dor.....	1
Diabetes Mellitus	1
Pé diabético.....	2
Objetivos	5
Metodologia.....	5
Resultados.....	7
Discussão.....	8
Conclusão	13
Apêndice.....	14
Bibliografia	23

Índice de Tabelas

Tabela I - Caracterização da amostra.....	14
Tabela II – Comparação entre os grupos Com Dor e Sem Dor	15
Tabela III - Locais de Dor no Pé.....	16
Tabela IV – Comparação entre os grupos $DN4 \geq 4$ e $DN4 < 4$	17
Tabela V - Interferência da Dor.....	22

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Classificação da dor no seu máximo na última semana.....	18
Gráfico 2 - Classificação da dor no seu mínimo na última semana	19
Gráfico 3 - Classificação da dor em média na última semana	20
Gráfico 4 - Classificação da dor no momento da colheita	21

Introdução

Dor

A Associação Internacional para o Estudo da Dor define dor como uma sensação e experiência emocional desagradável associada a uma lesão tecidual concreta ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão.¹

A incapacidade de a comunicar verbalmente não anula a possibilidade de que um indivíduo experiencie dor e de que necessite de um tratamento adequado da mesma.¹ A dor é sempre subjetiva.¹ Na maioria dos casos, os estímulos que causam dor estão associados a danos dos tecidos e, por isso, associamo-la a dano real ou potencial do tecido.¹

Os nociceptores são as estruturas do sistema nervoso periférico responsáveis pela deteção dos estímulos nociceptivos.² Sempre que há uma lesão tecidual provocada por um estímulo nociceptivo (térmico, mecânico ou químico), são libertadas moléculas inflamatórias pronociceptivas que podem ativar os nociceptores, os responsáveis pela dor nociceptiva.²

A dor que resulta de uma disfunção ou lesão do sistema somatossensorial é designada por dor neuropática.¹

Em muitos casos, a dor neuropática e a dor nociceptiva coexistem.³ A dor mista é o resultado da sobreposição de diferentes tipos de dor conhecidos, ocorrendo, simultaneamente, na mesma área do corpo.³ Qualquer um dos mecanismos pode ser clinicamente mais predominante num determinado tempo de evolução.³

Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crónica que ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o corpo não é capaz de usar eficazmente a insulina que é produzida.⁴ Frequentemente, deve-se à combinação destes dois fatores.⁵ A DM é subdividida em diversos tipos, sendo que os tipos 1 e 2 são considerados os mais prevalentes.⁶

A DM é um problema crescente de saúde pública.⁴ Segundo a Federação Internacional de Diabetes, cerca de 425 milhões de adultos entre os 20 e 79 anos tinham DM em 2017, o que corresponde a 8,8% da população mundial.⁷

Segundo o Observatório Nacional da Diabetes, em 2015 a prevalência estimada da DM na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,7 milhões de indivíduos) foi de 13,3%, isto significa que mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tinha DM.⁵

A DM é uma doença multissistémica e associa-se frequentemente a complicações.⁷ Estas

podem ser agudas ou crônicas.⁷ As complicações crônicas são microvasculares (nefropatia, neuropatia e retinopatia) e macrovasculares (doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença arterial obstrutiva periférica).⁷

Pé diabético

A patologia do pé diabético é determinada pelos efeitos da neuropatia, da isquemia e da infecção.⁸ O pé diabético ocorre entre 5 a 20% dos diabéticos.⁹ Este ocorre tanto em diabéticos do tipo 1 como em diabéticos do tipo 2, sendo mais prevalente em homens e doentes com idade superior a 60 anos.¹⁰

O pé diabético pode ser classificado em 3 tipos: neuropático, neuroisquémico e isquémico puro.⁹ A ulceração do pé é o resultado mais importante destas complicações e tem-se demonstrado uma mudança de padrão da sua apresentação, com um aumento ligeiro da incidência de úlceras neuroisquémicas (52,3%) e isquémicas (11,7%) e uma redução das úlceras neuropáticas (36%).¹⁰

O pé neuropático é causado por uma polineuropatia distal e simétrica (PNDS).¹¹ Esta pode atingir 50% dos diabéticos, dependendo da idade e da duração da DM.¹² Ocorre em pelo menos 20% da população com DM tipo 1 com duração de doença superior a 20 anos.¹¹ Até 15% dos diabéticos do tipo 2 podem apresentar-se com PNDS estabelecida¹¹, presumivelmente devido a um período prolongado de doença não diagnosticada.¹³ A PNDS tem maior prevalência na DM tipo 2.⁸

Os mecanismos que causam a PNDS na DM ainda não são bem conhecidos.¹⁴ Acredita-se que a isquemia da circulação microvascular endoneural induzida pelo desequilíbrio metabólico seja o mecanismo subjacente para a deterioração nervosa.¹⁵

A idade avançada, a alta carga de hiperglicemia (ou seja, a duração da DM e os níveis de hemoglobina glicada), e a presença de fatores de risco cardiovascular (dislipidemia, obesidade, tabagismo e hipertensão arterial) aumentam o risco de PNDS.¹⁴

A PNDS (sensitiva, motora e autonómica) resulta da degenerescência dos axónios que tem início na parte terminal e é tão mais fácil quanto mais longos estes forem.⁸ Esta é bilateral e predominante nos pés porque o máximo de tamanho dos axónios ocorre em ambos os membros inferiores.⁸ O dano é simétrico, tem uma progressão proximal, e apresenta uma distribuição conhecida como "meia-luva"¹¹, de evolução lenta.¹⁶ Esta é irreversível¹³ e afeta principalmente a componente sensitiva.¹¹

Os sintomas variam de acordo com o tipo de fibras envolvidas.¹⁷ Todas as fibras nervosas, quer as fibras somáticas quer as do sistema nervoso autónomo (SNA), são atingidas, só que em tempos diferentes.⁸ O atingimento também aparenta ser de um início tão mais fácil quanto menor a quantidade de mielina que reveste os axónios.⁸ As fibras do SNA são amielínicas e as pequenas

fibras do sistema nervoso simpático (SNS) degeneram primeiro, resultando em abertura de “shunts” arteriovenosos, e, conseqüentemente, em hiperperfusão.⁸ Outro efeito da insuficiência do SNS é a calcificação da camada muscular ou média das artérias do pé, a denominada mediocalcinose ou Esclerose de Monckeberg (EM).⁸ Este fenômeno é típico do pé, mais frequente junto ao tornozelo do que nos dedos, e não diminui o diâmetro vascular interno, não comprometendo o débito nem a oxigenação tecidual em repouso ou em exercício.⁸

A lesão dos axônios e das bainhas de mielina dos nervos periféricos somáticos acarreta vários fenômenos de atingimento sensitivo e motor.⁸ Este atingimento pode causar sensação de formigamento sem dor, perda de sensibilidade protetora e um pé dormente insensível¹¹, por vezes com sinais objetivos de anestesia completa do pé⁸, que, finalmente, pode levar a úlceras no pé diabético.¹¹ Ao exame físico, geralmente, há uma perda sensitiva simétrica de todas as modalidades.¹⁰

Existem vários testes clínicos eficazes e simples para avaliar a presença de PNDS na prática clínica.¹¹ O teste de monofilamento de 10g, de forma isolada, é útil para detectar a presença de neuropatia¹¹, avaliando a perda de sensibilidade protetora.¹⁷

A PNDS da DM pode surgir como uma neuropatia dolorosa quando existe atingimento da componente sensitiva do sistema nervoso.¹⁰ Esta é definida como “dor como consequência direta de anormalidades no sistema somatossensorial periférico em pessoas com DM”.¹⁴

A PNDS dolorosa é a neuropatia dolorosa mais frequente em diabéticos.¹⁸ Esta pode afetar até 30% dos doentes com PNDS¹² e até 11% dos diabéticos desenvolvem dor crônica.¹³

A fisiopatologia pela qual a PNDS dolorosa ocorre nos diabéticos não é bem compreendida.¹⁹ Acredita-se que a ativação anormal dos nervos periféricos danificados ou em regeneração possa estar envolvida.¹⁹

Os fatores de risco reconhecidos para PNDS dolorosa são: a idade avançada, a duração da DM, o sexo feminino e a obesidade.¹⁴

A PNDS aguda é rara¹⁰ e tende a ocorrer durante ou após um período de instabilidade metabólica.¹³ Esta é caracterizada por sintomas dolorosos intensos na ausência de sinais¹⁰ e é geralmente autolimitada.¹³

Os sintomas dolorosos da PNDS são simétricos e distais²⁰, variando desde um desconforto leve a sintomas intensos e angustiantes¹³, com frequente exacerbação noturna.²⁰ Os sintomas são tipicamente descritos como sensação de picadas²⁰, de pressão¹², de frio doloroso¹⁴, de queimadura⁸, de choques elétricos²⁰ ou facadas¹² e dor tipo cãibra.⁸ Estes poderão apresentar-se com parestesias, hiperalgesia e alodínia (por exemplo, o contacto com meias, sapatos ou roupa da cama).¹¹ A dor começa pelos dedos dos pés e progride proximalmente.²¹ Os sintomas têm um início

gradual, podem permanecer entre 6 a 18 meses e são frequentemente mal tolerados.⁸

A dor pode ser intensa¹⁷, sendo que mais de 50% dos doentes com PNDS dolorosa classificam a sua dor como “grave”.¹⁴ Esta pode levar a interferência nas atividades da vida diária¹¹, limitação da mobilidade¹⁷, comprometimento psicossocial¹¹, depressão¹⁷ e redução da qualidade de vida.^{11,17} Três quartos dos doentes com PNDS dolorosa referem que esta interfere com o sono.¹⁴ Geralmente, os doentes consideram difícil descrever os sintomas por serem diferentes da dor que já experimentaram¹⁰ e, muitas vezes, não a reportam por não saberem que está relacionada com a DM.²² Muitos acham que a dor nos seus pés faz parte de um processo de envelhecimento normal.¹⁴ Por isso, uma grande parte dos doentes permanece não diagnosticada.²²

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e a DM estão altamente relacionadas.²³ A prevalência real da DAOP em doentes com DM é difícil de determinar, dado que a maioria dos doentes são assintomáticos.²⁴ A DM é um dos maiores fatores de risco para a DAOP²⁴, aumentando-o cerca de 3 a 4 vezes.²⁵

Na DM, a DAOP é mais comum com o aumento da idade, com a existência de PNDS diabética e com a duração da DM.²⁴ Além de mais frequente, a aterosclerose é mais grave nos diabéticos em comparação com a população normal, independentemente do tipo de DM.⁸ A DAOP na DM é tão frequente na mulher como no homem, sempre bilateral e de progressão distal, com maior atingimento das artérias distais.⁸

A DAOP é uma manifestação clínica grave e comum de aterosclerose.²⁶ A DAOP induzida pela DM afeta tanto os pequenos como os grandes vasos das extremidades.²¹ Os grandes vasos que distribuem o sangue arterial para o pé são as artérias tibial posterior, tibial anterior e peroneal.²¹ Com a evolução da DM, uma ou todas as artérias podem estar comprometidas.²¹

Apesar de a DAOP ser muito comum entre os diabéticos, apenas um terço deles são sintomáticos.²³

O sintoma mais comum da DAOP é a claudicação intermitente, definida como dor ou câibras nos gémeos, coxas ou nádegas que surge com o exercício e é aliviada pelo repouso. As suas apresentações mais extremas incluem dor em repouso, úlcera ou gangrena.²⁴

A dor resultante da isquemia pode ocorrer à noite durante o sono, à semelhança da dor neuropática.²⁵ Esta desperta o doente ou ocorre quando o doente se encontra em decúbito, melhorando quando coloca a perna ou o pé pendente na cama por facilitar o fluxo sanguíneo arterial.²⁵ Esta dor pode obrigar a que o doente se levante para obter algum alívio ou que durma sentado com as pernas pendentes.²⁵

Na presença de DAOP e PNDS, a percepção da dor pode ser alterada pela presença desta última.²⁵ Por sua vez, a redução do fornecimento sanguíneo reproduz e exacerba as alterações

causadas pela PNDS.²¹

As alterações vasculares periféricas que se observam na DM têm efeito máximo no pé: a abertura dos “shunts” arteriovenosos, a EM e a aterosclerose.⁸ Esta última é independente da neuropatia, localiza-se fora do pé e origina isquemia por oclusão, sendo assim a causa isolada do pé isquémico.⁸

O rastreio inicial de DAOP inclui história de diminuição da velocidade de caminhar, fadiga dos músculos do membro inferior, claudicação e avaliação dos pulsos pediosos.¹⁷ No entanto, a exclusão da presença de isquemia clinicamente significativa apenas através da palpação de pulsos pode induzir conclusões precipitadas, dado que os pulsos podem não ser claramente palpáveis.¹⁵ Assim, um teste mais preciso e mais fácil para o diagnóstico é o índice tornozelo-braço (ITB).²³ Segundo a Associação Americana da Diabetes, os critérios diagnósticos para DAOP com base no ITB são interpretados da seguinte forma: normal se entre 0,91–1,30, obstrução se inferior ou igual a 0,90 e não compressível se superior a 1,30.²⁴ Devido à existência de EM na DM, as artérias tornam-se rígidas e não compressíveis, o que faz com que os testes vasculares não invasivos possam ser incorretos ou enganosos.²¹ Um valor de ITB superior a 1,30 sugere a presença de EM, o que torna o diagnóstico de DAOP através do ITB isoladamente menos fiável.²⁴ Alguns doentes que apresentam um menor grau de calcificação das artérias do membro inferior podem ter um ITB dentro da faixa normal (0,91-1,30) e, no entanto, podem apresentar DAOP.²⁷ Através da morfologia dos fluxos, a presença de uma forma de onda de pulso trifásica pode excluir razoavelmente a DAOP.²⁸

Objetivos

O objetivo principal deste estudo é avaliar a prevalência de dor no pé diabético na população de doentes que frequentou a consulta na Unidade de Pé diabético do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) entre 2 de julho de 2018 e 31 de agosto de 2018.

Como objetivos secundários, pretende-se classificar os diferentes tipos de pé diabético (isquémico puro, neuropático ou neuroisquémico), relacioná-los com a presença de dor e caracterizar a dor.

Metodologia

O estudo realizado é institucional e do tipo observacional transversal.

Foram considerados critérios de inclusão para formar a amostra deste estudo:

consentimento informado escrito e disposição e aptidão para participar no estudo. Como critérios de exclusão foram considerados: a incapacidade para responder às questões colocadas e a presença de alguma patologia ou condição que seja capaz de influenciar os resultados do estudo, incluindo outras causas de polineuropatia periférica como neoplasias malignas, causas metabólicas, consumo excessivo de álcool, causas infecciosas (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana), medicação (isoniazida, alcalóides, quimioterapia, tratamento do vírus da imunodeficiência humana) e polineuropatia amiloidótica familiar.

O número de participantes (n), tendo em conta a natureza exploratória do estudo, não pôde ser calculado devidamente, pois não há literatura científica que nos presuma uma prevalência.

Foi efetuada a caracterização sociodemográfica e clínica dos participantes que aceitaram as condições acima descritas, que consiste na idade, sexo, anos de diagnóstico da DM, classificação da DM (tipo 1 ou tipo 2), comorbilidades (incluindo tabagismo), medicação em curso e consumo de álcool.

Posteriormente, foi realizada uma entrevista estruturada baseada em dois questionários: o questionário *Inventário Resumido da Dor (Brief Pain Inventory- BPI)* e o *Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)*. Ambos se encontram validados para a língua e cultura portuguesas. O *BPI* avaliou a existência, intensidade, localização, interferência funcional, estratégias terapêuticas aplicadas e eficácia do tratamento da dor. Através do questionário *DN4*, a dor relatada foi classificada em neuropática ou não neuropática.

Seguidamente, os participantes foram submetidos a um exame físico breve constituído pelo teste de monofilamento 10g e pela medição do ITB. Através destes procedimentos, foi possível classificar os tipos de pé diabético em pé neuropático, neuroisquémico ou isquémico puro. Considerou-se a presença de PNDS quando o resultado do teste de monofilamento 10g era anormal e a existência de DAOP quando o valor de ITB era inferior ou igual a 0,90, traduzindo obstrução, e se havia história prévia de bypass cirúrgico em um ou em ambos os membros inferiores.

O presente estudo foi autorizado pelo Conselho de Administração do CHUP, pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Responsável pelo Acesso à Informação Clínica.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa informático IBM SPSS Statistics® versão 25.

Pela natureza exploratória do estudo, a maior parte da análise estatística será descritiva.

Realizou-se uma análise descritiva da amostra através da análise da média, desvio padrão,

mínimo e máximo, no caso de variáveis quantitativas, e da análise de tabelas de frequência, no caso de variáveis de natureza qualitativa.

Para verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas nos cruzamentos, foi validado o pressuposto da normalidade populacional para a aplicação de testes paramétricos (t-student para comparação de duas amostras independentes e 1-way ANOVA). As variáveis de natureza qualitativa são apresentadas em número e percentagem de indivíduos em cada categoria e comparadas usando o teste exato de Fisher.

Todos os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância de 5% e com um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Foi obtida uma população total de 70 doentes, sendo que 2 doentes foram excluídos por apresentarem critérios de exclusão. A amostra em estudo é constituída por 68 doentes. Houve 1 desistência de participação no estudo.

A média de idades da amostra em estudo é de 65,10 anos, sendo o mínimo de idade 34 e o máximo de idade 87 anos. 70,6% dos doentes eram do sexo masculino, ou seja, 48 doentes. Os restantes 29,4% dos doentes eram do sexo feminino. A média dos anos de diagnóstico da DM foi de 20,75 anos. O intervalo de anos de diagnóstico foi de 2 até 56 anos. Quatro doentes tinham a DM classificada em tipo 1 e os restantes 64 em DM tipo 2, ou seja, 5,9% e 94,1% da amostra, respetivamente. Após a classificação dos tipos de pé, foram obtidos 66,2% de doentes com pé neuropático, 29,4% com pé neuroisquémico e 4,4% com pé isquémico puro. Doze doentes (17,6%) afirmaram ter dor. A caracterização da amostra encontra-se na tabela I.

Foram diferenciados 2 grupos, o grupo *Com Dor* e o grupo *Sem Dor*, de maneira a comparar e verificar se existe alguma diferença estatisticamente significativa entre estes grupos relativamente à idade, sexo, classificação da DM, anos de diagnóstico da DM e o tipo de pé. Os resultados são apresentados na tabela II. Não existem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$) tendo em conta a idade, sexo e classificação da DM. No que toca aos anos de diagnóstico da DM, a sua média no grupo *Com Dor* foi de 26,58 anos e no grupo *Sem Dor* foi de 19,50 anos, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p = 0,046$). Sete dos doentes que afirmaram ter dor têm o seu pé classificado como neuropático, enquanto que os restantes 5 têm o seu pé classificado como neuroisquémico. Nenhum dos doentes que referiu ter dor teve o seu pé classificado como isquémico puro. Relativamente à presença de dor nos diferentes tipos de pé, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,617$) entre os grupos *Com*

Dor e Sem Dor.

Os dedos do pé foram o local de dor mais frequentemente referido (58,3%). Os doentes também referiram dor na planta do pé, dorso do pé, calcanhar e região maleolar interna (tabela III).

Após a realização do *DN4*, apenas 5 dos doentes com dor (41,7%) obtiveram um resultado superior ou igual a 4. Os restantes 7 obtiveram um resultado inferior a 4. Relativamente a estes dois grupos, foram avaliadas a idade, sexo, classificação da DM e anos de diagnóstico da DM. Os resultados estão apresentados na tabela IV. Relativamente à idade, os grupos com *DN4* superior ou igual a 4 e *DN4* inferior a 4 apresentavam uma média de idades de 61,40 e 72,00 anos, respetivamente. Esta diferença veio a revelar-se estatisticamente significativa ($p=0,028$). Não há diferenças estatisticamente significativas entre o resultado do *DN4* e os anos de diagnóstico da DM, sexo ou classificação da DM.

Foi pedido aos doentes que afirmaram ter dor que a classificassem no seu máximo, mínimo e em média na última semana e ainda no momento da colheita. Os resultados estão apresentados nos gráficos 1, 2, 3 e 4.

Seis doentes (50%) referiram realizar algum tratamento ou medicação para alívio da dor. A média da percentagem de alívio com tratamento ou medicação foi de $51,67\% \pm 31,252$ de desvio padrão. O valor mínimo de percentagem de alívio atribuído pelos doentes foi de 10%, enquanto que o valor máximo de percentagem de alívio foi de 90%.

Foi avaliada a interferência da dor em diferentes atividades, sendo considerados apenas os doentes que referiram interferência da dor, ou seja, resposta superior a 0. Foi considerada uma escala de 0 a 10, sendo que 0 não interferiu com a atividade em questão e 10 interferiu completamente. Os resultados estão apresentados na tabela V.

Discussão

Não existem estudos sobre a prevalência de dor no pé diabético e que relacionem a sua presença com os diferentes tipos de pé.

A população em estudo apresentava uma média de idades de 65,10 anos, o que está de acordo com a literatura que afirma que o pé diabético é mais prevalente em doentes com idade superior a 60 anos.¹⁰ A literatura ainda menciona que o pé diabético é mais prevalente em homens¹⁰, sendo que o sexo mais frequente neste estudo foi o masculino ($n=48$). Esta amostra é constituída tanto por doentes com DM do tipo 1 como do tipo 2, no entanto os diabéticos do tipo 2 foram muito mais frequentes. Isto vai de encontro com o número crescente da prevalência de

diabéticos do tipo 2 que se tem verificado em todo o mundo, inclusive em Portugal.⁵ A média dos anos de diagnóstico de DM foi de 20,75 anos. Tanto o risco de PNDS como de DAOP, patologias na base do pé diabético, aumentam com a duração da DM^{14,24}, o que explica que a média dos anos de diagnóstico desta seja elevada.

Relativamente aos tipos de pé, foram obtidos 66,2% de doentes com pé neuropático, 29,4% com pé neuroisquémico e 4,4% com pé isquémico puro. Era esperado que a frequência de indivíduos com pé neuroisquémico fosse a mais elevada¹⁰, contudo, verificou-se que o maior número de pés era do tipo neuropático.

As consultas na Unidade de Pé diabético ocorrem à segunda e à quinta-feira, sendo que à segunda-feira a patologia do pé é fundamentalmente a DAOP, enquanto que à quinta-feira predominam os pés com PNDS. Foi então realizada uma análise descritiva para tomar conhecimento se havia uma maior participação de doentes em algum dos dias da semana e verificou-se que 37 doentes (54,41%) frequentaram a consulta à segunda-feira e 31 (45,59%) doentes à quinta-feira. Tendo em conta esta informação, seria esperado um maior número de doentes com DAOP e, conseqüentemente, uma maior frequência de pés do tipo neuroisquémico, o que não se verificou.

Neste estudo, foram utilizados os intervalos que são aceites pela Associação Americana da Diabetes para interpretar os resultados do ITB. Assim sendo, foi considerada a existência de DAOP quando o resultado deste era inferior ou igual a 0,90. Nos doentes com ITB superior a 1,30 não foi possível excluir a presença de DAOP, pois seria necessário complementar o estudo com outros métodos como, por exemplo, a avaliação da morfologia dos fluxos.²⁸ A literatura refere que existe uma elevada prevalência de doentes com EM e que a incompressibilidade das artérias pode ser verificada em cerca de um terço dos doentes com DM.²⁷ Portanto, alguns doentes cujo pé foi classificado como neuropático podiam ter DAOP, o que aumentaria a frequência do tipo de pé neuroisquémico. Em 16 doentes que frequentaram a consulta à segunda-feira não foi possível excluir a presença de DAOP por apresentarem um ITB superior a 1,30 ou artérias incompressíveis. Além disso, 6 dos doentes que frequentaram a consulta neste dia da semana obtiveram um ITB normal. Estes resultados podem ser falsamente normais pelo facto de estes doentes poderem apresentar um menor grau de calcificação das artérias.²⁷ Para além disso, os testes de diagnóstico da DAOP, como a medição do ITB, podem ser limitados pelo facto de se tratar de uma população com patologia do pé, como, por exemplo, ulceração, à qual pode estar associada infeção e edema.²⁷

Para avaliação da existência de neuropatia foi utilizado o teste de monofilamento de 10g, de forma isolada. Para este foi importante a compreensão e colaboração dos doentes, o que em alguns casos foi difícil e mais demorado por se tratar de uma população com idade mais avançada.

Doze doentes afirmaram ter dor no pé, ou seja, 17,6%. A investigação sobre este tema é escassa e não existe literatura referente à prevalência de dor no pé diabético, pois a maior parte dos estudos existentes sobre a dor e a DM tende a centrar-se na presença e caracterização da dor neuropática na PNDS. É importante referir que a maior parte dos doentes neste estudo apresentava PNDS e que, conseqüentemente, podiam ter um pé insensível, não doloroso, pelo atingimento da componente sensitiva.

Após separação da amostra em grupo *Com Dor* e grupo *Sem Dor*, foi realizada uma análise estatística de maneira a encontrar diferenças entre estes grupos que pudessem estar associadas à existência de dor. Quanto à idade, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos *Com Dor* e *Sem Dor*, apesar de o grupo *Com Dor* apresentar uma média de idades superior. É reconhecido que o sexo feminino é o mais associado a condições de dor crónica²⁹, no entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Este resultado pode ser devido à maior frequência de doentes do sexo masculino comparativamente ao sexo feminino.

Neste estudo, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos *Com Dor* e *Sem Dor* quanto aos anos de diagnóstico da DM. O grupo *Com Dor* apresentava uma média de anos de diagnóstico da DM de 26,58 anos, enquanto que o grupo *Sem Dor* apresentava uma média de 19,50 anos. Isto significa que ao aumento da duração da DM está associada uma maior probabilidade de os doentes terem dor no pé. Este resultado pode ser explicado pelo maior período de instabilidade metabólica que os doentes sofreram ao longo dos anos devido à doença, o que a literatura refere como sendo um dos fatores de risco para a PNDS dolorosa.¹⁴ Além disso, o risco de DAOP aumenta com a duração da DM²⁴, que pode ser sintomática em um terço dos doentes.²³

Apenas 4 doentes tinham a sua DM classificada como tipo 1, daí que não era esperado encontrar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos *Com Dor* e *Sem Dor*, o que foi verificado ($p=0,141$).

Relativamente aos tipos de pé, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos *Com Dor* e *Sem Dor*. Nenhum dos doentes com pé isquémico puro afirmou ter dor, o que pode ser explicado por serem apenas 3 doentes com este tipo de pé. Além disso, apenas um terço dos doentes diabéticos com DAOP são sintomáticos.²³ Anteriormente, já foi mencionado o impacto da neuropatia no pé ao nível da sensibilidade dolorosa. Contudo, é de realçar que a presença de neuropatia pode interferir na funcionalidade dos membros inferiores condicionando a velocidade da marcha, e, portanto, não ocorre claudicação intermitente ou outros sintomas de isquemia.²⁶ Além do supramencionado, a PNDS pode alterar a perceção da dor

resultante da isquemia.²⁵

Os locais de dor mais frequentemente referidos pelos doentes foram os dedos dos pés. Este resultado é apoiado pela literatura que defende que a dor resultante da PNDS geralmente começa pelos dedos dos pés, tendo uma progressão proximal²¹. De igual modo, a dor resultante da isquemia é localizada na parte mais distal do pé.²⁵ Todavia, houve doentes que referiram dor noutras localizações do pé, o que pode ser explicado pela progressão proximal que a dor apresenta na PNDS dolorosa, pela isquemia que pode ocorrer nas extremidades de alguns doentes que já tinham realizado amputação distal e também devido à presença de ulceração e infeção em outros locais do pé que não os dedos.

Para avaliação da dor, foi utilizado o *DN4*. O *DN4* com uma pontuação de pelo menos 4 pontos tem alta sensibilidade (80%) e especificidade (92%) para diagnóstico de PNDS dolorosa.³⁰ Neste estudo foram obtidos 5 doentes (41,7%) com PNDS dolorosa. Os restantes 7 indivíduos tinham um *DN4* inferior a 4, sendo então considerada dor nocicetiva nestes casos. Este é um achado interessante dado que nenhum dos tipos de pé era isquémico puro, ou seja, todos os pés apresentavam perda de sensibilidade protetora e, portanto, neuropatia. Daí que era esperada uma maior prevalência de dor neuropática. Não obstante, é de referir que os doentes entrevistados eram seguidos numa unidade de cuidados do pé diabético com ulceração ou infeção, o que pode ter condicionado este resultado.

Não existem estudos que comparem a dor neuropática e dor nocicetiva no pé diabético. Foi realizada uma análise estatística, entre os grupos com *DN4* superior ou igual a 4 e *DN4* inferior a 4. Relativamente à idade, os grupos com *DN4* superior ou igual a 4 e *DN4* inferior a 4 apresentavam uma média de idades de 61,40 e 72,00 anos, respetivamente. Esta diferença revelou ser estatisticamente significativa ($p=0,028$). Ou seja, os indivíduos com dor neuropática são mais jovens relativamente aos indivíduos com dor nocicetiva. Isto vai de encontro ao resultado obtido na média de anos de diagnóstico da DM. Apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em estudo, a média de anos de diagnóstico da DM no grupo com dor neuropática era menor (19,60 anos). A média de anos de diagnóstico da DM no grupo com dor nocicetiva era de 31,57 anos. Este achado pode ser devido a um pior controlo glicémico por parte dos doentes deste grupo, dado que há um estudo que constata que os doentes com PNDS dolorosa mais grave são mais jovens bem como têm um mau controlo glicémico.³¹ Existe alguma controvérsia quanto à gravidade da neuropatia e a presença de dor neuropática. No entanto, há estudos que sugerem que uma gravidade crescente da PNDS pode aumentar o risco de sintomas neuropáticos dolorosos, mas que ambos não são mutuamente exclusivos.²⁹ No que diz respeito ao sexo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com dor neuropática

e dor nociceptiva, o que pode ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra. Porém, alguns estudos apontam que as mulheres apresentam um maior risco de dor neuropática.¹⁸

No que toca a classificação da dor no seu máximo, mínimo e em média na última semana e ainda no momento da colheita, foi calculada a frequência das intensidades da dor e não uma média desta. A dor é uma experiência subjetiva e, portanto, a dor que um indivíduo sente não pode ser comparada à dor de outrem. Metade dos doentes referiu que a dor em estudo foi a pior que já sentiram, classificando-a com 10 na escala de 0 a 10. Este achado levanta a importância de que a dor no pé diabético pode ser muito intensa e significativa para os doentes.

Apenas metade dos doentes referiram realizar medicação ou algum tratamento para a dor, com uma média da percentagem de alívio de metade da intensidade da dor, aproximadamente. O mínimo da percentagem de alívio obtida com o tratamento foi de 10%, o que merece atenção. Isto pode ser explicado pelo facto de a PNDS dolorosa ser uma patologia de difícil tratamento, até porque a sua patogénese não está bem estabelecida, com uma baixa taxa de sucesso da analgesia.²⁹

Na avaliação da interferência da dor em diferentes atividades, é de realçar que todos os indivíduos referiram que a dor tinha impacto na “Atividade Geral”. A atividade que apresentou uma maior média de impacto foi a “Relação Com Outras Pessoas”, porém apenas duas pessoas mencionaram ter impacto nesta o que condicionou este resultado. Segundo os doentes, as atividades que em média sofreram maior impacto foram: “Andar a Pé” e “Sono”. Dado tratar-se de um problema do pé, foi esperado que “Andar a Pé” fosse uma das atividades que sofresse maior impacto. Quanto ao “Sono”, tanto a PNDS¹⁴ e a DAOP²⁵, de maneiras diferentes, apresentam impacto no sono, portanto isto ressalva o mencionado pela literatura.

Como anteriormente aludido, todos os doentes seguidos na Unidade de Pé diabético no CHUP apresentavam patologia do pé, como infeção, úlceras, entre outros. Além disto, trata-se de um centro de referência a nível nacional de cuidados do Pé diabético, o que significa que o atingimento da DM no pé deste grupo de doentes já se encontra avançado e, por essa razão, tal pode projetar-se nos resultados. Por isso, seria importante alargar este tipo de estudo para abranger uma maior população de diabéticos e não apenas os que se encontram em fase de tratamentos por complicações como as anteriormente referidas.

Por limitação do tempo, não foi possível recolher uma amostra maior porque os questionários e exame físico eram demorados e dependiam dos doentes. A única desistência que houve neste estudo foi devida à duração destes.

Por fim, este estudo pode ter sido submetido a um viés de suspeição da exposição, uma vez que antes da entrevista clínica foi entregue aos doentes um documento informativo do estudo, explicando os objetivos. Devido a este conhecimento prévio da etiologia da doença em estudo,

pode ter ocorrido uma informação potencialmente tendenciosa e supervalorizada.

Conclusão

A DM é um problema de saúde pública⁷ com repercussão multissistémica.⁴ O seu atingimento no pé tanto pode ser devido à PNDS, DAOP ou infeção.⁸ O pé diabético pode estar associado à presença de dor, e esta pode interferir em algumas atividades e diminuir a qualidade de vida dos doentes.^{11,17,25} Todavia, não existem estudos que avaliem a presença de dor no pé diabético.

A prevalência de dor no pé diabético na população de doentes que frequentaram a consulta na Unidade de Pé diabético do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) entre 2 de julho de 2018 e 31 de agosto de 2018 foi de 17,6% (n=12).

Nesta população, 66,2% dos doentes apresentavam pé neuropático, 29,4% pé neuroisquémico e 4,4% pé isquémico puro. Dentro do grupo de doentes *Com Dor*, 7 tiveram o seu pé classificado como neuropático e 5 como neuroisquémico. Nenhum dos doentes com pé isquémico puro afirmou ter dor. Neste estudo, a presença de dor revelou ser independente do tipo de pé.

Ao aumento da duração da DM está associada uma maior probabilidade de os doentes terem dor no pé.

Dentro do grupo que afirmou ter dor, apenas 5 doentes apresentavam dor neuropática. Foi esperado um maior número de doentes com dor neuropática por se tratar de uma amostra cujos pés apresentavam, maioritariamente, PNDS. Os indivíduos com dor neuropática são mais jovens comparativamente aos doentes com dor nocicetiva.

Metade dos doentes referiram que a sua dor no pé era a pior que alguma vez tinham sentido. As atividades em que a presença de dor teve maior impacto são: “Sono” e “Andar a Pé”. Todos os doentes *Com Dor* referiram que esta é um fator de impacto na “Atividade Geral”.

Por fim, este estudo foi realizado numa população que apresenta um pé diabético com patologia avançada, por se ter realizado num centro de referência a nível nacional, o que pode ter condicionado os resultados. Propõe-se alargar este tipo de estudo para uma população com DM que não apenas a que se encontra em fase de tratamentos por complicações.

Apêndice

Tabela I - Caracterização da amostra

Idade (anos)		
Média ± DP	65,10 ± 10,944	
Mínimo	34	
Máximo	87	
Sexo, n (%)	Feminino	20 (29,4)
	Masculino	48 (70,6)
Classificação da DM, n (%)	Tipo 1	4 (5,9)
	Tipo 2	64 (94,1)
Anos de Diagnóstico da DM		
Média ± DP	20,75 ± 11,220	
Mínimo	2	
Máximo	56	
Tipo de pé, n (%)	Neuropático	45 (66,2)
	Neuroisquémico	20 (29,4)
	Isquémico Puro	3 (4,4)
Dor, n (%)	Sim	12 (17,6)
	Não	56 (82,4)

Tabela II – Comparação entre os grupos *Com Dor* e *Sem Dor*

		<i>Com Dor</i>	<i>Sem Dor</i>	p
Idade (anos)	Média ± DP	67,58 ± 8,660	64,57 ± 11,370	0,391
	Mínimo	51	34	
	Máximo	80	87	
Sexo, n (%)	Feminino	5 (41,7)	15 (26,8)	0,316
	Masculino	7(58,3)	41 (73,2)	
Classificação da DM, n (%)	Tipo 1	2 (16,7)	2 (3,6)	0,141
	Tipo 2	10 (83,3)	54 (96,4)	
Anos de Diagnóstico da DM	Média ± DP	26,58 ± 15,042	19,50 ± 9,954	0,046
	Mínimo	6	2	
	Máximo	56	50	
Tipo de Pé, n (%)	Neuropático	7 (58,3)	38 (67,9)	0,617
	Neuroisquémico	5 (41,7)	15 (26,8)	
	Isquémico puro	0 (0,0)	3 (5,4)	
Total		12 (100)	56 (100)	

Tabela III - Locais de Dor no Pé

		Frequência, n	Porcentagem, %
Local de dor	Dedos do pé	7	58,3
	Planta do pé	2	16,7
	Dorso do pé	1	8,3
	Calcanhar	1	8,3
	Região maleolar interna	1	8,3

Tabela IV – Comparação entre os grupos $DN4 \geq 4$ e $DN4 < 4$

	$DN4 \geq 4$	$DN4 < 4$	p
Idade (anos) Média \pm DP	61,40 \pm 9,127	72,00 \pm 5,228	0,028
Sexo, n (%)	Feminino	1 (20)	0,293
	Masculino	4 (80)	
Classificação da DM, n (%)	Tipo 1	1 (14,3)	1,000
	Tipo 2	6 (85,7)	
Anos de Diagnóstico da DM Média \pm DP	19,60 \pm 11,014	31,57 \pm 16,257	0,186
Total, n (%)	5 (100)	7 (100)	

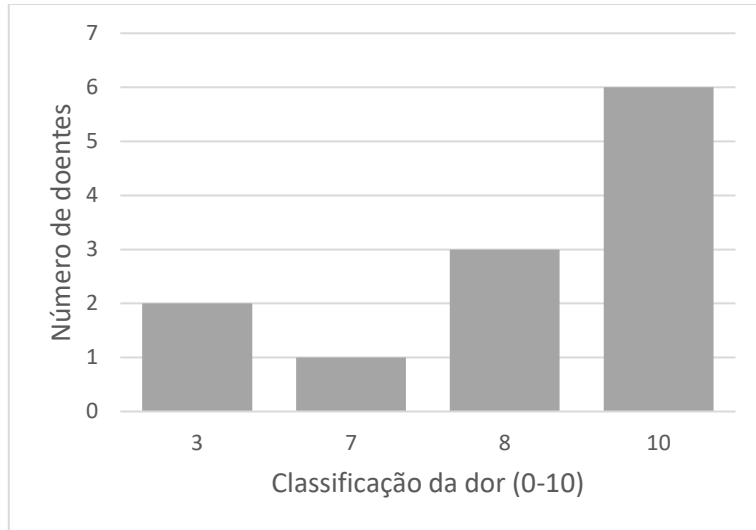


Gráfico 1 - Classificação da dor no seu máximo na última semana

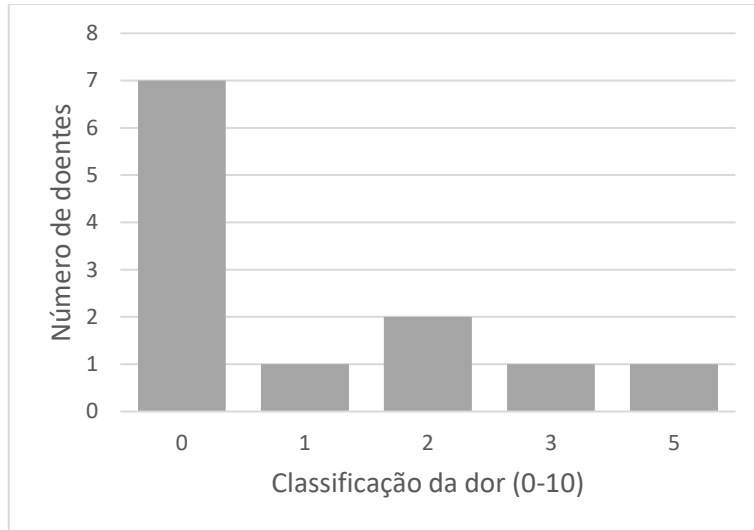


Gráfico 2 - Classificação da dor no seu mínimo na última semana

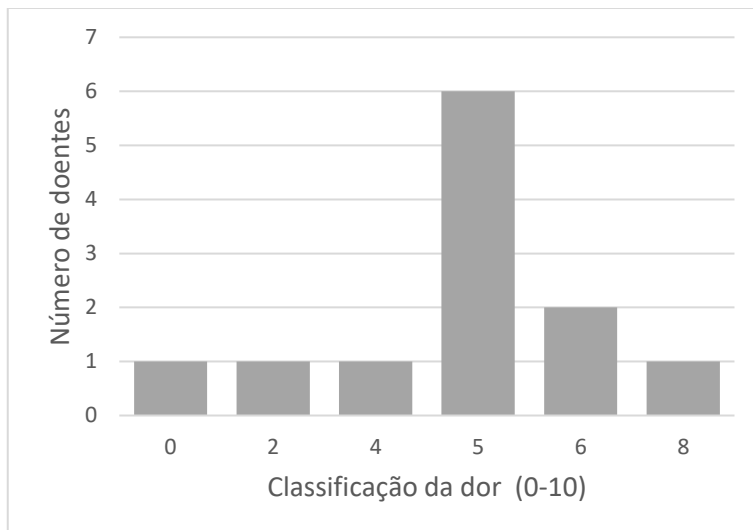


Gráfico 3 - Classificação da dor em média na última semana

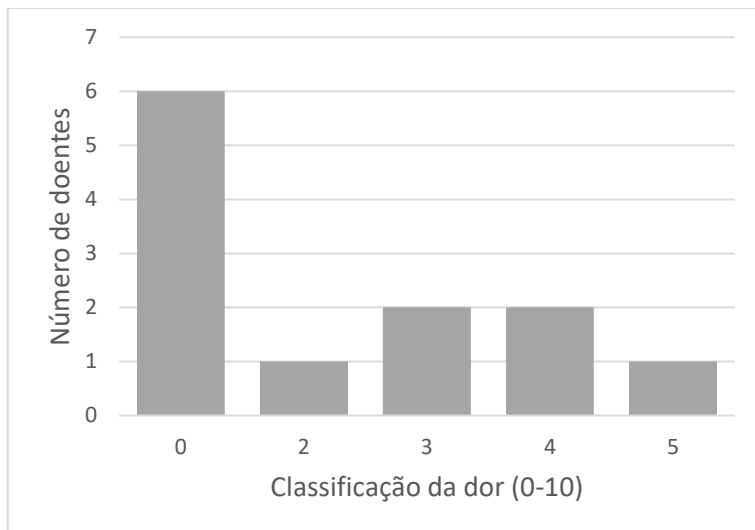


Gráfico 4 - Classificação da dor no momento da colheita

Tabela V - Interferência da Dor

	Indivíduos que afirmaram algum impacto na atividade em estudo		Média ± DP	Mínimo	Máximo
	n	%			
Atividade Geral	12	100	6,33 ± 2,270	3	10
Disposição	8	66,67	5,00 ± 2,619	2	10
Andar a pé	9	75	7,67 ± 2,000	5	10
Trabalho normal	8	66,67	6,25 ± 2,816	2	10
Relação com outras pessoas	2	16,67	8,50 ± 0,707	8	9
Sono	8	66,67	7,63 ± 1,302	6	10
Prazer de viver	4	33,33	4,00 ± 2,828	2	8

Bibliografia

1. IASP Taxonomy. Washington, D.C; Disponível em <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Consultado pela última vez a 2019/03/11.
2. Marchand, S. *The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain*. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008. 34(2), 285–309.
3. Freynhagen, R., Arevalo Parada, H., Calderon-Ospina, C. A., et al. *Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review*. *Curr Med Res Opin*. 2018. 1–16.
4. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Geneva: World Health Organization; 2016.
5. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. *Diabetes: Factos e Números- O Ano de 2015- Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2016.
6. Ortega-Avila, A., Cervera-Garvi, P., Ramos-Petersen, et al. *Patient-Reported Outcome Measures for Patients with Diabetes Mellitus Associated with Foot and Ankle Pathologies: A Systematic Review*. *J Clin Med*. 2019. 8(2), 146.
7. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas. 7th edition*. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
8. Duarte, N., Gonçalves, A. *Pé diabético*. *J Vas Bras*. 2011. 7(2).
9. Tomas, M., Baranowski, K., Zydlewski, P., et al. *Role of plasma growth factor in the healing of chronic ulcers of the lower legs and foot due to ischemia in diabetic patients*. *Adv Dermatol Allergol*. 2017. XXXIV (6): 601-606
10. Rathur, H. M., Boulton, A. J. M. *The diabetic foot*. *Clin Dermatol*. 2007. 25:109-120.
11. Ang, L., Cowdin, N., Mizokami-Stout, K., et al. *Update on the Management of Diabetic Neuropathy*. *Diabetes Spectr*. 2018. 31(3):224–233.
12. Alam, U., Riley, D. R., Jugdey, R. S., et al. *Diabetic Neuropathy and Gait: A Review*. *Diabetes Ther*. 2017. 8:1253–1264
13. Gilbey, S. G. *Neuropathy and foot problems in diabetes*. *Clin Med (Lond)*. 2004. 4(4):318-323.
14. Sloan, G., Shillo, P., Selvarajah, D., et al. *A new look at painful diabetic neuropathy*. *Diabetes Res and Clin Pract*. 2018.
15. Bowering, C. K. *Diabetic foot ulcers*. *Can Fam Physician*. 2001. 47:1007-1016.
16. Barrell, K., Smith, A. G. *Peripheral Neuropathy*. *Med Clin North Am*. 2018.
17. American Diabetes Association. *11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019. 42(1)124–138

18. Raputova, J., Srotova, I., Vlckova, E., et al. *Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study*. PAIN. 2017. 158:2340-2353
19. Ahmed, S., Noushad, S. *Pathophysiology & management of ischemic and neuropathic pain*. International Journal of Endorsing Health Science Research. 2014. 2(1).
20. Chevtchouk, L., Silva, M. H. S., Nascimento, O. J. M. *Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients*. Arq NeuroPsiquiater. 2017. 75(8):533–538.
21. Ahmad, J. *The diabetic foot*. Diabetes Metab Syndr. 2016. 10(1):48–60.
22. Azmi, S., Petropoulos, I.N., Ferdousi, M., et al. *An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy*. F1000Research. 2019. 8:186
23. Abouhamda, A., Alturkstani, M., Jan, Y. *Lower sensitivity of ankle-brachial index measurements among people suffering with diabetes-associated vascular disorders: A systematic review*. SAGE Open Medicine. 2019. 7.
24. American Diabetes Association. *Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes*. BMJ Open Diabetes Res Care. 2003. 26(12):3333–3341
25. Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., et al. *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. J Vasc Surg. 2007. 33(1), S1–S75.
26. Mohammedi, K., Woodward, M., Hirakawa, Y., et al. *Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes*. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016. 39(10):1796–1803.
27. Brownrigg, J. R. W., Schaper, N. C., & Hinchliffe, R. J. *Diagnosis and assessment of peripheral arterial disease in the diabetic foot*. Diab Med. 2015. 32(6):738–747.
28. Peter-Riesch, B. *The Diabetic Foot: The Never-Ending Challenge*. Endocr Dev. 2016. 31:108–134.
29. Shillo, P., Sloan, G., Greig, M., et al. *Painful and Painless Diabetic Neuropathies: What Is the Difference?*. Curr Diab Rep. 2019. 19(6).
30. Spallone, V., Morganti, R., D’Amato, C., et al. *Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy*. Diabet Med. 2012. 29(5):578–585.
31. Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Shillo, P. R., et al. *The Pain in Neuropathy Study (PiNS)*. PAIN. 2016. 157(5):1132–1145.