

**DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA OBSTRUTIVA DE MEMBROS INFERIORES
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Planejamento e Elaboração - Gestões 2012/2015

Elaboração final: novembro de 2015

Participantes:

Responsável pelo Projeto Diretrizes da SBACV: Calógero Presti

Coordenação geral: Fausto Miranda Jr.

Coordenador: Ivan Benaduce Casella

Vice- Coordenador Nelson De Luccia.

Grupo de estudo:

Marcos Rogerio Covre

Calógero Presti

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as recomendações para diagnóstico e tratamento da doença arterial periférica obstrutiva de membros inferiores.

1. Introdução

A Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) ocorre predominantemente decorrente de fenômenos ateroscleróticos sistêmicos, que provocam obstruções arteriais e está associada a alto risco de morbimortalidade cardiovascular.

A claudicação intermitente é o mais frequente dos sintomas da DAOP e resulta da redução do aporte de fluxo sanguíneo para os membros inferiores durante o exercício. A claudicação é caracterizada por dor ou desconforto durante a caminhada e que desaparece após repouso.

2. Fatores de risco

Os fatores de risco mais frequentemente avaliados nas publicações foram hipertensão, diabetes, tabagismo, histórico de doença cardiovascular e idade¹⁻⁷(A).

- Há estreita ligação de maior prevalência de DAOP com o aumento da idade (A).
- Há substancial evidência da associação entre tabagismo ativo e DAOP, sendo o risco ainda maior do que o relatado para doenças coronárias (A).
- Hipertensão: Metanálise publicada em 2013 apresentou diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia como significantes fatores de risco para DAOP, com OR entre 1,0 e 2,0 (A).
- Dislipidemia: há estudos bem conduzidos que mostraram que em pacientes com DAOP, o tratamento com estatinas e consequentemente a redução ou controle do colesterol, foi relacionado com redução da mortalidade, podendo ainda modificar a evolução clínica da doença. (A)

3. Classificação da doença arterial obstrutiva periférica

De acordo com os sinais e sintomas, os portadores de DAOP podem ser classificados em diversos estágios ou categorias. Dentre as classificações existentes, duas são as mais utilizadas. A classificação de Fontaine⁸ que separa os pacientes em quatro estágios e a classificação de Rutherford⁹, que aloca os pacientes em sete categorias, incluindo os assintomáticos (quadro 1).

CLASSIFICAÇÃO DE FONTAINE	CLASSIFICAÇÃO DE RUTHERFORD
Estágio I Assintomático	Categoria 0 Assintomático
Estágio II a) Claudicação intermitente limitante	Categoria 1 Claudicação leve
	Categoria 2 Claudicação moderada
Estágio II b) Claudicação intermitente incapacitante	Categoria 3 Claudicação severa
Estágio III Dor isquêmica em repouso	Categoria 4 Dor em repouso
Estágio IV Lesões tróficas	Categoria 5 Lesão trófica pequena
	Categoria 6 Necrose extensa

Classificação anatômica das lesões arteriais

A magnitude da doença arterial pode ser classificada pela extensão e complexidade das lesões nos diferentes segmentos anatômicos. A classificação criada pelo *TransAtlantic Intersociety Consensus*¹⁰⁻¹¹ é a mais utilizada como referência para publicações científicas e também como referencial para decisões terapêuticas (quadros 2 e 3). A gravidade da doença é estimada considerando os critérios de extensão da lesão, segmento arterial afetado, presença de oclusão arterial completa, lesões calcificadas.

Classificação TASC II - Segmento aortoilíaco	
A	<ul style="list-style-type: none">- estenose unilateral ou bilateral da artéria ilíaca comum (AIC)- estenose unilateral ou bilateral \leq 3 cm da artéria ilíaca externa (AIE)
B	<ul style="list-style-type: none">- estenose \leq 3 cm da aorta infra-renal- oclusão unilateral da AIC- estenose da AIE, única ou múltipla, entre 3 – 10 cm envolvendo AIE que não se estende para artéria femoral comum (AFC)- oclusão unilateral da AIE, não envolvendo a origem da artéria ilíaca interna ou AFC
C	<ul style="list-style-type: none">- oclusão bilateral da AIC- estenose bilateral da AIE entre 3-10 cm, sem extensão para AFC.- estenose unilateral da AIE envolvendo a AFC- oclusão unilateral da AIE que envolve a origem da art. ilíaca interna e/ou AFC- oclusão intensamente calcificada da AIE unilateral com ou sem envolvimento das origens da ilíaca interna e/ou artéria femoral comum
D	<ul style="list-style-type: none">- oclusão da aorta infra-renal.- estenoses difusas, múltiplas, em AIC, AIE e AFC.- oclusão unilateral da AIC e AIE.- oclusão bilateral da AIE.- doença difusa envolvendo aorta e ambas artérias ilíacas- estenose arterial ilíaca em paciente com AAA não passível de tratamento com endoprótese ou outra lesão que necessite correção aberta aórtica ou ilíaca

Classificação TASC II - Segmento femoropoplíteo	
A	- estenose única < 10 cm em extensão. - oclusão única < 5 cm em extensão.
B	- estenose/oclusões múltiplas, cada uma inferior a ≤ 5 cm. - estenose ou oclusão ≤ 15 cm, não envolvendo a art. poplítea infragenicular. - oclusão ≤ 5 cm muito calcificada. - estenose isolada da poplítea. - lesão única ou múltipla na ausência de escoamento tibial contínuo para melhorar fluxo para um "bypass" distal.
C	- Múltiplas estenoses ou oclusões com extensão total > 15 cm, com ou sem calcificação. - estenose recorrente ou oclusão que necessite tratamento após 02 intervenções endovasculares prévias.
D	- oclusão total da femoral comum. - oclusão total da femoral superficial (>20 cm) e envolvendo a art. poplítea. - oclusão total da art. poplítea e da trifurcação proximal da perna.

A classificação da doença arterial no segmento infrapoplíteo, presente na primeira edição do TASC, foi suprimida na sua versão subsequente.

4. Métodos diagnósticos

4.1 Exame físico

Nenhum sintoma ou sinal é independentemente suficiente para diagnosticar ou descartar DAOP. A literatura existente recomenda os seguintes exames físicos como mais acurados na identificação ou exclusão de DAOP:¹²⁻¹⁷

- I. Presença de claudicação intermitente
- II. Em pacientes sintomáticos e assintomáticos: Auscultação das artérias femorais;

- III. Em pacientes sintomáticos e assintomáticos: Palpação dos pulsos das áreas da extremidade inferior (femoral comum, poplítea, tibial anterior e tibial posterior);
- IV. Em pacientes sintomáticos: Coloração, temperatura, integridade da pele do pé, e também a presença de ulcerações;
- V. Palpação abdominal e ausculta em diferentes níveis, incluindo os flancos, a região periumbilical e as regiões ilíacas;
- VI. Em pacientes sintomáticos, a presença de pele fria ou de pelo menos 1 sopro e qualquer anormalidade palpável no pulso pode ser indicativo de DAOP;
- VII. O teste do tempo de preenchimento capilar apresentou muito baixa acurácia diagnóstica;

4.2 Índice Tornozelo-Braquial¹⁸⁻²³

O índice tornozelo-braquial (ITB) é unanimemente considerado como uma ferramenta de triagem primária, (A) devendo ser realizado após o diagnóstico clínico e antes de qualquer modalidade diagnóstica invasiva.

O ITB é calculado pela divisão da maior pressão sistólica nas artérias do tornozelo pela pressão sistólica da artéria braquial, aferido com o indivíduo em decúbito dorsal, com uso de esfigmomanômetro e um aparelho portátil de ultrassom de ondas contínua. valores entre 1.0 a 1,4 são considerados normais e entre 0,9-0,99 como limítrofes. Valores < 0,9 indicam a presença de doença obstrutiva, enquanto um índice >1,4 é indicativo de incompressibilidade arterial devido à provável calcificação. Assim o ITB é limitado em pacientes com comorbidades associadas à presença de calcificação arterial, como o diabetes e insuficiência renal em estágios avançados.

A alta prevalência de doença arterial periférica assintomática em pacientes com alto risco doença cardiovascular sugere que ITB deve ser sistematicamente realizado em pacientes hospitalizados de alto risco para garantir que os programas de prevenção secundária apropriados sejam iniciados. Em pacientes

com sintomas de claudicação intermitente, o ITB deve ser medido após exercício no caso de um ITB normal em repouso.²⁴

4.3 Teste de esteira

Testes de exercício em esteira são recomendados para fornecer evidência objetiva da magnitude da limitação funcional de claudicação e medir a resposta à terapia.²⁵ Recomenda-se utilizar um protocolo de exercício padronizado (carga fixa ou progressiva). Um estudo de metanálise apontou como protocolo mais confiável, o de aumento graduado e a distância absoluta de claudicação. O protocolo de carga fixa pode ser recomendado na falta de esteira ajustável, com uma inclinação positiva de 12° a 3,2 km/h (02 milhas/h)²⁶ (A).

4.4 Índice hálux-braquial

Pacientes diabéticos, portadores de insuficiência renal ou de outros distúrbios que resultam em calcificação vascular podem apresentar aferições falsamente elevadas das pressões sistólicas. Nesta situação, mensuração da pressão do hálux fornece valores mais acurados das pressões sistólicas distais^{10,24,27} (B). Em contraste com os limites bem definidos e baseados em evidências do ITB, os critérios diagnósticos do índice hálux-braquial permanecem ambíguos. Apesar de várias diretrizes e revisões de diagnósticos PAD recomendar um índice hálux-braquial <0,70 como ponto de corte, essa informação não é estritamente baseada em evidências. Os estudos atuais em populações normais e a correlação com a angiografia são escassos, e ensaios

4.5 Diagnósticos em imagem

Ecodoppler Duplex^{29,30}

O estudo de ecografia vascular com doppler (EVD) colorido das artérias de extremidades é um método diagnóstico não-invasivo, eficaz em discriminar com

precisão vasos obstruídos, estenóticos e normais. Sua acurácia depende da experiência e habilidade do examinador.

O EVD é recomendado como avaliação pré-operatória para cirurgia de revascularização endovascular em isquemia de membros inferiores. É útil para diagnosticar a localização anatômica e o grau de estenose arterial, mas não apresenta informação morfológica exata em relação à extensão e natureza das lesões. Ainda, apresenta limitações em pacientes obesos mórbidos em na presença de calcificação arterial.

O ecodoppler é a opção preferencial de método para a vigilância de rotina após revascularização infrainguinal¹⁹ (A).

Angiotomografia (Angio TC) e Angioressonância (Angio RM)

A angiorressonância e a angiotomografia são métodos diagnósticos de boa acurácia no diagnóstico da DAOP de membros inferiores, com valores de sensibilidade e especificidade superiores a 90%, quando comparados com a angiografia por subtração digital como padrão-ouro.³¹(A) Porém, a angiorressonância não deve ser considerada de primeira linha em pacientes diabéticos com DAOP infragenicular.³²

Angiografia por subtração digital

A angiografia por subtração digital ainda é considerada padrão-ouro no diagnóstico de DAOP. No entanto por ser um método mais invasivo que os demais (invasividade mecânica, radiológica e farmacológica), não deveria ser comumente aplicado como exame de rotina, particularmente em pacientes sem indicação inicial de intervenção cirúrgica ou endovascular (A)^{31,32}

5. Tratamento

5.1 Bases Gerais³³⁻³⁹

A prevenção secundária de doenças cardiovasculares deve incluir mudanças no estilo de vida como cessação do tabagismo, prática de exercícios diários e controle ponderal. Pode ser indicado o tratamento medicamentoso para controle da hipertensão arterial sistêmica, da intolerância à glicose, do diabetes melito e das dislipidemias.

A abordagem proativa na cessação do tabagismo também é essencial, por meio de terapia medicamentosa e/ou psicoterapia.

Os pacientes com DAOP são beneficiados por terapias genericamente aplicadas na redução global do risco cardiovascular, tais como o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas, desde que não apresentem contraindicação ao uso destas medicações.

5.2 Claudicação Intermitente

A claudicação intermitente é a apresentação clínica mais comum da DAOP, que apresenta graus variados, conforme a intensidade da obstrução arterial.

Muitos pacientes com claudicação intermitente têm prejuízo na função ambulatorial, que resulta em incapacidade funcional e limitação significativa de estilo de vida que se reflete na qualidade de saúde de vida. O tratamento de pacientes com claudicação intermitente destina-se a redução do risco cardiovascular, aumento do desempenho funcional, melhora dos sintomas e melhora na qualidade de vida.

Exercícios físicos e claudicação intermitente⁵¹⁻⁵⁴

Exercício supervisionado vs exercício sem acompanhamento: Um estudo de metanálise⁴⁰ indicou que a terapia de exercício supervisionado ou orientado é mais eficaz, tanto no aumento da distância percorrida quanto da qualidade de vida física, em comparação com grupos sem tratamento ou com intervenção medicamentosa (A). As evidências demonstraram que o exercício supervisionado aumentou significativamente a distância máxima percorrida (e sem dor) pelos

pacientes sintomáticos com claudicação intermitente em relação ao grupo que se exercitou sem acompanhamento⁴¹ (A).

Pacientes submetidos a exercícios domiciliares não supervisionados, porém adicionados de uma intervenção comportamental cognitiva em grupo apresentaram melhora no desempenho de caminhada e de atividade física, e são uma alternativa para pacientes sem oportunidade para receber a terapia de exercício supervisionado⁴² (B).

Tratamento Farmacológico

Metanálises distintas^{43,44} evidenciaram a superioridade do cilostazol versus placebo em portadores de claudicação intermitente, tanto para a distância inicial de aparecimento dos sintomas quando para a distância máxima percorrida. (A)

Já o uso de pentoxifilina para tratamento dos sintomas de claudicação é considerado de benefício incerto, devido às limitações dos estudos disponíveis⁴³ (A).

Embora os resultados de alguns estudos individuais sugerissem um efeito benéfico do tratamento com PGE1, a qualidade desses estudos e da evidência global disponível é insuficiente para determinar se pacientes com claudicação intermitente se beneficiam clinicamente do tratamento⁴⁵ (B).

O benefício de heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular e os anticoagulantes orais para o tratamento de claudicação intermitente não está bem estabelecido, ao passo que foi observado um aumento do risco de complicações hemorrágicas, especialmente com anticoagulantes orais. Não há nenhuma evidência clara para apoiar o uso de anticoagulantes para claudicação intermitente⁴⁶ (A).

Terapia endovascular

Procedimentos endovasculares são indicados para pacientes com CI que não responderam ao tratamento com exercício ou com medicamentos, com

limitações na qualidade de vida ou na vida profissional e que apresentem condições anatômicas favoráveis para o procedimento.⁴⁷

Os registros e séries de casos sobre o uso de stents femoropoplíteos em claudicantes costumam apresentar bons resultados de perviedade. No entanto, dois ensaios clínicos randomizados observaram que não houve benefício no uso de stents femoropoplíteos quando comparado com a terapia de exercício supervisionada^{48,49} (B).

Balões de angioplastia convencionais *versus* balões revestidos com drogas: Um único ensaio clínico comparativo e prospectivo entre o uso de balões convencionais e balões liberadores de paclitaxel estudou 476 pacientes, majoritariamente claudicantes. Os resultados evidenciaram superioridade nos índices de perviedade em 12 meses no grupo tratado com o balão com propriedades farmacológicas (65.2% vs 52.6%, P = 0,02).(A)

Cirurgia Convencional

Com base nas evidências avaliadas, a recomendação de cirurgia para claudicação intermitente deve ser limitada para pacientes com estilo de vida comprometido pela doença e quando a terapia endovascular é contraindicada ou apresentou falha terapêutica^{10,25}.

5.3 Portadores de Isquemia crítica

O objetivo primário do tratamento dos portadores de isquemia crítica são a melhora da dor, cicatrização de úlceras, prevenção da perda do membro, aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida.

Inicialmente, o controle da dor, das infecções e das co-morbidades são componentes do tratamento em associação ao procedimento de revascularização feita por um cirurgião vascular. Em casos mais graves, nos quais não há possibilidade de revascularização, pode ser recomendada a amputação primária do membro.

Medicamentos

Agentes Antiplaquetários após revascularização infrainguinal

Em pacientes sintomáticos, submetidos a bypass infrainguinal, a terapia antiplaquetária com aspirina contribui com um sensível benefício nos índices de perviedade.⁵¹(A).

Terapia endovascular

A revisão sistemática de 22 estudos observacionais e um ensaio clínico controlado, (totalizando 12.779 portadores de isquemia crítica) observou que no período de seis meses a um ano, o procedimento endovascular (maioria angioplastia transluminal percutânea) ofereceu melhores resultados nos desfechos mortalidade, taxas de amputação e sobrevida livre de amputação. Em períodos maiores, não foi encontrada diferença entre a cirurgia e os procedimentos endovasculares (Jones 2014)⁵² (A).

Segmento Aorto-iliaco

Metanálise publicada em 2011 avaliou a angioplastia percutânea no tratamento de pacientes com lesões ilíacas (TASC C e D) e observou que os desfechos a curto e longo prazos foram aceitáveis, com melhora da perviedade com uso de stent primário⁵³ (A).

Segmento Femoropoplíteo

A angioplastia percutânea do segmento femoropoplíteo sofreu enorme avanço técnico nos últimos anos com a evolução e com o surgimento de novos materiais endovasculares. Os fatores independentes diretamente relacionados com a oclusão de uma angioplastia do segmento femoropoplíteo são o tabagismo, a extensão da lesão e a condição do escoamento arterial.

Uma abordagem endovascular primária pode ser aconselhável em pacientes com comorbidades significativas, enquanto que para os pacientes se encaixam em uma perspectiva de longo prazo, o procedimento de revascularização convencional pode ser oferecido como primeira linha de tratamento intervencionista⁵⁵ (B).

Angioplastia com cateter-balão *versus* angioplastia com stent primário no segmento femoropoplíteo

O documento de consenso TASC 2006 preconiza a angioplastia com balão como terapia endovascular primária, estando o uso adjunto de stents no segmento femoropoplíteo indicado em resultados sub-ótimos, como dissecação residual imediata com limitação de fluxo, ocorrência de “recoil” persistente e estenose residual.¹⁰ Diversos estudos dão suporte ao consenso, não mostrando a diferenças significativas quando se trata de salvamento de membro, perviedade ou melhora de parâmetros clínicos ou diagnósticos, além de mostrar aumento do custo do procedimento quando do uso de stent.^{56,57}

Porém, com o progresso no desenho estrutural de stents e a experiência técnica acumulada pelos cirurgiões vasculares, estudos recentes vem demonstrado benefícios na opção pelo uso do stent primário, particularmente em lesões mais extensas (TASC C e D).⁵⁸⁻⁶¹ (B). É importante realçar que parte expressiva da casuística destes estudos era formada por pacientes claudicantes.

O uso de stents de aço expansíveis por balão não apresentam benefícios quando comparados com a angioplastia primária com balão ou stents de nitinol.⁶²⁻

64

Stents com propriedades farmacológicas *versus* stents convencionais no segmento femoropoplíteo

Os ensaios clínicos SIROCCO I e II⁶⁵, que compararam o uso de stent com sirolimus *versus* stents convencionais de nitinol em artéria femoral superficial, e o ensaio STRIDES,⁶⁶ que comparou o uso de everolimus com stents convencionais em artérias femoral superficial e poplíteo, não mostraram diferença significativa na redução de reestenoses.

Porém, um ensaio clínico⁶⁷ envolvendo a droga stents revestidos com paclitaxel apresentou resultados 12 e 24 meses de seguimento, demonstrou

benefícios no uso de stents farmacológicos em relação aos não farmacológicos.(B) Em 12 meses, a perviedade primária foi de 83,1%, enquanto na angioplastia primária com uso eventual stent por demanda foi de 32,8%. Quando analisados desfechos negativos (mortalidade, amputação, piora da isquemia, necessidade de intervenção cirúrgica), os stents farmacológicos tiveram 90,4% de sucesso em evitar estes desfechos, contra 82,6% da angioplastia. A redução de reestenose foi de 60% em relação à stents não farmacológicos.

O seguimento de 02 anos do mesmo grupo de pacientes mostrou perviedade primária de 26,5% para stents não farmacológicos e 74,8%; no uso de stents farmacológicos; em lesões submetidas a angioplastia com balão e necessidade de stent, a perviedade primária foi de 64,1 % para stent não farmacológico e 83,4% quando do uso de stents farmacológicos.⁶⁸

Estudos de custo comparando stents farmacológicos e não farmacológicos tendem a mostrar benefício econômico a longo prazo, a despeito do maior gasto inicial com o material.⁶⁹

Balões com propriedades farmacológicas

Há evidências de que o tratamento endovascular da isquemia crítica com o uso de balões liberadores de paclitaxel apresenta melhores resultados de perviedade quando comparados aos balões convencionais.(B)

Werk e colaboradores⁷⁰ observaram que lesões arteriais femoropoplíteas tratadas com balões liberadores de paclitaxel apresentaram menor necessidade de reintervenção do que nos procedimentos com balões convencionais (6,6 vs 33,3%, $P < 0,05$) em seis meses.

A metanálise conduzida por Cassese e colaboradores⁷¹ e baseada em 04 ensaios randomizados evidenciou que as lesões onde foram empregados os balões liberadores de paclitaxel apresentaram menor necessidade de reintervenção na lesão alvo (12,2 vs 27,7%, $P < 0,0001$) que no tratamento com balões convencionais.

Resultados da angioplastia transluminal percutânea no segmento infrapoplíteo

A angioplastia percutânea das lesões em artérias de perna sofreu significativa evolução na última década. Os resultados iniciais desanimadores foram paulatinamente sendo substituídos por índices de sucesso técnico aceitáveis em curto e médio prazo, sendo até comparáveis a subgrupos cirúrgicos específicos (B).

A metanálise realizada por Romiti e colaboradores,⁷² avaliando trinta estudos clínicos envolvendo angioplastias infrapoplíteas por isquemia crítica de MMII evidenciou resultados de perviedade secundária e salvamento de membro de $62,9 \pm 11,0$ e $82,4 \pm 3,4\%$ respectivamente, em 36 meses.

A tabela 4 expressa os resultados de diversos estudos do uso da terapia endovascular em desfechos de sucesso imediato, perviedade e salvamento de membro:

Tabela 4: Resultados de estudos selecionados - angioplastia de artérias de perna em portadores de isquemia crítica de MMII

Autor / ano	N	Sucesso técnico intraoperatório	Tempo de seguimento	Perviedade Secundária	Salvamento de membro	Sobrevida
Vraux 2006 ⁷³	46	82	24	52	87	64
Giles 2008 ⁷⁴	176	93	36	-	84	54
Gargiulo 2008 ⁷⁵	80	100	36	-	82	95
Casella 2010 ⁷⁶	48	96	24	64	68	85
Soderstrom 2010 ⁷⁷	262	?	60	-	75	48

Embora seja notório que pacientes diabéticos apresentem lesões em artérias de perna mais frequentemente que na população geral, e que estes processos ateroscleróticos usualmente são intensos, difusos e associados à intensa calcificação, não há evidências definitivas de que o diabetes, estudado como fator isolado, represente um fator de risco para falha da terapia endovascular nesta situação⁷⁸(B)

O uso primário de stents nas artérias de perna é considerado uma medida controversa e sem benefício claro no tratamento da isquemia crítica. Há poucos estudos comparativos entre o uso de stent primário versus angioplastia neste segmento arterial, sem comprovação de benefícios de seu uso.⁷⁹⁻⁸¹ (B)

Porém, duas metanálises de 2013 sugerem que em pacientes com *lesões focais* das artérias infrapopliteais, o uso de stents farmacológicos mostraram resultados consistentes na redução de riscos de re-intervenção e amputação quando comparado a angioplastia com balão ou stents de metal^{84,85} (B).

Angioplastia Subintimal

Foram recuperadas três revisões sistemáticas⁸⁴⁻⁸⁶ que avaliaram a angioplastia subintimal em DAOP. A mais recente das publicações, metanálise da Cochrane, não encontrou estudos randomizados para a análise, sendo toda a informação sobre a efetividade do tratamento baseada em estudos não randomizados. As outras três publicações incluíram estudos prospectivos, retrospectivos e registros. As taxas de sucesso encontradas variaram entre 80% (lesões crurais) 81%, 85,7% e 90% (lesões femorais). Enquanto a perviedade primária em 12 meses foi 50%, 55,8% e 69,9%. Apenas uma revisão (Li 2012) avaliou as taxas de complicação como 8,25%. Melhores resultados foram encontrados com cateteres de re-entrada e indicação de anti-plaquetários pre-operatórios.

A subanálise do estudo BASIL⁸⁷ não evidenciou diferenças expressivas de desfecho quando comparadas as angioplastias subintimais e endoluminais.(B)

Cirurgia Convencional

A cirurgia de revascularização distal com veia autóloga para o tratamento portadores de isquemia crítica grave apresenta taxas de pervidades primárias de secundárias de 70,7% e 77,7%, respectivamente após 05 anos,⁸⁸ o que evidencia de maneira clara sua efetividade terapêutica (A). Em pacientes com lesões infrapoplíteas, os resultados da angioplastia percutânea e a cirurgia aberta foram similares, exceto na presença de doença extensa (TASC D, critérios de 2000), onde a cirurgia aberta foi superior em relação a perviedade secundária e salvamento do membro⁷⁶ (B).

Há evidências de que a angioplastia é associada com redução de complicações de curto prazo e de hospitalização em comparação com a cirurgia de bypass em pacientes com isquemia crítica do membro. No entanto, os dados também sugerem que a cirurgia em pacientes com isquemia crítica dos membros pode ser benéfico em termos de mortalidade a longo prazo⁸⁹ (A).

Substitutos Arteriais

Revascularizações com substitutos autólogos não convencionais (veias superficiais de braço) não apresentam resultados equivalentes de perviedade aos observados com a veia safena magna.⁹⁰⁻⁹² Porém, são claramente superiores aos substitutos sintéticos nas revascularizações infrageniculares.

Quando uma veia autóloga não está disponível, tanto dacron ou enxertos de PTFE podem ser usados na cirurgia femoropoplíteia sem diferença significativa na perviedade em 5 anos entre ambos (49,2% vs 38,4%)⁹³ (B).

É também observado claro benefício na perviedade primária com veia autóloga quando comparado com materiais sintéticos para lesões acima do joelho. No longo prazo (cinco anos), o uso de substitutos de Dacron confere um pequeno benefício de perviedade primária sobre o politetrafluoretileno (PTFE) para lesões acima do joelho. O PTFE com arcabouço externo anelado melhorou a perviedade primária quando comparado com apenas com o PTFE em derivações que cruzam a linha genicular.⁹⁴ (A).

Revascularizações para artérias alternativas

A revascularização cirúrgica não deve ser limitada às artérias de perna. Na presença de substituto autólogo adequado, a revascularização de ramos inframaleolares⁹⁵⁻⁹⁶ e perigeniculares⁹⁷ também apresenta resultados expressivos de salvamento de membro. (B)

Revascularização arterial periférica convencional versus revascularização endovascular

O estudo BASIL (*Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg*),⁸⁷ publicado em 2005 e de desenho prospectivo, randomizado e multicêntrico comparou os dois métodos de terapia intervencionista da isquemia crítica de membros inferiores. O BASIL evidenciou que a terapia endovascular apresentou menos complicações, e menores custos em até 12 meses de seguimento. Já a cirurgia convencional apresentou menor necessidade de reintervenções para preservação da perviedade. O grupo cirúrgico apresentou maior tendência de mortalidade em curto prazo (até 06 meses), porém após este período a tendência sofreu inversão. Observou-se resultados similares de sobrevida livre de amputação (57% para o grupo cirúrgico e 52% para o grupo endovascular em 36 meses). Porém, a análise estratificada das curvas de sobrevida demonstrou que em médio e longo prazo (após 02 anos), o grupo cirúrgico apresentou menor risco cumulativo de amputação (0.37 [0.17-0.77]) ou morte (0.34 [0.17-0.71]).

Apesar da qualidade das informações do estudo BASIL, o mesmo apresenta limitações naturais de qualquer investigação científica, tais como: reflete o resultado de técnicas e materiais endovasculares de tecnologia comparativamente limitada aos atuais; não contempla totalmente o papel dos “stents” na terapia endovascular; não traz informações de resultados de perviedade primária e secundária; não detalha subanálises de resultados separadas por segmentos anatômicos.

Soga e colaboradores,⁹⁸ em investigação retrospectiva multicêntrica, compararam os resultados de 223 angioplastias com uso seletivo de stents e 237

derivações arteriais em portadores de isquemia crítica. Os índices cumulativos de salvamento de membro foram semelhantes entre os grupos (60,3% CIR vs 58,0% ENDO), bem como de sobrevida. No entanto, houve maior incidência de reestenoses e necessidade de reintervenções no grupo endovascular. Ainda, tais resultados carregam vieses expressivos, principalmente pelo número significativamente maior de lesões extensas e complexas no grupo cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
2. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, Nascimento Neto RM, Chagas AC. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):370-82.
3. Duval S, Massari JM, Jaff MR. An evidence-based score to detect prevalent peripheral artery disease (PAD). *Vasc Med*. 2012;14(5):342-51.
4. Lu L, Mackay DF, Pell JF. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart*. 2014;100(5):414-23.
5. Rehring TF, Sandhoff BG, Stolcpart RS, Merenich JA, Hollis HW. Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2005;41:816-22.
6. Cronin O, Morris DR, Walker PJ, Golledge J. The association of obesity with cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;228(2):316-23.

7. Durazzo AS, Sitrângulo Júnior CJ, Presti C, Silva ES, De Luccia Nelson. Peripheral obstructive arterial disease: what kind of clinical treatment are we recommending to our patients? *J Vasc Bras* 2005; 4(3): 255-264.
8. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders.] *Helv Chir Acta* 1954;21:499-533.
9. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517-38.
10. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
11. TASC investigators. Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). TransAtlantic Intersociety Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;31(1 part 2):S1-287.
12. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA*. 2006; 295(5):536-46.
13. Brogneaux C, Sprynger M, Magnée M . ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Rev Med Liege*. 2012; 67(11):560-5.
14. Armstrong DW, Tobin C, Matangi MF. The accuracy of the physical examination for the detection of lower extremity peripheral arterial disease. *Can J Cardiol*. 2010;26(10):e346-50.
15. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP . Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *J Vasc Surg*. 2007;46(6):1215-21.
16. Bergiers S, Vaes B, Degryse J. To screen or not to screen for peripheral arterial disease in subjects aged 80 and over in primary health care: a

- cross-sectional analysis from the BELFRAIL study. *BMC Fam Pract.* 2011;12:39.
17. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 22;158(12):1357-64.
 18. Dachun Xu, Jue Li, Liling Zou, Yawei Xu, Dayi Hu, Pagoto SL, Yunsheng MA. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review. *Vasc Med.* 2010 Oct;15(5):361-9.
 19. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery, 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med.* 2011;16(6):452-76.
 20. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197–208.
 21. Stein R, Hriljac I, Halperin JL. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2006 11: 29.
 22. McDermott MM, Ferrucci L, Guralnik JM, Dyer AR, Liu K, Pearce WH, Clark E, Liao Y, Criqui MH. The ankle-brachial index is associated with the magnitude of impaired walking endurance among men and women with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2010;15(4):251-7.
 23. Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, Becker F, Pinel JF, Huet D, Sevestre-Pietri MA, Priollet P; ELLIPSE scientific committee and study investigators.

Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):572-80.

24. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909.
25. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, Golzarian J, Gornik HL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE; American College of Cardiology Foundation Task Force; American Heart Association Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1555-70.
26. Nicolai SP, Viechtbauer W, Kruidenier LM, Candel MJ, Prins MH, Tejjink JA. Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a meta-regression analysis. *J Vasc Surg.* 2009;50(2):322-9.
27. Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2206-10.
28. Høyer C, Sandermann J, Petersen LJ. The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2013;58(1):231-8.

29. Lowery AJ, Hynes N, Manning BJ, Mahendran M, Tawfik S, Sultan S. A prospective feasibility study of duplex ultrasound arterial mapping, digital-subtraction angiography, and magnetic resonance angiography in management of critical lower limb ischemia by endovascular revascularization. *Ann Vasc Surg* 2007;21(4):443-51.
30. Sultan S, Tawfik W, Hynes N. Ten-year technical and clinical outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II infrainguinal C/D lesions using duplex ultrasound arterial mapping as the sole imaging modality for critical lower limb ischemia *J Vasc Surg* 2013;57(4):1038-45
31. Jens S, Koelemay MJW, Reekers JA, Bipat S. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: Systematic review and meta-analysis *European Radiology* 2013;23(11):3104-3114
32. Healy DA, Boyle EM, Clarke Moloney M, Hodnett PA, Scanlon T, Grace PA, Walsh SR. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in diabetic patients with infra-genicular peripheral arterial disease: systematic review. *Int J Surg* 2013;11(3):228-32.
33. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD000123.
34. Reriani MK, Dunlay SM, Gupta B, West CP, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(5):704-16.
35. Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 4;12:CD003075.
36. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2

diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006;152(1):27-38.

37. Andras A, Stansby G, Hansrani M. Homocysteine lowering interventions for peripheral arterial disease and bypass grafts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 19;7:CD003285.
38. Khandanpour N1, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(3):316-22.
39. Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, Robless P, Stansby G. Antiplatelet agents for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD001272.
40. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 18;7:CD000990.
41. Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 23;8:CD005263.
42. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Spring B, Tian L, Domanchuk K, Ferrucci L, Lloyd-Jones D, Kibbe M, Tao H, Zhao L, Liao Y, Rejeski WJ. Home-based walking exercise intervention in peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(1):57-65.
43. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012;99(12):1630-8.
44. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 31;10:CD003748.

45. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD000986.
46. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001999.
47. Krankenberg H, Tübler T, Sixt S, Fischer M, Schmiedel R, Schulte KL, Balzer JO, Kieback A, Fiehn E, Wittenberg G, Ali T, Tiefenbacher C, Jahnke T, Steinkamp HJ, Wegscheider K, Treszl A, Ingwersen M, Zeller T. German multicenter real-world registry of stenting for superficial femoral artery disease: clinical results and predictive factors for revascularization. *J Endovasc Ther.* 2014;21(4):463-71.
48. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training--randomized controlled trial. *Radiology.* 2009;250(2):586-95.
49. Fakhry F, Rouwet EV, den Hoed PT, Hunink MG, Spronk S. Long-term clinical effectiveness of supervised exercise therapy versus endovascular revascularization for intermittent claudication from a randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2013;100(9):1164-71.
50. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, Gammon R, Müller-Hülsbeck S, Nehler MR, Benenati JF, Scheinert D; LEVANT 2 Investigators. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(2):145-53.
51. Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD000535.
52. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, Vemulapalli S, Subherwal S, Schmit K, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative effectiveness of endovascular

and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. *Am Heart J.* 2014;167(4):489-498.

53. Ye W, Liu CW, Ricco JB, Mani K, Zeng R, Jiang J. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg.* 2011;53(6):1728-37.
54. London NJM, Srinivasan R, Naylor AR, Hartshorne T, Ratliff DA, Bell PR, Bolia A. Reprinted article "Subintimal angioplasty of femoropopliteal artery occlusions: the long-term results". *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2011;42:S9–15.
55. Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, Lazarides MK, Antoniou SA, Serracino-Inglott F, Smyth JV, Murray D. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):242-53.
56. Kasapis C, Henke PK, Chetcuti SJ, Koenig GC, Rectenwald JE, Krishnamurthy VN, Grossman PM, Gurm HS. Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30(1):44-55.
57. Mwipatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2008;47(2):461-9.
58. Nguyen BN, Conrad MF, Guest JM, Hackney L, Patel VI, Kwolek CJ, Cambria RP. Late outcomes of balloon angioplasty and angioplasty with selective stenting for superficial femoral-femoral disease are equivalent. *J Vasc Surg.* 2011;54(4):1051-1057.
59. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E. Balloon angioplasty versus implantation of

nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006;354:1879–1888.

60. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;29;115(21):2745-9.
61. Davaine JM, Azema L, Guyomarch B, Chaillou P, Costargent A, Patra P, Lambert G, Goueffic Y. One-year clinical outcome after primary stenting for Trans-Atrantc Inter-Society Consensus (TASC) C and D femoropopliteal lesions (the STELLA “STEnting Long de L`Artère fémorale superficielle” cohort). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(4):432-41.
62. Acin F, de Haro J, Bleda S, Varela C, Esparza L. Primary nitinol stenting in femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endovasc Ther.* 2012;19(5): 585-95.
63. Grimm J, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T, Hilbert C, Brossmann J, Heller M. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:935-942.
64. Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K, Lammer J. PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:23-31.
65. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tielemans H, Beregi JP. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther.* 2006;13(6):701–710.

66. Lammer J, Bosiers M, Zeller T, Schillinger M, Boone E, Zaugg MJ, Verta P, Peng L, Gao X, Schwartz LB. First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2011;54(2):394-401.
67. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS; Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(5):495-504.
68. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Snyder SA, O'Leary EE, Tepe G, Scheinert D, Zeller T; Zilver PTX Investigators. Sustained Safety and Effectiveness of Paclitaxel-Eluting Stents for Femoropopliteal Lesions: 2-Year Follow-Up From the Zilver PTX Randomized and Single-Arm Clinical Studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2417-27.
69. De Cock E, Sapoval M, Julia P, de Lissovoy G, Lopes S. A budget impact model for paclitaxel-eluting stent in femoropopliteal disease in France. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(2):362-70.
70. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Speck U, Ricke J. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 2008;118(13):1358–1365.
71. Cassese S, Byrne RA, Ott I, Ndrepepa G, Nerad M, Kastrati A, Fusaro M. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):582-9.

72. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, Durazzo AE, Pereira CA, De Luccia N. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):975-981.
73. Vraux H, Bertonecello N. Subintimal angioplasty of tibial vessel occlusions in critical limb ischaemia: a good opportunity? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32(6):663-7.
74. Giles KA, Pomposelli FB, Spence TL, Hamdan AD, Blattman SB, Panossian H, Schermerhorn ML. Infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: relation of TransAtlantic InterSociety Consensus class to outcome in 176 limbs. *J Vasc Surg* 2008;48(1):128-36.
75. Gargiulo M, Maioli F, Ceccacci T, Morselli-Labate AM, Faggioli G, Freyrie A, Giovanetti F, Testi G, Muccini N, Stella A. What's next after optimal infrapopliteal angioplasty? Clinical and ultrasonographic results of a prospective single-center study. *J Endovasc Ther.* 2008;15(3):363-9.
76. Casella IB, Brochado-Neto FC, Sandri Gde A, Kalaf MJ, Godoy MR, Costa VS, Matiello MF, Sacilotto R. Outcome analysis of infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty and bypass graft surgery with nonreversed saphenous vein for individuals with critical limb ischemia. *Vasc Endovascular Surg.* 2010;44(8):625-32.
77. Söderström MI, Arvela EM, Korhonen M, Halmesmäki KH, Albäck AN, Biancari F, Lepäntalo MJ, Venermo MA. Infrapopliteal percutaneous transluminal angioplasty versus bypass surgery as first-line strategies in critical leg ischemia: a propensity score analysis. *Ann Surg.* 2010;252(5):765-73.
78. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, Da Ros R, Caravaggi C, Assaloni R, Sganzeroli A, Pomidossi G, Bonanomi C, Danzi GB. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):336-42.

79. Rand T, Lammer J, Rabbia C, Maynar M, Zander T, Jahnke T, Müller-Hülsbeck S, Scheinert D, Manninen HI. Percutaneous transluminal angioplasty versus turbostatic carbon-coated stents in infrapopliteal arteries: InPeria II trial. *Radiology* 2011;261(2):634-42.
80. Karnabatidis D, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Katsanos K, Kagadis GC, Kakkos S, Siablis D. Primary everolimus-eluting stenting versus balloon angioplasty with bailout bare metal stenting of long infrapopliteal lesions for treatment of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther.* 2011;18(1):1-12.
81. Brodmann M, Froehlich H, Dorr A, Gary T, Portugaller RH, Deutschmann H, Pilger E. Percutaneous transluminal angioplasty versus primary stenting in infrapopliteal arteries in critical limb ischemia. *Vasa* 2011;40(6):482-90.
82. Katsanos K, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Karnabatidis D, Sabharwal T, Siablis D. Systematic review of infrapopliteal drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(3):645-58.
83. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, Tepe G, King L, Ott I, Nerad M, Schunkert H, Kastrati A. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1284-93.
84. Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(4):687-97.
85. Bown MJ, Bolia A, Sutton AJ. Subintimal angioplasty: meta-analytical evidence of clinical utility. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(3):323-37.
86. Chang ZH, Liu ZY. Subintimal angioplasty for chronic lower limb arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD009418.

87. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9501):1925-34.
88. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, De Luccia N, Pereira CA. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):498-503.
89. Fowkes F, Leng GC. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD002000.
90. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of alternate autologous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):449-55.
91. Brochado-Neto FC, Albers M, Pereira CA, Gonzalez J, Cinelli M Jr. Prospective comparison of arm veins and greater saphenous veins as infrageniculate bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22(2):146-51.
92. Brochado Neto F, Sandri GA, Kalaf MJ, Matielo MF, Casella IB, Godoy MR, Martins Cury MV, Sacilotto R. Arm vein as an alternative autogenous conduit for infragenicular bypass in the treatment of critical limb ischaemia: a 15 year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(6):609-14.
93. Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A contemporary meta-analysis of Dacron versus polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg.* 2010;52(1):232-6.
94. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 May 12;(5):CD001487
95. Brochado-Neto FC, Cury MV, Bonadiman SS, Matielo MF, Tioffi SR, Godoy MR, Nakano K, Sacilotto R. Vein bypasses to branches of pedal arteries. *J Vasc Surg.* 2012;55(3):746-52.

96. Brochado Neto FC, Cury MV, Costa VS, Casella IB, Matielo MF, Nakamura ET, Pecego CS, Sacilotto R. Inframalleolar bypass grafts for limb salvage. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(6):747-53.
97. De Luccia N, Sassaki P, Durazzo A, Sandri G, Kikuchi M, Hirata C, Romiti M, Sacilotto R, Brochado-Neto FC. Limb salvage using bypass to the perigeniculate arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(3):374-8.
98. Soga Y, Mii S, Aihara H, Okazaki J, Kuma S, Yamaoka T, Kamoi D, Shintani Y, Ishikawa T; ReCANALISE Investigators. Comparison of clinical outcome after bypass surgery vs. endovascular therapy for infrainguinal artery disease in patients with critical limb ischemia. *Circ J* 2013;77(8):2102-9.