

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO AGUDO DOS EXERCÍCIOS DE CAMINHADA,
FORÇA E DA COMBINAÇÃO DE AMBOS NA RIGIDEZ
ARTERIAL AMBULATORIAL DE PACIENTES COM DOENÇA
ARTERIAL PERIFÉRICA SINTOMÁTICA: UM ENSAIO
CLÍNICO CRUZADO E RANDOMIZADO

EVANS GLEICIVAN DIAS DOS SANTOS

São Cristóvão
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO AGUDO DOS EXERCÍCIOS DE CAMINHADA,
FORÇA E DA COMBINAÇÃO DE AMBOS NA RIGIDEZ
ARTERIAL AMBULATORIAL DE PACIENTES COM DOENÇA
ARTERIAL PERIFÉRICA SINTOMÁTICA: UM ENSAIO
CLÍNICO CRUZADO E RANDOMIZADO

EVANS GLEICIVAN DIAS DOS SANTOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Sergipe como requisito final para obtenção do grau de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Alúcio Andrade Lima

São Cristóvão

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S237e Santos, Evans Gleicivan Dias dos
Efeito agudo dos exercícios de caminhada, força e da combinação de ambos na rigidez arterial ambulatorial de pacientes com doença arterial periférica sintomática : um ensaio clínico cruzado e randomizado / Evans Gleicivan Dias dos Santos ; orientador Aluisio Andrade Lima. – São Cristóvão, SE, 2022.
44 f. : il.

Dissertação (mestrado em Educação Física) – Universidade Federal de Sergipe, 2022.

1. Exercícios físicos - Aspectos da saúde. 2. Doenças vasculares periféricas - Exercícios terapêuticos. 3. Artérias - Doenças. 4. Força muscular. 5. Caminhada (Condicionamento físico). I. Lima, Aluisio Andrade, orient. II. Título.

CDU 796:616.13

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus pela saúde em momentos tão difíceis e marcantes que vivemos nesses últimos dois anos. De forma ímpar quero agradecer a minha mãe Nadja Vieira Lima de Oliveira, a quem devo minha vida e minhas realizações. Exemplo de mulher, força e garra. Agradecer a minha avó Eglemar Vieira dos Santos (em memória), pela dedicação a família e brilho no olhar com seus netos.

Esse momento representa para mim um divisor de águas. Perceber que podemos mais, mesmo com o limite batendo à porta é algo surpreendente. Ao longo do curso, ouvi uma frase que não me sai da cabeça e retrata bem o que sinto: “sem surto sem êxtase” me encontro em êxtase agora. pelos desafios superados e pela trajetória! E acreditem: foi linda! Conheci pessoas que levarei para vida, que foram muitas. E poucas que deixarei pelo caminho. Afinal a vida é assim, não é mesmo?

Agradeço também a minha amiga/irmã Edvaneide Oliveira Lima, quero que ela fique imortalizada nesse documento, assim como ficará na minha vida. Noites em claro juntos, não me deixou desistir quando faltou apenas um sopro para isso.

Quero agradecer aos meus amigos dos dois grupos “amigos do mestrado” e “mestrandos 2020”. Nossas aulas com o professor Afrânio eram incríveis. digam aí? Ele nos ensinou que educação é ponte não muro! Exemplo para minha futura trajetória acadêmica. Professor Afrânio Bastos muito obrigado. Agradeço também a Gundo, a quem devo a vitalidade de momentos que sentia que não aguentaria mais, mas sempre vinha uma palavra: Ele - um passarinho me contou, que deixaram uma coisa (doce) na sua caixa de correio, para deixar seu dia mais feliz. Coisas assim não tem preço. Agradeço a Ronaldo um grande amigo a quem respeito e foi uma inspiração para começar tudo isso, enxergando-me maior do que o que eu era e me dando força para realizar esse sonho. Quero agradecer aos meus filhos (cachorrinhos e gato): Amora, Sheru, Humboldt, Ameixa e BiBi pelos “lambeijos” nas horas de desespero e com o alívio da tensão durante os

momentos de passeio.

Não poderia deixar de agradecer ao meu orientador, o professor Aluisio que me aceitou como seu orientando e teve a paciência de me conduzir no processo. Esse homem tem paciência viu? Obrigado a todos do meu grupo de pesquisa SAFE pelo abrigo. Sigo feliz por não ter desistido e quero sempre espalhar sorrisos onde for.

Toc toc...será que ali é a porta do doutorado?

RESUMO

Pacientes com doença arterial periférica (DAP) e sintomas de claudicação intermitente (CI) têm elevada rigidez arterial, o que explica, pelo menos em parte, o elevado risco cardiovascular desses pacientes. Nesse sentido, o treinamento físico tem sido recomendado para o tratamento dessa população. Por outro lado, agudamente, se o exercício promove melhora na rigidez arterial desses pacientes, precisa ser melhor testado. Então, os objetivos deste estudo foram: (a) avaliar os efeitos de uma única sessão de exercício de força, caminhada e a combinação de ambos na rigidez arterial ambulatorial de pacientes com DAP sintomática e; (b) descrever as respostas individuais e identificar preditores clínicos de resposta de rigidez arterial ambulatorial após os exercícios. Participaram do estudo doze pacientes com DAP e sintomas de CI que foram submetidos a quatro sessões experimentais em ordem aleatória: exercício de caminhada (EC – 10 séries de 2 min de caminhada na velocidade correspondente ao início da dor de claudicação com intervalo de 2 min entre as séries), exercício de força (EF – 2 séries de 10 repetições em oito exercícios), exercício de força e caminhada (EFC – 1 série de 10 repetições em oito exercícios resistidos + 5 séries de 2 min de caminhada com intervalo de 2 min entre elas) e sessão controle (SC – repouso). O índice de rigidez arterial ambulatorial foi obtido durante as atividades diárias após cada sessão. Índice de massa corporal, índice tornozelo braquial, sexo e idade também foram avaliados. Para comparação entre as sessões, foi usada Equações de Estimativa Generalizada, seguida de uma comparação post hoc pareada utilizando a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Além disso, o efeito líquido do exercício foi calculado e a correlação de Pearson foi usada para relacionar os preditores com este efeito. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$. O índice de rigidez arterial ambulatorial foi menor na EF em relação às demais sessões ($P < 0,001$) e semelhante entre as EC, EFC e SC ($P > 0,05$). Nove pacientes (75%) apresentaram menor índice após a EF quando comparado às sessões de EC e EFC, enquanto dois (17%) e três (25%) pacientes apresentaram valores de índice de rigidez arterial ambulatorial menores após as sessões de EC e EFC, respectivamente, e apenas um (8%) apresentou resposta similar entre EF e EC. Apenas o índice tornozelo braço foi negativamente correlacionado com os efeitos da sessão EF ($r = -0,618$; $P < 0,05$) e da sessão EC ($r =$

-0,750; $P < 0,001$). Em conclusão, uma única sessão de exercício de força reduz agudamente a rigidez arterial ambulatorial de pacientes com DAP sintomática, enquanto a caminhada e o exercício combinado não alteram essa variável. Essa resposta é mais provável de ocorrer em indivíduos com doença menos grave.

Palavras-chave: Doença arterial periférica; exercício agudo; rigidez arterial.

ABSTRACT

Patients with peripheral arterial disease (PAD) and intermittent claudication (IC) symptoms have high arterial stiffness, which explains, at least in part, high cardiovascular risk of these patients. Physical training has been recommended for the treatment of this population. On the other hand, whether acute exercise improves arterial stiffness in these patients needs to be tested. Therefore, the aims of this study were: (a) to evaluate the effects of a single session of strength exercise, walking and a combination of both on arterial stiffness in patients with symptomatic PAD and; (b) to describe individual responses and identify clinical predictors of arterial stiffness response after exercise. Twelve patients with PAD and IC symptoms participated underwent four experimental sessions in random order: walking exercise (W - 10 bouts of walking during 2 min at the speed corresponding to the onset of claudication pain with an interval of 2 min between the bouts), resistance exercise (R – 2 sets of 10 repetitions in eight exercises), resistance plus walking exercise (RW – 1 set of 10 repetitions in eight resistance exercises + 5 bouts of 2 min of walking with 2 min interval) and control session (C – rest). The ambulatory arterial stiffness index was obtained during daily activities after each session. Body mass index, ankle brachial index, gender and age were also evaluated. For comparison between sessions, Generalized Estimating Equations were used with a post hoc using Bonferroni correction for multiple comparisons. In addition, the net effect of exercise was calculated and Pearson's correlation was used to relate predictors to this effect. $P < 0.05$ was used as significant. The ambulatory arterial stiffness index was lower in the R session as compared to the other sessions ($P < 0.001$) and similar between the W, RW and C ($P > 0.05$). Nine patients (75%) had a lower index after R as compared to the W and RW sessions, while two (17%) and three (25%) patients had lower ambulatory arterial stiffness index values after W and RW sessions, respectively, and only one (8%) had a similar response between R and C. Only the ankle brachial index was negatively correlated with the effects of R session ($r = -0.618$; $P < 0.05$) and W session ($r = -0.750$; $P < 0.001$). In conclusion, a single resistance exercise session reduced ambulatory arterial stiffness index in patients with symptomatic PAD, while walking and combined exercise did not change this variable. This response is more likely to occur in individuals with less severe disease.

Keywords: Peripheral arterial disease; acute exercise; arterial stiffness

LISTA DE ABREVIATURAS

- CI-** Claudicação Intermitente
- DAP-** Doença Arterial Periférica
- EC-** Exercício de caminhada
- EF-** Exercício de Força
- EFC-** Exercício de Força e Caminhada
- IA-** Índice de Aumento
- IMC-** Índice de Massa Corporal
- ITB-** Índice Tornozelo Braço
- LDL-** Lipoproteína de Baixa Densidade
- PA-** Pressão Arterial
- PE-** Percepção de Esforço
- SC-** Sessão Controle
- VOP-** Velocidade de Onda de Pulso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Características físicas e funcionais dos participantes (n= 12)	36
Tabela 2. Intensidades utilizadas nos protocolos de exercícios de força, caminhada e combinado (n=12).....	37
Tabela 3. Correlação entre preditores clínicos e efeito líquido das sessões de exercício (n= 12).....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Desenho experimental do estudo	29
Figura 2. Respostas médias do índice de rigidez arterial ambulatorial durante as respostas de 24 horas após a sessão controle (SC – Barra preta), exercício de caminhada (EC – Barra branca), exercício de força (EF – Barra cinza) e exercício de força e caminhada (EFC – Barra tracejada)	38
Figura 3. Efeito líquido das respostas individuais do índice de rigidez arterial ambulatorial durante as respostas de 24 horas após o exercício de caminhada (EC – Barra branca), exercício de força (EF – Barra cinza) e exercício de força e caminhada (EFC – barra preta)	39

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	18
2.1	Geral	18
2.2	Específicos.....	18
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1	Doença arterial periférica e claudicação intermitente	19
3.2	Diagnóstico da doença arterial periférica	21
3.3	Doença arterial periférica: disfunção endotelial, alterações cardiovasculares e rigidez arterial.....	22
3.3.	Tratamento dos indivíduos com doença arterial periférica	24
3.4.	Efeito de uma sessão de exercício na rigidez arterial	24
3.5.	Índice de rigidez arterial ambulatorial	26
4	MÉTODOS.....	28
4.1	Caracterização da pesquisa.....	28
4.2	Sujeitos.....	28
4.3	Desenho experimental do estudo	29
5	TRIAGEM	30
5.1	Anamnese.....	30
5.2	Diagnóstico da doença arterial periférica.....	30
5.3	Avaliação do tempo de caminhada na esteira ergométrica	31
5.4	Diagnóstico de obesidade	31
5.5	Avaliação da resposta isquêmica ao esforço	31
5.6	Medida da pressão arterial.....	32
5.7	Adaptação	33
5.8	Determinação das cargas	33
5.9	Sessões experimentais	33
5.10	Avaliação do índice de rigidez arterial ambulatorial.....	34
5.11	Tratamento estatístico.....	35
6	RESULTADOS	36
7	DISCUSSÃO	41
8	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial periférica (DAP) caracteriza-se pela presença de oclusão nas artérias periféricas, principalmente, dos membros inferiores^{1,2}. A prevalência de DAP varia de 3 a 10% da população adulta mundial, aumentando para 20% em indivíduos acima de 70 anos³ e no Brasil, 10,5% da população adulta apresenta DAP⁴. Em geral, esses indivíduos apresentam redução importante na capacidade funcional⁵ e parte deles (estágio 2 da doença) tem dor nos membros inferiores durante a caminhada, sintoma denominado claudicação intermitente (CI)⁶, o que implica em importante diminuição da qualidade de vida⁷. Entretanto, o pior prognóstico nessa doença refere-se à morbimortalidade cardiovascular⁴. De fato, cinco anos após o diagnóstico, 20% dos indivíduos têm infarto agudo do miocárdio ou parada cardíaca e 15 a 30% deles morrem, sendo que 75% dessas mortes têm origem cardiovascular⁸.

A principal causa da DAP é a aterosclerose²⁻⁹. Seu desenvolvimento caracteriza-se pela presença de fatores de risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia, diabetes, tabagismo), que afetam o endotélio, aumentando sua permeabilidade às lipoproteínas de baixa densidade. A oxidação dessas lipoproteínas na parede do vaso deflagra uma resposta imune, que inicia a formação da placa de ateroma, produz inflamação, reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico e prejudica a vasodilatação¹⁰⁻¹². Esses processos reduzem o fluxo sanguíneo do membro afetado, deflagrando episódios de isquemia, que prejudicam o metabolismo celular, piorando a disfunção endotelial, e aumentando a rigidez arterial¹³⁻¹⁶. Uma elevação da rigidez arterial nessa população pode contribuir para modificações na função cardiovascular, com aumento da pressão arterial¹⁷ e da sobrecarga cardíaca, o que pode explicar, em parte, a alta morbimortalidade cardiovascular na DAP^{8,18}. Assim, o conhecimento dos efeitos das intervenções terapêuticas nesses processos é fundamental para o entendimento das bases fisiológicas do tratamento e redução do risco cardiovascular nesses indivíduos.

A prática regular de exercício físico, principalmente o treinamento de caminhada e força^{19,20}, é apontada como a forma inicial e preferencial de tratamento para indivíduos com DAP¹ devido ao fato de já estar bem demonstrado na literatura o efeito benéfico desses treinamentos no aumento da capacidade funcional²¹ e sistema cardiovascular desses pacientes²². Por outro lado, apesar dos possíveis benefícios

crônicos do treinamento em indivíduos com DAP, é importante destacar que a realização aguda de sessões de exercício, podem levar a alterações fisiológicas importantes, como em marcadores de rigidez arterial²³, durante e após a sua realização. Assim, o impacto agudo dessas alterações tem sido debatido. Alguns autores sugerem que modificações após a sessão de exercício de caminhada aumentam o risco cardiovascular desses indivíduos¹³⁻¹⁵, enquanto outros sugerem que essas respostas observadas nas primeiras horas após o exercício podem ser um gatilho para as adaptações ao treinamento^{24,25}. Dessa forma, embora cronicamente o treinamento traga benefícios expressivos, a execução de cada sessão de exercício representa um estresse fisiológico importante²⁶, que precisa ser melhor entendido.

Diferentes tipos de exercícios parecem promover respostas agudas distintas da rigidez arterial²⁷. De fato, em indivíduos saudáveis, Yoon et al. 2010²⁸ observaram que o exercício aeróbio reduziu a rigidez arterial. Um outro estudo²⁹ observou que exercícios de força de intensidade moderada aumentaram a rigidez arterial central³⁰ em adultos e jovens saudáveis 60 minutos após a realização do exercício. Além disso, outro trabalho³¹ observou que após uma sessão de exercício aeróbio, a velocidade de onda de pulso (VOP), indicador de rigidez arterial, apresentou diminuição até 45 minutos após a realização do exercício. Mais recentemente, estudos em pacientes com doença cardiovascular severa também têm avaliado os efeitos de uma sessão de exercício na rigidez arterial. De fato, Angarten et al³² observaram redução da rigidez arterial 10 minutos após a realização do teste máximo em cicloergômetro para membros inferiores em pacientes com doença arterial coronariana. O que corrobora os achados de Perissiou et al³³, que observaram redução da rigidez 90 minutos após o exercício aeróbio de intensidade moderada em pacientes com aneurisma pequeno da aorta abdominal.

As informações supracitadas mostram que a resposta aguda da rigidez arterial parece variar de acordo com o exercício realizado em diferentes populações. Por outro lado, esse efeito na resposta aguda da rigidez arterial em pacientes com DAP e sintomas de CI, ainda são escassos, o que precisa ser melhor testado. De fato, previamente, apenas Correia et al³⁴ avaliou 17 pacientes com DAP e CI e observou que uma única sessão de exercício de força (3 séries de 10 repetições em 8 exercícios a uma intensidade de 60% de 1 RM) não modificou a rigidez arterial 45 minutos após o exercício. Então, ainda não está claro qual o efeito de outros tipos de exercício, como a caminhada e a combinação da caminhada e do exercício de força, sobre esse

indicador ou se esse efeito é sustentável por mais tempo ao longo das atividades diárias do paciente.

Nesse sentido, vale ressaltar que o índice de rigidez arterial ambulatorial, obtido através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e que mensura essa variável ao longo do dia, foi proposto como um novo indicador de rigidez arterial devido a uma correlação com medidas clássicas. De fato, estudos anteriores observaram uma correlação direta deste índice com a VOP, ($r = 0,28$)³⁵ e ($r = 0,45$)³⁶ e índice de aumento ($r = 0,24$)³⁵ em indivíduos saudáveis e com doença cardiovascular. Adicionalmente, parece que o índice de rigidez arterial ambulatorial vem sendo um melhor estimador da rigidez em comparação com a pressão de pulso³⁷. Além disso, o índice de rigidez arterial ambulatorial tem sido associado a danos em órgãos-alvo e mortalidade cardiovascular aumentada³⁸. No entanto, ainda não estão claros os efeitos de uma única sessão de exercício nesse indicador em pacientes com DAP sintomática.

Outro aspecto relevante é que os pacientes com DAP têm ampla faixa etária, diferentes comorbidades e fazem uso de diferentes medicações, como betabloqueadores³⁹ que sabidamente alteram as respostas cardiovasculares ao exercício⁴⁰. Além disso, pacientes com função cardiovascular mais comprometida e estado inflamatório são mais propensos a apresentar benefícios agudos após uma sessão de exercício⁴¹. Assim, alguns dos pacientes com DAP podem apresentar modificações importantes e prolongadas da rigidez arterial após o exercício, e que talvez não sejam detectáveis analisando os valores médios. Adicionalmente, essas características individuais e heterogêneas observada em pacientes com DAP e sintomas de CI podem ajudar a prever a resposta ao exercício físico. De fato, prévios estudos mostraram que diferentes particularidades, como idade, gênero, variáveis cardiovasculares e gravidade da doença estão relacionadas com as respostas agudas observadas após a realização do exercício^{42,43}. Então, encontrar potenciais variáveis clínicas da resposta da rigidez arterial pós-exercício pode auxiliar em recomendações de treinamento individualizado para pacientes com DAP.

Pacientes com DAP e sintomas de CI têm elevada rigidez arterial, e conseqüentemente, aumento do risco cardiovascular. Apesar do treinamento físico ser a primeira forma de recomendação para o tratamento dessa população, uma única sessão de exercício pode promover alterações fisiológicas importantes que precisam ser melhor conhecidas nesses pacientes¹. Evidências anteriores demonstraram que

diferentes tipos de exercício, como o de força e o aeróbio, podem promover respostas agudas distintas da rigidez arterial em indivíduos saudáveis e com doenças cardiovasculares^{29,32}. Entretanto, ainda não se sabe se alterações similares ocorrem em pacientes com DAP e sintomas de CI, e se essas modificações duram ao longo das atividades diárias^{14,23}. Adicionalmente, essas alterações agudas ao exercício podem ocorrer de maneira diferente para cada indivíduo, de modo que, por vezes, a resposta média do grupo não representa o que é observado individualmente. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pela heterogeneidade das características presente na DAP¹³. De fato, características da população podem influenciar diretamente na resposta aguda ao exercício. Dessa forma, se os exercícios de caminhada, força e o combinado de ambos alteram de forma individual a rigidez arterial e ou se algumas características clínicas têm relação com essas alterações, precisa ser melhor testado.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar os efeitos de uma única sessão de exercício de força, caminhada e da combinação de ambos na rigidez arterial ambulatorial de pacientes com DAP sintomática.

2.2 Específicos

- Analisar os efeitos de uma única sessão de exercício de força, caminhada e da combinação de ambos nas respostas individuais da rigidez arterial ambulatorial de pacientes com DAP sintomática.
- Identificar se a idade, o índice de massa corporal (IMC) e o Índice tornozelo braço (ITB) estão relacionados com resposta da rigidez arterial ambulatorial após a realização de uma única sessão de exercício de força, caminhada e da combinação de ambos em pacientes com DAP sintomática.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença arterial periférica e claudicação intermitente

A DAP é uma doença caracterizada pela presença de lesão obstrutiva nas artérias periféricas do corpo⁴⁴. Essa lesão tem, normalmente, origem aterosclerótica e se localiza, preferencialmente, nos membros inferiores. Como consequências da obstrução, há redução da luz do vaso e do fluxo sanguíneo para as regiões distais à obstrução⁴⁵, o que leva à diminuição da capacidade de caminhada⁴⁶.

A prevalência da DAP varia entre 3 e 10% na população mundial adulta e aumenta para 20% em indivíduos com mais de 70 anos¹. No Brasil, essa prevalência é de cerca de 10,5%, tendendo a aumentar com a idade (10,1% até 45 anos, 11,8% entre 45 e 59 anos e 16,0% com ≥ 60 anos)⁴. Os principais fatores de risco para o aparecimento da doença são sedentarismo, diabetes, hipertensão e, especialmente, o tabagismo⁴.

A DAP é classificada em quatro estágios, segundo os critérios de Fontaine; Kim e Kieny (1954)⁴⁷. No primeiro estágio, a obstrução arterial ainda é assintomática. O segundo estágio é marcado pelo aparecimento de sintomas, sendo o mais evidente a CI, que se caracteriza por dor, ardência, câimbra, formigamento e outras sensações na musculatura da perna durante a prática de atividade física e que são aliviadas com o repouso⁴⁸. No terceiro estágio, o indivíduo já sente o sintoma de dor mesmo estando em repouso e, no quarto estágio, além da dor em repouso, ocorrem também ulcerações isquêmicas nos membros inferiores e gangrena⁴⁴.

A claudicação, correspondente ao segundo estágio, ocorre em 45% dos indivíduos com DAP^{8,49}. A presença desse sintoma provoca dificuldades na realização de exercícios físicos, causando redução na capacidade de caminhada e, como consequência, diminuição na capacidade funcional³. Assim, indivíduos com claudicação apresentam menor consumo de oxigênio pico⁵⁰ e menor força muscular da perna quando comparados a indivíduos saudáveis de mesma idade^{51,52}. Além disso, quando comparados a indivíduos sem a doença, homens e mulheres com DAP têm atrofia e redução do número de fibras musculares⁵³, além de menor capacidade oxidativa na musculatura esquelética do membro afetado^{16,33}. Adicionalmente, distúrbios do metabolismo também podem contribuir para a diminuição da capacidade

de caminhada nos indivíduos com claudicação⁵⁴⁻⁵⁶. Nesse sentido, esses indivíduos apresentam retardo na redução da saturação de hemoglobina nos músculos⁵⁰, o que provavelmente reflete um retardo no desempenho oxidativo, resultante de uma disfunção mitocondrial. De fato, quando o músculo esquelético de indivíduos com claudicação foi avaliado, houve comprometimento na recuperação da fosfocreatina e da adenosina difosfato após um exercício físico^{33,57}. Além disso, os complexos I, III e IV da cadeia transportadora de elétrons da respiração mitocondrial encontraram-se reduzidos (17%, 30% e 17%, respectivamente) em indivíduos com claudicação e a atividade das enzimas oxidativas desses complexos também estavam diminuídas (22%, 15%, e 32%, respectivamente)⁵⁸. Adicionalmente, indivíduos com claudicação apresentam acúmulo de acilcarnitina, sugerindo prejuízo na oxidação completa de ácidos graxos, o que também prejudica o suprimento energético⁵⁵.

A presença de disfunção mitocondrial nesses indivíduos pode ainda comprometer a bioenergética celular e gerar aumento de espécies reativas de oxigênio, que são deletérias para os componentes e função do músculo esquelético^{59,60}. Os principais locais para a geração de espécies reativas de oxigênio são os complexos I e III da cadeia transportadora de elétrons⁵⁹ e danos na mitocôndria, especialmente nesses complexos, aumentam a produção das espécies reativas^{52,58}. Um estudo⁶¹ anterior que avaliou o músculo de indivíduos com claudicação demonstrou aumento consistente nos produtos da peroxidação lipídica e oxidação proteica, marcadores de estresse oxidativo, devido a defeitos em ambos os complexos⁵⁸. Além disso, o estresse oxidativo associado à claudicação pode prejudicar o DNA mitocondrial. Um estudo que avaliou oito indivíduos com claudicação unilateral e 10 controles, observou que o músculo da perna afetada teve um aumento de 17 vezes na frequência de um gene de deleção para o DNA em comparação ao músculo dos indivíduos controle⁶². A exposição mitocondrial aos radicais livres pode levar também a um prejuízo da capacidade oxidativa desses indivíduos⁶³. Todas essas alterações podem se associar à redução da capacidade de caminhada e essa redução de capacidade funcional se associa a uma piora da qualidade de vida, de modo que indivíduos com claudicação apresentam índices mais baixos que sujeitos sem a doença em diversos domínios da qualidade de vida⁶.

Além da redução da capacidade funcional e da qualidade de vida, a DAP pode ter prognósticos indesejados. Cerca de 25% dos indivíduos têm sintomas progressivos da doença, piorando sua capacidade funcional e necessitando de intervenção no

primeiro ano após o diagnóstico⁶⁴. Além disso, após 5 anos do diagnóstico, 1 a 2% deles pode chegar ao estágio IV da doença, com uma obstrução crítica que leve à necessidade de amputação do membro afetado⁸. Outra linha de progressão prognóstica da DAP diz respeito aos eventos cardiovasculares. Após 5 anos do diagnóstico, cerca de 20% dos indivíduos apresentam um evento cardiovascular e 15–30% deles morrem nesse período, sendo que 75% dessas mortes têm origem cardiovascular⁸. Assim, estima-se que a DAP está associada a um aumento do risco de morte cardiovascular de 4 a 6% ao ano em comparação aos indivíduos controle^{65,66}. Além disso, indivíduos com a CI têm mortalidade 3,5 vezes maior que indivíduos com DAP assintomática².

Diversas formas de tratamento são indicadas aos indivíduos com DAP, incluindo medidas clínicas e cirúrgicas. O tratamento clínico do indivíduo com DAP e CI envolve o controle dos fatores de risco da doença através de medidas medicamentosas e de modificações dos hábitos de vida^{1,2}. Nesse sentido, a execução regular de exercícios físicos, principalmente a caminhada, tem sido especialmente recomendada para esta população⁶⁷ devido aos comprovados benefícios dessa prática, que aumenta a capacidade funcional e melhora a qualidade de vida^{22,68} desses indivíduos.

Dessa forma, a DAP consiste numa doença com prevalência importante em adultos e idosos, que piora a qualidade de vida dos indivíduos e tem prognóstico indesejado. A prática regular de exercícios físicos, especialmente a caminhada, é o tratamento inicial desses indivíduos, principalmente naqueles que apresentam claudicação e, portanto, limitações na capacidade funcional e aumento do risco cardiovascular.

3.2 Diagnóstico da doença arterial periférica

O exame mais utilizado para diagnóstico da doença é a obtenção do índice tornozelo braço (ITB)⁶⁹. A medida consiste em identificar, por meio de um esfigmomanômetro e um doppler vascular, as pressões sistólicas das artérias tibiais e pediosa de cada perna. Esse valor depois é corrigido pela pressão sistólica do braço por meio da divisão do maior valor da pressão sistólica do tornozelo pelo maior valor da pressão sistólica do braço, em cada membro. O índice adotado é o da perna com menor valor de ITB. São caracterizados como pacientes com DAP

indivíduos com ITB < 0,90 em repouso⁷⁰.

Em alguns casos, pacientes com a DAP não apresentam o ITB < 0,90 em repouso, entretanto, durante o exercício com o aumento da necessidade de fluxo sanguíneo na musculatura distal às obstruções, faz com que ocorra redução na pressão arterial do tornozelo². Essa redução pode ser detectada logo após o exercício com a obtenção do ITB. Uma redução de 15-20% no ITB caracteriza o diagnóstico da DAP². O ITB é 95% sensível na detecção de pacientes com a DAP e apresenta especificidade de 99% em detectar indivíduos saudáveis⁶⁹.

Uma meta-análise reunindo 16 estudos populacionais pela *Ankle Brachial Index Collaboration*, relatou que homens e mulheres com ITB abaixo de 0,9 têm mortalidade vascular três vezes maior do que aqueles com ITB entre 1,1 e 1,4 considerando o ajuste para o escore de risco de Framingham⁷¹. Além disso, as diretrizes atuais da *American Heart Association/ American College of Cardiology* recomendam a medida do ITB em pacientes com CI ou lesão trófica no membro inferior, bem como em pacientes assintomáticos com mais de 70 anos ou com mais de 50 anos e fumantes ou diabéticos¹. Neste sentido há evidências consideráveis que classificam o ITB como um preditor independente de eventos cardiovasculares na população como um todo^{71,72}. Adicionalmente o ITB é barato, pode ser realizado rapidamente e tem alta validade e boa reprodutibilidade¹.

3.3 Doença arterial periférica: disfunção endotelial, alterações cardiovasculares e rigidez arterial

Apesar de outros fatores poderem causar obstrução das artérias periféricas, a principal causa da DAP é a aterosclerose. A aterosclerose é uma doença que se caracteriza pela formação de placas de ateroma⁷³, que se projetam para a luz arterial, provocando obstrução à passagem do sangue⁷⁴. Ela é considerada uma doença crônica inflamatória da parede arterial e está associada ao mau funcionamento do metabolismo lipoproteico e da resposta imune^{75,76}. O processo inicial do desenvolvimento da DAP se caracteriza pela presença de um ou mais fatores de risco cardiovascular (hipertensão, dislipidemia, tabagismo, diabetes). Esses fatores causam uma série de micro lesões na parede das artérias, facilitando a penetração das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)⁷⁶.

A oxidação das LDL estimula uma intensa resposta imune, mediada pela secreção de imunoglobulina G e ação de anticorpos, o que resulta no acúmulo de células esponjosas derivadas dos macrófagos. Esses macrófagos secretam ainda citocinas inflamatórias, tais como a interleucina 6, que aumentam a síntese de Proteína C-reativa e, conseqüentemente, atenuam a produção de óxido nítrico, inibindo a angiogênese e modulando a progressão da lesão aterosclerótica⁷⁷. Somado a isso, o endotélio lesado expressa em sua superfície moléculas de adesão celular (ICAM e VCAM). Esse processo inflamatório estimula a proliferação da camada muscular do vaso⁷⁸, agravando a lesão aterosclerótica⁷⁹.

A agressão vascular provocada pelo processo fisiopatológico da aterosclerose e a resposta inflamatória que acompanha essa lesão⁸⁰ afeta a função vascular, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico e, conseqüentemente, a capacidade vasodilatadora^{10,81}, além de estimular a liberação da endotelina e, conseqüentemente, aumentar a resposta vasoconstritora⁸². Portanto, o quadro aterosclerótico da DAP também é acompanhado por disfunção endotelial⁸³. Nesse sentido, um estudo que avaliou a vasodilatação fluxo mediada na artéria braquial relatou menor resposta vasodilatadora nos indivíduos com DAP, sintomáticos ou não, em comparação aos controles, sendo que a vasodilatação foi ainda menor nos indivíduos com o sintoma de CI, sugerindo que o prejuízo da função endotelial também se relaciona à severidade do prejuízo circulatório¹³.

A coexistência de um estado pró-inflamatório com disfunção endotelial, leva a uma piora da rigidez arterial⁸⁴ e tem sido observada em diferentes populações com doenças cardiovasculares, como doença coronariana^{83,85} e insuficiência cardíaca⁸⁶. Nesse sentido, um estudo avaliou na DAP a relação entre marcadores de inflamação e rigidez arterial e observou que os indivíduos com maiores indicadores de rigidez arterial tiveram níveis sanguíneos de proteína C-reativa e fibrinogênio aumentados em comparação aos que tiveram menor rigidez¹².

As modificações desses indicadores, e principalmente com o aumento da rigidez arterial, podem culminar em modificações cardiovasculares nos indivíduos com DAP, como o aumento da PA e da sobrecarga cardíaca^{8,68}. Nesse sentido, estudos epidemiológicos^{87,88} demonstraram que mais de 91% dos indivíduos com DAP possuem um ou mais fatores de risco cardiovascular modificáveis, sendo a hipertensão um dos mais prevalentes⁸⁹. Um estudo⁴⁹ anterior, por exemplo, realizado em 44 países, com indivíduos com idade ≥ 45 anos, demonstrou que dos 8273

indivíduos com DAP investigados, 81% tinham hipertensão arterial.

Analisando-se em conjunto as informações anteriores, é possível dizer que a inflamação, a disfunção endotelial, com conseqüente aumento da rigidez arterial e sobrecarga cardiovascular são processos inerentes ao desenvolvimento na DAP⁹⁰, e, portanto, podem elevar o risco de mortalidade e eventos cardiovasculares nessa população.

3.3. Tratamento dos indivíduos com doença arterial periférica

De acordo com o posicionamento das sociedades relacionadas às doenças vasculares, como a American Association for Vascular Surgery, Society for Vascular Surgery, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease^{1,2}, o tratamento inicial e preferencial dos indivíduos com a DAP e com sintomas de CI deve ser clínico. Esse tratamento caracteriza-se pela prescrição do treinamento de caminhada⁹¹ e força associado a condutas medicamentosas ou não medicamentosas para o controle e prevenção dos fatores de risco^{92,93}. No entanto, se não houver a melhora esperada, a medicação específica para o membro afetado deve ser introduzida e, se necessário, o tratamento cirúrgico deve ser realizado¹. Destaca-se, no entanto, que mesmo quando essas condutas são necessárias, o treinamento através do exercício continua sendo essencial^{2,49}.

Por outro lado, apesar dos benefícios crônicos do treinamento em indivíduos com DAP e sintomas de CI, a execução de cada sessão de exercício pode provocar alterações agudas importantes em variáveis do sistema cardiovascular, incluindo na rigidez arterial desses pacientes⁹⁴. Diante da importância do exercício nessa população, torna-se necessário discutir os possíveis efeitos desse tipo de ação em indivíduos com DAP⁹⁵.

3.4. Efeito de uma sessão de exercício na rigidez arterial

De forma geral, a realização de exercícios tem sido apoiada por grandes organizações de saúde⁹⁶ como *American College of Sports Medicine*, o que leva a uma considerável aceitação na prescrição de exercícios e programas de reabilitação

cardiopulmonar, fazendo esse tipo de exercício seja componente integral de programas de saúde abrangentes^{97,98}. Não é diferente para pacientes com DAP e CI, onde os exercícios assumem um papel importante na melhoria física e na qualidade de vida desses pacientes. Comprovadamente, o treinamento aeróbio de forma crônica resulta em uma série de adaptações vasculares favoráveis, atenuando significativamente as adaptações deletérias precipitadas pelo processo de desenvolvimento da aterosclerose^{9,49,96}. Por exemplo, a proteção contra o estresse oxidativo sistêmico e a inflamação induzida pelo treinamento é considerada um mecanismo primário para as reduções observadas na rigidez arterial^{22,27}. Isto acontece mediante a produção aumentada de óxido nítrico, melhorando a vasodilatação dependente do endotélio^{1,22,99,100}. Sendo assim pessoas com maior capacidade aeróbia apresentam medidas de rigidez arterial significativamente mais baixas, quando comparadas com pessoas sedentárias de igual idade^{18,68,101,102}.

Por outro lado, o sistema cardiovascular sofre adaptações ao exercício também de caráter agudo^{29,103}. O modelo de exercício agudo pode ser útil na investigação de mecanismos de resposta ao treinamento^{104,105}. Como comentado anteriormente, pacientes com DAP e CI apresentam elevada rigidez arterial, que está diretamente associada a um alto risco cardiovascular¹⁰³. Neste sentido as respostas agudas aos exercícios são importantes preditores clínicos para tratamento futuro destes pacientes e detecção de possíveis danos a órgão alvo durante e logo após sua realização¹⁰⁶.

Segundo Yoon, et al., 2010²⁸, agudamente, o exercício aeróbio reduz a rigidez arterial em indivíduos saudáveis. Outro estudo²⁹ observou que exercícios de força muscular de intensidade moderada aumentaram a rigidez arterial central³⁰ e diminuíram a complacência arterial central em adultos e jovens saudáveis 60 minutos após a realização do exercício. Vale ressaltar ainda que a intensidade do exercício parece ser uma variável de confusão, tendo em vista que o exercício de força de alta intensidade mostrou um relaxamento dos vasos da região inferior do corpo e enrijecimento dos vasos centrais^{29,99}.

Por outro lado, parece que o exercício aeróbio ainda é o precursor de possíveis respostas favoráveis. De fato, após uma sessão desse tipo de exercício³¹, a VOP apresentou diminuição até 45 minutos após a realização do exercício. Além dessa variável, a VOP dos membros inferiores também apresentou queda. Interessantemente, um outro estudo¹⁰⁷ evidenciou que os níveis pressóricos máximos

durante o exercício aeróbio estavam associados a maiores aumentos da rigidez arterial em 24 horas após a sessão. Muitos pesquisadores supõem que as alterações agudas da pressão arterial durante o exercício são o estímulo mecânico responsável pela remodelação das paredes arteriais após um período de exercício^{29,107,108,109}.

Mais recentemente, estudos em pacientes com doença cardiovascular severa têm avaliado os efeitos de uma sessão de exercício aeróbio na rigidez arterial. De fato, Angarten et al⁴ observaram redução da rigidez arterial 10 minutos após a realização do teste máximo em cicloergômetro para membros inferiores em pacientes com doença arterial coronariana. Corroborando esses achados, Perissiou et al³³ avaliaram esse mesmo indicador de rigidez arterial, e observaram redução 90 minutos após o exercício de intensidade moderada quando comparado ao momento pré-intervenção em pacientes com aneurisma pequeno da aorta abdominal. Apesar dessas evidências em indivíduos saudáveis e com outras doenças cardiovasculares severas, estudos com pacientes com DAP e CI ainda são bastante escassos. Previamente, um estudo com essa população que avaliou essa população, observou que uma única sessão de exercício de força (3 séries de 10 repetições em 8 exercícios a uma intensidade de 60% de 1 RM) aumentou a VOP similarmente à sessão controle sem exercício.

Essas evidências acima, mesmo que em diferentes populações, sugerem que diferentes tipos de exercícios podem promover respostas agudas variadas na rigidez arterial. Adicionalmente, essa temática precisa ser melhor explorada, considerando a importância da resposta aguda dessa variável após o exercício, que é um fator de risco para eventos cardiovasculares em pacientes com DAP sintomática.

3.5. Índice de rigidez arterial ambulatorial

Vários métodos não invasivos são atualmente utilizados para avaliar a rigidez arterial¹¹⁰. A velocidade da onda de pulso (VOP) e o índice de aumento (IA) são os dois principais métodos não invasivos de avaliação da rigidez arterial, padrão ouro de diagnóstico¹¹⁰. Por outro lado, esses métodos são caros e precisam de um treinamento extenso para terem sua acurácia garantida. Nesse sentido, mais recentemente surgiu um método mais simples de ser executado, e com uma correlação direta com os métodos padrão-ouro citados acima em indivíduos saudáveis e com doença cardiovascular^{35,36}. De fato, o índice de rigidez arterial ambulatorial tem sido usado para avaliar a rigidez arterial e é calculado com base no declive da

pressão diastólica versus valores da pressão sistólica na monitorização ambulatorial, avaliando a relação dinâmica entre a pressão arterial diastólica e sistólica nas 24 horas de atividades diárias¹¹¹. Dessa forma, para qualquer aumento na distensão da parede da artéria, os valores da pressão arterial tendem a aumentar de forma concomitante, enquanto em uma artéria rígida, ocorre aumento do valor da pressão arterial sistólica acompanhado de uma menor elevação, ou até de uma diminuição da pressão arterial diastólica. Além disso, o índice de rigidez arterial ambulatorial depende também das propriedades mecânicas das pequenas artérias, do volume sistólico ejetado e das ondas de reflexão¹¹², o que proporciona uma boa relação com alguns marcadores de lesões em órgãos-alvo, como hipertrofia ventricular, lesão carotídea e microalbuminúria¹¹³. Por fim, outros estudos mostraram uma correlação deste índice com mortalidade geral e cardiovascular, incluindo uma relação com acidente vascular encefálico em indivíduos normotensos¹¹⁴.

4 MÉTODOS

4.1 Caracterização da pesquisa

Esta pesquisa caracteriza-se como do tipo quase-experimental com delineamento cruzado.

4.2 Sujeitos

Foram convidados para participar desse estudo 20 pacientes recrutados em hospitais públicos e clínicas particulares da cidade de Recife. Entretanto, devido a motivos de saúde e desistência, finalizaram o estudo 12 indivíduos de ambos os gêneros com DAP. Após serem esclarecidos de todos os procedimentos experimentais, os indivíduos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco (269/10).

Como critérios de inclusão ao estudo, os indivíduos deveriam; a) apresentar idade ≥ 50 anos; b) ter grau II de DAP em um ou em ambos os membros inferiores, segundo os critérios de Fontaine; c) ter índice tornozelo braço (ITB) $\leq 0,90$; d) caminhar em esteira pelo menos dois minutos com velocidade de 3,2 km/h e 0% de inclinação; e) não ter sido submetido à cirurgia de revascularização ou angioplastia há menos de um ano; f) não apresentar arritmias complexas ou isquemia durante o teste ergométrico ou no ecocardiograma sob estresse que contra indique a prática de atividade física; g) não ser obesos e não ter membros amputados; j) estar com os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica menores que 160 e 105 mmHg (hipertensão estágio 1), respectivamente, já que estes são os níveis máximos de pressão arterial recomendados para a realização do exercício físico com segurança¹⁰⁶.

Os indivíduos aptos para participarem do estudo só foram excluídos caso não conseguissem completar uma das quatro sessões experimentais, fizessem alguma mudança de medicação antes de completar todas as sessões experimentais ou apresentassem algum comprometimento na saúde que contraindicasse a prática de atividade física e apresentassem neuropatia periférica.

4.3 Desenho experimental do estudo

O desenho experimental do estudo está apresentado na figura 1. Os voluntários realizaram sete visitas ao laboratório. Na primeira visita, cada indivíduo foi submetido a uma triagem, na qual foi realizada uma anamnese, as medidas antropométricas, o diagnóstico de DAP, avaliação do tempo de caminhada em esteira ergométrica, o cálculo do índice de massa corporal (IMC), avaliação da resposta isquêmica ao esforço e a medida da pressão arterial.

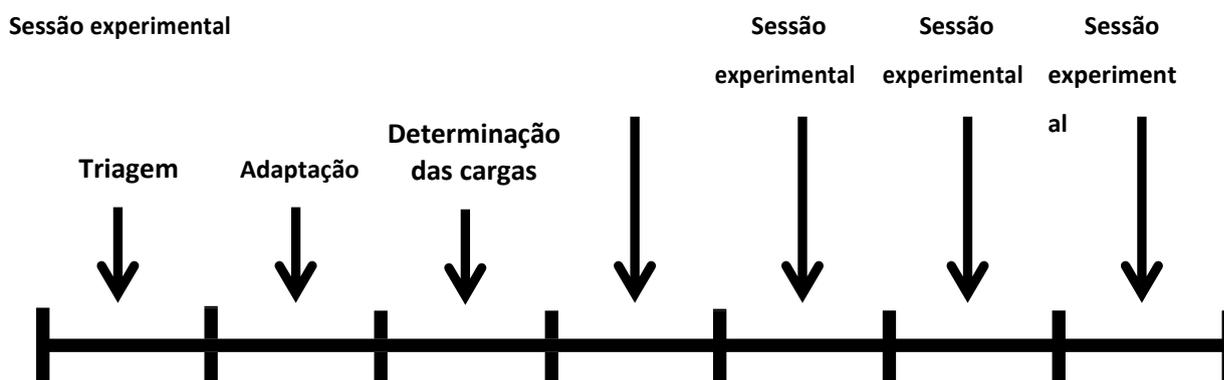


Figura 1. Desenho experimental do estudo

Aqueles considerados aptos foram submetidos na segunda visita a uma sessão de adaptação aos exercícios de força e a esteira ergométrica. Nessa sessão, os indivíduos realizaram os exercícios de força que foram utilizados na sessão experimental com a menor carga possível em cada equipamento e na esteira ergométrica os indivíduos realizaram cinco ciclos com velocidade de 3,2 km/h e 0% de inclinação com dois minutos de duração e com intervalo de recuperação de dois minutos entre os ciclos.

Na terceira visita os indivíduos realizaram sessões para identificação das cargas e da velocidade da esteira ergométrica para utilização na sessão experimental. Nessas sessões, em todos os exercícios foi identificada a carga referente à percepção de esforço (PE) entre 5 e 7 da escala de OMNI-RES considerada razoavelmente difícil para os exercícios de força e na esteira ergométrica os indivíduos caminharam até sentir a primeira dor no(s) membro(s) inferior(s) que foi a distância inicial de claudicação.

Nas visitas 4, 5, 6 e 7 foram realizadas as sessões experimentais de forma aleatorizada, que consistiram em exercício de força (EF), exercício caminhada (EC), exercício de força e caminhada (EFC) e sessão controle (SC) que foram realizadas com intervalo de pelo menos três dias entre elas.

5 TRIAGEM

5.1 Anamnese

Os indivíduos responderam a um questionário estruturado, com objetivo de obter informações referentes aos dados demográficos (idade, gênero e medicamentos) e fatores de risco cardiovasculares (diabetes, hipertensão, dislipidemia, tabagismo e nível de atividade física).

5.2 Diagnóstico da doença arterial periférica

O diagnóstico da DAP foi realizado por meio do índice tornozelo/braço (ITB) em repouso. Para tanto, a pressão arterial sistólica do braço e do tornozelo nos dois membros foram medidas em triplicata. A aferição da pressão arterial no braço foi feita com o uso de um estetoscópio (Premium) e esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Missouri). Para as medidas, os voluntários ficaram em repouso deitado durante 10 minutos. O manguito foi colocado no braço dos indivíduos, cerca de 2 a 3 cm acima da fossa cubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. Após posicionar a campânula do estetoscópio sobre a artéria braquial, o manguito foi inflado até 20 mmHg acima do nível estimado da pressão arterial sistólica e desinflado lentamente. A determinação da pressão arterial sistólica foi feita no momento do aparecimento do primeiro som (fase I de Korotkoff).

Para a medida da pressão arterial sistólica no tornozelo, foi utilizado um doppler vascular portátil (Martec DV 610) que foi posicionado nas artérias pediosa e tibial posterior. O manguito, posicionado na perna dos indivíduos, 2 a 3 cm acima do maléolo medial, foi inflado até o som desaparecer completamente e em seguida desinflado lentamente. A pressão arterial sistólica do tornozelo foi determinada pelo

aparecimento do primeiro som. A pressão do tornozelo utilizada para análise foi a maior entre os dois pontos anatômicos analisados (artéria pediosa ou tibial posterior), conforme recomendações¹¹⁵.

Em posse dos dados de pressão arterial do braço e do tornozelo, foi calculado o ITB por meio da divisão da menor pressão arterial sistólica do tornozelo pela maior pressão arterial sistólica do braço. Foram caracterizados como portadores da DAP os indivíduos que apresentaram $ITB \leq 0,90^1$ em repouso em pelo menos um membro.

5.3 Avaliação do tempo de caminhada na esteira ergométrica

Os pacientes realizaram um protocolo específico para DAP. Caminharam em uma esteira ergométrica com uma velocidade constante de 3,2km/h e 0% de inclinação durante dois minutos. Foram excluídos do estudo os indivíduos que não conseguiram caminhar continuamente durante o tempo total.

5.4 Diagnóstico de obesidade

O índice de massa corporal (IMC) foi adotado para avaliação da obesidade. A massa corporal foi avaliada em uma balança mecânica (Filizola, Brasil) e a estatura em um estadiômetro de madeira com precisão de 0,1 cm. O IMC foi calculado pelo quociente entre a massa corporal (kg) e o quadrado da estatura (m²). Só foram incluídos no estudo os voluntários com IMC inferior a 30kg/m².

5.5 Avaliação da resposta isquêmica ao esforço

Para avaliar se os indivíduos tinham alguma isquemia ou arritmia complexa frente ao esforço, os voluntários foram submetidos a um teste ergométrico máximo em esteira, supervisionado por uma médica cardiologista. O teste foi realizado utilizando protocolo escalonado específico para população com capacidade física diminuída e idosa. Nesse protocolo, o teste teve início com uma velocidade constante de 2,7 km/h e 0% de inclinação durante três minutos, no segundo estágio continua com a velocidade de 2,7km/h e 10% de inclinação durante três minutos, a partir do

terceiro estágio aumento constante na velocidade de 1,5km/h e um incremento na inclinação de 2% a cada três minutos até a exaustão. Durante o teste, a frequência cardíaca foi continuamente monitorizada por um eletrocardiógrafo (Cardio Perfect) e registrada ao final de cada minuto. A pressão arterial foi medida a cada três minutos por meio do método auscultatório. O teste foi interrompido quando o indivíduo atingiu a frequência cardíaca máxima prevista, quando detectado algum problema isquêmico ou quando o exercício fosse limitado pelo sintoma de claudicação.

Naqueles pacientes que não foi possível alcançar 85% da frequência cardíaca máxima prevista no teste de esforço em esteira, foi realizada ecocardiografia sob estresse farmacológico com dobutamina por um médico cardiologista. O protocolo utilizado constituiu na infusão intravenosa de dobutamina em doses progressivas de 5, 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a cada três minutos. Quando necessário foi administrado atropina de até 1mg. Foram obtidas imagens paraesternal, longitudinal, transversa, 4 câmaras, 2 câmaras, sendo o exame interrompido quando o paciente atingiu a frequência cardíaca submáxima ou sendo detectado sinais de isquemia miocárdica.

Só foram incluídos no estudo aqueles indivíduos que não apresentaram problemas cardiovasculares (arritmias complexas ou isquemia) que contraindiquem a prática de exercício físico.

5.6 Medida da pressão arterial

A pressão arterial foi medida em ambos os membros superiores, utilizando o método auscultatório, com um estetoscópio (Premium) e um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Missouri) e empregando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. As medidas foram realizadas com os indivíduos sentados em repouso por pelo menos 10 minutos e na vigência das medicações anti-hipertensiva caso sejam hipertensos. A pressão arterial em cada braço foi medida até que se obtivessem três valores consecutivos com diferença inferior a 5 mmHg. Somente foram incluídos no estudo os voluntários com pressão arterial sistólica e diastólica menores que 160 e 105 mmHg (hipertensão estágio 1), respectivamente, já que estes são os níveis máximos de pressão arterial recomendados para a realização do exercício físico com segurança¹⁰⁶.

5.7 Adaptação

Todos os indivíduos participaram de uma sessão de adaptação para a determinação das cargas nos exercícios de força e na esteira ergométrica. Nos exercícios de força, os indivíduos realizaram duas séries de 10 repetições com intervalo de 45 segundos entre as séries e exercícios, nos oito exercícios propostos (supino reto, leg-press 45°, remada baixa, extensão dos joelhos, elevação frontal, flexão dos joelhos, rosca direta e abdução do quadril). Para adaptação à esteira ergométrica, os indivíduos realizaram cinco ciclos de dois minutos de caminhada com velocidade de 3,2 km/h e 0% de inclinação e com intervalo de recuperação entre os ciclos de dois minutos.

5.8 Determinação das cargas

Após o período de adaptação, foram realizadas sessões para identificação das cargas utilizadas nas sessões de exercício de força e nas sessões de caminhada na esteira. Essas sessões consistiram em identificar, por meio de tentativa e erro, as cargas equivalentes a PE entre 5 e 7, considerada uma intensidade razoavelmente difícil na escala de OMNI-RES em todos os exercícios de força. Nos casos em que não foi possível identificar a carga em duas sessões, foram acrescentadas sessões de determinação de carga até que a carga em todos os exercícios fosse determinada. Para identificação da velocidade de caminhada na esteira os indivíduos caminharam na esteira com velocidade progressiva iniciando com 3,2km/h e acrescentando 0,3km/h a cada um minuto e com 0% de inclinação até alcançar a distância que eles relataram o início dos sintomas de claudicação.

5.9 Sessões experimentais

Foram realizadas quatro sessões experimentais de forma aleatória: Exercício de força (EF), exercício de caminhada (EC), exercício de força e caminhada (EFC) e sessão controle (SC). Elas foram distribuídas por meio da numeração gerada por programa de computador (www.randomizer.org). As sessões foram realizadas no

mesmo horário do dia, pela manhã, com pelo menos três dias de intervalo entre elas. Antes das sessões experimentais, os pacientes foram orientados a fazer uma refeição leve pela manhã e manter refeições semelhantes antes de ambas as sessões. Eles também foram instruídos a evitar a prática de exercícios (48 h antes dos experimentos), ingestão de álcool (48 h antes dos experimentos), ingestão de cafeína (24 h antes dos experimentos) e tabagismo (no dia dos experimentos).

Nas quatro sessões, ao chegarem ao laboratório os indivíduos permaneceram em repouso por alguns minutos antes do exercício. Posteriormente, os indivíduos realizaram uma das sessões experimentais (EF, EC, EFC ou SC). Na sessão EF foi preestabelecido o tempo de 50 minutos de duração e foram realizados oito exercícios de força para membros superiores e inferiores utilizando a montagem alternada por segmento na seguinte ordem: supino reto, leg-press 45°, remada baixa, extensão dos joelhos, elevação frontal, flexão dos joelhos, rosca direta e abdução de quadril. Em todos os exercícios foram utilizadas duas séries de 10 repetições, com carga entre 5 a 7 na escala de OMNI-RES. O intervalo de recuperação entre as séries e os exercícios foi de dois minutos.

Na sessão EC foi preestabelecido o tempo de 30 minutos de duração os indivíduos realizaram o exercício de caminhada em esteira ergométrica que foi constituído de 10 ciclos com dois minutos de duração e com intervalo de recuperação entre os ciclos de dois minutos, com a velocidade correspondente ao início do sintoma de claudicação.

A sessão EFC foi constituída dos mesmos protocolos utilizados na EF e EC, porém os exercícios de força foram realizados em apenas uma série, e os exercícios na esteira ergométrica foram realizados com cinco ciclos.

A SC foi idêntica a EFC, mas os exercícios de força foram realizados sem adição de carga e na esteira os indivíduos ficaram apenas em pé sem movimento na plataforma.

Após as intervenções, os voluntários retornaram ao laboratório, onde o monitor ambulatorial de pressão arterial foi colocado nos pacientes.

5.10 Avaliação do índice de rigidez arterial ambulatorial

A rigidez arterial foi avaliada através do índice de rigidez arterial ambulatorial.

Para isso, todos os pacientes usaram o monitor ambulatorial de pressão arterial (Dynamapa; Cardios, São Paulo, Brasil) após cada sessão experimental, iniciando 60 minutos após o término da sessão. O monitor foi programado para medir a pressão arterial a cada 15 minutos por 24 horas. Usando leituras individuais de pressão arterial de 24 h, o índice de rigidez arterial ambulatorial foi calculado como 1 menos a inclinação de regressão da pressão arterial diastólica plotada em relação à pressão arterial sistólica¹¹⁶.

5.11 Tratamento estatístico

Um poder de 87% foi encontrado após realizar a análise a posteriori no G*Power 3.1.0, sendo considerada a amostra utilizada (doze pacientes) e o erro alfa de 0,05.

As análises de normalidade e homogeneidade de variância foram realizadas por meio dos testes de Shapiro-Wilks e Levene, respectivamente. Para comparar os efeitos das sessões, o índice de rigidez arterial ambulatorial de cada sessão foi comparado por meio de Equações de Estimativa Generalizada, seguida de uma comparação post hoc pareada utilizando a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Além disso, com o objetivo de investigar os efeitos do exercício em si, calculamos o efeito líquido do exercício subtraindo os resultados das sessões de exercício da sessão controle (ou seja, o efeito líquido da sessão de EF = valores da rigidez na sessão de EF – Valores da rigidez na sessão de SC)⁴². A correlação de Pearson foi usada para relacionar diferentes preditores com o efeito líquido dos exercícios. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$ e os dados foram mostrados como média \pm erro padrão.

6 RESULTADOS

Na tabela 1 são apresentadas as características dos pacientes incluídos no estudo. A maioria dos indivíduos era do sexo feminino e apresentava comorbidades associadas, sendo que a mais prevalente foi a hipertensão arterial. Dos doze voluntários sete usavam cilostazol e entre as medicações anti-hipertensivas mais utilizadas estavam o inibidor da enzima conversora de angiotensina e os diuréticos.

Tabela 1 Características físicas e funcionais dos participantes (n= 12)

	valores
Masculino/Feminino	4/8
Idade (anos)	66,4 ± 2,7
Peso (kg)	62,8 ± 2,6
Altura (m)	1,55 ± 0,02
IMC (Kg/m ²)	26,1 ± 1.0
Índice tornozelo braço	0,52 ± 0,08
Pressão arterial sistólica (mmHg)	136 ± 2
Pressão arterial diastólica (mmHg)	64 ± 2
Fatores de risco cardiovascular	
Hipertensão (%)	100,0
Diabetes (%)	25,0
Fumante atual (%)	8,3
Medicamentos anti-hipertensivos	
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (%)	66,7
Antagonista do receptor da angiotensina (%)	25,0
Bloqueador do canal de cálcio e diuréticos (%)	16,7
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e diurético (%)	16,7
Antagonista do receptor da angiotensina e diuréticos (%)	25,0
Antagonista do receptor de angiotensina, bloqueador do canal de cálcio e diuréticos (%)	8,3
Vasodilatador Periférico	
Não medicamentoso (%)	41,7
Cilostazol (%)	58,3

Valores estão em média ± DP

Na tabela 2 são apresentadas as cargas utilizadas nas sessões experimentais e a PE referente a essas cargas em todos os exercícios analisados. Nos exercícios de força realizados, a média da PE ficou entre 5,3 e 6,2. No exercício de caminhada a média da velocidade utilizada na esteira ergométrica foi de 4,2 km/h.

Tabela 2. Intensidades utilizadas nos protocolos de exercícios de força, caminhada e combinado (n=12).

Intensidade		
<i>Exercícios de força</i>	<i>Carga (kg)</i>	<i>PE</i>
Supino reto	15,9 ± 1,8	5,8 ± 0,3
Leg-press 45°	26,6 ± 6,6	5,6 ± 0,2
Remada baixa	22,3 ± 3,2	5,6 ± 0,2
Extensão dos joelhos	11,9 ± 2,9	6,2 ± 0,3
Elevação frontal	6,2 ± 0,8	5,3 ± 0,2
Flexão dos joelhos	20,5 ± 3,2	5,8 ± 0,3
Rosca direta	8, 2 ± 1,1	6,1 ± 0,3
Abdução do quadril	23,6 ± 2,5	5,8 ± 0,3
<i>Exercício de caminhada</i>	<i>Velocidade (km/h)</i>	<i>Limiar de dor</i>
Esteira ergométrica	4,2 ± 0,3	Início dos sintomas de CI

Valores em média ± EP

PE – Percepção de esforço; CI – Claudicação intermitente.

A Figura 2 mostra o índice de rigidez arterial ambulatorial após cada sessão experimental. O índice de rigidez arterial ambulatorial foi menor na sessão EF em relação às demais sessões ($P < 0,001$) e semelhantes entre as EC, EFC e SC ($P > 0,05$).

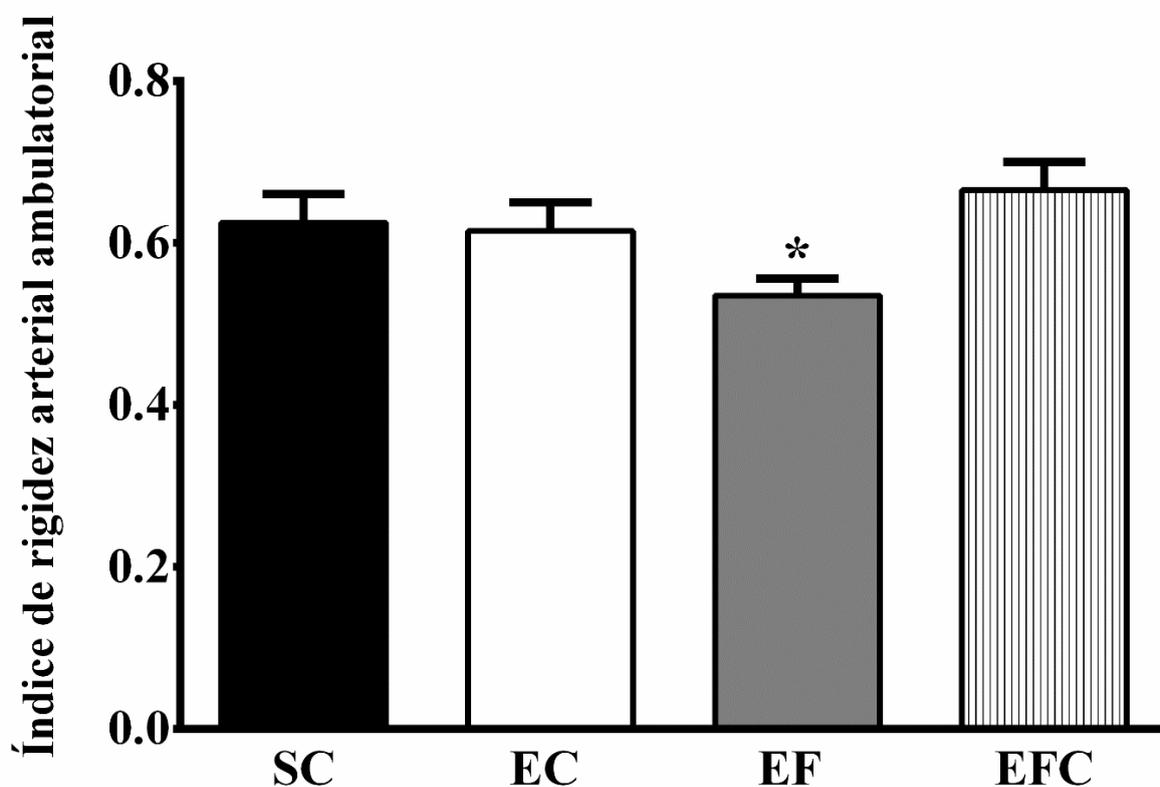


Figura 2. Respostas médias do índice de rigidez arterial ambulatorial durante as respostas de 24 horas após a sessão controle (SC – Barra preta), exercício de caminhada (EC – Barra branca), exercício de força (EF – Barra cinza) e exercício de força e caminhada (EFC – Barra tracejada). * Diferença para o controle, caminhada e a sessão combinada.

A Figura 3 mostra o efeito líquido das respostas individuais do índice de rigidez arterial ambulatorial após as sessões de EF, EC e EFC. Nove pacientes (75%) apresentaram menor índice após a EF quando comparado às sessões de EC e EFC, enquanto dois (17%) e três (25%) pacientes apresentaram valores de índice de rigidez arterial ambulatorial menores após as sessões de EC e EFC, respectivamente, e apenas um (8%) apresentou resposta similar entre EF e EC.

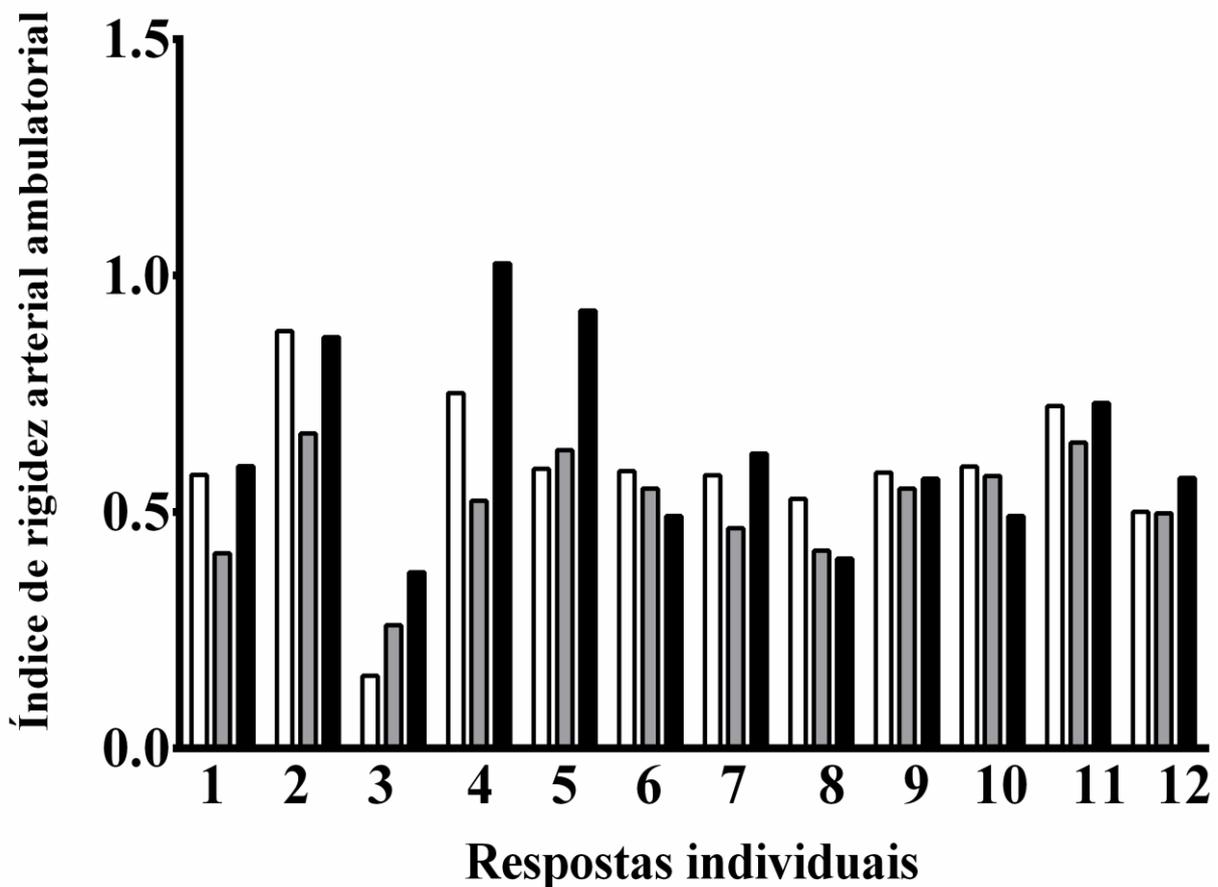


Figura 3. Efeito líquido das respostas individuais do índice de rigidez arterial ambulatorial durante as respostas de 24 horas após o exercício de caminhada (EC – Barra branca), exercício de força (EF – Barra cinza) e exercício de força e caminhada (EFC – barra preta).

A Tabela 3 mostra a correlação entre os preditores clínicos e o efeito líquido das sessões de exercício. Apenas o índice tornozelo braço foi negativamente correlacionado com os efeitos da sessão EF ($r = -0,618$; $P < 0,05$) e da sessão EC ($r = -0,750$; $P < 0,001$).

Tabela 3. Correlação entre preditores clínicos e efeito líquido das sessões de exercício (n= 12).

	Efeito líquido EF		Efeito líquido EC		Efeito líquido EFC	
	R	P	R	P	R	P
Idade (anos)	0.047	0.886	0.056	0.862	-0.161	0.617
IMC (kg/m ²)	-0.132	0.681	-0.075	0.817	-0.131	0.666
ITB	-0.618	0.032*	-0.750	0.005*	-0.420	0.174

IMC – Índice de massa corporal; ITB – Índice tornozelo-braço; EF – Exercício de força; EC – Exercício de Caminhada; EFC – Exercício de força e caminhada.

7 DISCUSSÃO

Até o momento, este estudo foi o primeiro a comparar os efeitos do exercício de caminhada, exercício de força e a combinação de ambos na rigidez arterial de pacientes com DAP sintomática. Nosso principal achado foi que o índice de rigidez arterial ambulatorial foi menor após o EF quando comparado às sessões EC, EFC ou SC. Além disso, o índice tornozelo-braço mais alto está relacionado a uma menor rigidez arterial após as sessões de exercícios.

Um estudo anterior⁷⁸ em pacientes com DAP mostrou que uma única sessão de EF diminuiu os parâmetros de reflexão da onda (indicador de rigidez arterial), enquanto a VOP carótida-femoral, padrão-ouro para avaliação da rigidez arterial, não se alterou por até 45 minutos após o exercício de força. Essas diferenças podem parecer estranhas à primeira vista, no entanto, a VOP carótida-femoral reflete principalmente o grau de rigidez nas grandes artérias¹¹⁷, enquanto os parâmetros da onda refletida e o índice de rigidez arterial ambulatorial, usado no presente estudo, são determinados pela resistência vascular e frequência cardíaca, além da rigidez arterial.

O índice de rigidez arterial ambulatorial, obtido através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é validado e definido, sendo aceito como indicador da rigidez arterial¹¹⁶. Além do mais a redução da pressão arterial após o exercício pode impactar os valores do índice de rigidez arterial ambulatorial^{118,119}. Portanto, é possível que o exercício de força afete agudamente esses fatores^{120,121} levando a alterações positivas apenas no índice de rigidez arterial ambulatorial, diferente do observado no estudo previamente citado⁷⁸. Adicionalmente, o tempo de avaliação da variável após a realização do exercício divergiu entre os estudos (45 minutos até 24 horas), o que também pode levar a diferentes observações em variáveis cardiovasculares.

Diferentemente dos exercícios de força, a caminhada e combinação de ambos não alteraram a rigidez arterial no estudo atual. Uma possível explicação é que, provavelmente, a caminhada implica em sintoma típico de claudicação, levando a dor nas pernas, o que aumenta a produção de estresse oxidativo e marcadores pró-inflamatórios de forma aguda^{16,120} o que pode ter atenuado a redução da rigidez arterial em ambas as sessões. De fato, a superóxido dismutase, importante defesa antioxidante contra o estresse oxidativo, tem uma correlação negativa com a rigidez

arterial¹²² enquanto as espécies reativas de oxigênio mostram uma correlação positiva com esse parâmetro em pacientes hipertensos¹²³. Além disso, alguns marcadores inflamatórios, tais como interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa e proteína C-reativa estão correlacionados com a rigidez arterial¹²⁴. Assim, é possível que a caminhada realizada em duas sessões tenha promovido sintomas de dor, e esse fator pode ter mitigado o efeito positivo do exercício na rigidez arterial durante o período ambulatorial.

Adicionalmente, observamos que pacientes com maior índice tornozelo- braço apresentaram menor efeito líquido de rigidez arterial após o exercício. Portanto, pacientes com menor gravidade da doença são mais propensos a apresentar benefícios agudos após uma sessão de exercício. A agressão vascular promovida pelo processo aterosclerótico na DAP afeta a função endotelial^{10,11} com maior produção de endotelina, o que aumenta a resposta vasoconstritora⁸². Além disso, é importante destacar que esse efeito está relacionado à gravidade da doença¹²⁵. Associado às informações supracitadas, a DAP apresenta uma multiplicidade de características^{4,13}, com isso vê-se a importância de avaliar as respostas individuais das amostras, considerando que a resposta obtida com a média do grupo, pode não corresponder a resposta apresentada por um único indivíduo¹³. De fato, pacientes com valores de índice tornozelo-braço mais baixos apresentam piora da função endotelial e, conseqüentemente, maior rigidez arterial^{5,13}. Assim, em geral, os comprometimentos estruturais e/ou funcionais em pacientes com índice tornozelo-braço inferior poderiam explicar, em parte, uma resposta de rigidez arterial suavizada após o exercício. No entanto, esses aspectos devem ser melhor abordados em estudos futuros nesses pacientes.

A rigidez arterial avaliada durante o período ambulatorial, ou seja, durante 24 horas das atividades diárias, tem sido correlacionada com lesão de órgãos- alvo e mortalidade cardiovascular^{111,115}. Assim, o exercício de força pode ser útil para melhorar esse parâmetro em pacientes com DAP de maneira aguda. Adicionalmente, esses benefícios são mais prováveis de ocorrer em indivíduos com a doença menos grave. Estudos futuros ainda são necessários para identificar a influência das variáveis do treinamento de caminhada, força e exercícios combinados (por exemplo, intensidade, duração, número de séries, intervalo de recuperação) nessas respostas, principalmente em pacientes com DAP sintomática e com a doença mais grave.

Todavia, algumas limitações precisam ser consideradas. Primeiro, os pacientes

com doença cardíaca grave e DAP assintomática, que foram excluídos da triagem, e a heterogeneidade da amostra com diferentes comorbidades e medicamentos no presente estudo, provavelmente tiveram influência nas respostas cardiovasculares e segundo o tamanho da amostra não permitiu a análise estratificada por medicação. O gasto energético não foi equiparado entre as sessões de exercício, o que pode ter influenciado a resposta final do índice de rigidez ambulatorial após o exercício físico.

8 CONCLUSÃO

Concluimos que uma única sessão de exercício de força reduz agudamente a rigidez arterial ambulatorial de pacientes com DAP sintomática, enquanto a caminhada e o exercício combinado não alteraram essa variável. Essa resposta é mais provável de ocorrer em indivíduos com doença menos grave.

REFERÊNCIAS

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
3. Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Bruinsma D, Hartman JW, Phillips SM, et al. Effect of whole body resistance training on arterial compliance in young men. *Exp Physiol*. 2005;90(4):645-51.
4. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):370-82
5. Rabkin SW, Chan SH, Sweeney C. Ankle-brachial index as an indicator of arterial stiffness in patients without peripheral artery disease. *Angiology*. 2012;63(2):150-4.
6. McDermott MM, Mehta S, Greenland P. Exertional leg symptoms other than intermittent claudication are common in peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 1999;159(4):387-92.
7. Spronk S, White JV, Bosch JL, Hunink MG. Impact of claudication and its treatment on quality of life. *Semin Vasc Surg*. 2007;20(1):3-9.
8. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94(11):3026-49.
9. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis*. 2008;197(1):1-11.
10. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: from laboratory evidence to clinical application. *Ital Heart J*. 2001;2(11):796-800.

11. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet*. 2001;358(9286):946-8.
12. De Haro J, Acin F, Lopez-Quintana A, Medina FJ, Martinez-Aguilar E, Florez A, et al. Direct association between C-reactive protein serum levels and endothelial dysfunction in patients with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(4):480-6.
13. Silvestro A, Scopacasa F, Ruocco A, Oliva G, Schiano V, Zincarelli C, et al. Inflammatory status and endothelial function in asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2003;8(4):225-32.
14. Turton EP, Coughlin PA, Kester RC, Scott DJ. Exercise training reduces the acute inflammatory response associated with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23(4):309-16.
15. Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, et al. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med*. 2003;8(1):15-9.
16. Palmer-Kazen U, Religa P, Wahlberg E. Exercise in patients with intermittent claudication elicits signs of inflammation and angiogenesis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(6):689-96.
17. Shechter M, Issachar A, Marai I, Koren-Morag N, Freinark D, Shahar Y, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol*. 2009;134(1):52-8.
18. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, Tian L, Guralnik JM, Green D, et al. Circulating blood markers and functional impairment in peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(8):1504-10.
19. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2013;47(6):393-6.
20. Feigenbaum MS, Pollock ML. Prescription of resistance training for health and disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(1):38-45.
21. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension*. 2003;41(1):130-5.
22. Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *Jama*. 1995;274(12):975-80.
23. Burr JF, Phillips AA, Drury TC, Ivey AC, Warburton DE. Temporal response of arterial stiffness to ultra-marathon. *Int J Sports Med*. 2014;35(8):658-63.

- 24 Hecksteden A, Grütters T, Meyer T. Association between postexercise hypotension and long-term training-induced blood pressure reduction: a pilot study. *Clin J Sport Med*. 2013;23(1):58-63.
- 25 Tibana RA, de Sousa NM, da Cunha Nascimento D, Pereira GB, Thomas SG, Balsamo S, et al. Correlation between acute and chronic 24-hour blood pressure response to resistance training in adult women. *Int J Sports Med*. 2015;36(1):82-9.
- 26 Montero D, Vinet A, Roberts CK. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training on arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2015;178:69- 76.
- 27 Siasos G, Athanasiou D, Terzis G, Stasinaki A, Oikonomou E, Tsitkanou S, et al. Acute effects of different types of aerobic exercise on endothelial function and arterial stiffness. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(14):1565-72.
- 28 Yoon ES, Jung SJ, Cheun SK, Oh YS, Kim SH, Jae SY. Effects of acute resistance exercise on arterial stiffness in young men. *Korean Circ J*. 2010;40(1):16-22.
- 29 DeVan AE, Anton MM, Cook JN, Neidre DB, Cortez-Cooper MY, Tanaka H. Acute effects of resistance exercise on arterial compliance. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(6):2287-91.
- 30 Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation*. 2004;110(18):2858-63.
- 31 Rakobowchuk M, Stuckey MI, Millar PJ, Gurr L, Macdonald MJ. Effect of acute sprint interval exercise on central and peripheral artery distensibility in young healthy males. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(5):787-95.
- 32 Angarten V, Melo X, Pinto R, Santos V, Marôco JL, Fernhall B, et al. Acute effects of exercise on cardiac autonomic function and arterial stiffness in patients with stable coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J*. 2021;55(6):371-8.
- 33 Perissiou M, Bailey TG, Windsor M, Greaves K, Nam MCY, Russell FD, et al. Aortic and Systemic Arterial Stiffness Responses to Acute Exercise in Patients With Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(5):708-18.
- 34 Correia MA, Soares AH, Cucato GG, Lima AH, Gomes AP, Prazeres TM, et al. Vascular Mechanisms of Post-exercise Blood Pressure Responses in Peripheral Artery Disease. *Int J Sports Med*. 2015;36(13):1046-51.
- 35 Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index--interchangeable or mutually exclusive measures? *J Hypertens*. 2008;26(3):529-34.
- 36 Xu TY, Li Y, Fan WX, Li FH, Zou J, Gao PJ, et al. Ambulatory (AASI), but not home (HASI), arterial stiffness index is associated with aortic pulse wave velocity. *Hypertens Res*. 34. England2011. p. 402-3.

- 37 García-García A, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, González-Elena LJ, Parra-Sanchez J, Fe Muñoz-Moreno M, et al. Relationship between ambulatory arterial stiffness index and subclinical target organ damage in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2011;34(2):180-6.
- 38 Sata Y, Hering D, Head GA, Walton AS, Peter K, Marusic P, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of blood pressure response to renal denervation. *J Hypertens.* 2018;36(6):1414-22.
- 39 Verbakel JR, Adiyaman A, Kraayvanger N, Dechering DG, Postma CT. The Use of the Ambulatory Arterial Stiffness Index in Patients Suspected of Secondary Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:50.
- 40 Jelles R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Baekgaard N, Tønnesen KH, Schroeder T. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6555):1137-40.
- 41 Forjaz CL, Tinucci T, Ortega KC, Santaella DF, Mion D, Jr., Negrão CE. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit.* 2000;5(5-6):255-62.
- 42 Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(8):626-36.
- 43 Hedman K, Lindow T, Elmberg V, Brudin L, Ekström M. Age- and gender-specific upper limits and reference equations for workload-indexed systolic blood pressure response during bicycle ergometry. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(12):1360-9.
- 44 Garcia LA. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *J Endovasc Ther.* 2006;13 Suppl 2:li3-9.
- 45 Killewich LA, Macko RF, Montgomery PS, Wiley LA, Gardner AW. Exercise training enhances endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004;40(4):741-5.
- 46 Katzel LI, Sorkin JD, Powell CC, Gardner AW. Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med.* 2001;6(3):157-62.
- 47 Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta.* 1954;21(5-6):499-533.
- 48 Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(2):185-92.
- 49 Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama.* 2006;295(2):180-9.

- 50 Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93(446):26-33.
- 51 Kuo HK, Yu YH. The relation of peripheral arterial disease to leg force, gait speed, and functional dependence among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(4):384-90.
- 52 Kwong LK, Sohal RS. Substrate and site specificity of hydrogen peroxide generation in mouse mitochondria. *Arch Biochem Biophys.* 1998;350(1):118- 26.
- 53 Regensteiner JG, Wolfel EE, Brass EP, Carry MR, Ringel SP, Hargarten ME, et al. Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease. *Circulation.* 1993;87(2):413-21.
- 54 Brevetti G, Perna S, Sabbà C, Rossini A, Scotto di Uccio V, Berardi E, et al. Superiority of L-propionylcarnitine vs L-carnitine in improving walking capacity in patients with peripheral vascular disease: an acute, intravenous, double- blind, cross-over study. *Eur Heart J.* 1992;13(2):251-5.
- 55 Brevetti G, di Lisa F, Perna S, Menabó R, Barbato R, Martone VD, et al. Carnitine-related alterations in patients with intermittent claudication: indication for a focused carnitine therapy. *Circulation.* 1996;93(9):1685-9.
- 56 Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1996;23(1):104-15.
- 57 Isbell DC, Berr SS, Toledano AY, Epstein FH, Meyer CH, Rogers WJ, et al. Delayed calf muscle phosphocreatine recovery after exercise identifies peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2289-95.
- 58 Pierce DR, Doma K, Raiff H, Golledge J, Leicht AS. Influence of Exercise Mode on Post-exercise Arterial Stiffness and Pressure Wave Measures in Healthy Adult Males. *Front Physiol.* 2018;9:1468.
- 59 St-Pierre J, Buckingham JA, Roebuck SJ, Brand MD. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain. *J Biol Chem.* 2002;277(47):44784-90.
- 60 Bauer TA, Brass EP, Hiatt WR. Impaired muscle oxygen use at onset of exercise in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004;40(3):488-93.
- 61 Pascual-Guardia S, Árbol F, Sánchez E, Casadevall C, Merlo V, Gea J, et al. [Inflammation and oxidative stress in respiratory and limb muscles of patients with severe sepsis]. *Med Clin (Barc).* 2013;141(5):194-200.
- 62 Bhat HK, Hiatt WR, Hoppel CL, Brass EP. Skeletal muscle mitochondrial DNA injury in patients with unilateral peripheral arterial disease. *Circulation.* 1999;99(6):807-12.

- 63 Yu E, Mercer J, Bennett M. Mitochondria in vascular disease. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):173-82.
- 64 McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *Jama*. 2004;292(4):453-61.
- 65 Bainton D, Sweetnam P, Baker I, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J*. 1994;72(2):128-32.
- 66 Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996;25(6):1172-81.
- 67 Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama*. 2006;295(2):180-9.
- 68 McDermott MM, Tian L, Liu K, Guralnik JM, Ferrucci L, Tan J, et al. Prognostic value of functional performance for mortality in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1482-9.
- 69 McDermott MM. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. *J Lab Clin Med*. 1999;133(1):33-40.
- 70 Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
- 71 Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(2):197-208.
- 72 LORENZ, Daniel. A multi-plane hip flexor stretch. *Strength and Conditioning Journal*, v. 29, n. 2, p. 68, 2007.
- 73 Lorentsen E. Systemic arterial blood pressure during exercise in patients with atherosclerosis obliterans of the lower limbs. *Circulation*. 1972;46(2):257- 63.
- 74 Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2004;44(2 Suppl 1):S5-12; quiz S-3.

- 75 Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997;272(34):20963-6.
- 76 Miller M, Rhyne J, Hamlette S, Birnbaum J, Rodriguez A. Genetics of HDL regulation in humans. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(3):273-9.
- 77 Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106(8):913-9.
- 78 Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Muratori I, Carella M, Novo S. Endothelial dysfunction and carotid lesions are strong predictors of clinical events in patients with early stages of atherosclerosis: a 24-month follow-up study. *Coron Artery Dis*. 2008;19(3):139-44.
- 79 Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006;11(1):39-47.
- 80 Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, di Somma C, et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3174-9.
- 81 Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89(9):763-71.
- 82 Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens*. 1998;16(8):1081-98.
- 83 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
- 84 Hu M, Yan H, Ranadive SM, Agiovlasitis S, Fahs CA, Atiq M, et al. Arterial stiffness response to exercise in persons with and without Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013;34(10):3139-47.
- 85 Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:435-56.
- 86 Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, Giannopoulos G, Tsounis D, Angelidis C, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):115-38.
- 87 Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
- 88 Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: prevalence and associated risk factors in a random population sample. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(1):41-9.

- 89 Bakke EF, Hisdal J, Jørgensen JJ, Kroese A, Strandén E. Blood pressure in patients with intermittent claudication increases continuously during walking. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(1):20-5.
- 90 Ernst E, Fialka V. [Conservative therapy of low back pain. 2: Drug therapy]. *Fortschr Med.* 1993;111(19):329-31.
- 91 Marzolini S, Oh PI, Brooks D. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(1):81-94.
- 92 Yang YJ, He XH, Guo HY, Wang XQ, Zhu Y. Efficiency of muscle strength training on motor function in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):17536-50.
- 93 Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(24):2329-36.
- 94 Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):Cd003331.
- 95 Tonkin AM, Chen L. Where on the healthcare continuum should we invest? The case for primary care? *Heart Lung Circ.* 2009;18(2):108-13.
- 96 American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(6):992-1008.
- 97 Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2007;116(5):572-84.
- 98 Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 116. United States 2007. p. 1081-93.
- 99 Heffernan KS, Collier SR, Kelly EE, Jae SY, Fernhall B. Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. *Int J Sports Med.* 2007;28(3):197-203.
- 100 Mandic S, Myers J, Selig SE, Levinger I. Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9(1):57-64.
- 101 Santa-Clara H, Fernhall B, Baptista F, Mendes M, Bettencourt Sardinha L.

Effect of a one-year combined exercise training program on body composition in men with coronary artery disease. *Metabolism*. 2003;52(11):1413-7.

102 Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol*. 1997;273(5):H2186-91.

103 Mutter AF, Cooke AB, Saleh O, Gomez YH, Daskalopoulou SS. A systematic review on the effect of acute aerobic exercise on arterial stiffness reveals a differential response in the upper and lower arterial segments. *Hypertens Res*. 2017;40(2):146-72.

104 Padilla MC, Armas-Hernández MJ, Hernández RH, Israili ZH, Valasco M. Update of diuretics in the treatment of hypertension. *Am J Ther*. 2007;14(2):154- 60.

105 Collier SR, Diggle MD, Heffernan KS, Kelly EE, Tobin MM, Fernhall B. Changes in arterial distensibility and flow-mediated dilation after acute resistance vs. aerobic exercise. *J Strength Cond Res*. 2010;24(10):2846-52.

106 Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-e79.

107 Michaelides AP, Soulis D, Antoniadis C, Antonopoulos AS, Miliou A, Ioakeimidis N, et al. Exercise duration as a determinant of vascular function and antioxidant balance in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2011;97(10):832-7.

108 Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1531-5.

109 Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Saito Y, Tanabe K, et al. Effect of 12 weeks of moderate-intensity resistance training on arterial stiffness: a randomised controlled trial in women aged 32-59 years. *Br J Sports Med*. 2009;43(8):615-8.

110 Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J*. 2010;74(1):24-33.

111 Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006;47(3):365-70.

112 Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, Li Y, Hansen TW, Kikuya M, et al. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations. *Hypertension*. 2008;52(6):1038-44.

- 113 Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2006;48(3):397-403.
- 114 Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*. 2007;38(4):1161-6.
- 115 Ahmed TAN, Shams-Eddin H, Fathy MA, El-Naggar HM, Kishk YT. Subclinical left ventricular systolic dysfunction by two-dimensional speckle-tracking echocardiography and its relation to ambulatory arterial stiffness index in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2020;38(5):864-73.
- 116 Li Y, Dolan E, Wang JG, Thijs L, Zhu DL, Staessen JA, et al. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome. *Blood Press Monit*. 2006;11(2):107-10.
- 117 Nichols WW, Edwards DG. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6(1):5-21.
- 118 Schillaci G, Pucci G, Mannarino MR, Pirro M, Parati G. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index regression line. *Hypertension*. 53. United States 2009. p. e33; author reply e4.
- 119 Laugesen E, Erlandsen M, Knudsen ST, Hansen KW, Poulsen PL. Ambulatory arterial stiffness index: a composite index reflecting arterial stiffness, blood pressure variability and patients' diurnal cycle. *J Hypertens*. 29. England 2011. p. 2278-9.
- 120 Ritti-Dias RM, Correia MA, Andrade-Lima A, Cucato GG. Exercise as a therapeutic approach to improve blood pressure in patients with peripheral arterial disease: current literature and future directions. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(1):65-73.
- 121 Lima AH, Miranda AS, Correia MA, Soares AH, Cucato GG, Sobral Filho DC, et al. Individual blood pressure responses to walking and resistance exercise in peripheral artery disease patients: Are the mean values describing what is happening? *J Vasc Nurs*. 2015;33(4):150-6.
- 122 Gómez-Marcos MA, Blázquez-Medela AM, Gamella-Pozuelo L, Recio-Rodríguez JI, García-Ortiz L, Martínez-Salgado C. Serum Superoxide Dismutase Is Associated with Vascular Structure and Function in Hypertensive and Diabetic Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:9124676.
- 123 Kruger R, Schutte R, Huisman HW, Van Rooyen JM, Malan NT, Fourie CM, et al. Associations between reactive oxygen species, blood pressure and arterial stiffness in black South Africans: the SABPA study. *J Hum Hypertens*. 2012;26(2):91-7.

- 124 Kocyigit I, Kaya MG, Orscelik O, Kaya C, Akpek M, Zengin H, et al. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):11-8.
- 125 Silvestro A, Brevetti G, Schiano V, Scopacasa F, Chiariello M. Adhesion molecules and cardiovascular risk in peripheral arterial disease. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 improves risk stratification. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):559-63.