

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE**

**Respostas Cardiovasculares e Autonômicas ao Exercício Máximo em  
Homens e Mulheres com Claudicação Intermitente**

**Roberto Sanches Miyasato**

**São Paulo**

**2019**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE**

**Respostas Cardiovasculares e Autonômicas ao Exercício Máximo em  
Homens e Mulheres com Claudicação Intermitente**

**Roberto Sanches Miyasato**

**São Paulo**

**2019**

**ROBERTO SANCHES MIYASATO**

**Respostas Cardiovasculares e Autonômicas ao Exercício Máximo em  
Homens e Mulheres com Claudicação Intermitente**

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientadora: Profa Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz

**São Paulo**

**2019**

Catálogo da Publicação  
Serviço de Biblioteca  
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Miyasato, Roberto Sanches

Respostas cardiovasculares e autonômicas ao exercício máximo em homens e mulheres com claudicação intermitente / Roberto Sanches Miyasato. – São Paulo : [s.n.], 2019.  
95p.

Dissertação (Mestrado) - -Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Lucia de Moraes Forjaz

1. Doenças cardiovasculares 2. Pressão arterial 3 Frequência cardíaca 4. Caminhada Título.

# FOLHA DE AVALIAÇÃO

**Autor:** MIYASATO, Roberto Sanches

**Título:** Respostas Cardiovasculares e Autonômicas ao Exercício Máximo em Homens e Mulheres com Claudicação Intermitente

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## Banca Examinadora

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr.: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, em especial as três mulheres da minha vida: à minha mãe, Sueli Miyasato, eterna guerreira que sempre me apoiou qualquer que fosse a empreitada e que sem ela, eu jamais teria iniciado a minha jornada acadêmica. Minha namorada Fabiana Segnini, meu amor, minha companheira, e amiga, que me ajudou a passar por todos os momentos, sejam eles bons ou ruins ao longo dessa jornada. Te amo Fab!! Minha irmã Renata Miyasato, que convive comigo e me aguenta desde sempre. Agradeço ao meu saudoso pai, Roberto Akinade Miyasato (*in memoriam*), meu exemplo de garra, superação e empreendedorismo. Agradeço ainda meu sobrinho Eduardo Miyasato, o mais novo membro da família, que me enche de alegria a cada dia. Meus sogros Sônia e Lívio Segnini e meu cunhado Ricardo Segnini que são hoje minha família também. Aos meus queridos filhos de quatro patas: Twingo, Coti, Vitória, Johnny e Tatá.

A minha orientadora e exemplo profissional Cláudia Forjaz, agradeço o precioso tempo que você dedicou para a minha formação, me sinto honrado pelo privilégio de ser seu aluno.

Aos meus colegas de LAHAM, Rafael Fecchio, Leandro Brito, Hélcio Kanegusuku, Rafael Rezende, Marcel Chehuen, Tiago Peçanha, Júlio Souza, Natan Jr, Laura Gomes, Luan Azevedo, Tereza Bartolomeu, Bruno Modesto, João dos Santos, Karla Groesler, Gabriela Maia e Fabiani. Em especial agradeço Alex Félix por toda a ajuda durante a execução do projeto, Luiz Riani a “lenda” e ao meu grande amigo e investidor Alúcio Lima.

Aos médicos e funcionários do Ambulatório de Claudicação Intermitente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em especial ao Dr. Nelson Wolosker e o Dr. Glauco Saez, aos enfermeiros Osmar e Val e toda a equipe.

Aos colegas do GEPICARDIO (Paulo, Fran, Roger, Mayara, Jú, Heloísa) e ao professores Raphael e Gabriel Cucato.

Aos funcionários da EEFE-USP, em especial ao Márcio, Cláudia e Mariana por todo suporte administrativo.

A todos os voluntários que fizeram parte desse estudo, sem o qual nada disso seria possível.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2017/12973-4) e a CAPES pelo suporte financeiro e fomento à pesquisa.

“Ideias, e somente ideias podem iluminar a escuridão”

**Ludwig Von Mises**



## RESUMO

**MIYASATO, R. S. Respostas Cardiovasculares e Autonômicas ao Exercício Máximo em Homens e Mulheres com Claudicação Intermitente.** 2019. 95 páginas. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo 2019.

A doença arterial periférica (DAP) se caracteriza pela presença de obstruções nas artérias dos membros inferiores, que reduzem o aporte sanguíneo aos músculos, provocando dor durante o exercício (i.e claudicação intermitente - CI). A caminhada é recomendada no tratamento dessa doença, porém sua execução causa respostas cardiovasculares diferentes das observadas em indivíduos saudáveis. Essas respostas foram investigadas em homens com DAP e CI e, embora a doença seja igualmente prevalente entre os sexos e suas consequências funcionais sejam maiores nas mulheres, as respostas agudas à caminhada não foram investigadas no sexo feminino. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar e comparar as respostas funcionais, cardiovasculares e autonômicas a uma caminhada até a dor máxima de claudicação em homens e mulheres com DAP e CI. Para isso, 40 indivíduos com DAP e CI (20 homens e 20 mulheres) realizaram, em ordem aleatória, duas sessões experimentais: controle (repouso na esteira) e exercício (teste máximo em esteira – protocolo de Gardner). Durante o exercício, foram avaliados indicadores da capacidade funcional e as respostas cardiovasculares (frequência cardíaca–FC e pressão arterial–PA) em carga submáxima (1º estágio) e máxima (pico do esforço). Além disso, antes e após o exercício foram medidas variáveis cardiovasculares (PA, FC, débito cardíaco, resistência vascular periférica e volume sistólico-VS) e autonômicas (variabilidade da FC e da PA, além da sensibilidade barorreflexa-SBR). Após as sessões, foi realizada uma monitorização ambulatorial da PA por 24h. Os dados entre os sexos foram comparados por testes *t-Student* e ANOVAs de 2 e 3 fatores, considerando  $P < 0,05$  como significativo. Não houve diferença significativa entre os sexos na capacidade funcional avaliada pelas distâncias inicial e máxima de claudicação, bem como pelo  $VO_{2pico}$  e  $VO_2$  no 1º estágio do teste. Não houve diferenças nas respostas da PA e FC medidas em carga submáxima e máxima. As respostas cardiovasculares pós-exercício foram semelhantes entre os sexos, sendo que o exercício reduziu a PA sistólica clínica, mas esse efeito não se manteve no período ambulatorial pós-exercício. A redução da PA se acompanhou de diminuição do VS e aumento da FC pós-exercício, enquanto que não houve diferença nas variáveis autonômicas, com exceção da variância total da FC que se manteve na sessão exercício e aumentou na controle. Como conclusão: homens e mulheres com DAP e CI apresentam capacidade funcional e respostas cardiovasculares e autonômicas semelhantes durante e após uma caminhada até a dor máxima de claudicação.

Palavras-chave: doença arterial periférica, caminhada, capacidade funcional, sexo, pressão arterial, frequência cardíaca

## ABSTRACT

MIYASATO, R. S. **Cardiovascular and Autonomic Responses to Maximal Exercise in Men and Women with Intermittent Claudication.** 2019. 95 pages. Dissertation (Master of Science) - School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, 2019.

Peripheral artery disease (PAD) is characterized by the presence of obstructions in the lower limb arteries, which reduce blood flow to the muscles, causing pain during exercise (i.e. intermittent claudication - IC). Walking is recommended to the treatment of this disease, but its execution causes cardiovascular responses different from those observed in healthy individuals. These responses have been investigated in men with PAD and IC, but although the disease is equally prevalent between the sexes and its functional consequences are greater in women, the acute responses to walking have not been investigated in females. Thus, the aim of this study was to evaluate and compare functional, cardiovascular and autonomic responses to a walking session until maximal pain in men and women with PAD and IC. For this, 40 subjects with PAD and IC (20 men and 20 women) underwent, in a random order, two experimental sessions: control (resting on a treadmill) and exercise (maximal treadmill cardiopulmonary test following Gardner's protocol). During the exercise, different indices of functional capacity and the cardiovascular responses (heart rate-HR and blood pressure-BP) at submaximal (1<sup>st</sup> stage) and maximal (peak) workloads were assessed. In addition, pre and post-exercise, cardiovascular (BP, HR, cardiac output, peripheral vascular resistance and stroke volume-SV) and autonomic (HR and BP variabilities as well as baroreflex sensitivity-BRS) variables were measured. After the sessions, ambulatory BP monitoring was performed for 24h. Data between sexes were compared by Student's t-tests and 2 and 3-way ANOVAs, considering  $P < 0.05$  as significant. There was no difference in functional capacity assessed by initial and maximal claudication distances as well as by  $VO_{2peak}$  and  $VO_{2at}$  at the first stage of the test. There were no differences in systolic BP and HR measured at submaximal and maximal workloads. Post-exercise cardiovascular and autonomic responses were also similar between the sexes with previous exercise decreasing clinic systolic BP, but this effect was not sustained during the post-exercise ambulatory period. BP decrease was accompanied by a decrease in SV and an increase in HR, while autonomic function variables did not change except for total variance of HR that did not change in exercise the session but increased in control session. In conclusion, men and women with PAD and IC present similar functional capacity as well as cardiovascular and autonomic responses during and after a walking

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Sessão Experimental: ITB: índice tornozelo-braquial. MAC: modulação autonômica cardiovascular, JI: janela isquêmica, PA: Pressão Arterial. FC: Frequência cardíaca. DC: Débito cardíaco. MAPA: Monitor ambulatorial de pressão arterial.....43
- Figura 2. Respostas significantes das análises das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados. ....57
- Figura 3: Respostas significantes das análises do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.....58
- Figura 4: Respostas significantes das análises do volume sistólico (VS) e da frequência cardíaca (FC) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.....59
- Figura 5: Respostas significantes da análise da variância total do intervalo R-R ( $VT_{R-R}$ ) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.....61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores e interpretação do índice tornozelo-braço (ITB).....	27
Tabela 2: Estágios da doença arterial periférica segundo Fontaine.....	28
Tabela 3. Características físicas e clínicas dos grupos estudados obtidas nos exames preliminares do estudo.....	50
Tabela 4. Presença dos fatores de risco cardiovascular (FRC), comorbidades cardiovasculares e uso de medicação dos grupos estudados avaliados nos exames preliminares do estudo.....	51
Tabela 5. Distância inicial de claudicação (DIC), distância total de caminhada (DTC), consumo pico de oxigênio ( $VO_2$ pico) e consumo de oxigênio medido no primeiro estágio do teste ( $VO_2$ 1º estágio) medidos nos dois grupos estudados.....	52
Tabela 6. Redução do índice tornozelo-braço pós-esforço ( $\Delta$ ITB) e janela isquêmica(JI) medidos após o teste máximo nos dois grupos.....	53
Tabela 7. Pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) e duplo produto (DP) medidos pré-exercício, no primeiro estágio do teste e na carga máxima atingida no teste nos dois grupos estudados.....	54
Tabela 8. Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), resistência vascular periférica (RVP), débito cardíaco (DC), frequência cardíaca (FC) e volume sistólico (VS) medidos antes (pré) e após (pós) a intervenção nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados. ....	55
Tabela 9. Variáveis da modulação autonômica cardiovascular medidas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.....	60

Tabela 10. Média de 24 horas, vigília e sono da frequência cardíaca (FC) e das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidas após as sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.....62

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF <sub>R-R</sub>	Banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca
BF <sub>PAS</sub>	Banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica
BF <sub>R-R</sub>	Banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca
CaCO <sub>2</sub>	Conteúdo arterial de gás carbônico
CI	Claudicação Intermitente
CO <sub>2</sub>	Gás carbônico
CvCO <sub>2</sub>	Conteúdo venoso de gás carbônico
DAP	Doença arterial periférica
DC	Débito cardíaco
DIC	Distância inicial de claudicação
DP	Duplo produto
DTC	Distância total de caminhada
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
ITB	Índice tornozelo-braço
JI	Janela isquêmica
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PetCO <sub>2</sub>	Pressão expirada final de gás carbônico
RVP	Resistência vascular periférica
SBR	Sensibilidade barorreflexa
VCO <sub>2</sub>	Produção de gás carbônico
VO <sub>2pico</sub>	Consumo pico de oxigênio

VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
$VT_{R-R}$	Variância total do intervalo R-R
VS	Volume sistólico
$\Delta$	Diferença

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	19
<b>2. OBJETIVOS</b>	22
2.1 Objetivos Gerais	22
2.2 Objetivos Específicos	22
<b>3. HIPÓTESES</b>	23
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA</b>	24
4.1 Doença Arterial Periférica	24
4.1.1 Prevalência	24
4.1.2 Caracterização e Diagnóstico	26
4.1.3 Prognóstico da Doença	29
4.1.4 Alterações Fisiológicas da Doença	30
4.1.5 Tratamento da DAP	31
4.2 Treinamento de caminhada na DAP	32
4.2.1 Efeitos crônicos	32
4.2.2 Efeitos Agudos	34
4.3 Diferenças Entre os Sexos na DAP	35
<b>5. METODOLOGIA</b>	38
5.1 Amostra	38
5.2 Exames Preliminares	38
5.2.1 Avaliação Clínica	38
5.2.2 Medida do IMC	39
5.2.3 Medida do ITB	39
5.2.4 Avaliação da CI e Grau da DAP	39
5.2.5 Avaliação da Pressão Arterial	39
5.2.6 Avaliação dos Diabéticos	40
5.2.7 Teste Máximo preliminar	40
5.3. Protocolo Experimental	41
5.4 Medidas na sessão experimental	44
5.4.1 ITB	44
5.4.2 Modulação Autonômica Cardiovascular	44
5.4.3 Função Cardiovascular	45
5.4.4 Avaliação Funcional	45
5.4.5 Medidas Submáximas e Máximas durante o exercício	46



5.4.6 Redução do ITB e Janela Isquêmica Pós-Exercício.....	46
5.4.7 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA.....	47
5.5. Análises estatísticas .....	47
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
6.1 Amostra.....	49
6.2 Objetivo 1. Capacidade Funcional e Repercussão do Exercício na Doença.....	52
6.3 Objetivo 2: Respostas cardiovasculares durante o exercício máximo.....	53
6.4 Objetivo 3: Respostas cardiovasculares e autonômicas pós-exercício máximo ...	55
6.4.1 Respostas cardiovasculares .....	55
6.4.2 Respostas autonômicas.....	60
6.4.3 Respostas ambulatoriais .....	62
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>64</b>
7.1 Caracterização da amostra. ....	64
7.2 Influência do sexo na capacidade funcional e nas repercussões do exercício na doença. ....	67
7.3 Influência do sexo na respostas cardiovasculares durante o exercício .....	70
7.4 Diferenças entre os sexos nas respostas cardiovasculares e autonômicas pós- exercício máximo.....	70
7.5 Implicações clínicas. ....	74
7.6 Limitações do estudo. ....	74
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>76</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>77</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>89</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença Arterial Periférica (DAP) é uma doença que se caracteriza, principalmente, pela presença de placas de ateroma nas artérias dos membros inferiores, que obstruem a passagem do sangue para as regiões distais à lesão (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). A redução do fluxo sanguíneo decorrente dessa obstrução pode causar falta de oxigênio (O<sub>2</sub>) nos músculos durante a execução de exercícios, principalmente da caminhada, causando dor nos membros inferiores, que é aliviada com a interrupção do esforço. Esse sintoma está presente em 25 a 33% dos indivíduos com DAP (NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007), é denominado claudicação intermitente (CI) e caracteriza o estágio II da doença na classificação de Fontaine (FONTAINE; KIM; KIENY, 1954). Devido à obstrução do fluxo sanguíneo e impedimento do aporte de O<sub>2</sub> aos músculos, a DAP associada à CI provoca redução da capacidade funcional, diminuindo a capacidade de caminhada do indivíduo (MCDERMOTT; LIU; O'BRIEN; GURALNIK et al., 2000).

A prevalência da DAP aumenta de forma importante com o avanço da idade (NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007), tendendo a ser mais evidente nos homens do que nas mulheres nas faixas etárias mais baixas, mas possuindo prevalência semelhante entre os sexos ou mesmo maior nas mulheres em faixas etárias mais avançadas (GALLOTTA; IAZZETTA; MILAN; RUOCCO et al., 1997; HIRSCH; ALLISON; GOMES; CORRIERE et al., 2012; KANNEL; MCGEE, 1985). Além disso, alguns estudos sugerem que as mulheres com DAP apresentam maiores limitações funcionais que os homens, como menor capacidade de caminhada (GARDNER, 2002; GOMMANS; SCHELTINGA; VAN SAMBEEK; MAAS et al., 2015) e maior declínio funcional com o avanço da idade (GARDNER, 2002; MCDERMOTT; FERRUCCI; LIU; GURALNIK et al., 2011). Essas possíveis diferenças entre os sexos apontam para a necessidade de mais investigações para comprová-las e para avaliar se as respostas às intervenções terapêuticas da DAP são diferentes entre os homens e as mulheres com a doença. De fato, já em 2012, a *American Heart Association* lançou uma chamada, “*A call of action: Women and Peripheral Artery Disease*” clamando pela condução de mais estudos sobre as consequências da DAP e as respostas às medidas terapêuticas dessa doença no sexo feminino (HIRSCH; ALLISON; GOMES; CORRIERE et al., 2012).

A caminhada é recomendada como tratamento inicial da DAP e CI (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). Cronicamente, o treinamento de caminhada aumenta a capacidade funcional (BAUER; BRASS; NEHLER; BARSTOW et al., 2004; CUCATO; CHEHUEN; COSTA; RITTI-DIAS et al., 2013; MURPHY; CUTLIP; REGENSTEINER; MOHLER et al., 2015) e melhora a função e regulação cardiovasculares (CHEHUEN; CUCATO; CARVALHO; RITTI-DIAS et al., 2017). Para se obter esses benefícios, alguns autores sugerem que o estímulo até a dor máxima ou próxima da máxima de claudicação seria mais eficiente do que até a dor moderada (GARDNER; MONTGOMERY; PARKER, 2012; JENSEN; CHIN; ASHBY; SCHAFER et al.; MCDERMOTT; ADES; GURALNIK; DYER et al., 2009; MCDERMOTT; FERRUCCI; TIAN; GURALNIK et al., 2017). No entanto, agudamente, durante a execução da caminhada máxima, como num teste progressivo até a dor máxima de claudicação, a elevação da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) são maiores nos indivíduos com DAP do que nos saudáveis (BAKKE; HISDAL; JØRGENSEN; KROESE et al., 2007; MILLER; LUCK; KIM; LEUENBERGER et al., 2017). Além disso, diferentemente do observado em indivíduos saudáveis, após a finalização desse teste, nos indivíduos com DAP e CI, a PA, a FC e o balanço simpatovagal cardíaco permanecem elevados no período de recuperação em comparação aos valores pré-exercício (LIMA, 2017). Dessa forma, a execução aguda de uma caminhada máxima nessa população promove maior sobrecarga cardiovascular durante o exercício do que em indivíduos saudáveis; não promove a hipotensão pós-exercício (redução benéfica da PA no período pós-exercício); e ainda mantém o balanço simpatovagal elevado no período de recuperação. Todas essas respostas podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares durante e após o exercício nessa população, que sabidamente já possui um elevado risco cardiovascular (WEITZ; BYRNE; CLAGETT; FARKOUH et al., 1996).

É importante destacar, no entanto, que essas respostas agudas à caminhada máxima na DAP foram investigadas apenas em homens. Como alguns autores sugerem que as mulheres com DAP e CI apresentam maior isquemia muscular durante o exercício que os homens (GARDNER, 2002; GARDNER; MONTGOMERY; BLEVINS; PARKER, 2010), é possível supor que elas apresentem sobrecarga cardiovascular durante o exercício máximo ainda maior que os homens, implicando em maior risco agudo, o que pelo nosso conhecimento ainda não foi investigado.

Dessa forma, com base na argumentação apresentada, verifica-se a necessidade de se replicar os achados da literatura em relação às diferenças funcionais entre homens e mulheres com DAP e CI e se verificar se há diferenças entre os sexos nas respostas cardiovasculares agudas ao exercício. Por se tratar de um primeiro estudo com essa temática e baseando-se no fato da caminhada até a dor máxima ser recomendada para a melhora funcional da doença e ser aquela que promove as maiores alterações cardiovasculares durante e após sua execução, um teste de caminhada seguindo o protocolo recomendado para essa população e conduzido até a dor máxima foi escolhido para o estudo. Ressalta-se que esse teste foi utilizado em vários dos estudos que identificaram as diferenças funcionais entre os sexos (GARDNER, 2002; GARDNER; PARKER; MONTGOMERY; BLEVINS et al., 2009; GOMMANS; SCHELTINGA; VAN SAMBEEK; MAAS et al., 2015; OKA; SZUBA; GIACOMINI; COOKE, 2003).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Gerais**

Avaliar e comparar as respostas funcionais, cardiovasculares e autonômicas ao exercício máximo em homens e mulheres com DAP e CI.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Comparar entre homens e mulheres com DAP e CI as respostas:

- 1) funcionais e a repercussão do exercício na doença, avaliadas pela:
  - a) economia de caminhada;
  - b) distância inicial de claudicação (DIC);
  - c) distância total de caminhada (DTC);
  - d) consumo pico de oxigênio ( $VO_2$ pico);
  - e) redução do índice tornozelo-braço pós-exercício (ITB); e
  - f) janela isquêmica (JI).
  
- 2) cardiovasculares durante o exercício:
  - a) submáximo, avaliadas pela PA sistólica (PAS), FC e duplo produto (DP) medidos em uma carga absoluta submáxima (3,2 km/h 0% de inclinação);  
e
  - b) máximo, avaliadas pela PAS, FC e DP medidos na carga máxima atingida num teste limitado pela dor de claudicação.
  
- 3) cardiovasculares e autonômicas pós-exercício, avaliadas pelas respostas:
  - a) da PA clínica e de 24 horas;
  - b) hemodinâmicas sistêmicas, avaliadas pelo débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP), volume sistólico (VS) e FC; e
  - c) autonômicas, avaliadas pela variabilidade da FC (VFC), variabilidade da PA e sensibilidade barorreflexa (SBR).

### 3. HIPÓTESES

- a) As mulheres com DAP e CI apresentarão menor DIC, DTC e  $VO_2$  pico, além de maior redução do ITB e janela isquêmica pós-exercício que os homens com DAP e CI.
- b) Durante o exercício máximo, os homens e as mulheres com DAP e CI apresentarão respostas distintas. Espera-se que as mulheres apresentem valores e aumentos da FC, PAS e DP em carga submáxima maiores que os homens, e que no pico do esforço, os valores dessas variáveis sejam iguais entre os sexos apesar da menor carga máxima alcançada nas mulheres.
- c) Após o exercício máximo, as mulheres devem apresentar maior aumento da PA pós-exercício que os homens, enquanto que o aumento da FC e do balanço simpatovagal cardíaco pós-exercício devem ser semelhantes entre os sexos.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Doença Arterial Periférica

#### 4.1.1 Prevalência

Estima-se que mais de 236 milhões de pessoas no mundo apresentem a DAP, considerando-se desde o estágio assintomático da doença até os mais severos (CRIQUI; ABOYANS, 2015), sendo que 72% dessa população reside em países de baixa e média rendas (SONG; RUDAN; ZHU; FOWKES et al., 2019). Nos Estados Unidos, a *American Heart Association* estima que essa doença afete, aproximadamente, 8 milhões de americanos, e que com o envelhecimento da população, esse número chegue a 19 milhões em 2050 (MILANI; LAVIE, 2007; ROSAMOND; FLEGAL; FURIE; GO et al., 2008). Na Alemanha, o estudo “*Risk Factors Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle*” estimou que dois milhões de adultos entre 45 e 75 anos possuíam DAP (KRÖGER; STANG; KONDRATIEVA; MOEBUS et al., 2006). Já no Brasil, os dados referentes à prevalência da DAP são escassos e com grande variação de resultados. O Projeto Bambuí, em Minas Gerais, envolveu 1485 indivíduos acima dos 60 anos de idade e apontou uma prevalência de 2,5% de CI nessa população (PASSOS; BARRETO; GUERRA; FIRMO et al., 2001). Já o estudo Epidoso avaliou 176 idosos com mais de 75 anos e que eram moradores da cidade de São Paulo e relatou uma prevalência da DAP de 36,4% (MAKDISSE; RAMOS; MOREIRA; OLIVEIRA et al., 2007). No projeto Corações do Brasil, realizado em 2008, que se caracterizou por um estudo transversal e multicêntrico realizado em 72 centros urbanos no Brasil, que possuíam mais de cem mil habitantes maiores de 18 anos, foram avaliados 1170 indivíduos e estimou-se que 10,5% deles possuíam a DAP, o que correspondia na época a cerca de 6 milhões de pessoas no país (MAKDISSE; PEREIRA; BRASIL; BORGES et al., 2008). Assim, a DAP é uma doença com prevalência importante tanto em países de alta quanto de baixa renda. Sua incidência tem aumentado nos últimos 10 anos, sendo esse aumento de 28,7% nos países de baixa renda e 13,1% nos de alta renda (TENDERA; ABOYANS; BARTELINK; BAUMGARTNER et al., 2011).

A prevalência e incidência da DAP são fortemente influenciadas pela idade. Um estudo da Universidade da Califórnia apontou que a prevalência de DAP era de 1% abaixo dos 50 anos; 2,1% entre 50 a 59 anos; 4,8% entre 60 a 69 anos; e 10,2 % acima dos 70

anos (CRIQUI; VARGAS; DENENBERG; HO et al., 2005). Além disso, os incrementos dessa prevalência também aumentam com o avanço da idade, de modo que um incremento maior que 10% foi relatado entre os 60 e 70 anos de idade (CRIQUI; ABOYANS, 2015) e o estudo de Alisson et al.(2007) verificou um aumento exponencial que a partir dos 80 anos.

Essa prevalência também é diferente entre as etnias, de modo que indivíduos negros possuem maior prevalência de DAP que os de etnia caucasiana, asiática e hispânica (CRIQUI; VARGAS; DENENBERG; HO et al., 2005).

Em relação ao sexo, tópico específico desse estudo, os dados são controversos. Alguns estudos reportam a incidência e a prevalência da DAP baseadas na presença de CI e outros nos valores do ITB. Números do *Framingham Study* mostraram que a incidência anual de CI com todas as faixas etárias combinadas foi de 7,1 para cada 1000 em homens e de 3,6 para cada 1000 mulheres. Entretanto, na faixa etária entre 65 e 74 anos, essas taxas foram similares entre os sexos (KANNEL; MCGEE, 1985). No *Rotterdam Study* (MEIJER; GROBBEE; HUNINK; HOFMAN et al., 2000), a prevalência de CI foi de 2,2% em homens e 1,2% em mulheres. Quando os critérios para a DAP são baseados no ITB, o estudo de Criqui *et al.*(2005) verificou uma prevalência de 6,1% nos homens e de 3,6% nas mulheres. Kroger et al.(2006) relataram prevalência 6,4% nos homens e 5,1% nas mulheres. Já o estudo conduzido por Fowkes et al.(2013) demonstrou prevalência similar, mas ligeiramente superior nas mulheres, com uma razão homens/mulheres de 1:1,1; e o estudo realizado por Gallota et al. (1997) no sudeste da Itália encontrou uma prevalência de DAP baseada no diagnóstico por ITB < 0,90 similar entre os sexos, principalmente, na faixa etária mais idosa (9,2 e 10,3% na faixa etária de 65 e 75 anos e 13,3 e 13,5% em homens e mulheres acima dos 75 anos respectivamente). Finalmente, em um estudo recente conduzido por Song et al.(2019) chamou a atenção pelo fato da prevalência da DAP ser maior em mulheres a partir dos 75 anos em países desenvolvidos e similar em países em desenvolvimento. Dessa forma, apesar de ainda incerto, a prevalência de DAP entre homens e mulheres parece ser maior nos homens no início do envelhecimento, mas semelhante entre os sexos ou mesmo maior nas mulheres nas idades mais avançadas.

Esses dados de prevalência demonstram a importância atual e futura da DAP na população feminina e masculina mundial e brasileira, indicando a necessidade de investigações sobre suas características.



#### 4.1.2 Caracterização e Diagnóstico

A DAP é uma doença crônico-degenerativa, que afeta as artérias das extremidades do corpo, principalmente dos membros inferiores, e que tem como principal fator patogênico o processo aterosclerótico, que promove a formação de placas de ateroma nas paredes das artérias, reduzindo a luz arterial e, conseqüentemente, diminuindo o fluxo sanguíneo e a oferta de sangue e O<sub>2</sub> aos tecidos distais à lesão (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

Como todas as doenças ateroscleróticas, os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DAP são hereditariedade, avanço da idade, fumo, hipertensão, dislipidemia, diabetes e inatividade física. Considerando-se os fatores modificáveis, o estudo de Bhatt et al.(2006) mostrou que 50,9%, 81,0%, 66,7% 44,2% e 23,8 dos indivíduos com DAP apresentavam, respectivamente, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade.

O diagnóstico da DAP pode ser feito através de exames clínicos e laboratoriais. Os exames clínicos incluem a medida do ITB, que é um método simples, objetivo, de baixo custo e com grande relevância clínica. O cálculo do ITB é realizado medindo-se a PAS do tornozelo e do braço e calculando-se a razão entre elas (ABOYANS; CRIQUI; ABRAHAM; ALLISON et al., 2012; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). A DAP é considerada presente quando os valores do ITB são iguais ou menores que 0,90 (Tabela 1), visto que em indivíduos saudáveis, a PAS no membro inferior é igual ou superior à medida do membro superior, o que implica que são considerados normais valores de ITB iguais ou maiores que 1,0 (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

**Tabela 1:** Valores e interpretação do índice tornozelo-braço (ITB)

>1,30	Não compreensível/calcificação arterial média
1,00 a 1,29	Normal
0,91 a 0,99	Limítrofe
0,41 a 0,90	DAP leve a moderada
0,00 a 0,40	DAP grave

DAP = doença arterial periférica. Fonte: Hirsch et al. (2006), Mcdermott et al. (1999)

Além disso, o ITB pode também ser medido imediatamente após um esforço máximo e, diferentemente dos indivíduos saudáveis, os com DAP apresentam redução do ITB maior que 10% em relação aos valores pré-exercício devido à isquemia muscular que ocorre no membro afetado durante o esforço físico (NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

Um método complementar não invasivo e de baixo custo para o diagnóstico da DAP é a avaliação da PA por segmento. Nesse método, a PAS é medida com manguitos pletismográficos posicionados ao longo do membro inferior (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006), o que permite indicar o local da estenose arterial pela presença de gradientes (diferenças) de PAS entre os segmentos. Assim, a presença de um gradiente de PAS entre a artéria braquial e a parte superior do quadríceps indica a presença de estenose aortoilíaca; se o gradiente ocorre entre a parte proximal do quadríceps e a superior do joelho, há obstrução da artéria femoral superficial; se o gradiente for entre a parte superior do joelho e a superior da panturrilha, há estenose da artéria femoral superficial distal ou da artéria poplítea; e se o gradiente ocorre entre a parte superior da panturrilha e o tornozelo, há estenose infra-poplítea (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006). A localização da lesão também pode ser avaliada pela palpação dos pulsos arteriais ao longo do membro inferior por um avaliador com experiência, que pode determinar pulsos com intensidade reduzida ou mesmo ausente. Assim, é possível classificar a intensidade do pulso como: 0 (ausente), 1 (diminuído) ou 2 (normal). Nessa avaliação, são palpadadas as artérias: abdominal, ilíacas externas, femorais, poplíteas, tibiais posteriores e pediosas (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

Considerando-se os exames de imagem, podem ser usados para o diagnóstico da DAP, a arteriografia, a ultrassonografia duplex, a angiografia tomográfica

computadorizada e a angiorressonância nuclear magnética. Esses exames, apesar de apresentarem custo elevado, fornecem imagens precisas, que permitem avaliar o tamanho e a localização da obstrução arterial com grande precisão (NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA PARA PREVENÇÃO, 2005).

O principal sintoma da DAP é o aparecimento de dor, câimbra, formigamento, ardência ou fadiga muscular no membro obstruído pela doença durante a execução de caminhada, que cessa com a interrupção do esforço e retorna quando o indivíduo volta a andar (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). Esse sintoma, denominado CI, decorre do desequilíbrio entre a oferta e a demanda de O<sub>2</sub> que ocorre na musculatura exercitada em função da redução do fluxo sanguíneo decorrente da obstrução arterial. Esse sintoma está presente em cerca de 25 a 33% dos indivíduos com DAP (HIRSCH; CRIQUI; TREAT-JACOBSON; REGENSTEINER et al., 2001; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007; WEITZ; BYRNE; CLAGETT; FARKOUH et al., 1996) e o local aonde o sintoma ocorre está relacionado ao local da obstrução arterial, de forma que nas obstruções tíbiofibulares, a dor ocorre nos músculos do pé; nas obstruções femoropoplíteas, ela se manifesta na musculatura do tríceps sural; e quando a obstrução está na região aortoilíaca, a dor aparece na região da musculatura dos ísquiotibiais e glúteos (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

Por se tratar de uma doença crônica e progressiva, os sintomas se agravam ao longo do tempo e a DAP pode ser classificada em diferentes estágios com base nesses sintomas como proposto por Fontaine et al. (1954), (tabela2).

**Tabela 2:** Estágios da doença arterial periférica segundo Fontaine.

<b>Estágio</b>	<b>Sintomas</b>
I	Assintomático
IIa	Claudicação leve a moderada
IIb	Claudicação grave
III	Dor em repouso
IV	Úlcera ou gangrena

Fonte: Fontaine et al.(1954)

### 4.1.3 Prognóstico da Doença

A evolução da DAP pode levar à perda progressiva da função do membro afetado, aumentando o sintoma de CI e causando limitação funcional cada vez mais evidente. Essa evolução pode também, em última instância, ocasionar a obstrução crítica do membro afetado, levando à necessidade de amputação desse membro. A velocidade dessa progressão, no entanto, foi pouco estudada, mas parece ser lenta. Nesse sentido, a mudança anual nos valores do ITB é pequena (CRIQUI; ABOYANS, 2015). Após um período de 5 anos do diagnóstico, Nicoloff et al. (2002) verificaram que apenas 37% dos indivíduos apresentaram piora no ITB e, desses, 22% tiveram piora nos sintomas e/ou necessidade de cirurgia. Já em um estudo, que utilizou a angiografia como medida da progressão da DAP, verificou-se que 9,1% dos indivíduos evidenciavam piora na progressão da DAP a cada ano (WALSH; GILBERTSON; ZWOLAK; BESSO et al., 1991) e, dos que apresentam piora da CI em 5 anos após o diagnóstico, somente 1 a 2% tiveram uma isquemia crítica (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007; WEITZ; BYRNE; CLAGETT; FARKOUH et al., 1996).

Além do comprometimento lento do membro afetado, a DAP também é acompanhada de comprometimento cardiovascular. Nesse sentido, um menor valor de ITB se relaciona a uma maior morbimortalidade cardiovascular (SUTTON-TYRRELL; VENKITACHALAM; KANAYA; BOUDREAU et al., 2008), sendo esse um prognóstico preocupante. A taxa de mortalidade nos indivíduos com DAP varia de 15 a 30% em 5 anos após o diagnóstico, sendo que 75% dessas mortes têm origem cardiovascular (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007; WEITZ; BYRNE; CLAGETT; FARKOUH et al., 1996). Em adição, um estudo conduzido por Criqui et al. (2005) observou que indivíduos com DAP têm risco de morte por doenças cardiovasculares 10 a 15 vezes maior que indivíduos sem DAP. No mesmo sentido, o estudo de Leng et al. (1996) na cidade de Edimburgo acompanhou 1592 indivíduos por 5 anos e observou que a mortalidade por eventos cardiovasculares era maior nos indivíduos com DAP mesmo que assintomáticos. Para completar, mesmo quando comparados a indivíduos com outras doenças ateroscleróticas, como a doença arterial cerebral e a doença arterial coronariana,

os indivíduos com DAP possuem risco cerca de 30% maior de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (STEG; BHATT; WILSON; D'AGOSTINO et al., 2007).

#### 4.1.4 Alterações Fisiológicas da Doença

A DAP se acompanha de alterações funcionais e cardiovasculares. Considerando-se as alterações funcionais, a redução do fluxo sanguíneo no membro obstruído pela DAP reduz a capacidade de caminhada (NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). Assim, quanto menor o ITB (i.e. maior o grau de obstrução da artéria), menor a capacidade dos indivíduos caminharem sem sentir o sintoma de CI, o que é conhecido como distância inicial de claudicação (DIC) e menor a capacidade total de caminhada mesmo sentindo o sintoma, o que é conhecido como distância total de caminhada (DTC) (MYERS; JOHANNING; STERGIU; LYNCH et al., 2008). Consequentemente, indivíduos com DAP apresentam  $VO_2$ pico menor que os saudáveis (PARMENTER; RAYMOND; DINNEN; SINGH, 2011). De fato, em um estudo conduzido por Bauer et al. (2004), o  $VO_2$ pico medido na esteira rolante foi cerca de 50% menor nos indivíduos com DAP do que nos saudáveis pareados pela idade e sexo, entretanto, quando o exercício foi realizado no ergômetro de braços, o  $VO_2$ pico foi similar entre os grupos. Devido à limitação de caminhada e à CI, os indivíduos com DAP costumam ser menos ativos e têm pior qualidade de vida em diferentes domínios quando comparados aos sem DAP (SPRONK; WHITE; BOSCH; HUNINK, 2007).

Considerando-se a função e regulação cardiovasculares, os indivíduos com DAP apresentam aumento da modulação simpática e redução da parassimpática cardíacas, além de redução da SBR (GOERNIG; SCHROEDER; ROTH; TRUEBNER et al., 2008); possuem também disfunção endotelial (SILVESTRO; SCOPACASA; RUOCCO; OLIVA et al., 2003) e apresentam aumento da PA e da FC de repouso (ALLISON; CRIQUI; MCCLELLAND; SCOTT et al., 2006), o que indica aumento da sobrecarga cardiovascular. É importante ainda destacar que todos esses índices se associam à maior mortalidade cardiovascular nessa população (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010). Nesse sentido, Jelles et al. (1986) verificaram, em pacientes com DAP e CI, que para cada aumento de 10 mmHg nos valores de PA acima de 120/80 mmHg, o risco de mortalidade aumentava em 32%.

Em vista das alterações locais e sistêmicas da DAP, que levam à redução da qualidade de vida e ao aumento da mortalidade nessa população, o tratamento dos

indivíduos com essa doença visa: a redução dos sintomas, o aumento da capacidade de caminhada, a melhora da qualidade de vida e a redução do risco cardiovascular global, através do controle dos fatores de risco cardiovasculares e da melhora da função e regulação cardiovasculares (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

#### **4.1.5 Tratamento da DAP**

O tratamento da DAP pode ser realizado através de tratamento clínico e de intervenções cirúrgicas. O tratamento clínico compõe-se de medidas medicamentosas e não medicamentosas (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). Entre as medidas não medicamentosas, a recomendação da prática regular de atividade física, em especial da caminhada supervisionada, é considerado o tratamento inicial e preferencial do indivíduo com DAP e CI com nível de recomendação IA (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). Além disso, a cessação do fumo é fortemente recomendada devido à alta relação da doença com o tabagismo (CRIQUI; ABOYANS, 2015; CRIQUI; DENENBERG; LANGER; FRONEK, 1997). Considerando-se o tratamento medicamentoso, a intervenção farmacológica é diversificada e está relacionada, principalmente, à prevenção e ao controle dos fatores de risco cardiovascular modificáveis, como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus e a dislipidemia. Assim, os medicamentos mais utilizados são os anti-hipertensivos, os hipoglicemiantes e as estatinas (DOBESH; STACY; PERSSON, 2009). Para completar, indica-se antiagregantes plaquetários para prevenir eventos trombóticos ou embólicos (BERGER; KRANTZ; KITTELSON; HIATT, 2009) e existem medicamentos específicos para a melhora do fluxo sanguíneo periférico, sendo os mais utilizados o cilostazol e a pentoxifilina (DOBESH; STACY; PERSSON, 2009).

O tratamento cirúrgico é recomendado caso o tratamento clínico não promova a melhora esperada ou haja um quadro isquêmico crítico (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). A intervenção cirúrgica pode ser realizada através de uma angioplastia com a colocação de *stents* ou através da realização de uma revascularização com a colocação de pontes arteriais na região obstruída (WOLOSKER; NAKANO; DUARTE; DE LUCIA et al.,

2003). Ambas as técnicas promovem aumento da luz arterial, aumentando o fluxo sanguíneo no local afetado. Entretanto, embora esse tipo de intervenção promova melhora na capacidade funcional e qualidade de vida de indivíduos com DAP (MAZARI; KHAN; CARRADICE; SAMUEL et al., 2012), ela envolve alto custo e risco elevado, o que faz com que o procedimento seja indicado apenas em estágios mais graves e avançados da DAP (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). De fato, um estudo conduzido por Weis-Muller et al. (2011) mostrou que quase metade dos indivíduos com DAP que passaram por cirurgia de revascularização morreram 5 anos após a intervenção. Além disso, é importante destacar que as mulheres com DAP submetidas a esse tipo de cirurgia tiveram maiores taxas de mortalidade do que os homens (MAGNANT; CRONENWETT; WALSH; SCHNEIDER et al., 1993; MAYS; TOWNE; FITZPATRICK; SMART et al., 1999), sugerindo a necessidade de outras alternativas, principalmente no sexo feminino.

## **4.2 Treinamento de caminhada na DAP**

### **4.2.1 Efeitos crônicos**

Como dito anteriormente, o treinamento de caminhada é o tratamento inicial recomendado para indivíduos DAP e sintomas de CI. Isso ocorre devido a seus comprovados benefícios na melhora da capacidade funcional (PARMENTER; RAYMOND; DINNEN; SINGH, 2011). De fato, efeitos benéficos efetivos podem ser obtidos após curto período de treinamento de caminhada nessa população (GOMMANS; SCHELTINGA; VAN SAMBEEK; MAAS et al., 2015; RATLIFF; PUTTICK; LIBERTINY; HICKS et al., 2007). As metanálises sobre o assunto apontam que o treinamento de caminhada aumenta a DIC em até 179% e a DTC em até 210% (BRANDSMA; ROBEER; VAN DEN HEUVEL; SMIT et al., 1998; GARDNER; POEHLMAN, 1995). Esse treinamento promove também melhora na economia de caminhada (i.e menor  $VO_2$  numa determinada intensidade absoluta de caminhada), sendo que esse efeito já pode ser observado após 12 semanas de treinamento (PARMENTER; RAYMOND; DINNEN; SINGH, 2011). Por outro lado, os efeitos do treinamento de caminhada no  $VO_2$  pico de indivíduos com DAP e CI são controversos, visto que alguns

estudos relataram manutenção do  $VO_2$ pico após o treinamento (DA ROCHA CHEHUEN, 2014; HODGES; SANDERCOCK; DAS; BRODIE, 2008) e outros apontaram um ligeiro aumento (HIATT; WOLFEL; MEIER; REGENSTEINER, 1994). De fato, na metanálise conduzida por Parmenter et al.(2015) a maioria dos estudos não revelou aumento desse parâmetro, sugerindo a ausência de efeito do treinamento de caminhada no  $VO_2$ pico dessa população.

Além dos benefícios funcionais, estudos recentes do nosso grupo (CHEHUEN; CUCATO; CARVALHO; RITTI-DIAS et al., 2017; LIMA, 2017) analisaram homens com DAP e CI que realizaram o treinamento de caminhada supervisionado em esteira e demonstraram aumento da capacidade de caminhada, redução da PAS, da FC e do trabalho cardíaco, além de melhorada capacidade vasodilatadora, do balanço simpatovagal cardíaco e da SBR. Assim, esses estudos demonstraram os efeitos positivos do treinamento de caminhada não só na capacidade funcional, mas também na função e regulação cardiovasculares de indivíduos com DAP e CI, o que pode reduzir o risco cardiovascular nessa população. Nesse sentido, Sakamoto et al. (2009) apontaram redução de 52% na mortalidade e de 30% na morbidade cardiovasculares em indivíduos com DAP que completaram um programa de treinamento de caminhada supervisionado de 12 semanas em comparação a congêneres que não completaram esse treinamento.

Considerando-se as características do treinamento de caminhada mais efetivo para aumentar a capacidade funcional de indivíduos com DAP e CI, a literatura sugere que a caminhada deve ser feita, pelo menos, 2 vezes por semana (NICOLAÏ; HENDRIKS; PRINS; TEIJINK et al., 2010). Os treinamentos devem promover a dor de claudicação durante a execução e a fase ativa deve durar, pelo menos, 30 min (NICOLAÏ; HENDRIKS; PRINS; TEIJINK et al., 2010). Quanto à intensidade, alguns estudos sugerem que o estímulo até a dor máxima ou próxima da máxima de claudicação é mais eficiente que até a dor moderada (GARDNER; MONTGOMERY; PARKER, 2012; JENSEN; CHIN; ASHBY; SCHAFER et al.; MCDERMOTT; ADES; GURALNIK; DYER et al., 2009; MCDERMOTT; FERRUCCI; TIAN; GURALNIK et al., 2017).



#### 4.2.2 Efeitos Agudos

Apesar dos benefícios crônicos da caminhada, cada sessão de caminhada em indivíduos com DAP e CI deflagra respostas cardiovasculares e autonômicas agudas, durante e após o exercício, que podem implicar em riscos e/ou benefícios agudos.

Durante a execução da caminhada, da mesma forma que em indivíduos saudáveis, nos com DAP ocorre aumento da FC e da PAS (BAKKE; HISDAL; JØRGENSEN; KROESE et al., 2007; MILLER; LUCK; KIM; LEUENBERGER et al., 2017). Entretanto, na população com DAP, diferentemente dos saudáveis, a caminhada promove isquemia na musculatura ativa, o que leva ao acúmulo local de metabólitos e à ativação de metaborreceptores periféricos, aumentando a atividade nervosa simpática durante o exercício, mesmo sem alteração da intensidade de esforço (BAKKE; HISDAL; JØRGENSEN; KROESE et al., 2007). Em adição, a dor característica da CI no membro afetado aumenta com o decorrer da caminhada, o que também pode estimular a atividade simpática (BAKKE; HISDAL; JØRGENSEN; KROESE et al., 2007). Assim, diferentemente de indivíduos saudáveis, os com DAP apresentam aumento progressivo da FC e da PA durante o exercício de carga mantida, resultando em aumento progressivo do trabalho cardíaco (BAKKE; HISDAL; JØRGENSEN; KROESE et al., 2007), de modo que os valores de PAS, FC e DP em uma dada carga submáxima é maior em indivíduos com DAP e CI do que nos saudáveis, sendo esses valores maiores com a CI mais severa (BACCELLI; REGGIANI; MATTIOLI; CORBELLINI et al., 1999). Da mesma forma, quando submetidos a um exercício progressivo até a dor máxima de claudicação, esses indivíduos apresentam maior aumento da FC e da PAS que os indivíduos saudáveis (MILLER; LUCK; KIM; LEUENBERGER et al., 2017).

Considerando-se o período pós-exercício, um estudo anterior realizado pelo nosso grupo demonstrou que uma sessão de caminhada submáxima tem efeito hipotensor em homens com DAP e sintomas de CI (CUCATO; CHEHUEN; RITTI-DIAS; CARVALHO et al., 2015), sendo essa redução acompanhada de redução do DC devido à diminuição do VS, e cabendo ressaltar que a FC permanece elevada pós-exercício pela permanência do balanço simpatovagal cardíaco aumentado e da redução da SBR. Por outro lado, outro estudo recente de nossos grupo (LIMA, 2017) demonstrou que uma sessão máxima de exercício de caminhada promove aumento da PAS pós-exercício nos homens com DAP e CI. Esse trabalho apontou ainda que o exercício máximo promove

aumento da FC, do balanço simpato-vagal e de marcadores inflamatórios pós-exercício. No mesmo sentido, Andreozzi et al.(2007) verificaram piora da função endotelial logo após a realização de um esforço máximo.

Dessa forma, agudamente, na população com DAP e CI, a caminhada promove sobrecarga cardiovascular aumentada durante sua execução e respostas pós-exercício diferentes das observadas em indivíduos saudáveis, ressaltando-se no entanto que essas respostas foram investigadas apenas em homens, sendo importante conhecê-las nas mulheres com DAP e CI.

### **4.3 Diferenças Entre os Sexos na DAP**

Apesar dos conhecimentos expostos anteriormente sobre as consequências da DAP no organismo, como dito, a maioria dos estudos se limitou a investigar o sexo masculino. Nesse sentido, em 2012, a *American Heart Association* fez uma chamada intitulada “*A call of action: Women and Peripheral Artery Disease*”, na qual relatou que somente um quarto dos participantes de estudos envolvendo exercício na DAP foram conduzidos com mulheres (HIRSCH; ALLISON; GOMES; CORRIERE et al., 2012), havendo portanto necessidade de se realizar estudos incluindo mulheres para que seja possível verificar as possíveis diferenças entre os sexos e avaliar a efetividade das intervenções no sexo feminino.

Alguns estudos identificaram diferenças entre homens e mulheres com DAP e CI. Nesse sentido, as mulheres parecem ter maior declínio funcional com o avanço da idade (HIRSCH; ALLISON; GOMES; CORRIERE et al., 2012; MCDERMOTT; FERRUCCI; LIU; GURALNIK et al., 2011). Mcdermott et al.(2011) demonstraram menor capacidade de caminhar continuamente, redução da distância de caminhada durante o teste de 6 min, menor velocidade no teste de 4 metros, redução de massa muscular no tríceps sural e redução de força na extensão de joelhos com o envelhecer nas mulheres em comparação com os homens com DAP e CI. Além disso, especialmente nas mulheres, existe uma tendência do risco de morbidade e mortalidade estar aumentado com um ITB mais baixo (NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

Corroborando com a evidência de diferenças funcionais entre os sexos, Gardner et al. (GARDNER, 2002) verificaram que a DIC e a DTC eram, respectivamente, 33 e 23% menores em mulheres em comparação a homens pareados por idade e ITB. Além disso, as mulheres apresentavam menor VO<sub>2</sub> pico (GARDNER, 2002). Resultados

semelhantes, ou seja, pior capacidade funcional nas mulheres foram também identificados em outros estudos utilizando o protocolo de Gardner (OKA; SZUBA; GIACOMINI; COOKE, 2003) ou o teste de 6 minutos de caminhada (GARDNER; MONTGOMERY; ZHAO; UNGVARI et al., 2018). Por outro lado, um estudo conduzido por Gommans et al. (2015) não observou diferenças na DIC e DTC entre homens e mulheres com DAP antes de um período de treinamento, mas após 3 meses de treinamento, as mulheres tiveram menor melhora na DTC, e ao final de 12 meses de treinamento, a DTC foi menor nas mulheres do que nos homens, sugerindo que as mulheres respondem menos às condutas terapêuticas. Ressalta-se, no entanto, que alguns estudos não revelaram diferenças funcionais entre mulheres e homens com DAP e CI (DÖRENKAMP; MESTERS; DE BIE; TEIJINK et al., 2016; GARDNER; PARKER; MONTGOMERY, 2015).

As possíveis diferenças funcionais (menor DIC, DTC e  $VO_2$ pico) entre os sexos têm sido explicadas por algumas diferenças fisiológicas. Nesse sentido, as mulheres apresentam maior isquemia muscular durante o exercício em comparação aos homens, o que parece se dever à menor concentração de hemoglobina e menor saturação de  $O_2$  na musculatura do tríceps sural (GARDNER; PARKER; MONTGOMERY; BLEVINS et al., 2009). Além disso, elas possuem maior deficiência microvascular e menor massa muscular que os homens (GARDNER; PARKER; MONTGOMERY; BLEVINS et al., 2009; GOMMANS; SCHELTINGA; VAN SAMBEEK; MAAS et al., 2015).

Considerando-se as respostas fisiológicas agudas à caminhada, a revisão de literatura executada para essa dissertação não encontrou nenhum estudo comparando as respostas durante e após o exercício entre homens e mulheres com DAP. Porém, em outras populações existem algumas diferenças entre os sexos. Durante o exercício, a  $FC$ pico é menor em mulheres que em homens jovens, porém o declínio da  $FC$ pico com a idade é mais lento nas mulheres, de modo que acima dos 70 anos, a diferença entre os sexos não é mais observada (DAIDA; ALLISON; SQUIRES; MILLER et al., 1996). Em relação à resposta da PA durante o exercício, o aumento da PA e a  $PA$ max num teste de esforço máximo parecem ser maiores em homens, independentemente da idade (DAIDA; ALLISON; SQUIRES; MILLER et al., 1996).

No que se refere às respostas pós-exercício, alguns estudos sugerem que os mecanismos envolvidos na hipotensão pós-exercício aeróbico podem diferir entre os sexos. Nesse sentido, Senitko et al. (2002) verificaram em indivíduos saudáveis que a magnitude da hipotensão pós-exercício era semelhante entre homens e mulheres

sedentários e treinados, porém nos indivíduos treinados, a hipotensão pós-exercício decorria da queda da RVP nas mulheres e do DC nos homens. Já no grupo de sedentários, assim como no estudo de Lynn et al.(2007), a hipotensão pós-exercício se devia à redução da RVP em ambos os sexos. Dessa forma, é possível que também haja diferenças entre homens e mulheres nas respostas da função e regulação cardiovasculares pós-exercício em indivíduos com DAP e CI.

Diante do exposto, fica claro que a comparação das respostas fisiológicas durante e após o exercício entre homens e mulheres foi pouco investigada em todas as populações, incluindo nos indivíduos com DAP e CI. Dessa forma, devido à escassez de dados e da possibilidade de haver diferenças entre os sexos nas respostas à caminhada máxima em indivíduos com DAP e CI, esse estudo comparou a capacidade funcional e a função e regulação cardiovasculares durante e após uma sessão caminhada máxima em homens e mulheres com DAP e CI.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 Amostra**

Para formar a amostra do estudo, foram recrutados homens e mulheres com DAP e CI no Ambulatório de Claudicação Intermitente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Aqueles que se propuseram a participar do estudo após serem informados sobre os procedimentos e riscos envolvidos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2). Esse estudo fez parte de um estudo maior que foi aprovado pela Comissão de Ética da Escola de Educação Física e Esporte da USP (CEP/5216/EEFE/30082016, anexo 1).

Para a inclusão no estudo, os indivíduos deveriam apresentar: i) idade  $\geq 50$  anos; ii) ITB  $\leq 0,9$  em pelo menos um dos membros inferiores (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006); iii) CI; iv) grau II da DAP na classificação de Fontaine (FONTAINE; KIM; KIENY, 1954), e v) interrupção do teste por dor no membro afetado. Foram critérios de exclusão: i) ter valores de PAS e PA diastólica (PAD) maiores que 160 e 105 mmHg, respectivamente; ii) não conseguir caminhar em esteira por, pelo menos, 2 min em 3,2 km/h; iii) não ter redução de, pelo menos, 10% no ITB após o teste de esforço máximo; iv) ter doença osteomuscular que impossibilitasse a realização de exercícios; v) participar em programa regular de exercício físico; vi) apresentar arritmias complexas ou isquêmicas no teste de esforço; vii) interromper o teste de esforço por motivo outro que não a dor de claudicação; viii) ser diabético com mal controle para a prática do exercício, ter complicações da doença ou ter disfunção autonômica clínica; ix) usar betabloqueadores, inibidores de canais de cálcio não-diidropiridínicos ou insulina; e x) se mulher, estar em tratamento de reposição hormonal. A adesão a todos os critérios do estudo foi verificada em exames preliminares.

### **5.2 Exames Preliminares**

#### **5.2.1 Avaliação Clínica**

Todos os voluntários foram avaliados por um médico, que levantou as características pessoais, o histórico de saúde, a prática de atividade física e o uso de medicamentos, além de fazer uma avaliação clínica e ortopédica. Foram excluídos os

indivíduos que não cumpriram os critérios do estudo em relação à idade, uso de medicação, prática de atividade física e aptidão clínica para a execução do exercício.

### **5.2.2 Medida do IMC**

A massa corporal e a estatura foram medidas (Welmy 110CH, São Paulo, Brasil) e o IMC foi calculado pelo quociente da massa (kg) pela estatura ao quadrado ( $m^2$ ).

### **5.2.3 Medida do ITB**

Para a medida do ITB, as PAS do braço e do tornozelo de cada um dos 2 lados do corpo foram medidas simultaneamente e em triplicata. A PAS no braço foi medida com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Unitec, São Paulo, Brasil) e a do tornozelo com um Doppler (DV 6000; Martec, Ribeirão Preto, Brasil). O ITB de cada lado do corpo foi calculado pela divisão da PAS de cada tornozelo pela PAS do braço de maior valor. A presença da DAP foi caracterizada por  $ITB \leq 0,90$  em, pelo menos, um dos lados do corpo. (HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007).

### **5.2.4 Avaliação da CI e Grau da DAP**

A claudicação intermitente foi avaliada pelo *San Diego Claudication Questionnaire* (CRIQUI; DENENBERG; BIRD; FRONEK et al., 1996). Foram incluídos no estudo, os indivíduos que apresentaram os sintomas clássicos de CI e classificados no estágio 2 da doença (FONTAINE; KIM; KIENY, 1954).

### **5.2.5 Avaliação da Pressão Arterial**

A PA foi medida em ambos os braços pelo método auscultatório com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Unitec, São Paulo, Brasil). As fases I e V dos sons de Korotkoff foram utilizadas para identificar as PAS e PAD, respectivamente. As medidas foram realizadas em duas ocasiões, com os indivíduos sentados em repouso por, pelo menos, 5 min. Foram feitas medidas em intervalos de, pelo menos, 60s até que se obtivessem 3 valores consecutivos com diferença inferior a 4 mmHg (PICKERING; HALL; APPEL; FALKNER et al., 2005). Somente foram incluídos no estudo, os

indivíduos com PAS/PAD menores que 160/105 mmHg. Esses são valores aceitos para se iniciar sessões de exercício físico (THOMPSON; ARENA; RIEBE; PESCATELLO et al., 2013).

### **5.2.6 Avaliação dos Diabéticos**

Foram incluídos indivíduos com diabetes desde que não tivessem complicações crônicas, descontrole de glicemia para a execução do exercício e/ou neuropatia cardiovascular clínica. A presença de complicações do diabetes (neuropatia, nefropatia, retinopatia, etc) foi avaliada pela presença desses diagnósticos no prontuário do indivíduo, o controle glicêmico pela medida da glicemia de jejum  $\geq 250$  mg/dl e a presença de neuropatia clínica pela bateria de testes recomendada pela *American Diabetes Association* (BOULTON; VINIK; AREZZO; BRIL et al., 2005).

### **5.2.7 Teste Máximo preliminar**

Os indivíduos realizaram um teste ergoespirométrico máximo precedido pela realização de um eletrocardiograma (ECG) em repouso com as 12 derivações padrão (CardioPerfect, Ultima; WelchAllyn, Inc., Skaneateles Falls, NY). O teste foi realizado em esteira rolante (Imbrasport ATL, Porto Alegre, Brasil) com um protocolo específico para a DAP (GARDNER; SKINNER; CANTWELL; SMITH, 1991), caracterizado pela velocidade fixa de 3,2 km/h e incremento de 2% de inclinação a cada 2 min. Durante o teste, a FC foi continuamente monitorizada pelas 12 derivações padrão do ECG (CardioPerfect, Ultima; WelchAllyn, Inc., Skaneateles Falls, NY) e registrada no final de cada minuto. A PA auscultatória foi medida em intervalos de 2 min com o método auscultatório. O  $VO_2$  foi medido a cada ciclo respiratório por um analisador de gases computadorizado (Ultima; Medical Graphics Corporation, St Paulo, MN). O ITB foi medido antes do teste e a cada minuto após a finalização do esforço por 10 min. Os testes foram interrompidos pela dor máxima de claudicação ou por outros problemas de saúde que contraindicassem sua continuação, conforme as diretrizes brasileiras para testes ergométricos (CARDIOLOGIA, 2010). Foram excluídos do estudo os indivíduos que não conseguiram caminhar na velocidade de 3,2km/h por 2 minutos, os que interromperam o teste por motivos outros que não a dor nos membros inferiores, os que apresentaram isquemia cardíaca ou arritmias complexas no teste e os que não tiveram redução de, pelo menos, 10% no ITB no primeiro minuto após o teste.

### 5.3. Protocolo Experimental

Os indivíduos que cumpriram todos os critérios do estudo participaram das duas sessões experimentais- exercício e controle - realizadas em ordem aleatória e com intervalo mínimo de 2 dias entre elas. Nessas sessões, as variáveis de interesse foram medidas antes, durante e após um período de intervenção, que foi composto na sessão de exercício, pela execução de um teste de esforço máximo e na sessão controle, por um período de repouso em pé na esteira igual à duração do teste máximo realizado nos exames preliminares.

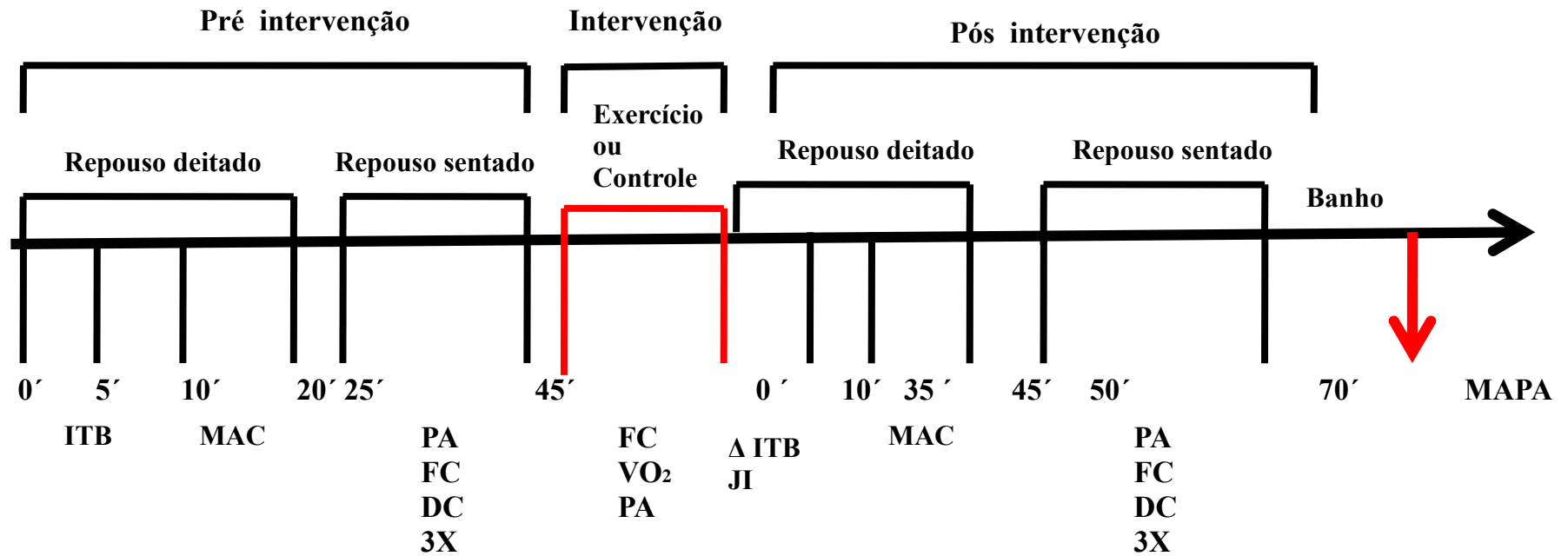
As sessões foram realizadas pela manhã, entre 7 e 12 h, em uma sala com temperatura controlada (20-23°C). Os indivíduos foram orientados a realizar uma refeição leve, pelo menos, 2 h antes do início das sessões, a não realizarem exercícios vigorosos e não ingerir álcool nas 24 h anteriores, a não ingerirem bebidas contendo cafeína no dia das sessões e a tomar os medicamentos de uso regular normalmente nesses dias.

O protocolo experimental seguido em cada sessão experimental está apresentado na Figura 1. Ao chegar ao laboratório, os indivíduos permaneceram em repouso por 45 min (período pré-intervenção). Nesse período, inicialmente, permaneceram deitados e, após 5 min de repouso, o ITB foi medido. Em seguida, dos 10 aos 20 min do repouso, a modulação autonômica cardiovascular foi avaliada com a coleta das ondas de ECG, PA batimento a batimento e movimentos respiratórios. Em sequência, os indivíduos sentaram e, após um período de estabilização de 5 min, foi feita a avaliação da função cardiovascular, medindo-se a PA auscultatória, a FC e o DC em triplicata.

Após esse período pré-intervenção, os indivíduos se deslocaram para a esteira para realizar o período de intervenção. Nesse período, como dito anteriormente, na sessão de exercício, os indivíduos realizaram um teste de esforço máximo seguindo o protocolo de Gardner elaborado para essa população (3,2km/h e incremento de 2% a cada 2min)(GARDNER; SKINNER; CANTWELL; SMITH, 1991) e na sessão controle, eles permanecerão em repouso em pé na esteira pelo mesmo período de duração do teste máximo realizado nos exames preliminares. No período de intervenção, nas duas sessões, a FC e do VO<sub>2</sub> foram continuamente registrados e a PA auscultatória foi aferida a cada 2 min. Além disso, na sessão de exercício, antes de se iniciar o protocolo de teste, a FC e a PA foram medidas (valores pré-exercício) e as variáveis relacionadas à capacidade funcional foram avaliadas.



Imediatamente após as intervenções, os indivíduos retornaram ao repouso deitado e foram reavaliados (período pós-intervenção). Na sessão de exercício, o ITB foi medido a cada minuto nos primeiros 10 min. Em seguida, em ambas as sessões, dos 35 aos 45 min pós-intervenção, a modulação autonômica cardiovascular foi avaliada. Em sequência, os indivíduos sentaram e, após um período de estabilização de 5 min, a função cardiovascular foi avaliada pela medida em triplicada da FC, PA e DC. Posteriormente, os indivíduos tiveram 15 min para tomar banho e uma monitorização ambulatorial da PA (MAPA) foi iniciada e durou por 24h.



**Figura 1**-Protocolo da sessão experimental. ITB: índice tornozelo-braquial; MAC: modulação autonômica cardiovascular; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; JI: janela isquêmica, Δ: redução; MAPA: monitor ambulatorial da pressão arterial.

## 5.4 Medidas na sessão experimental

### 5.4.1 ITB

Nas sessões experimentais, o ITB foi medido no membro mais acometido pela doença, seguindo o procedimento descrito anteriormente.

### 5.4.2 Modulação Autonômica Cardiovascular

Para a avaliação da modulação autonômica cardiovascular, a FC foi monitorada por um ECG (ECG, EMG SYSTEM, EMG 030110/00B, São Paulo, Brasil), a PA batimento a batimento foi medida pela técnica fotopletismográfica (FINAPRESS MEDICAL SYSTEM, Finometer Pro, Amsterdam, Holanda) e os movimentos respiratórios foram avaliados por uma cinta torácica piezoelétrica (UFI, Pneumotrace, Califórnia, EUA). Os sinais derivados dessas medidas foram amplificados, digitalizados e gravados pelo programa Windaq (AKRON, Windaq DI-720, Ohio, EUA) com uma frequência de amostragem de 500 Hz/canal.

As modulações simpáticas e parassimpáticas cardiovasculares foram avaliadas pela análise espectral das variabilidades da FC e da PA. Para isso, as ondas eletrocardiográficas, da respiração e da PA foram analisadas pelo programa Heart Scope II (A.M.P.S LLC, USA), que elaborou as séries temporais dos intervalos RR, da respiração, da PAS e da PAD. Posteriormente, em períodos estacionários de 300 batimentos, esses sinais foram decompostos pelo método autor regressivo em suas bandas de baixa (BF – 0,04 a 0,15Hz) e alta (AF – 0,15 a 0,4 Hz) frequências, utilizando-se o critério de Akaike para a escolha da ordem do modelo. Dessa forma, foi possível calcular o poder espectral total e quantificar a frequência central e o poder de cada banda do espectro, que foram avaliadas em valores absolutos e normalizados (divisão o valor da banda pelo valor total do espectro, do qual foi subtraído o valor da banda de muito baixa frequência – MBF= $<0,04$ Hz, sendo o resultado multiplicado por 100). Essa análise e sua interpretação seguiram as recomendações do “*Task Force*” sobre o assunto (Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing

and Electrophysiology, 1996). Assim, os valores normalizados de  $AF_{R-R}$  foram considerados como representantes da modulação parassimpática cardíaca; os valores normalizados de  $BF_{R-R}$  foram interpretados como decorrentes, principalmente, da modulação simpática para o coração; e a razão entre as bandas de baixa e alta frequências ( $BF/AF$ ) foi considerada como o balanço simpatovagal cardíaco. A modulação simpática vasomotora foi considerada pela análise dos valores absolutos da BF das PAS ( $BF_{PAS}$ ). Para completar, a SBR foi avaliada pela magnitude máxima da função de transferência entre as variabilidades do intervalo R-R e da PAS na banda de baixa frequência.

#### **5.4.3 Função Cardiovascular**

A avaliação da função cardiovascular incluiu a medida da FC, PA, DC, RVP e VS. Para tanto, a PA foi medida pela técnica auscultatória com uma coluna de mercúrio (Unitec, São Paulo, Brasil). A FC foi medida pela palpação radial em 15s e comparada com o valor obtido no ECG. O DC foi medido pelo método indireto de Fick, por meio da técnica de reinalação de gás carbônico ( $CO_2$ ) (JONES; CAMPBELL; MCHARDY; HIGGS et al., 1967), aplicando-se a fórmula:  $DC = VCO_2 / (CvCO_2 - CaCO_2)$ , onde:  $VCO_2$  = produção de  $CO_2$ ;  $CvCO_2$  = conteúdo venoso de  $CO_2$  e  $CaCO_2$  = conteúdo arterial de  $CO_2$ . Para tanto, foi utilizado um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, Ultima, Minnesota, Estados Unidos), que mediu o  $VCO_2$  e estimou o  $CaCO_2$  por meio da medida da pressão expirada final de  $CO_2$  ( $PetCO_2$ ). Para a estimativa do  $CvCO_2$ , o indivíduo foi orientado a realizar uma manobra de inalação e reinalação do ar obtido em uma bolsa com concentrações de  $CO_2$  entre 8 a 10% e de  $O_2$  de 35%. Essa manobra teve duração máxima de 20s, até a obtenção de um equilíbrio entre o ar inspirado e o expirado, permitindo a estimação do  $CvCO_2$  e, portanto, o cálculo do DC. A RVP foi calculada pelo quociente entre a pressão arterial média [ $PAM = (PAS - PAD)/3 + PAD$ ] e o DC e o VS foi calculado pelo quociente entre o DC e a FC.

#### **5.4.4 Avaliação Funcional**

Para a avaliação da capacidade funcional, foram consideradas as seguintes variáveis medidas durante o teste máximo realizado na sessão de exercício: DIC, DTC, economia de caminhada e  $VO_{2pico}$ . A DIC foi definida pela distância percorrida durante o teste até o indivíduo relatar o início do sintoma de dor no membro inferior. A DTC foi definida pela distância total percorrida no teste até a dor máxima levar à interrupção. A

economia de caminhada foi definida pela média do  $VO_2$  medido pelo analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, Ultima Minnesota, Estados Unidos) no primeiro estágio do teste (3,2 km/h e 0% de inclinação). O  $VO_{2pico}$  foi definido pelo maior valor de  $VO_2$  obtido no final do teste, em médias de 30s. Cabe ressaltar que nessa população, o teste é interrompido pela dor nos membros inferiores e, dessa forma, grande parte dos indivíduos não atinge o ponto de compensação respiratória e nenhum indivíduo atinge o  $VO_{2máximo}$  definido pela ausência de aumento do  $VO_2$  com o aumento da intensidade do exercício (DA ROCHA CHEHUEN; CUCATO; SAES; COSTA et al., 2016). Por esse motivo, nessa dissertação foi utilizado o termo  $VO_{2pico}$ .

#### **5.4.5 Medidas Submáximas e Máximas durante o exercício**

Durante a execução do esforço, na sessão de exercício, apenas os valores da PAS, da FC e do DP foram analisados, visto que os valores de PAD medidos durante o exercício não são considerados válidos quando a medida é realizada pela técnica auscultatória em comparação com a medida intra-arterial (FORJAZ, 2000). A FC pré-exercício e durante o exercício foi medida pelo ECG (CardioPerfect, Ultima; WelchAllyn, Inc., Skaneateles Falls, NY) em médias de 30s, enquanto que a PAS foi avaliada pela técnica auscultatória a cada 2 min (Unitec, São Paulo, Brasil). O DP foi calculado pelo produto dessas variáveis. As respostas cardiovasculares submáximas foram consideradas pelo valor médio da FC medido nos últimos 30 s do primeiro estágio do teste (3,2 km/h 0% - submáxima) e pela PAS medida nesse estágio. As respostas máximas foram consideradas pela FC (média de 30s) e pela PAS medidas no esforço máximo. Além disso, as respostas submáximas e máximas foram consideradas em relação ao valor absoluto atingido e também em relação ao incremento durante o esforço ( $\Delta$ ) calculado pela diferença entre o valor medido durante o exercício e pré-exercício.

#### **5.4.6 Redução do ITB e Janela Isquêmica Pós-Exercício**

Após o esforço, o ITB foi medido a cada minuto conforme os procedimentos descritos anteriormente. A redução do ITB pós-esforço foi calculada em termos percentuais, calculando-se a diferença do ITB medido no primeiro minuto de recuperação pós-teste e o valor medido no período pré-intervenção, dividindo-se o resultado pelo valor pré-intervenção e multiplicando-se por 100. A janela isquêmica foi calculada pela área sob a curva dos valores da PAS do tornozelo medidos com o *doppler* (DV 6000; Martec,

Ribeirão Preto, Brasil) na perna de menor ITB nos primeiros 10 min pós-exercício, usando-se o programa *Origin* versão 6.0 (Origin Lab, Massachusetts, Estados Unidos). O valor obtido foi dividido pela DTC, obtendo-se a janela isquêmica por metro caminhado (FEINBERG; GREGORY; WHEELER; SNYDER et al., 1992).

#### **5.4.7 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA**

A MAPA foi realizada seguindo-se as recomendações da *European Society of Hypertension* (PARATI; STERGIOU; O'BRIEN; ASMAR et al., 2014) e da V Diretriz Brasileira para Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial ((SBC); (SBH); (SBN), 2011). Para essa monitorização foi utilizado um monitor automático oscilométrico (SPACELABS 90207, Inc. Redmond, Washington, EUA) programado para realizar medidas a cada 15 min por 24 h. Os indivíduos foram orientados a registrar os acontecimentos do dia, como horário de almoço, jantar, medicação e sono, e foram solicitados a manter atividades e horários semelhantes após as duas sessões experimentais (controle e exercício). A calibração do equipamento foi regularmente checada em comparação com a coluna de mercúrio. Foram analisados apenas os registros com mais de 80% das medidas válidas.

#### **5.5. Análises estatísticas**

A normalidade e homogeneidade dos dados foram verificadas, respectivamente, pelos testes de *Shapiro-Wilk* e *Levene*.

As comparações entre os sexos para as variáveis categóricas foram realizadas pelo teste de qui-quadrado. Para as variáveis contínuas avaliadas apenas num momento, a comparação entre os sexos foi realizada com o teste *t-student* ou *Wilcoxon*, na dependência respectiva de haver ou não normalidade na distribuição dos dados. Para essas análises, foi utilizado o software SPSS, versão 20.0 (IBM SPSS Statistics, version 20; IBM Corp, Armonk, NY).

As comparações entre os sexos nas respostas pós-exercício foram realizadas pela ANOVA mista de 2 (MAPA) ou 3(demais variáveis) fatores, tendo como fator principal não repetido o grupo (mulheres e homens) e como fatores principais repetidos a sessão (controle e exercício) e o momento (pré e pós-intervenção). Quando necessário, o teste

de *post-hoc* de *Newman-Keuls* foi empregado. Para essas comparações, foi utilizado o software Statistica versão 10.0 (Statsoft, Palo Alto, CA, Estados Unidos).

Em todas as análises, foi considerado significativo o valor de  $P \leq 0,05$  e os dados são apresentados como média  $\pm$  erro padrão (EP) ou como mediana (intervalo interquartis).

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Amostra

De março de 2017 até abril de 2019, 136 indivíduos do Ambulatório de Claudicação Intermitente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram entrevistados e convidados a participar do estudo. Desses, 48 que *a priori* atendiam os critérios do estudo se prontificaram a participar e assinaram o termo de consentimento após a explicação dos procedimentos. Desses, 4 desistiram durante a participação por motivos pessoais (3 mulheres e 1 homem), 3 por não apresentarem dor na perna durante o teste máximo preliminar (2 mulheres e 1 homem) e 1 por se constatar o uso de marcapasso (1 mulher).

Dessa forma, 40 indivíduos (20 homens e 20 mulheres) completaram todo o procedimento experimental e compuseram a amostra final do estudo.

As características físicas e clínicas da amostra final do estudo obtidas nos exames preliminares estão descritas nas Tabelas 3 e 4.



**Tabela 3. Características físicas e clínicas dos grupos estudados obtidas nos exames preliminares do estudo.**

	<b>Homens</b> (N=20)	<b>Mulheres</b> (N=20)	<b>P</b>
<b>IDADE (anos)</b>	67,3 ± 1,7	65,4 ± 1,8	0,45
<b>ALTURA (m)</b>	1,66 ± 0,01	1,55 ± 0,01	0,00
<b>PESO (kg)</b>	71,0 ± 2,3	68,4 ± 3,9	0,56
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,6 ± 0,7	28,2 ± 1,5	0,12
<b>ITB (D)</b>	0,66 ± 0,04	0,64 ± 0,04	0,77
<b>ITB (E)</b>	0,63 ± 0,05	0,65 ± 0,04	0,72
<b>ITB (perna de maior gravidade)</b>	0,55 ± 0,03	0,56 ± 0,02	0,72
<b>PAS (mmHg)</b>	128 ± 4	129 ± 3	0,83
<b>PAD (mmHg)</b>	75 ± 2	76 ± 2	0,82
<b>FC (bpm)</b>	71 ± 3	70 ± 2	0,75

IMC- índice de massa corporal, ITB- índice tornozelo-braço, D- Direita, E- Esquerda, PAS- pressão arterial sistólica, PAD- pressão arterial diastólica, FC- frequência cardíaca. Dados= Média ± EP

Como se observa, não houve diferenças significantes entre homens e mulheres no que diz respeito às características físicas, nível da doença (expresso pelos valores de ITB) e os valores de PA e de FC medidos nos exames preliminares do estudo. Houve apenas diferença significativa entre os grupos em relação à altura, que foi maior nos homens.

**Tabela 4. Presença dos fatores de risco cardiovascular, comorbidades cardiovasculares e uso de medicação dos grupos estudados avaliados nos exames preliminares do estudo.**

	<b>Homens</b> (N=20)	<b>Mulheres</b> (N=20)	<b>P</b>
<b>Prevalência dos fatores de risco cardiovascular e comorbidades (%)</b>			
Obesidade	10,0	25,0	0,21
Tabagismo Atual	20,0	26,7	0,64
Ex- Tabagista	80,0	73,3	0,64
Hipertensão Arterial	80,0	80,0	1,00
Diabetes Mellitus	30,0	25,0	0,72
Dislipidemia	95,0	90,0	0,55
Doença da artéria coronária	0,0	5,0	0,31
Acidente vascular cerebral	5,0	10,0	0,55
<b>Uso de Medicamentos (%)</b>			
Ácido Acetilsalicílico	85,0	80,0	0,63
Estatinas	95,0	90,0	0,55
Anti-Hipertensivos	80,0	80,0	1,00
Hipoglicemiante Oral	30,0	25,0	0,72

Dados: %

No que diz respeito aos fatores de risco cardiovascular, comorbidades cardiovasculares e uso de medicamentos, as frequências de ocorrência foram semelhantes nos dois grupos.

## 6.2 Objetivo 1. Capacidade Funcional e Repercussão do Exercício na Doença

As características funcionais dos homens e mulheres estudados estão apresentadas na Tabela 5.

**Tabela 5. Distância inicial de claudicação (DIC), distância total de caminhada (DTC), consumo pico de oxigênio (VO<sub>2</sub>pico) e consumo de oxigênio no primeiro estágio do teste (VO<sub>2</sub> 1º estágio) medidos nos dois grupos estudados**

	<b>Homens</b> (N=20)	<b>Mulheres</b> (N=20)	<b>P</b>
<b>DIC (m)</b>	306 ± 47	276 ± 52	0,67
<b>DTC (m)</b>	650 ± 65	597 ± 75	0,60
<b>VO<sub>2</sub> 1ºestágio (mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>	9,6 ± 0,6	8,4 ± 0,4	0,09
<b>VO<sub>2</sub>pico (mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>	15,0 ± 1,1	13,9 ± 0,7	0,38

Dados= Média ± EP.

Como se observa, a DIC, a DTC e o VO<sub>2</sub> medido no primeiro estágio do teste e no pico do esforço foram semelhantes entre os homens e mulheres com DAP e CI.

As respostas dos parâmetros clínicos relacionados à doença em resposta ao exercício máximo, ou seja, a redução do ITB e a janela isquêmica, são apresentados na Tabela 6. Devido ao problema com o equipamento no dia da testagem, não foi possível coletar o dado de uma mulher.

**Tabela 6. Redução do índice tornozelo-braço pós-esforço ( $\Delta$ ITB) e janela isquêmica (JI) medidos após o teste máximo nos dois grupos.**

	<b>Homens</b> (N=20)	<b>Mulheres</b> (N=19)	<b>P</b>
<b><math>\Delta</math> ITB (%)</b>	-52,3 (70,2)	-55,6 (66,7)	0,88
<b>JI (mmHg.min<sup>-1</sup>.m<sup>-1</sup>)</b>	0,90 (0,70)	0,89 (0,69)	0,61

Dados: Mediana (intervalo interquartis)

Não houve diferença significativa na redução do ITB e na janela isquêmica pós-exercício máximo entre os homens e mulheres com DAP e CI.

### **6.3 Objetivo 2: Respostas cardiovasculares durante o exercício máximo**

As respostas cardiovasculares medidas na sessão de exercício antes (pré-exercício) e durante o teste máximo, avaliadas em carga submáxima (1º estágio do teste – 3,2 km/h 0%) e máxima estão apresentadas na Tabela 7.

**Tabela 7. Pressão arterial sistólica (PAS), frequência cardíaca (FC) e duplo produto (DP) medidos pré-exercício, no primeiro estágio do teste e na carga máxima atingida no teste nos dois grupos estudados.**

	<b>Homens (N=20)</b>	<b>Mulheres (N=20)</b>	<b>P</b>
<i>Pré-exercício</i>			
<b>PAS (mmHg)</b>	121 ± 4	133 ± 5	0,08
<b>FC (bpm)</b>	74 ± 3	68 ± 2	0,23
<b>DP (mmHg.bpm)</b>	8755 ± 384	9086 ± 490	0,60
<i>1º Estágio do Teste</i>			
<b>PAS (mmHg)</b>	138 ± 5	148 ± 6	0,24
<b>FC (bpm)</b>	97 ± 3	97 ± 4	0,92
<b>DP(bpm.mmHg)</b>	13465 ± 651	14445 ± 979	0,41
<b>Δ PAS (mmHg)</b>	+18 ± 2	+15 ± 4	0,52
<b>Δ FC (bpm)</b>	+24 ± 2	+28 ± 4	0,30
<b>ΔDP (bpm.mmHg)</b>	+4710 ± 434	+5359 ± 698	0,43
<i>Carga máxima</i>			
<b>PAS (mmHg)</b>	176 ± 6	182 ± 7	0,54
<b>FC (bpm)</b>	119 ± 5	118 ± 6	0,87
<b>DP (bpm.mmHg)</b>	21253 ± 1373	21923 ± 1658	0,76
<b>Δ PAS (mmHg)</b>	+ 56 ± 4	+ 49 ± 5	0,33
<b>Δ FC (bpm)</b>	+ 46 ± 4	+ 49 ± 5	0,58
<b>Δ DP (bpm.mmHg)</b>	+ 12498 ± 1170	+ 12838 ± 1362	0,85

Δ- diferença entre valores medidos durante o teste e no pré-teste. Dados= média ± EP.

Como se observa não houve diferenças significantes entre os homens e as mulheres na PAS, FC e DP medidos pré-exercício e nem na resposta dessas variáveis avaliadas em termos absolutos ou pelo seu incremento nas cargas submáxima e máxima do teste.

### 6.4 Objetivo 3: Respostas cardiovasculares e autonômicas pós-exercício máximo

#### 6.4.1 Respostas cardiovasculares

As respostas cardiovasculares observadas nos dois grupos antes e após as intervenções nas duas sessões experimentais estão apresentadas na Tabela 8.

**Tabela 8. Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP), frequência cardíaca (FC) e volume sistólico (VS) medidos antes (pré) e após (pós) a intervenção nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.**

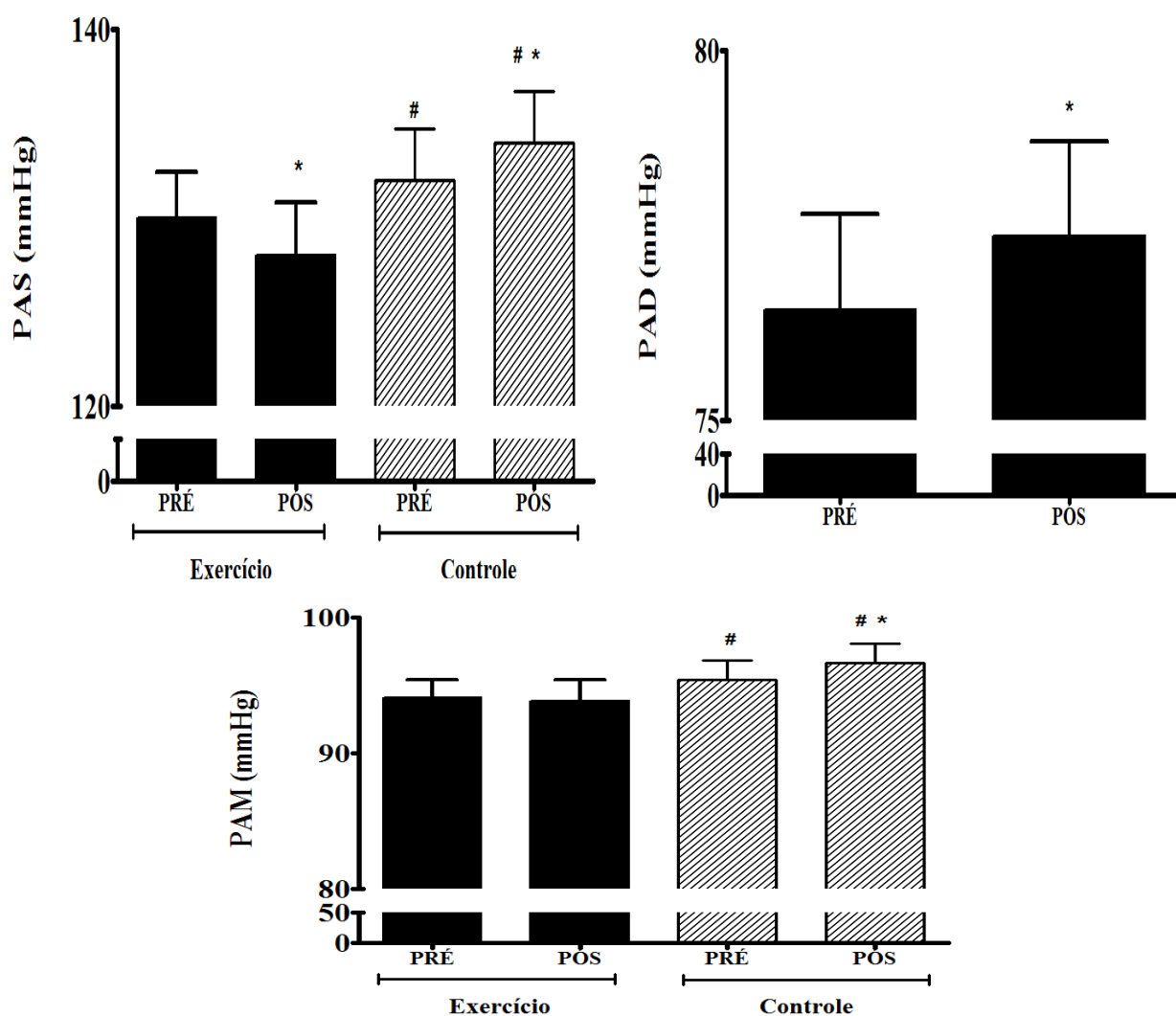
	Homens (N=20)				Mulheres (N=19)				P<0,05 na ANOVA
	Exercício		Controle		Exercício		Controle		
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
<b>PAS (mmHg)</b>	129 ± 4	125 ± 4	132 ± 4	133 ± 4	131 ± 3	131 ± 4	132 ± 4	135 ± 4	sessão x momento(p=0,002)
<b>PAD (mmHg)</b>	76 ± 2	76 ± 2	77 ± 2	77 ± 1	76 ± 2	78 ± 2	77 ± 2	79 ± 2	momento(p=0,008)
<b>PAM (mmHg)</b>	94 ± 2	92 ± 2	95 ± 2	96 ± 2	95 ± 2	96 ± 3	96 ± 2	97 ± 2	sessão x momento (p=0,047)
<b>DC (L/min)†</b>	3,785± 0,200	3,398±0,186	3,783±0,134	3,548±0,145	3,495±0,245	3,170±0,209	3,536±0,216	3,305±0,227	momento(p=0,000)
<b>RVP (U)†</b>	25,9 ± 1,3	28,4 ± 1,3	25,8 ± 1,1	27,8 ± 1,2	29,8 ± 2,5	32,7 ± 2,4	29,0 ± 2,1	32,4 ± 2,7	momento(p=0,000)
<b>VS (mL)†</b>	55,3 ± 2,4	48,3 ± 2,0	56,2 ± 1,9	54,3±2,3	50,0 ± 4,0	43,7 ± 3,1	52,4 ± 4,0	48,9 ± 3,7	sessão x momento (p=0,043)
<b>FC (bpm)</b>	70 ± 3	70 ± 3	68 ± 3	66 ± 3	68 ± 2	73 ± 3	67 ± 2	67 ± 2	sessão x momento (p= 0,005)

Dados= Média ± EP. † N de mulheres= 18.

A ANOVA de 3 fatores não apontou interação significativa entre os 3 fatores (grupo x sessão x momento) para nenhuma das variáveis, porém revelou interações significantes entre os fatores sessão e momento para a PAS, PAM, VS e FC. Além disso, a ANOVA apontou efeito significativo no fator momento para as variáveis PAD, DC e RVP.

Dessa forma, independentemente do grupo (homens ou mulheres), a PAS foi significativamente maior pré e pós-intervenção na sessão controle que na sessão exercício. Além disso, ela diminuiu significativamente do momento pré para o pós-intervenção na sessão exercício e aumentou na sessão controle (valores combinados -sessão exercício:  $130 \pm 2$  vs.  $128 \pm 3$  mmHg e sessão controle:  $132 \pm 3$  vs.  $134 \pm 3$  mmHg,  $P=0,002$ , Figura 2). Devido à diferença existente no momento pré-intervenção, uma ANCOVA considerando esse momento como covariada foi realizada, mas como não houve efeito significativo da covariada de modo que os resultados da ANOVA foram demonstrados. Considerando-se a PAD, independentemente do grupo e da sessão, ela aumentou do momento pré para o momento pós-intervenção (valores combinados -sessão exercício  $77 \pm 1$  vs.  $78 \pm 1$  mmHg,  $P=0,008$ , Figura 2). Quanto à PAM, ela apresentou interação no fator sessão e momento, de modo que, independentemente do grupo, seus valores foram menores na sessão de exercício que na sessão controle tanto pré- quanto pós-intervenção. Além disso, a PAM se manteve na sessão exercício e aumentou na sessão controle do momento pré para o pós-intervenção (valores combinados -sessão exercício  $94 \pm 1$  vs.  $94 \pm 1$ , sessão controle  $95 \pm 1$  vs.  $97 \pm 1$  mmHg,  $P=0,047$ , Figura 2).

**Figura 2. Respostas significantes das análises das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados. Para a PAS e PAM, houve significância da interação entre os fatores sessão e momento ( $P=0,002$  e  $0,047$ , respectivamente), de modo que são demonstradas as respostas com os grupos combinados. Para a PAD houve significância apenas no fator momento ( $P=0,008$ ), de modo que são demonstradas as respostas com os fatores grupo e sessão combinados.**

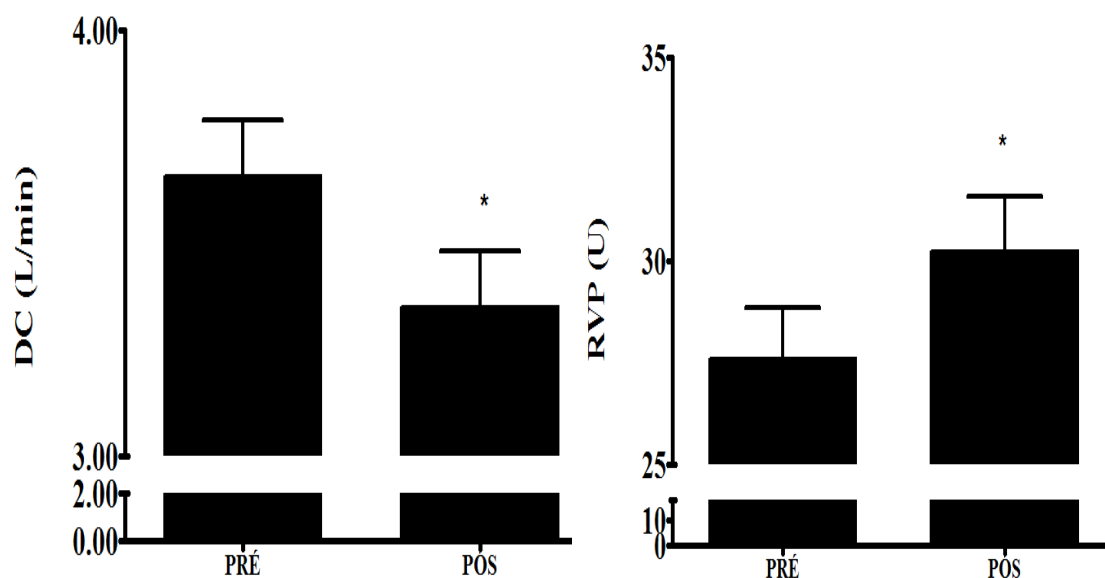


Dados: média  $\pm$  EP. \* diferente do pré ( $P<0,05$ ). # diferente da sessão de exercício ( $P<0,05$ )



Considerando-se os determinantes hemodinâmicos sistêmicos da PA, DC e RVP, independentemente do grupo e da sessão, a RVP aumentou e o DC diminuiu significativamente do momento pré para o pós-intervenção (valores combinados -RVP =  $27,5 \pm 1,3$  vs.  $30,2 \pm 1,3$  U,  $P= 0,000$  e DC =  $3,657 \pm 0,140$  vs.  $3,361 \pm 0,134$  L/min,  $P= 0,000$ , Figura 3).

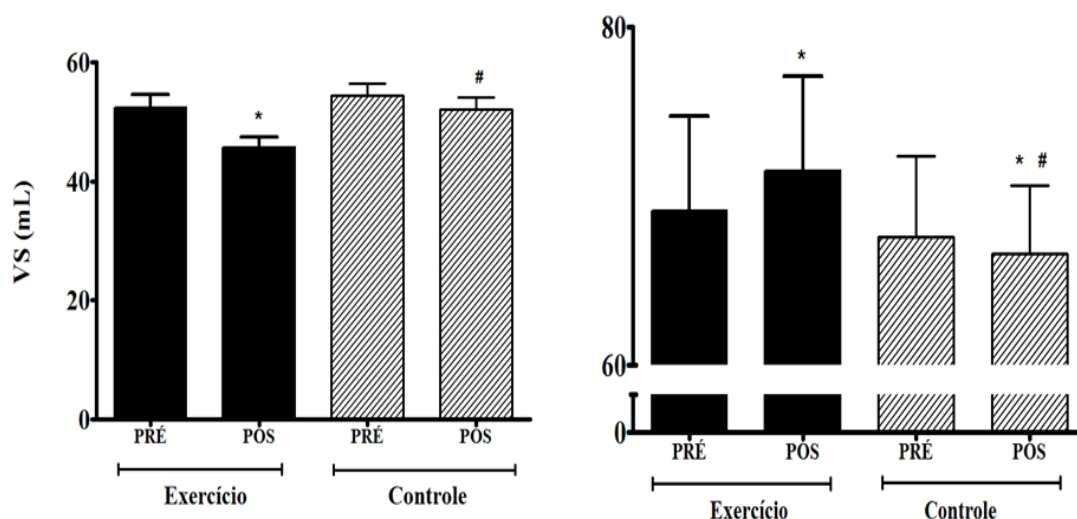
**Figura 3: Respostas significantes das análises do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados. Para as duas variáveis houve significância apenas no fator momento (ambas  $P=0,000$ ), de modo que são demonstradas as respostas com os fatores grupo e sessão combinados.**



Dados: média  $\pm$  EP. \* diferente do pré ( $P<0,05$ ).

Em relação aos determinantes do DC, VS e FC, independentemente do grupo, o VS foi semelhante entre as sessões no período pré-intervenção, diminuiu do momento pré para o pós-intervenção na sessão de exercício e não se alterou na sessão controle, ficando significativamente menor no momento pós-intervenção na sessão de exercício que na sessão controle (valores combinados – sessão exercício:  $52,8 \pm 2,2$  vs.  $46,1 \pm 1,8$  ml e sessão controle:  $54,4 \pm 2,1$  vs.  $51,7 \pm 2,1$  mL,  $P=0,043$ , Figura 4). Por outro lado, independentemente do grupo, a FC também foi semelhante entre as sessões no momento pré-intervenção, mas aumentou do momento pré para o pós-intervenção na sessão de exercício e não se modificou na sessão controle, ficando significativamente maior no momento pós-intervenção na sessão de exercício que na sessão controle (valores combinados -sessão exercício:  $69 \pm 6$  vs.  $71 \pm 6$  bpm e sessão controle  $68 \pm 5$  vs.  $67 \pm 4$  bpm,  $P=0,005$ , Figura 4).

**Figura 4: Respostas significantes das análises do volume sistólico (VS) e da frequência cardíaca (FC) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados. Para as duas variáveis houve significância da interação entre os fatores sessão e momento ( $P=0,043$  e  $0,005$ , respectivamente), de modo que são demonstradas as respostas com os grupos combinados.**



Dados: média  $\pm$  EP. \* diferente do pré ( $P<0,05$ ). # diferente da sessão de exercício ( $P<0,05$ )

### 6.4.2 Respostas autonômicas

As respostas autonômicas observadas nos dois grupos antes e após as intervenções nas duas sessões experimentais estão apresentadas na Tabela 9. Devido à interferência no sinal, só foi possível analisar as variáveis da variabilidade da FC em 16 homens e 16 mulheres em cada grupo e da variabilidade da PA e da SBR em 15 homens e 16 mulheres.

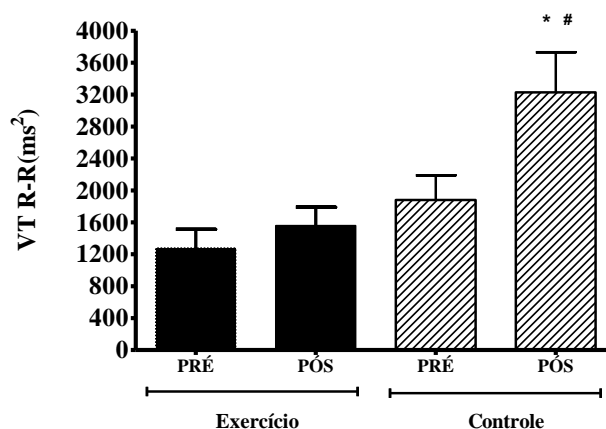
**Tabela 9. Variáveis da modulação autonômica cardiovascular medidas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.**

	Homens (N=16)				Mulheres (N=16)				P<0,05 na ANOVA
	Exercício		Controle		Exercício		Controle		
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	
<b>VT<sub>R-R</sub> (ms<sup>2</sup>)</b>	908±320	1202±326	1275± 338	3183 ±784	1647± 336	1916±318	2484 ±484	3274±659	sessão x momento (p=0,006)
<b>BF<sub>R-R</sub> (un)</b>	52 ± 4	50 ± 4	43 ± 5	41 ± 4	43 ± 5	49 ± 4	40 ± 4	43 ± 6	sessão (p=0,02)
<b>AF<sub>R-R</sub> (un)</b>	41 ± 4	41 ± 3	45 ± 4	46 ± 3	48 ± 4	45 ± 5	45 ± 5	47 ± 5	nada
<b>BF/AF<sub>R-R</sub></b>	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3	nada
<b>BFPAS(mmHg<sup>2</sup>) (H=15)</b>	44 ± 8	36 ± 7	29 ± 7	37 ± 6	37 ± 6	46 ± 6	39 ± 6	43 ± 6	nada
<b>SBR (ms/mmHg) (H=15)</b>	3,7 ± 0,4	6,1±1,1	6,9 ± 1,0	8,4±1,3	6,0 ± 1,0	6,0 ± 0,9	7,1±1,3	6,7 ±1,1	sessão (p= 0,01)

VT- variância total, R-R- intervalo R-R, BF- Banda de baixa frequência, AF- Banda de alta frequência, PAS- pressão arterial sistólica, Dados= Média ± EP

Não houve interação entre os fatores grupo, sessão e momento para nenhuma variável. Entretanto, a ANOVA de 3 fatores, apontou interação significativa entre os fatores sessão e momento na análise da  $VT_{R-R}$  e significância no fator sessão nas variáveis  $VT_{R-R}$  e SBR. Assim, independentemente do grupo, a  $VT_{R-R}$  foi semelhante entre as sessões no momento pré-intervenção, mas aumentou do momento pré para o pós-intervenção na sessão controle e não se modificou na sessão de exercício, ficando maior na sessão controle que na de exercício no momento pós-intervenção (valores combinados: exercício:  $1277 \pm 238$  vs.  $1559 \pm 233$  ms<sup>2</sup> e controle:  $1879 \pm 310$  vs.  $3228 \pm 503$  ms<sup>2</sup>,  $P=0,00$ , Figura 5). Em relação à  $BF_{R-R}$ , independente do grupo e do momento, ela foi maior na sessão exercício que na controle (valores combinados  $48 \pm 3$  vs.  $42 \pm 3$  un,  $P=0,02$ ). Quanto à SBR, independente do grupo e do momento, ela foi menor na sessão de exercício que na controle (valores combinados:  $5,5 \pm 0,7$  vs.  $7,3 \pm 0,8$  ms/mmHg,  $P=0,01$ ). As demais variáveis autonômicas não diferiram entre os grupos, sessões ou momentos.

**Figura 5: Respostas significativas da análise da variância total do intervalo R-R ( $VT_{R-R}$ ) avaliadas antes (pré) e após (pós) as intervenções nas sessões exercício e controle nos dois grupos estudados. Houve significância da interação entre os fatores sessão e momento ( $P=0,00$ ), de modo que são demonstradas as respostas com os grupos combinados.**



Dados: média  $\pm$  EP. \* diferente do pré ( $P<0,05$ ). # diferente da sessão de exercício ( $P<0,05$ )

### 6.4.3 Respostas ambulatoriais

Em relação à MAPA, as médias dos valores de PAS, PAD, PAM e FC avaliadas durante o período de 24 horas, vigília e sono pós-intervenção, nas duas sessões experimentais nos dois grupos estão apresentadas na tabela 10. Devido à perda de dados ou uso incorreto do equipamento, os dados da MAPA foram analisados em 17 homens e 16 mulheres.

**Tabela 10. Média de 24 horas, vigília e sono da frequência cardíaca (FC) e das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidas após as sessões exercício e controle nos dois grupos estudados.**

	Homens (n=17)		Mulheres (n=16)		P <0,05 na ANOVA
	Exercício	Controle	Exercício	Controle	
<b>24 HORAS</b>					
PAS (mmHg)	125 ± 4	128 ± 3	120 ± 3	119 ± 3	
PAD (mmHg) †	71 ± 2	72 ± 2	65 ± 2	66 ± 2	Grupo (p=0,017)
PAM (mmHg) †	90 ± 2	92 ± 2	84 ± 2	85 ± 2	Grupo (p=0,037)
FC (bpm)	73 ± 3	72 ± 3	71 ± 3	72 ± 3	
<b>VIGÍLIA</b>					
PAS (mmHg)	128 ± 4	130 ± 3	122 ± 3	121 ± 3	
PAD (mmHg) †	74 ± 2	75 ± 2	68 ± 2	68 ± 2	Grupo (p=0,022)
PAM (mmHg) †	93 ± 2	94 ± 2	85 ± 2	88 ± 2	Grupo (p=0,019)
FC (bpm)	76 ± 3	74 ± 3	74 ± 3	74 ± 3	
<b>SONO</b>					
PAS (mmHg)	121 ± 4	122 ± 4	116 ± 4	115 ± 4	
PAD (mmHg) †	68 ± 2	67 ± 2	60 ± 2	60 ± 2	Grupo (p=0,014)
PAM (mmHg) †	86 ± 3	87 ± 3	80 ± 3	80 ± 3	
FC (bpm)	68 ± 3	68 ± 3	67 ± 3	67 ± 3	

Dados= média ± EP, P>0,05. † diferença significativa entre os sexos independente da sessão

A ANOVA de 2 fatores não revelou nenhuma interação significativa entre os fatores grupo e sessão para nenhuma das variáveis da MAPA, porém houve significância no fator grupo para as variáveis: PAD de 24 horas (valores combinados -homens:  $72 \pm 2$  vs. mulheres:  $65 \pm 2$  mmHg,  $P=0,017$ ), PAD vigília (valores combinados -homens:  $74 \pm 2$  vs. mulheres:  $68 \pm 2$  mmHg,  $P= 0,022$ ), PAD sono (valores combinados -homens:  $68 \pm 2$  vs. mulheres  $60 \pm 1$  mmHg,  $P=0,014$ ), PAM de 24 horas (valores combinados -homens  $91 \pm 1$  vs. mulheres  $85 \pm 2$  mmHg,  $P=0,037$ ) e PAM de vigília (valores combinados -homens:  $94 \pm 2$  vs. mulheres:  $87 \pm 2$  mmHg,  $P=0,019$ ). Assim, nessas variáveis, independentemente da sessão, os homens apresentaram valores significativamente maiores que as mulheres.

## 7. DISCUSSÃO

Os principais resultados do estudo foram:

- 1) Não houve diferença na capacidade funcional avaliada pela DIC, DTC,  $VO_2$  pico e  $VO_2$  no 1º estágio do teste entre homens e mulheres com DAP e CI.
- 2) Homens e mulheres com DAP e CI apresentaram repercussões do exercício na doença similares em relação à redução do ITB e janela isquêmica pós-esforço.
- 3) Não houve diferenças entre os sexos nas respostas cardiovasculares (PAS, FC e DP) avaliadas durante o exercício, tanto em carga submáxima (3,2km/h, 0% de inclinação) quanto máxima (pico do esforço).
- 4) Os dois sexos apresentaram respostas similares de redução da PA clínica (PAS e PAM) e manutenção da PA ambulatorial pós-exercício.
- 5) Os determinantes hemodinâmicos e os mecanismos autonômicos da HPE foram semelhantes entre os sexos, se caracterizando por redução do VS e da  $VT_{R-R}$ , acompanhada de aumento da FC e manutenção do DC, RVP,  $AF_{R-R}$ ,  $BF_{R-R}$ , BF/AF,  $BF_{PAS}$  e SBR.

### 7.1 Caracterização da amostra.

A amostra investigada cumpriu todos os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Em relação à idade, os indivíduos estudados estavam acima dos 50 anos, sendo que 17 homens e 16 mulheres tinham mais de 60 anos, caracterizando portanto uma amostra formada em sua grande maioria por idosos, o que é esperado nessa população visto que a prevalência da doença aumenta com o avanço da idade (ALLISON; HO; DENENBERG; LANGER et al., 2007; GALLOTTA; IAZZETTA; MILAN; RUOCCO et al., 1997; HE; JIANG; WANG; FAN et al., 2006; KANNEL; MCGEE, 1985; MOUSSA; JAFF; MEHRAN; GRAY et al., 2009).

Todos os indivíduos apresentavam ITB menor do que 0,90 em ao menos uma perna, dor no membro afetado durante o exercício e redução do valor do ITB após o exercício, caracterizando a presença da doença em seu segundo estágio e indicando um grau de acometimento leve a moderado (FONTAINE; KIM; KIENY, 1954). Destaca-se que 2 homens e 1 mulher apresentaram ITB menor que 0,4 em uma das pernas, caracterizando a doença em estágio grave.

Considerando-se a função cardiovascular, os valores médios da PAS e PAD medidos nos exames preliminares revelaram bom controle, com apenas 5 homens (25%) e 4 mulheres (20%) com valores de PAS ou PAD acima de 140 ou 90 mmHg, respectivamente (CARDIOLOGIA; HIPERTENSÃO; NEFROLOGIA, 2010). Destaca-se que nenhum voluntário possuía valores de PAS ou PAD maiores que 160 e 105 mmHg, respectivamente, indicando que apesar de elevados em alguns indivíduos, os níveis de PA estavam dentro dos limites adequados para a execução de exercícios físicos (MEDICINE, 2017).

Em relação aos fatores de risco cardiovascular e comorbidades, todos os indivíduos da amostra apresentaram, pelo menos, dois fatores de risco cardiovascular, o que está em acordo com estudos anteriores do nosso grupo (CHEHUEN; CUCATO; CARVALHO; RITTI-DIAS et al., 2017; CUCATO; CHEHUEN; RITTI-DIAS; CARVALHO et al., 2015; LIMA, 2017) e com estudos epidemiológicos, que relatam que a combinação de fatores de risco cardiovascular é frequente em indivíduos com DAP (BHATT 2006). A prevalência de dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo atual, diabetes e obesidade (valores combinados entre os sexos de 92,5; 80,0; 23,4; 27,5 e 17,5%, respectivamente) também foram semelhantes ao observado nos estudos anteriores do grupo (CHEHUEN; CUCATO; CARVALHO; RITTI-DIAS et al., 2017; CUCATO; CHEHUEN; RITTI-DIAS; CARVALHO et al., 2015; LIMA, 2017) e em estudos populacionais (BHATT; STEG; OHMAN; HIRSCH et al., 2006). Destaca-se, no entanto, que a presença de comorbidades como a doença da artéria coronária e a doença cerebrovascular (valores combinados entre os sexos: 2,5 e 7,5%, respectivamente) foi menor que a verificada em estudos populacionais (BHATT; STEG; OHMAN; HIRSCH et al., 2006), o que provavelmente se deve aos critérios de exclusão do estudo relacionados à presença de isquemias ou arritmias complexas no teste de esforço e à proibição do uso de betabloqueadores ou inibidores de canais de cálcio não-



diidropiridínicos, visto serem essas alterações e medicações comuns nessas doenças (GERHARD-HERMAN; GORNIK; BARRETT; BARSHES et al., 2017).

Em relação aos medicamentos utilizados, todos os voluntários estavam em uso de, pelo menos, um medicamento para controle de fatores de risco, o que é esperado visto ser essa a recomendação para o tratamento clínico da DAP (GERHARD-HERMAN; GORNIK; BARRETT; BARSHES et al., 2017; HIRSCH; HASKAL; HERTZER; BAKAL et al., 2006; NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007). A frequência de uso de medicamentos anti-hipertensivos foi semelhante à do estudo populacional conduzido por Bhatt et al. (2006). Já em relação aos hipoglicemiantes orais, a frequência de uso na amostra foi inferior à do estudo conduzido por Bhatt et al. (2006), o que pode ser explicado pelos critérios de exclusão não permitirem pacientes diabéticos com glicemia não controlada, em uso de insulina e/ou com complicações da doença. O uso de estatinas e ácido acetilsalicílico, recomendados no tratamento da DAP (GERHARD-HERMAN; GORNIK; BARRETT; BARSHES et al., 2017), foi mais elevado (CHEHUEN; CUCATO; CARVALHO; RITTI-DIAS et al., 2017; CUCATO; CHEHUEN; RITTI-DIAS; CARVALHO et al., 2015) ou semelhante (LIMA, 2017) aos estudos anteriores do grupo. Em relação à reposição hormonal nas mulheres, de acordo com os critérios do estudo e apesar de todas estarem no período pós-menopausa, nenhuma estava recebendo terapia de reposição hormonal.

O aspecto mais importante para esse estudo em relação às características da amostra é o fato de todas essas características basais (i.e. físicas, clínicas, cardiovasculares e de prevalência de fatores de risco, comorbidades e medicação) serem semelhantes entre os homens e mulheres com DAP e CI estudados. Essa semelhança pode ser atribuída aos critérios de inclusão e exclusão do estudo, que não se limitaram apenas à garantia de ITB similar entre os sexos. Esse é um ponto importante tendo em vista que um estudo multicêntrico observacional (LOZANO; GONZÁLEZ-PORRAS; MARCH; CARRASCO et al., 2014) que envolveu 1641 indivíduos com CI demonstrou que, comparando-se homens e mulheres com mesmo ITB, as mulheres eram mais velhas e mais propensas à obesidade que os homens. Como a capacidade funcional dos indivíduos com DAP pode ser influenciada por outros fatores além do ITB, visto que indivíduos com DAP com IMC mais alto e/ou maior idade apresentam menor capacidade funcional (DÖRENKAMP; MESTERS; DE BIE; TEIJINK et al., 2016), a homogeneidade da amostra em relação às características basais era fundamental para certificar que as

possíveis diferenças encontradas entre os sexos nas respostas ao exercício não pudessem derivar de diferenças nas características basais dos grupos e não ao sexo propriamente dito.

Em resumo, com base na análise apresentada, verifica-se que, de modo geral, a amostra do estudo representa a população da DAP e CI e que a similaridade basal entre os grupos sustenta que possíveis diferenças observadas durante e após o exercício possam efetivamente ser atribuídas ao sexo dos participantes.

## **7.2 Influência do sexo na capacidade funcional e nas repercussões do exercício na doença.**

O embasamento teórico da presente investigação se pautou na provável diferença funcional entre os homens e as mulheres com DAP e CI, esperando-se que as mulheres apresentassem menor DIC e DTC que os homens como observado em estudos prévios (GARDNER, 2002; GARDNER; MONTGOMERY; ZHAO; UNGVARI et al., 2018; GARDNER; PARKER; MONTGOMERY; BLEVINS et al., 2009; OKA; SZUBA; GIACOMINI; COOKE, 2003) e prevendo-se a replicação desse resultado. Entretanto, diferentemente do esperado, não houve diferença significativa entre os homens e mulheres em relação à DIC, DTC,  $VO_2$ pico e economia de caminhada, usados como indicadores de capacidade funcional nessa população. Embora esse resultado tenha sido diferente do esperado, outros estudos na literatura também não relataram diferença na capacidade funcional entre os sexos. Nesse sentido, o estudo de Gommans et al.(2015) não encontrou diferença nas distâncias de caminhadas avaliadas em homens e mulheres com DAP e CI durante um teste máximo e o mesmo resultado foi obtido por Dörenkamp et al.(2016) usando o mesmo protocolo de exercício em um estudo com 2995 indivíduos com DAP e CI.

A explicação para a diferença de resultados entre os estudos não é clara, mas alguns aspectos podem ser levantados. Poder-se-ia supor que a diferença se devesse ao protocolo empregado. No entanto, menores distâncias de caminhada foram relatadas nas mulheres com o uso de diferentes protocolos. Os estudos de Gardner et al.(2002; 2009) bem como o estudo de Oka et al. (2003), que utilizaram o mesmo protocolo progressivo de Gardner em esteira rolante específico para a população com DAP utilizado neste estudo, relataram que as mulheres apresentavam menor DIC e DTC e  $VO_2$ pico. Da mesma forma, os

estudos conduzidos por Gardner et al.(2018) e por Mcdermott et al.(2003) utilizando o teste de caminhada de 6 minutos também verificaram menor distância e velocidade de caminhada nas mulheres com DAP e CI quando comparadas aos homens na mesma condição. Da mesma forma, tanto estudos usando o protocolo progressivo de Gardner (DÖRENKAMP; MESTERS; DE BIE; TEIJINK et al., 2016; GOMMANS; SCHELTINGA; VAN SAMBEEK; MAAS et al., 2015) quanto o teste de 6 min de caminhada (GARDNER, 2002) também relataram capacidade funcional semelhante entre os sexos. Dessa forma, a diferença nas respostas entre os estudos não parece se dever ao protocolo de exercício.

Outra possibilidade para explicar as diferenças de resultados entre os estudos pode ser o nível da capacidade funcional da amostra. Nesse sentido, as capacidades funcionais médias dos homens e das mulheres da amostra do presente estudo foram maiores que as observadas nos estudos que identificaram diferenças entre os sexos usando o mesmo protocolo empregado nessa investigação (GARDNER, 2002; GARDNER; PARKER; MONTGOMERY; BLEVINS et al., 2009; OKA; SZUBA; GIACOMINI; COOKE, 2003). Essa maior capacidade funcional geral da amostra pode se dever aos critérios de inclusão do presente estudo, que exigiam a capacidade de andar, pelo menos, 2 min em 3,2km/h ou ao fato da amostra do presente estudo ser de baixa classe social e, portanto, obrigada a utilizar a caminhada como meio de locomoção ou ter atividades laborais que implicassem em esforço físico, o que poderia resultar em melhor capacidade funcional por um maior nível de atividade física diária. De fato, na entrevista sobre o nível de atividade física feita na avaliação clínica, todos os indivíduos relataram fazer atividade física laboral ou doméstica (dados não demonstrados).

Para completar, a diferença de resultados entre os estudos pode se relacionar ao grande controle das características basais da amostra adotado na presente investigação para impedir que diferenças basais, que não foram controladas nos estudos anteriores, pudessem ser responsáveis por diferenças observadas na capacidade funcional. Por exemplo, no estudo de Gardner et al.(2002) em que as mulheres tiveram menor DIC e DTC que os homens, elas também apresentavam menor nível de atividade física, enquanto que no presente estudo, apesar de nenhum questionário validado ter sido aplicado, o volume semanal de prática de atividades físicas de lazer, locomoção e domésticas relatadas na avaliação clínica dos exames preliminares não diferiu entre os sexos ( $176 \pm 30$  vs.  $191 \pm 29$  min/semana nos homens e mulheres, respectivamente,

P=0,72). Já nos trabalhos de Gommans et al. (2015) e Dorenkamp et al. (2016), nos quais não houve diferença na capacidade de caminhada entre os sexos, as mulheres apresentavam características similares aos homens em relação à idade, IMC, ITB de repouso, doença coronariana, diabetes e histórico de tabagismo. Dessa forma, a similaridade basal existente entre os grupos em relação às características físicas, clínicas, cardiovasculares e de prevalência de fatores de risco, comorbidades e medicação, bem como do nível de atividade física, é um ponto forte desse estudo e embasa a suposição de ausência de diferenças na capacidade funcional de homens e mulheres com DAP e CI desde que possuam características basais semelhantes. Infelizmente, a avaliação do nível de atividade física da amostra não foi realizada com um questionário validado, sendo essa uma limitação da presente investigação.

Coerente com a semelhança na DIC e DTC entre os homens e mulheres com DAP e CI, os parâmetros metabólicos associados à capacidade funcional, i.e.  $VO_2$  pico e economia de caminhada ( $VO_2$  medido em carga submáxima), também foram semelhantes entre os sexos e as explicações para a diferença com estudos anteriores são as mesmas expostas para a DIC e DTC.

Considerando-se as repercussões fisiológicas do exercício na doença, como esperado houve redução de no mínimo 10% do valor do ITB após o esforço em relação ao valor de repouso (NORGREN; HIATT; DORMANDY; NEHLER et al., 2007) e a janela isquêmica (recuperação da PAS do tornozelo após o esforço) apresentou valores similares aos encontrados por Chehuen et al. (2017). Porém, de forma coerente com os resultados obtidos para a capacidade funcional, mas diferentemente do esperado, considerando-se a deficiência microvascular das mulheres com DAP (GARDNER; MONTGOMERY; BLEVINS; PARKER, 2010), a redução do ITB pós-exercício, bem como a janela isquêmica foram semelhantes entre os sexos, o que novamente pode se dever às semelhanças basais entre os sexos.

### **7.3 Influência do sexo na respostas cardiovasculares durante o exercício**

Em concordância com a resposta cardiovascular esperada para um exercício progressivo, no presente estudo houve aumento progressivo da FC, da PAS e, conseqüentemente, do DP ao longo do teste máximo. Os valores máximos de FC atingidos no teste ( $119 \pm 5$  e  $117 \pm 6$  bpm nos homens e mulheres, respectivamente) corresponderam, respectivamente, a  $78 \pm 3$  e  $76 \pm 4\%$  da FC máxima prevista para a idade. Esses valores são coerentes para essa população tendo em vista o fato do teste ser interrompido por dor nos membros inferiores (GARDNER; SKINNER; CANTWELL; SMITH, 1991) e não por exaustão física.

Considerando-se a comparação entre os sexos, diferentemente da hipótese, mas coerente com a ausência de diferença na capacidade funcional dos homens e mulheres com DAP, não houve diferenças entre os sexos nas respostas cardiovasculares submáximas e máximas.

### **7.4 Diferenças entre os sexos nas respostas cardiovasculares e autonômicas pós-exercício máximo**

Considerando-se, inicialmente, o protocolo dessa parte do estudo, os pontos fortes do desenho experimental foram o fato de todos os indivíduos serem familiarizados com o teste de caminhada máxima em esteira antes das sessões experimentais e o fato da ordem das sessões, controle e exercício, ser aleatória. Esses procedimentos minimizam qualquer possível influência da adaptação ao teste e aos procedimentos de testagem.

Como não existia nenhum estudo na literatura que tivesse comparado as respostas cardiovasculares e autonômicas pós-exercício em homens e mulheres com DAP e CI e havia evidências de que as mulheres apresentavam maiores limitações e conseqüências fisiológicas da doença, a hipótese inicial do estudo era que após o exercício máximo, as mulheres apresentariam maior aumento da PA pós-exercício que os homens, enquanto que o aumento da FC e do balanço simpato-vagal cardíaco seriam iguais. No entanto, como dito, essa hipótese se baseava na premissa de que, homens e mulheres apresentariam respostas funcionais e metabólicas distintas ao exercício, que se refletiria nas respostas cardiovasculares e autonômicas. No entanto, os resultados do presente estudo não identificaram nenhuma diferença entre os sexos nas respostas pós-exercício da PAS,

PAM, PAD, DC, RVP, VS, FC, VFC, variabilidade da PA e SBR, o que está coerente com a ausência de diferenças nas respostas da capacidade funcional e nas respostas cardiovasculares durante o exercício.

Considerando-se as variáveis cardiovasculares, houve redução da PAS e PAM após o exercício e aumento dessas variáveis na sessão controle, independentemente do sexo analisado. Quanto à PAD, houve aumento semelhante nas duas sessões. Dessa forma, o exercício prévio promoveu hipotensão sistólica pós-exercício na ordem de  $-3,7 \pm 1,1$  mmHg e não modificou o comportamento da PAD, o que foi semelhante entre os sexos. Essa magnitude de redução da PAS, no entanto, é menor que a normalmente observada (cerca de  $-15$  e  $-4$  mmHg para a PAS e PAD, respectivamente) (FECCHIO; BRITO; PEÇANHA; FORJAZ, 2017). Além disso, essa resposta difere da obtida num estudo anterior do nosso grupo com homens com DAP e CI utilizando o mesmo exercício máximo em esteira (LIMA, 2017). Nesse estudo, não houve redução dos valores de PAS e PAD após o exercício, havendo inclusive aumento dessas pressões após a sessão de caminhada máxima ( $+4 \pm 17$  e  $+5 \pm 9$  mmHg, respectivamente). Uma possível explicação para a diferença entre os resultados é o fato do período de recuperação no presente estudo ter sido conduzido na posição sentada e no estudo anterior na posição deitada, que facilita o retorno venoso, reduzindo a redução do VS e, dessa forma, impedindo a redução da PA observada nesse estudo na posição deitada. Outra possível influência é o fato do estudo conduzido por Lima et al.(2017) envolver a realização de biopsias musculares antes e após o exercício e esse procedimento poder gerar ansiedade, aumento da sensação de dor e, conseqüentemente, da atividade nervosa simpática; impedindo o efeito hipotensor agudo do exercício. Interessantemente, em outro estudo conduzido por Cucato et al.(2015) e utilizando um protocolo de caminhada submáxima, no qual os indivíduos realizavam 60 minutos de exercício, sendo 2 minutos de caminhada em esteira intercalado por 2 minutos em repouso, houve redução da PAS e da PAD pós-exercício, mas a magnitude de redução ( $-13 \pm 2$  e  $-5 \pm 2$  mmHg, respectivamente) foi bem superior à verificada na presente investigação.

Considerando-se a duração do efeito hipotensor pós-exercício, as medidas da MAPA não revelaram diferenças nas médias da PAS, PAM e PAD de 24 horas, vigília e sono entre as sessões controle e exercício, demonstrando que a redução da PAS e PAM observadas na condição laboratorial não se mantiveram nas 24 horas seguintes em condições ambulatoriais. Esses resultados estão de acordo com outros estudos na

literatura que avaliaram as respostas da MAPA após sessões de exercício em indivíduos com DAP e CI. Nesse sentido, mesmo no estudo de Cucato et al.(2015), no qual o efeito hipotensor pós-exercício medido no laboratório foi superior ao observado no presente estudo, esse efeito não se manteve ao longo do dia em condições ambulatoriais. Da mesma forma, Lima et al.(2015) não observaram redução nos valores de PA na medida ambulatorial de 24 horas após uma sessão de caminhada máxima em esteira e Rodrigues et al.(2014), num estudo que envolveu uma sessão de exercício resistido em homens e mulheres com DAP e CI, também não observaram efeito hipotensor ambulatorial após a sessão de exercício embora tenham verificado redução na medida clínica da PA .Essa ausência de efeito hipotensor pós-exercício na medida ambulatorial de 24h envolvendo indivíduos com DAP e CI pode se dever a alguns fatores. Primeiro, ao fato dos indivíduos da amostra estarem recebendo medicamentos anti-hipertensivos (80% deles) e apresentarem valores de PA em níveis adequados, o que pode minimizar o efeito hipotensor do exercício, tendo em vista que a hipotensão pós-exercício é mais pronunciada em indivíduos com valores de PA mais elevados (BRITO; QUEIROZ; FORJAZ, 2014; FORJAZ; TINUCCI; ORTEGA; SANTAELLA et al., 2000). Outro aspecto é que ao usarem o monitor por 24 horas e realizarem suas atividades diárias, os indivíduos tinham períodos de locomoção, que nessa população se atrelam ao aparecimento da dor no membro afetado pela doença, o que aumenta a atividade nervosa simpática (LIMA, 2017) e gera alterações cardiovasculares. Assim, a caminhada nesses indivíduos gera aumento progressivo da PA e FC (BAKKE; HISDAL; JØRGENSEN; KROESE et al., 2007) e essas respostas podem ter impedido o efeito hipotensor do exercício em condições ambulatoriais.

Em relação aos determinantes hemodinâmicos da PA avaliados pós-exercício, não houve efeito do exercício nem no DC nem na RVP, visto que ambos se alteraram (i.e. DC diminuiu e RVP aumentou) de forma semelhante ao longo do tempo nas duas sessões, controle e exercício. De fato, alguns estudos prévios do nosso grupo (BRITO; FECCHIO; PEÇANHA; ANDRADE-LIMA et al., 2018; CUCATO; CHEHUEN; RITTI-DIAS; CARVALHO et al., 2015) têm demonstrado que a hipotensão pós-exercício se acompanha de redução do DC em alguns indivíduos e da RVP em outros, de modo que nenhum desses mecanismos se revela na análise da amostra completa. Como amplamente visto na literatura, especialmente quando a recuperação é conduzida na posição sentada, após o exercício houve redução do VS. Essa redução tem sido atribuída à redução da pré-

carga devido à redução do volume plasmático e aumento da condutância venosa (BRITO; FECCHIO; PEÇANHA; ANDRADE-LIMA et al., 2018). Também como já amplamente demonstrado, após o exercício, a FC permaneceu elevada em relação aos valores pré-exercício. Dessa forma, apesar da redução do DC pós-intervenção ter sido semelhante nas duas sessões, na sessão de exercício essa redução se deveu à diminuição do VS e na sessão controle à diminuição da FC. Destaca-se que esses achados também estão em acordo com os resultados obtidos por Cucato et al. (2015), que após uma sessão de exercício de caminhada submáxima em homens com DAP e CI também verificaram redução do DC e do VS. Em relação ao aumento semelhante da RVP nas duas sessões, ele pode se dever ao horário do dia em que as sessões foram conduzidas, visto que no período da manhã, quando as sessões foram realizadas, a alteração circadiana esperada é o aumento da atividade nervosa simpática, da ativação do sistema renina-angiotensina e, conseqüentemente, da RVP (PORTALUPPI; TISEO; SMOLENSKY; HERMIDA et al., 2012). Outro aspecto que ajuda a explicar esse aumento é a manutenção da posição sentada por longos períodos, o que favorece a desativação do reflexo cardiopulmonar devido à redução do retorno venoso pelo estresse ortostático imposto por essa posição, podendo levar ao aumento da atividade simpática e, dessa forma, ao aumento da RVP (MICHELINI, 2008).

Considerando-se a modulação autonômica cardiovascular, houve redução da  $VT_{R-R}$  pós-exercício, o que é coerente com o aumento da FC, mas os demais parâmetros da variabilidade da FC, da variabilidade da PA e a SBR não se modificaram. Em trabalhos anteriores do nosso grupo com pacientes homens, Lima et al. (2017) verificaram aumento da modulação simpática, redução da modulação parassimpática e aumento no balanço simpatovagal cardíaco após a sessão máxima de caminhada em esteira, sem modificação da variabilidade da PA e da SBR. Os fatores levantados anteriormente sobre a posição da recuperação e a realização de biopsia no estudo de Aluísio et al. (2017) podem também ser responsáveis pela diferença de resultados da  $VT_{R-R}$  entre os estudos. Outro fator é o momento pós-exercício da medida (20 a 30 min ou 35 a 40 min) que foi mais tardio no presente estudo, possibilitando um maior restabelecimento da modulação autonômica pós-exercício.



### **7.5 Implicações clínicas.**

Diferentemente do esperado, o presente estudo não revelou nenhuma diferença nas respostas funcionais, autonômicas e cardiovasculares durante e após o exercício máximo entre homens e mulheres com DAP e CI. Esse achado tem importantes implicações clínicas, pois a ausência de diferença entre os sexos sugere que não são necessárias intervenções de exercício diferenciadas para homens e mulheres com essa doença e, portanto, as recomendações atuais que derivaram, basicamente, de estudos com homens, podem também ser aplicadas às mulheres com DAP e CI. Todavia, o presente estudo foi realizado com uma intervenção aguda e o estudo com o treinamento crônico é necessário para comprovar essa ausência de diferença, porém como a resposta crônica deriva da aguda (HECKSTEDEN; GRÜTTTERS; MEYER, 2013; LIU; GOODMAN; NOLAN; LACOMBE et al., 2012), pode-se especular que os efeitos conhecidos do treinamento de caminhada em esteira em homens com DAP e CI sejam semelhantes nas mulheres.

Em relação às possíveis implicações da redução da PA observada após a sessão de exercício, sua relevância clínica imediata parece ser pequena, visto que a magnitude de redução foi modesta e o efeito hipotensor não se manteve ao longo do dia, sendo que segundo Kenney & Seals (1993), a hipotensão pós-exercício precisa ter magnitude significativa e longa duração para ter relevância clínica. Entretanto, como o efeito crônico do exercício parece derivar da somatória de efeitos agudos, é possível que cronicamente, o treinamento com caminhadas máximas promova redução da PA, efeito esse que já está bem demonstrado com o treinamento com caminhada submáxima.

### **7.6 Limitações do estudo.**

Esse trabalho apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Todos os indivíduos se encontravam no estágio II da doença e, portanto, a extrapolação desses achados para indivíduos em outros estágios deve ser feita com parcimônia. Além disso, apenas indivíduos que não estivessem em uso de medicamentos que pudessem afetar diretamente a avaliação da variabilidade da FC e a resposta da FC durante o teste, como os bloqueadores de canal de cálcio não-dihidropiridínicos e os betabloqueadores, foram incluídos. Estudos futuros precisam verificar se as respostas são diferentes em indivíduos utilizando essas medicações. Em relação à condução do estudo, houve perda de alguns

dados na análise da MAPA e da modulação autonômica cardiovascular, o que diminui o poder estatístico das análises dessas variáveis secundárias.

## **8. CONCLUSÃO**

Homens e mulheres com DAP e CI apresentam capacidade funcional e respostas cardiovasculares e autonômicas similares durante e após uma caminhada até a dor máxima de claudicação.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(SBC), S. B. D. C.; (SBH), S. B. D. H.; (SBN), S. B. D. N. [V Guidelines for ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and III Guidelines for home blood pressure monitoring (HBPM)]. **Arq Bras Cardiol**, 97, n. 3 Suppl 3, p. 1-24, Sep 2011.

ABOYANS, V.; CRIQUI, M. H.; ABRAHAM, P.; ALLISON, M. A. et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 126, n. 24, p. 2890-2909, Dec 2012.

ALLISON, M. A.; CRIQUI, M. H.; MCCLELLAND, R. L.; SCOTT, J. M. et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **J Am Coll Cardiol**, 48, n. 6, p. 1190-1197, Sep 2006.

ALLISON, M. A.; HO, E.; DENENBERG, J. O.; LANGER, R. D. et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. **Am J Prev Med**, 32, n. 4, p. 328-333, Apr 2007.

ANDREOZZI, G. M.; LEONE, A.; LAUDANI, R.; DEINITE, G. et al. Acute impairment of the endothelial function by maximal treadmill exercise in patients with intermittent claudication, and its improvement after supervised physical training. **Int Angiol**, 26, n. 1, p. 12-17, Mar 2007.

BACCELLI, G.; REGGIANI, P.; MATTIOLI, A.; CORBELLINI, E. et al. The exercise pressor reflex and changes in radial arterial pressure and heart rate during walking in patients with arteriosclerosis obliterans. **Angiology**, 50, n. 5, p. 361-374, May 1999.

BAKKE, E. F.; HISDAL, J.; JØRGENSEN, J. J.; KROESE, A. et al. Blood pressure in patients with intermittent claudication increases continuously during walking. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, 33, n. 1, p. 20-25, Jan 2007.

BAUER, T. A.; BRASS, E. P.; NEHLER, M.; BARSTOW, T. J. et al. Pulmonary VO<sub>2</sub> dynamics during treadmill and arm exercise in peripheral arterial disease. **J Appl Physiol** (1985), 97, n. 2, p. 627-634, Aug 2004.

BERGER, J. S.; KRANTZ, M. J.; KITTELSON, J. M.; HIATT, W. R. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. **JAMA**, 301, n. 18, p. 1909-1919, May 2009.

BHATT, D. L.; STEG, P. G.; OHMAN, E. M.; HIRSCH, A. T. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. **JAMA**, 295, n. 2, p. 180-189, Jan 2006.

BOULTON, A. J.; VINIK, A. I.; AREZZO, J. C.; BRIL, V. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, 28, n. 4, p. 956-962, Apr 2005.

BRANDSMA, J. W.; ROBEER, B. G.; VAN DEN HEUVEL, S.; SMIT, B. et al. The effect of exercises on walking distance of patients with intermittent claudication: a study of randomized clinical trials. **Phys Ther**, 78, n. 3, p. 278-286; discussion 286-278, Mar 1998.

BRITO, L. C.; FECCHIO, R. Y.; PEÇANHA, T.; ANDRADE-LIMA, A. et al. Postexercise hypotension as a clinical tool: a "single brick" in the wall. **J Am Soc Hypertens**, 12, n. 12, p. e59-e64, 12 2018.

BRITO, L. C.; QUEIROZ, A. C.; FORJAZ, C. L. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. **Braz J Med Biol Res**, 47, n. 8, p. 626-636, Aug 2014.

CARDIOLOGIA, S. B. D. [III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test]. **Arq Bras Cardiol**, 95, n. 5 Suppl 1, p. 1-26, 2010.

CARDIOLOGIA, S. B. D.; HIPERTENSÃO, S. B. D.; NEFROLOGIA, S. B. D. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. **Arq Bras Cardiol**, 95, n. 1 Suppl, p. 1-51, Jul 2010.

CHEHUEN, M.; CUCATO, G. G.; CARVALHO, C. R. F.; RITTI-DIAS, R. M. et al. Walking training at the heart rate of pain threshold improves cardiovascular function and autonomic regulation in intermittent claudication: A randomized controlled trial. **J Sci Med Sport**, 20, n. 10, p. 886-892, Oct 2017.

CRIQUI, M. H.; ABOYANS, V. Epidemiology of peripheral artery disease. **Circ Res**, 116, n. 9, p. 1509-1526, Apr 2015.

CRIQUI, M. H.; DENENBERG, J. O.; BIRD, C. E.; FRONEK, A. et al. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. **Vasc Med**, 1, n. 1, p. 65-71, 1996.

CRIQUI, M. H.; DENENBERG, J. O.; LANGER, R. D.; FRONEK, A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. **Vasc Med**, 2, n. 3, p. 221-226, 1997.

CRIQUI, M. H.; VARGAS, V.; DENENBERG, J. O.; HO, E. et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. **Circulation**, 112, n. 17, p. 2703-2707, Oct 2005.

CUCATO, G. G.; CHEHUEN, M. A. R.; COSTA, L. A.; RITTI-DIAS, R. M. et al. Exercise prescription using the heart rate at claudication pain onset in patients with intermittent claudication. **Clinics (Sao Paulo)**, 68, n. 7, p. 974-978, Jul 2013.

CUCATO, G. G.; CHEHUEN, M. A. R.; RITTI-DIAS, R. M.; CARVALHO, C. R. et al. Post-walking exercise hypotension in patients with intermittent claudication. **Med Sci Sports Exerc**, 47, n. 3, p. 460-467, Mar 2015.

DA ROCHA CHEHUEN, M. **Efeito do treinamento de caminhada sobre o risco, a função e a regulação cardiovasculares em indivíduos com claudicação intermitente**. 2014. - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

DA ROCHA CHEHUEN, M.; CUCATO, G. G.; SAES, G. F.; COSTA, L. A. et al. Reproducibility of Anaerobic and Pain Thresholds in Male Patients With Intermittent Claudication. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, 36, n. 5, p. 358-367, 2016 Sep-Oct 2016.

DAIDA, H.; ALLISON, T. G.; SQUIRES, R. W.; MILLER, T. D. et al. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. **Mayo Clin Proc**, 71, n. 5, p. 445-452, May 1996.

DOBESH, P. P.; STACY, Z. A.; PERSSON, E. L. Pharmacologic therapy for intermittent claudication. **Pharmacotherapy**, 29, n. 5, p. 526-553, May 2009.

DÖRENKAMP, S.; MESTERS, I.; DE BIE, R.; TEIJINK, J. et al. Patient Characteristics and Comorbidities Influence Walking Distances in Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Large One-Year Physiotherapy Cohort Study. **PLoS One**, 11, n. 1, p. e0146828, 2016.

FECCHIO, R. Y.; BRITO, L. C. D.; PEÇANHA, T.; FORJAZ, C. L. D. M. Exercício físico na redução da pressão arterial: Por quê? Como? Quanto? *Revista Hipertensão*. Vol. 20 2017.

FEINBERG, R. L.; GREGORY, R. T.; WHEELER, J. R.; SNYDER, S. O. et al. The ischemic window: a method for the objective quantitation of the training effect in exercise therapy for intermittent claudication. **J Vasc Surg**, 16, n. 2, p. 244-250, Aug 1992.

FONTAINE, R.; KIM, M.; KIENY, R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. **Helv Chir Acta**, 21, n. 5-6, p. 499-533, Dec 1954.

FORJAZ, C. L.; TINUCCI, T.; ORTEGA, K. C.; SANTAELLA, D. F. et al. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. **Blood Press Monit**, 5, n. 5-6, p. 255-262, 2000 Oct-Dec 2000.

FORJAZ, C. L. M. A Medida da Pressão Arterial no Exercício. TINUCCI, T. **Revista Brasileira de Hipertensão**. 7 2000.

FOWKES, F. G.; RUDAN, D.; RUDAN, I.; ABOYANS, V. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. **Lancet**, 382, n. 9901, p. 1329-1340, Oct 2013.

GALLOTTA, G.; IAZZETTA, N.; MILAN, G.; RUOCCO, A. et al. Prevalence of peripheral arterial disease in an elderly rural population of southern Italy. **Gerontology**, 43, n. 5, p. 289-295, 1997.

GARDNER, A. W. Sex differences in claudication pain in subjects with peripheral arterial disease. **Med Sci Sports Exerc**, 34, n. 11, p. 1695-1698, Nov 2002.

GARDNER, A. W.; MONTGOMERY, P. S.; BLEVINS, S. M.; PARKER, D. E. Gender and ethnic differences in arterial compliance in patients with intermittent claudication. **J Vasc Surg**, 51, n. 3, p. 610-615, Mar 2010.

GARDNER, A. W.; MONTGOMERY, P. S.; PARKER, D. E. Optimal exercise program length for patients with claudication. **J Vasc Surg**, 55, n. 5, p. 1346-1354, May 2012.

GARDNER, A. W.; MONTGOMERY, P. S.; ZHAO, Y. D.; UNGVARI, Z. et al. Endothelial Cell Inflammation and Antioxidant Capacity are Associated With 6-Minute Walk Performance in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. **Angiology**, 69, n. 5, p. 416-423, May 2018.

GARDNER, A. W.; PARKER, D. E.; MONTGOMERY, P. S. Sex-specific predictors of improved walking with step-monitored, home-based exercise in peripheral artery disease. **Vasc Med**, 20, n. 5, p. 424-431, Oct 2015.

GARDNER, A. W.; PARKER, D. E.; MONTGOMERY, P. S.; BLEVINS, S. M. et al. Sex differences in calf muscle hemoglobin oxygen saturation in patients with intermittent claudication. **J Vasc Surg**, 50, n. 1, p. 77-82, Jul 2009.

GARDNER, A. W.; POEHLMAN, E. T. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. **JAMA**, 274, n. 12, p. 975-980, Sep 1995.

GARDNER, A. W.; SKINNER, J. S.; CANTWELL, B. W.; SMITH, L. K. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. **Med Sci Sports Exerc**, 23, n. 4, p. 402-408, Apr 1991.

GERHARD-HERMAN, M. D.; GORNIK, H. L.; BARRETT, C.; BARSHEES, N. R. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. **Vasc Med**, 22, n. 3, p. NP1-NP43, 06 2017.

GOERNIG, M.; SCHROEDER, R.; ROTH, T.; TRUEBNER, S. et al. Peripheral arterial disease alters heart rate variability in cardiovascular patients. **Pacing Clin Electrophysiol**, 31, n. 7, p. 858-862, Jul 2008.

GOMMANS, L. N.; SCHELTINGA, M. R.; VAN SAMBEEK, M. R.; MAAS, A. H. et al. Gender differences following supervised exercise therapy in patients with intermittent claudication. **J Vasc Surg**, 62, n. 3, p. 681-688, Sep 2015.

HE, Y.; JIANG, Y.; WANG, J.; FAN, L. et al. Prevalence of peripheral arterial disease and its association with smoking in a population-based study in Beijing, China. **J Vasc Surg**, 44, n. 2, p. 333-338, Aug 2006.

Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Eur Heart J**, 17, n. 3, p. 354-381, Mar 1996.

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**, 23, n. 1, p. 58-63, Jan 2013.

HIATT, W. R.; WOLFEL, E. E.; MEIER, R. H.; REGENSTEINER, J. G. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. **Circulation**, 90, n. 4, p. 1866-1874, Oct 1994.

HIRSCH, A. T.; ALLISON, M. A.; GOMES, A. S.; CORRIERE, M. A. et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 125, n. 11, p. 1449-1472, Mar 2012.



HIRSCH, A. T.; CRIQUI, M. H.; TREAT-JACOBSON, D.; REGENSTEINER, J. G. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. **JAMA**, 286, n. 11, p. 1317-1324, Sep 2001.

HIRSCH, A. T.; HASKAL, Z. J.; HERTZER, N. R.; BAKAL, C. W. 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**, 113, n. 11, p. e463-654, Mar 2006.

HODGES, L. D.; SANDERCOCK, G. R.; DAS, S. K.; BRODIE, D. A. Randomized controlled trial of supervised exercise to evaluate changes in cardiac function in patients with peripheral atherosclerotic disease. **Clin Physiol Funct Imaging**, 28, n. 1, p. 32-37, Jan 2008.

JELNES, R.; GAARDSTING, O.; HOUGAARD JENSEN, K.; BAEKGAARD, N. et al. Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. **Br Med J (Clin Res Ed)**, 293, n. 6555, p. 1137-1140, Nov 1986.

JENSEN, T.; CHIN, J.; ASHBY, L.; SCHAFER, J. et al. **Proposed national coverage determination for supervised exercise therapy (SET) for symptomatic peripheral artery disease (PAD). Centers for Medicare and Medicaid Services.** Disponível em: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=287>.

JONES, N. L.; CAMPBELL, E. J.; MCHARDY, G. J.; HIGGS, B. E. et al. The estimation of carbon dioxide pressure of mixed venous blood during exercise. **Clin Sci**, 32, n. 2, p. 311-327, Apr 1967.

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. **J Am Geriatr Soc**, 33, n. 1, p. 13-18, Jan 1985.

KENNEY, M. J.; SEALS, D. R. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. **Hypertension**, 22, n. 5, p. 653-664, Nov 1993.

KRÖGER, K.; STANG, A.; KONDRATIEVA, J.; MOEBUS, S. et al. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. **Eur J Epidemiol**, 21, n. 4, p. 279-285, 2006.

LENG, G. C.; LEE, A. J.; FOWKES, F. G.; WHITEMAN, M. et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. **Int J Epidemiol**, 25, n. 6, p. 1172-1181, Dec 1996.

LIMA, A. A. **Treinamento de Caminhada na Claudicação Intermitente: Respostas Hemodinâmicas, Autonômicas, Inflamatórias e de Estresse Oxidativo em Repouso e Após uma Caminhada**. Orientador: FORJAZ, C. L. D. M. 2017. 143 f. (Tese) - Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo.

LIMA, A. H.; MIRANDA, A. S.; CORREIA, M. A.; SOARES, A. H. 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**, 33, n. 4, p. 150-156, Dec 2015.

LIU, S.; GOODMAN, J.; NOLAN, R.; LACOMBE, S. et al. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. **Med Sci Sports Exerc**, 44, n. 9, p. 1644-1652, Sep 2012.

LOZANO, F. S.; GONZÁLEZ-PORRAS, J. R.; MARCH, J. R.; CARRASCO, E. et al. Differences between women and men with intermittent claudication: a cross-sectional study. **J Womens Health (Larchmt)**, 23, n. 10, p. 834-841, Oct 2014.

LYNN, B. M.; MCCORD, J. L.; HALLIWILL, J. R. Effects of the menstrual cycle and sex on postexercise hemodynamics. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 292, n. 3, p. R1260-1270, Mar 2007.

MAGNANT, J. G.; CRONENWETT, J. L.; WALSH, D. B.; SCHNEIDER, J. R. et al. Surgical treatment of infrainguinal arterial occlusive disease in women. **J Vasc Surg**, 17, n. 1, p. 67-76; discussion 76-68, Jan 1993.

MAKDISSE, M.; PEREIRA, A. A. C.; BRASIL, D. E. P.; BORGES, J. L. et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. **Arq Bras Cardiol**, 91, n. 6, p. 370-382, Dec 2008.

MAKDISSE, M.; RAMOS, L. R.; MOREIRA, F.; OLIVEIRA, A. et al. A risk score for predicting peripheral arterial disease in individuals 75 years or older. **Arq Bras Cardiol**, 88, n. 6, p. 630-636, Jun 2007.

MAYS, B. W.; TOWNE, J. B.; FITZPATRICK, C. M.; SMART, S. C. et al. Women have increased risk of perioperative myocardial infarction and higher long-term mortality rates after lower extremity arterial bypass grafting. **J Vasc Surg**, 29, n. 5, p. 807-812; discussion 812-803, May 1999.

MAZARI, F. A.; KHAN, J. A.; CARRADICE, D.; SAMUEL, N. et al. Randomized clinical trial of percutaneous transluminal angioplasty, supervised exercise and combined treatment for intermittent claudication due to femoropopliteal arterial disease. **Br J Surg**, 99, n. 1, p. 39-48, Jan 2012.

MCDERMOTT, M. M. Ankle brachial index as a predictor of outcomes in peripheral arterial disease. **J Lab Clin Med**, 133, n. 1, p. 33-40, Jan 1999.

MCDERMOTT, M. M.; ADES, P.; GURALNIK, J. M.; DYER, A. et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. **JAMA**, 301, n. 2, p. 165-174, Jan 2009.

MCDERMOTT, M. M.; FERRUCCI, L.; LIU, K.; GURALNIK, J. M. et al. Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease. **J Am Coll Cardiol**, 57, n. 6, p. 707-714, Feb 2011.

MCDERMOTT, M. M.; FERRUCCI, L.; TIAN, L.; GURALNIK, J. M. et al. Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor With or Without Supervised Exercise on Walking Performance in Patients With Peripheral Artery Disease: The PROPEL Randomized Clinical Trial. **JAMA**, 318, n. 21, p. 2089-2098, 12 2017.

MCDERMOTT, M. M.; GREENLAND, P.; LIU, K.; CRIQUI, M. H. et al. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. **J Am Geriatr Soc**, 51, n. 2, p. 222-228, Feb 2003.

MCDERMOTT, M. M.; LIU, K.; O'BRIEN, E.; GURALNIK, J. M. et al. Measuring physical activity in peripheral arterial disease: a comparison of two physical activity questionnaires with an accelerometer. **Angiology**, 51, n. 2, p. 91-100, Feb 2000.

MEDICINE, A. C. O. S. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. 10th ed. 2017.

MEIJER, W. T.; GROBBEE, D. E.; HUNINK, M. G.; HOFMAN, A. et al. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. **Arch Intern Med**, 160, n. 19, p. 2934-2938, Oct 2000.

MICHELINI, L. Regulação da pressão arterial: Mecanismos neuro-hormonais. in Aires M. M. **Fisiologia**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008

MILANI, R. V.; LAVIE, C. J. The role of exercise training in peripheral arterial disease. **Vasc Med**, 12, n. 4, p. 351-358, Nov 2007.

MILLER, A. J.; LUCK, J. C.; KIM, D. J.; LEUENBERGER, U. A. et al. Blood pressure and leg deoxygenation are exaggerated during treadmill walking in patients with peripheral artery disease. **J Appl Physiol** (1985), 123, n. 5, p. 1160-1165, Nov 2017.

MOUSSA, I. D.; JAFF, M. R.; MEHRAN, R.; GRAY, W. et al. Prevalence and prediction of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: the Peripheral Arterial Disease in Interventional Patients Study. **Catheter Cardiovasc Interv**, 73, n. 6, p. 719-724, May 2009.

MURPHY, T. P.; CUTLIP, D. E.; REGENSTEINER, J. G.; MOHLER, E. R. et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. **J Am Coll Cardiol**, 65, n. 10, p. 999-1009, Mar 2015.

MYERS, S. A.; JOHANNING, J. M.; STERGIOU, N.; LYNCH, T. G. et al. Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease. **J Vasc Surg**, 47, n. 3, p. 550-555, Mar 2008.

NICOLAÏ, S. P.; HENDRIKS, E. J.; PRINS, M. H.; TEJINK, J. A. et al. Optimizing supervised exercise therapy for patients with intermittent claudication. **J Vasc Surg**, 52, n. 5, p. 1226-1233, Nov 2010.

NICOLOFF, A. D.; TAYLOR, L. M.; SEXTON, G. J.; SCHUFF, R. A. et al. Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. **J Vasc Surg**, 35, n. 1, p. 38-46; discussion 46-37, Jan 2002.

NORGREN, L.; HIATT, W. R.; DORMANDY, J. A.; NEHLER, M. R. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). **J Vasc Surg**, 45 Suppl S, p. S5-67, Jan 2007.

NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA PARA PREVENÇÃO, D. E. T. D. D. A. O. P. Normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico e tratamento da doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). 2005.

OKA, R. K.; SZUBA, A.; GIACOMINI, J. C.; COOKE, J. P. Gender differences in perception of PAD: a pilot study. **Vasc Med**, 8, n. 2, p. 89-94, May 2003.

PARATI, G.; STERGIOU, G.; O'BRIEN, E.; ASMAR, R. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. **J Hypertens**, 32, n. 7, p. 1359-1366, Jul 2014.

PARMENTER, B. J.; DIEBERG, G.; SMART, N. A. Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. **Sports Med**, 45, n. 2, p. 231-244, Feb 2015.

PARMENTER, B. J.; RAYMOND, J.; DINNEN, P.; SINGH, M. A. A systematic review of randomized controlled trials: Walking versus alternative exercise prescription as treatment for intermittent claudication. **Atherosclerosis**, 218, n. 1, p. 1-12, Sep 2011.

PASSOS, V. M.; BARRETO, S. M.; GUERRA, H. L.; FIRMO, J. O. et al. The Bambuí health and aging study (BHAS). Prevalence of intermittent claudication in the aged population of the community of Bambuí and its associated factors. **Arq Bras Cardiol**, 77, n. 5, p. 453-462, Nov 2001.

PICKERING, T. G.; HALL, J. E.; APPEL, L. J.; FALKNER, B. E. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. **Hypertension**, 45, n. 1, p. 142-161, Jan 2005.

PORTALUPPI, F.; TISEO, R.; SMOLENSKY, M. H.; HERMIDA, R. C. et al. Circadian rhythms and cardiovascular health. **Sleep Med Rev**, 16, n. 2, p. 151-166, Apr 2012.

RATLIFF, D. A.; PUTTICK, M.; LIBERTINY, G.; HICKS, R. C. et al. Supervised exercise training for intermittent claudication: lasting benefit at three years. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, 34, n. 3, p. 322-326, Sep 2007.

RODRIGUES, L. B.; FORJAZ, C. L.; LIMA, A. H.; MIRANDA, A. S. et al. A single bout of resistance exercise does not modify cardiovascular responses during daily activities in patients with peripheral artery disease. **Blood Press Monit**, 19, n. 2, p. 64-71, Apr 2014.

ROSAMOND, W.; FLEGAL, K.; FURIE, K.; GO, A. et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. **Circulation**, 117, n. 4, p. e25-146, Jan 2008.

SAKAMOTO, S.; YOKOYAMA, N.; TAMORI, Y.; AKUTSU, K. et al. Patients with peripheral artery disease who complete 12-week supervised exercise training program show reduced cardiovascular mortality and morbidity. **Circ J**, 73, n. 1, p. 167-173, Jan 2009.

SENITKO, A. N.; CHARKOUDIAN, N.; HALLIWILL, J. R. Influence of endurance exercise training status and gender on postexercise hypotension. **J Appl Physiol** (1985), 92, n. 6, p. 2368-2374, Jun 2002.

SILVESTRO, A.; SCOPACASA, F.; RUOCCO, A.; OLIVA, G. et al. Inflammatory status and endothelial function in asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease. **Vasc Med**, 8, n. 4, p. 225-232, Nov 2003.

SONG, P.; RUDAN, D.; ZHU, Y.; FOWKES, F. J. I. et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. **Lancet Glob Health**, 7, n. 8, p. e1020-e1030, Aug 2019.

SPRONK, S.; WHITE, J. V.; BOSCH, J. L.; HUNINK, M. G. Impact of claudication and its treatment on quality of life. **Semin Vasc Surg**, 20, n. 1, p. 3-9, Mar 2007.

STEG, P. G.; BHATT, D. L.; WILSON, P. W.; D'AGOSTINO, R. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. **JAMA**, 297, n. 11, p. 1197-1206, Mar 2007.

SUTTON-TYRRELL, K.; VENKITACHALAM, L.; KANAYA, A. M.; BOUDREAU, R. et al. Relationship of ankle blood pressures to cardiovascular events in older adults. **Stroke**, 39, n. 3, p. 863-869, Mar 2008.

TENDERA, M.; ABOYANS, V.; BARTELINK, M. L.; BAUMGARTNER, I. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J**, 32, n. 22, p. 2851-2906, Nov 2011.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int J Cardiol**, 141, n. 2, p. 122-131, May 2010.

THOMPSON, P. D.; ARENA, R.; RIEBE, D.; PESCATELLO, L. S. et al. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. **Curr Sports Med Rep**, 12, n. 4, p. 215-217, 2013 Jul-Aug 2013.

WALSH, D. B.; GILBERTSON, J. J.; ZWOLAK, R. M.; BESSO, S. et al. The natural history of superficial femoral artery stenoses. **J Vasc Surg**, 14, n. 3, p. 299-304, Sep 1991.

WEIS-MÜLLER, B. T.; RÖMMLER, V.; LIPPELT, I.; PORATH, M. et al. Critical chronic peripheral arterial disease: does outcome justify crural or pedal bypass surgery in patients with advanced age or with comorbidities? **Ann Vasc Surg**, 25, n. 6, p. 783-795, Aug 2011.

WEITZ, J. I.; BYRNE, J.; CLAGETT, G. P.; FARKOUH, M. E. et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. **Circulation**, 94, n. 11, p. 3026-3049, Dec 1996.

WOLOSKER, N.; NAKANO, L.; DUARTE, F. H.; DE LUCIA, N. et al. Peroneal artery approach for angioplasty of the superficial femoral artery: a case report. **Vasc Endovascular Surg**, 37, n. 2, p. 129-133, 2003 Mar-Apr 2003.

## **10. ANEXOS**

**Anexo 1-** Aprovação da Comissão de Ética da Escola de Educação Física e Esporte



USP - ESCOLA DE EDUCAÇÃO  
FÍSICA E ESPORTE DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.441.427

Os demais objetivos (2 e 3) NÃO FORAM alterados.

A saber, passa a constar no projeto como objetivos 1 e 2:

Objetivo 1 (Fase 1): Avaliar as diferenças na regulação e função cardiovascular de homens e mulheres com DAP e CI avaliadas em repouso e durante e após uma sessão de exercício máximo.

Objetivo 2 (Fase 2): Avaliar, em mulheres com DAP e CI, o efeito de 12 semanas de um treinamento de caminhada supervisionada, já aplicado em homens com DAP, na capacidade funcional e na regulação e função cardiovasculares avaliadas em repouso e durante e após um exercício máximo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há risco e benefícios adicionais relacionados às mudanças solicitadas no projeto.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

1- Foi esclarecido que a Fase 1 do estudo, a qual seria desenvolvida no Brasil e na Bélgica foi considerada inviável de ser realizada na Bélgica por falta de recursos financeiros e humanos. A pesquisadora esclarece em documento de justificativa datado em 01/11/2017, que a coleta de dados desta etapa do projeto também NÃO foi realizada no Brasil, conforme foi compreendido em documento anterior da pesquisadora, datado em 11/9/2017. Como o objetivo proposto previa a comparação dos resultados dos dois centros, a pesquisadora solicita a exclusão desta fase 1 dos objetivos do projeto.

2- A alteração solicitada na Fase 2 do projeto original, refere-se a inclusão de uma sessão controle no protocolo experimental, semelhante à sessão de exercício, porém o participante permanecerá em repouso durante o período que estaria realizando o exercício (denominada sessão controle).

3- A pesquisadora justifica que um dos equipamentos do laboratório para medida de fluxo sanguíneo periférico quebrou antes do início da coleta de dados, sem a possibilidade de conserto do mesmo. Assim, é solicitada a mudança do método para se avaliar o fluxo, de pletismografia para ultrassonografia.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-030  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3091-3097 Fax: (11)3812-4141 E-mail: cep39@usp.br

USP - ESCOLA DE EDUCAÇÃO  
FÍSICA E ESPORTE DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.441.427

Os termos de consentimento foram adequados às mudanças solicitadas e encontram-se claros para a compreensão dos participantes.

**Recomendações:**

Aprovação das solicitações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Entende-se que nenhum prejuízo aos participantes foi evidenciado tanto na solicitação de exclusão da fase 1 como nas modificações no protocolo experimental e método de avaliação do fluxo sanguíneo. Desta forma, as solicitações de ajustes no protocolo experimental podem ser consideradas aprovadas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_998588 ET.pdf	01/11/2017 15:49:28		Aceito
Outros	Justificativa2.pdf	01/11/2017 15:44:55	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
Outros	Justificativa_Para_Mudancas.docx	15/09/2017 20:46:10	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_Fase2_NOV A.doc	15/09/2017 20:38:52	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_Fase1_NOV A.docx	15/09/2017 20:38:33	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompletoALTERADOcom2fases.docx	15/09/2017 20:37:46	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Karla.pdf	17/06/2016 15:57:19	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Inge.pdf	16/06/2016 16:03:04	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_HC.jpg	16/06/2016 14:44:39	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Veronique_carta_participacao.pdf	14/06/2016 15:44:19	CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ	Aceito

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 85  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-030  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3091-3097 Fax: (11)3812-4141 E-mail: cep30@usp.br

USP - ESCOLA DE EDUCAÇÃO  
FÍSICA E ESPORTE DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO



Continuação do Parecer: 2.441.427

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 15 de Dezembro de 2017

---

Assinado por:  
Edllamar Menezes de Oliveira  
(Coordenador)

Endereço: Av. Prof Mello Moraes, 65  
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05 508-030  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3091-3007 Fax: (11)3812-4141 E-mail: cep30@usp.br

Página 04 de 04

## Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

#### 1. DADOS DO INDIVÍDUO

Nome completo \_\_\_\_\_

Sexo  Masculino  
 Feminino

RG \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento \_\_\_\_\_  
 Endereço completo \_\_\_\_\_  
 CEP \_\_\_\_\_  
 Fone \_\_\_\_\_  
 e-mail \_\_\_\_\_

### II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

#### 1. Título do Projeto de Pesquisa

O papel do Exercício Físico na Doença Arterial Periférica: Diferenças específicas relacionadas ao sexo e oportunidades à serem exploradas em mulheres: Projeto GrEnADA – Fase 1

#### 2. Pesquisador Responsável

Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz

#### 3. Cargo/Função

Docente da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

#### 4. Avaliação do risco da pesquisa:

RISCO MÍNIMO  RISCO BAIXO  RISCO MÉDIO  RISCO MAIOR  
 (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

#### 5. Duração da Pesquisa

3 anos

### III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:

#### 1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa que tem o objetivo de verificar o quanto o(a) senhor(a) consegue caminhar e também os efeitos de uma caminhada até sua capacidade máxima e sobre as funções de seu organismo.

#### 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos:

Um dos responsáveis pela pesquisa explicará para o(a) senhor(a) todos os procedimentos que serão realizados. Ao concordar em participar, o(a) senhor(a) será submetido(a) aos procedimentos descritos abaixo.

Assim, o(a) senhor(a):

- passará por uma avaliação, na qual serão perguntados seus dados pessoais, os problemas de saúde que o senhor(a) tem e os remédios que utiliza. Além disso, o(a) senhor(a) preencherá um questionário sobre a dor que sente na perna e um médico fará um exame clínico;
- participará de avaliações, nas quais serão medidos a pressão arterial no seu braço e na sua perna, bem como seu peso e sua altura;
- se o senhor(a) for diabético(a), fará uma bateria de testes, nos quais os batimentos do seu coração (frequência cardíaca) e a pressão arterial serão medidos enquanto o(a) senhor(a) estiver em repouso e fizer manobras como levantar-se, respirar lentamente e expirar contra uma resistência;
- fará um teste ergoespirométrico máximo, ou seja, caminhará numa esteira ergométrica até o máximo que conseguir, no qual durante esse teste serão avaliadas as funções cardiovasculares e respiratórias
- participará de duas sessões experimentais. Numa delas fará outro teste ergoespirométrico máximo, ou seja, caminhará numa esteira ergométrica até o máximo que conseguir e na outra ficará em repouso em pé na esteira por alguns minutos. Essas sessões durarão, cerca de 3 horas. Antes, durante e após o teste ou o repouso, serão feitas as medidas descritas abaixo:
  - medida da frequência cardíaca (batimentos do seu coração) através de eletrodos que serão colados em seu peito;
  - medida dos movimentos respiratórios, através de uma cinta colocada em seu tórax;

- medida da pressão arterial com duas técnicas: um aparelho colocado em seu braço e outro em seu dedo;
- medida do débito cardíaco (quantidade de sangue que sai do seu coração por minuto). Para essa medida, o(a) senhor(a) irá respirar por 20 segundos, o ar de uma bolsa com uma concentração um pouco mais alta de gás carbônico;
- medida do fluxo sanguíneo (velocidade do seu sangue) de seu braço. Para essa medida, serão colocados um sensor e um manguito em seu braço. Esse manguito ficará inflado por 5 minutos e em seguida liberado.
- monitorização de sua pressão arterial por 24 horas após o exercício.

### 3. Desconfortos e riscos esperados:

Todos os exames desta pesquisa são seguros e bem tolerados. Entretanto, alguns desconfortos podem ocorrer. De maneira geral, pode-se esperar:

- a) Em todos os testes que envolverem exercício físico poderá haver cansaço e dor nas pernas, tanto durante quanto ao final do esforço.
- b) No teste ergoespirométrico, em algumas pessoas que apresentam algum problema no coração, mas desconhecem esse fato, esse exame poderá tornar o problema evidente. Para sua segurança, esse exame será acompanhado por um médico.
- c) Durante a medida do débito cardíaco, a inalação de gás carbônico poderá dar a sensação de boca seca e um pouco de tosse momentânea.
- d) As medidas de fluxo sanguíneo podem causar um pequeno desconforto nos membros enquanto o manguito estiver inflado.
- e) Na monitorização ambulatorial da pressão arterial, algumas pessoas sentem algum desconforto ou podem ter dificuldade de dormir com o aparelho.

### 4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Sem nenhum gasto, o(a) senhor(a) fará uma avaliação cardiovascular, que incluirá exames como eletrocardiogramas em repouso e durante o exercício, medida da pressão arterial de repouso e de 24 horas e avaliação de sua condição física no teste ergoespirométrico. Se algum problema de saúde for evidenciado, o(a) senhor(a) será informado(a) e, se quiser, encaminhado para avaliação e tratamento no Hospital das Clínicas da USP. Além disso, receberá informações para a prática saudável de exercício físico e, se quiser, ao final de sua participação na pesquisa, receberá uma prescrição individualizada de caminhada. As informações obtidas neste estudo serão úteis para clarificar a importância do exercício físico para indivíduos com a doença arterial periférica.

### 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Nenhum procedimento alternativo que possa ser vantajoso para o(a) senhor(a) será aplicado ao estudo, exceto as vantagens e benefícios acima mencionados.

## IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. O(A) senhor(a) terá acesso, quando quiser, às informações constantes nesta declaração ou a qualquer outra informação que deseje sobre este estudo, incluindo os resultados de suas avaliações.
2. O(A) senhor(a) não é obrigado(a) a participar deste estudo, podendo se recusar a participar e também desistir de participar a qualquer momento sem que haja qualquer tipo de descontinuidade a sua assistência.
3. Esta pesquisa é confidencial, sigilosa e garante a privacidade de sua participação. Assim, nem sua imagem nem seu nome serão publicados em qualquer via de comunicação, como revistas, artigos, textos na internet, etc; sem sua concordância por escrito. Seus dados serão tratados sempre de forma anônima.
4. Está garantido seu encaminhamento ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por qualquer problema que a pesquisa por ventura possa causar ao (à) senhor(a).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE  
Comitê de Ética em Pesquisa

Formulário E

**V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Pesquisador: Roberto Miyasato, Tel: (11) 30918792 E-mail: [roberto.miyasato@usp.br](mailto:roberto.miyasato@usp.br)  
Orientador: Cláudia L. M. Forjaz, Tel (11) 3091-3136/30918730 E-mail: [cforjaz@usp.br](mailto:cforjaz@usp.br)

Endereço: Universidade de São Paulo, Escola de Educação Física e Esporte.  
Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora  
Avenida Professor Mello de Moraes, nº65 Butantã. São Paulo-SP – CEP 05508-900.

Comitê de Ética em Pesquisa, Escola de Educação Física e Esporte da USP  
Avenida Professor Mello de Moraes, nº65 Butantã. São Paulo-SP – CEP 05508-900  
Telefone: (11) 30913097 email: cep39@usp.br

**VI. - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES**

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
assinatura do sujeito da pesquisa  
ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome legível)