

VALÉRIA CRISTINA DE FARIA

**VALORES DE REFERÊNCIA PARA NÍVEIS DE PERFUSÃO TECIDUAL E USO
DA *NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY* (NIRS) EM INDIVÍDUOS COM
DIABETES**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2019

VALÉRIA CRISTINA DE FARIA

**VALORES DE REFERÊNCIA PARA NÍVEIS DE PERFUSÃO TECIDUAL E USO
DA *NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY* (NIRS) EM INDIVÍDUOS COM
DIABETES**

Tese apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial ao título de doutora em Ciências da Reabilitação.

Área de Concentração: Desempenho Funcional Humano

Linha de Pesquisa: Desempenho Cardiorrespiratório

Orientadora: Profa. Dra. Danielle Aparecida Gomes Pereira

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da UFMG

2019

F224f Faria, Valéria Cristina de
2019 Valores de referência para níveis de perfusão tecidual e uso da near-infrared spectroscopy (NIRS) em indivíduos com diabetes. [manuscrito] / Valéria Cristina de Faria – 2019.
98 f.: il.

Orientadora: Danielle Aparecida Gomes Pereira

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional.
Bibliografia: f. 73-77

1. Espectroscopia de luz próxima ao infravermelho - Teses. 2. Microcirculação - Teses. 3. Membros inferiores - Teses. 4. Diabetes mellitus tipo 2 – Teses. 5. Valores de referência - Teses. I. Pereira, Danielle Aparecida Gomes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional. III. Título.

CDU: 615.8

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sheila M. Teixeira, CRB-6: n°2106 da Biblioteca da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais.



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA VALÉRIA CRISTINA DE FARIA

Realizou-se, no dia 25 de outubro de 2019, às 13:30 horas, Auditório Maria Lúcia Paixão - EEEFTO - UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *VALORES DE REFERÊNCIA PARA NÍVEIS DE PERFUSÃO TECIDUAL E USO DA NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS) EM INDIVÍDUOS COM DIABETES*, apresentada por VALÉRIA CRISTINA DE FARIA, número de registro 2016704386, graduada no curso de EDUCAÇÃO FÍSICA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira - Orientador (UFMG), Prof(a). Raquel Rodrigues Britto (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Debora Pantuso Monteiro (UFMG), Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira (UFMG), Prof(a). Luciana Campanha Versiani (UNI-BH).

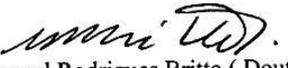
A Comissão considerou a tese:

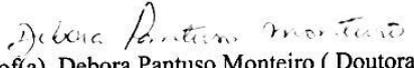
Aprovada

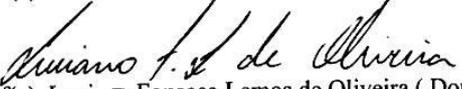
Reprovada

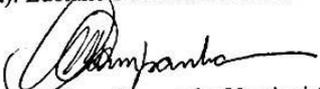
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 25 de outubro de 2019.


Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira (Doutora)


Prof(a). Raquel Rodrigues Britto (Doutora)


Prof(a). Debora Pantuso Monteiro (Doutora)


Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira (Doutor)


Prof(a). Luciana Campanha Versiani (Doutora)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

UFMG

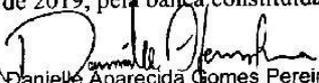
FOLHA DE APROVAÇÃO

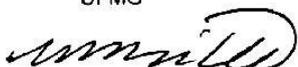
**VALORES DE REFERÊNCIA PARA NÍVEIS DE PERFUSÃO
TECIDUAL E USO DA NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)
EM INDIVÍDUOS COM DIABETES**

VALÉRIA CRISTINA DE FARIA

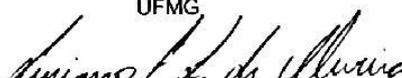
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO, área de concentração DESEMPENHO FUNCIONAL HUMANO.

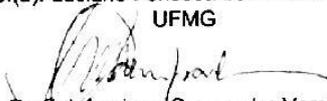
Aprovada em 25 de outubro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Danielle Aparecida Gomes Pereira - Orientador
UFMG


Prof(a). Raquel Rodrigues Brito
Universidade Federal de Minas Gerais


Prof(a). Debora Pantuso Monteiro
UFMG


Prof(a). Luciano Fonseca Lemos de Oliveira
UFMG


Prof(a). Luciana Campanha Versiani
UNI-BH

Belo Horizonte, 25 de outubro de 2019.

Ao meu irmão Valdeir Martins de Faria

(In memoriam).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por preparar tudo de forma tão perfeita, pelas oportunidades que surgiram na hora certa e pelas pessoas incríveis que colocou na minha vida.

À minha orientadora, Professora Danielle Gomes, pelo acolhimento, generosidade, palavras de incentivo, oportunidades acadêmicas que me confiou, e por ser tão cuidadosa e objetiva com suas orientações, saiba que você faz a diferença. Registro aqui minha grande admiração e respeito pela pessoa e profissional que é, na qual me espelho como futura docente.

À Débora Pantuso e Maria Luiza Carvalho pelo carinho e paciência com que me receberam em seus momentos de coleta, e por generosamente terem compartilhado conhecimento. Aos demais colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação (PPGCR) pela convivência, em especial à Débora Úrsula, Ana Paula Ferreira e Cristiane Coelho pela parceria em algumas tarefas e pelas conversas.

A todos os professores do PPGCR que contribuíram de alguma forma nessa trajetória, em especial aos Professores Raquel Britto, Marcello Veloso, Ligia Cisneros e Débora Pantuso, que estiveram presentes na minha banca de seleção e/ou de qualificação, seus comentários e sugestões foram importantes para trilhar esse caminho. À Marilane Soares pela atenção e carinho desde o primeiro contato.

À toda minha família um agradecimento especial pelo carinho e torcida. À minha mãe, Maria da Conceição, que é e sempre será meu maior exemplo de força, obrigada pelo seu amor incondicional, pelo colo sempre disponível, e por respeitar minhas escolhas, mesmo às vezes sem entendê-las. Ao meu pai, Josafá Martins, que só com sua presença emanava positividade, mesmo não estando mais fisicamente presente levo comigo seu incentivo. Ao meu sobrinho Guilherme Faria que na minha correria entre trabalho e estudos cuidou da casa e dos meus cachorros com tanto carinho. Aos meus irmãos, Vânia Soares, Vanilsa Faria, Valcir Martins, Valmir Martins, Vilzair de Faria, e Valdir Martins, que mesmo distantes fisicamente sempre estão próximos no apoio e à disposição para o que for preciso. Ao meu irmão Valdeir Martins, que mesmo não estando entre nós há alguns anos, é

minha maior inspiração para chegar até esse momento, obrigada Deus por ter tido a oportunidade de conviver com uma pessoa tão especial e iluminada.

Agradeço à família que me acolheu em Florestal e que de fato me trata como se fosse um deles. À Newton e Wânia Alencar por me proporcionarem o carinho e cuidado de avós, principalmente nos almoços de domingo. À Ana Christina e Júlio César por abrirem a porta de sua casa. À Adriana Alencar e família por estarem sempre dispostos a ajudar. À Breno Dahyer pelo suporte na informática. À Isadora Simões (Dodora) por me proporcionar a experiência de ter uma irmã mais nova. À Juliana Simões (Juju) por existir em minha vida e por dividir sua família comigo.

À Rosângela Oliveira por me ajudar a passar pelo período de doutorado de uma forma mais leve. Aos amigos Andréa Altoé (Caloura), Guilherme Oliveira e Isabella Pereira que mesmo de longe torceram e me apoiaram. Aos discentes e amigos que integraram a equipe de avaliação, João César e Fernanda Abreu, e em especial, aos meus fiéis escudeiros, Tulio Ericles e Juliana Simões, que permaneceram comigo durante um ano de coletas. Obrigada de coração pela dedicação, comprometimento e momentos de diversão, vocês foram muito importantes para concretização dessa etapa.

Aos meus estagiários do Espaço Movimento, que quando necessário supriram minha ausência no trabalho sempre com boa vontade e com a mesma qualidade no atendimento. Às minhas colegas de trabalho, Raquel Lehner e Renata Pereira, pelos bate-papos sobre as aflições de trabalho e doutorado.

Àqueles que possibilitaram a logística da minha pesquisa em Florestal – MG. Agradeço ao curso de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa – *Campus Florestal* no nome do Professor Guilherme Pussieldi, à Secretaria de Saúde do município e aos seus profissionais que tanto me ajudaram (Luciana Pereira, Edilene Machado, Valéria Gomes, Gislene Moreira, Simonton Almeida) no rastreamento dos voluntários ou na avaliação médica.

Por fim, gostaria de agradecer por nome a cada um dos voluntários que participaram da minha pesquisa, mas por serem muitos é impossível. Portanto, deixo registrado aqui meu profundo agradecimento a toda comunidade de Florestal – MG.

“Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza vai mais longe”.

Clarice Lispector

RESUMO

A *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS) é um método não invasivo para monitoramento contínuo da oxigenação e da hemodinâmica tissular, cerebral e muscular, que recentemente tem sido utilizada para investigar o metabolismo oxidativo muscular local em repouso e durante o exercício, tanto no desempenho atlético quanto em situações clínicas que envolvem condições de saúde. Uma das principais responsáveis pela morbidade e mortalidade no indivíduo com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a doença arterial periférica (DAP). Nesse sentido, especialmente em indivíduos com DM2 que apresentam repercussão vascular e muitas vezes são assintomáticos, a NIRS possibilitaria um entendimento mais abrangente do metabolismo muscular. No entanto, não há registros na literatura de valores de referência da saturação de oxigênio tecidual (StO_2) da principal musculatura acometida pela DAP, o tríceps sural, o que possibilitaria um entendimento mais aprofundado dos resultados provindos da NIRS em indivíduos com DM2 sem DAP aparente. Portanto, o objetivo dessa tese foi determinar valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior avaliada pela NIRS e explorar a aplicabilidade do uso da NIRS em indivíduos com DM2. Para tanto, foram desenvolvidos dois estudos, o primeiro teve como objetivo determinar valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior avaliada pela NIRS, no repouso e em esforço progressivo, em indivíduos aparentemente saudáveis. Em um município mineiro, entre agosto de 2018 e julho de 2019, foram selecionados 288 indivíduos de ambos os sexos, entre 30 a 79 anos de idade, aparentemente saudáveis. Os indivíduos selecionados foram submetidos às avaliações antropométrica, do nível de atividade física, e da StO_2 durante e após a manobra de oclusão arterial e o *incremental shuttle walking test* (ISWT), por meio da NIRS. Nesse estudo observou-se que a mediana (P50) da StO_2 basal ($StO_{2-basal}$) e da menor StO_2 obtida ($StO_{2-menor}$) são menores nos homens em relação às mulheres, sendo na situação repouso a $StO_{2-basal}$ 6% menor e a $StO_{2-menor}$ 17% menor. No esforço essa diferença reduz para 3% e 10%, respectivamente, e, além disso, é observado um valor de mediana menor da $StO_{2-final}$ e um maior tempo para atingir a $StO_{2-menor}$ para os homens. Diferentemente dos valores de StO_2 a mediana das taxas de desoxigenação (Tx-desox) e de reoxigenação (Tx-reox) são maiores nos homens na situação repouso, assim como, a Tx-reox na situação esforço. De acordo com os resultados apresentados em valores de percentis, em uma amostra aparentemente saudável de 30 a 79 anos de idade, há diferença entre sexos na distribuição da StO_2 periférica de membros inferiores, a qual se mantém nas diferentes faixas etárias com uma tendência de redução da StO_2 com o avançar da idade. No segundo estudo o objetivo foi comparar parâmetros de perfusão tecidual periférica de membro inferior em repouso, durante e após esforço progressivo entre indivíduos com DM2 sem doença vascular aparente e indivíduos aparentemente saudáveis, além de avaliar os fatores associados à perfusão tecidual periférica de membro inferior em indivíduos com DM2 durante o esforço progressivo. Participaram dessa etapa 62 indivíduos, 31 com DM2 e 31 aparentemente saudáveis. No grupo com DM2 foi avaliado o índice tornozelo braquial, relação cintura-quadril, circunferência abdominal e resultados de exames bioquímicos. E em ambos os grupos, DM2 e saudáveis, foram avaliados percentual de gordura corporal (PGC), índice de massa corporal, nível de atividade física; e ainda por meio da NIRS, foram avaliados valores de perfusão tecidual periférica durante e após a manobra de oclusão arterial e o ISWT. Os principais

achados desse estudo foram o valor significativamente mais baixo da $StO_{2\text{-menor}}$ durante o esforço no grupo com DM2 em relação ao grupo saudável ($p=0,005$), e a partir desse resultado, foi encontrada associação significativa entre essa variável com o nível de atividade física ($p<0,001$; $r= -0,681$), PGC total ($p=0,001$; $r=0,590$) e segmentar ($p<0,001$; $r=0,625$). Dessa forma, com o artigo 1 foram definidos adequadamente valores de referência para perfusão tecidual de membro inferior; e o artigo 2 indicou alguma alteração precoce de perfusão tecidual de membros inferiores no grupo com DM2, a qual ainda não apresenta repercussões clínicas, e foram indicadas medidas simples de rotina que podem ajudar a entender a microcirculação tecidual em indivíduos com DM2 sem alteração vascular aparente, permitindo assim, que a conduta clínica se antecipe às complicações vasculares.

Palavras-chave: Espectroscopia de Luz Próxima ao Infravermelho. Microcirculação. Perfusão. Membro inferior. Valores de referência. Diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) is a non-invasive method for continuous monitoring of tissue oxygenation and hemodynamics, brain and muscle, which has recently been used to investigate local muscle oxidative metabolism at rest and during exercise, both in athletic performance and in clinical situations involving health conditions. One of the main factors responsible for morbidity and mortality in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is peripheral arterial disease (PAD). In this sense, especially in individuals with T2DM who have vascular repercussions and are often asymptomatic, NIRS would enable a broader understanding of muscle metabolism. However, there are no records in the literature of reference values of tissue oxygen saturation (StO_2) of the main musculature affected by PAD, the sural triceps, which would allow a deeper understanding of the results provided with NIRS in DM2 without apparent PAD. Therefore, the aim of this thesis was to determine reference values for lower limb peripheral tissue perfusion assessed by NIRS and to explore the applicability of NIRS use in individuals with T2DM. Therefore, two studies were developed, the first aimed to determine reference values for peripheral tissue perfusion of the lower limb assessed by NIRS, at rest and in progressive effort, in apparently healthy individuals. In a Minas Gerais municipality, between August 2018 and July 2019, 288 apparently healthy individuals between 30 and 79 years of age were selected. The selected individuals underwent anthropometric, physical activity level, and StO_2 assessments during and after the arterial occlusion maneuver and the incremental shuttle walking test (ISWT) using the NIRS. In this study, it was observed that the median (P50) of StO_2 basal ($StO_{2-basal}$) and of lowest StO_2 obtained ($StO_{2-lowest}$) are lower in men than in women, being at rest the $StO_{2-basal}$ 6% lower and the $StO_{2-lowest}$ 17% lower. In effort this difference reduces to 3% and 10%, respectively, and in addition, a lower median value of $StO_{2-final}$ and a longer time to reach $StO_{2-lowest}$ is observed for men. Unlike the StO_2 values, the median deoxygenation (Tx-desox) and reoxygenation (Tx-reox) rates are higher in men at rest, as well as the Tx-reox in effort. According to the results presented in percentile values, in a apparently healthy sample from 30 to 79 years of age, there is gender difference in the distribution of peripheral lower limb StO_2 , which remains in the different age groups with a reduction tendency of StO_2 with advancing age. In the second study the objective was to compare parameters of peripheral tissue perfusion of the lower limb at rest, during and after progressive effort between individuals with T2DM without apparent vascular disease and apparently healthy individuals, and to evaluate the factors associated with peripheral tissue perfusion of the lower limb in individuals with T2DM during progressive effort. Participated in this stage 62 subjects, 31 with DM2 and 31 apparently healthy. In the group with T2DM, the brachial ankle index, waist-hip ratio, waist circumference and biochemical test results were evaluated. And in both healthy and T2DM groups, body fat percentage (BFP), body mass index, physical activity level were evaluated; and also through NIRS, peripheral tissue perfusion values were evaluated during and after the arterial occlusion maneuver and the ISWT. The main findings of this study were the significantly lower value of $StO_{2-lowest}$ during exercise in the DM2 group compared to the healthy group ($p=0.005$), and from this result, a significant association was found between this variable and the level of physical activity ($p<0.001$; $r= -0.681$), total ($p=0.001$; $r=0.590$) and segmental ($p<0.001$; $r=0.625$) BFP. Thus, with article 1, reference values were adequately defined for lower limb tissue perfusion; and article

2 indicated some early alteration of lower limb tissue perfusion in the DM2 group, which has not yet clinical repercussions, and simple routine measures were indicated that may help to understand tissue microcirculation in individuals with T2DM without apparent vascular alteration, thus allowing clinical management to precede vascular complications.

Keywords: Near-Infrared Spectroscopy. Microcirculation. Perfusion. Lower member. Reference values. Type 2 diabetes mellitus.

PREFÁCIO

A presente tese foi redigida em formato opcional conforme as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. A mesma foi formatada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas – ABNT. Sua estrutura compreende sete capítulos. O primeiro capítulo contém a introdução com a contextualização do tema abordado. O segundo capítulo contém a revisão de literatura, a qual é subdividida nos seguintes tópicos: *near-infrared spectroscopy* (NIRS), microcirculação no diabetes mellitus (DM), e aplicabilidade da NIRS no DM tipo 2. O terceiro capítulo contém a justificativa. O quarto capítulo contém os objetivos subdivididos em geral e específicos. O quinto capítulo contém as hipóteses. No sexto capítulo contém os métodos e resultados da tese no formato de dois artigos. O primeiro artigo intitulado “Valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior pela *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS)” foi redigido e formatado nas normas da revista *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, na qual foi submetido em 29/09/2019 (ANEXO A). O segundo artigo intitulado “Fatores associados à perfusão tecidual de membro inferior de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2” foi redigido e formatado nas normas da revista *Diabetologia*, o qual após apreciação da banca examinadora e adequações será traduzido para o inglês e submetido ao periódico. No sétimo capítulo encontram-se as considerações finais da presente tese. Em seguida são incluídas as referências, anexos e apêndices. Ao final apresenta-se o minicurrículo da doutoranda com as atividades desenvolvidas e a produção científica deste período.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 <i>Near-Infrared Spectroscopy</i> (NIRS)	16
2.2 Microcirculação no Diabetes Mellitus (DM)	23
2.3 Aplicabilidade da NIRS no DM tipo 2	26
3 JUSTIFICATIVA	30
4 OBJETIVOS	31
4.1 Objetivo geral	31
4.2 Objetivos específicos	31
5 HIPÓTESES	32
6 MÉTODOS E RESULTADOS	33
6.1 Artigo 1	33
6.2 Artigo 2	51
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
REFERÊNCIAS	73
ANEXOS	78
Anexo A.....	79
Anexo B.....	80
Anexo C	81
APÊNDICES	87
Apêndice 1	88
Apêndice 2	91
Apêndice 3	94

1 INTRODUÇÃO

A microcirculação é um sistema funcional de distribuição de fluxo sanguíneo, e conseqüentemente, de oxigênio e nutrientes para células e tecidos (TAFNER *et al.*, 2017). Sua avaliação tem sido apontada como um fator relevante na determinação do prognóstico de doenças crônicas em comparação à avaliação isolada de parâmetros macro hemodinâmicos e de marcadores globais para diferentes condições de saúde (MISRA *et al.*, 2019; TIBIRIÇÁ; LORENZO; OLIVEIRA, 2018; TAFNER *et al.*, 2017; PETTILÄ *et al.*, 2016). Um estudo recente (SLOVINSKI; HAJJAR; INCE, 2019) sobre microcirculação nas doenças cardiovasculares aponta como perspectivas futuras medidas de saturação de oxigênio tissular, padronização de valores de referências, e definições dos efeitos de doenças crônicas na microcirculação.

Nesse sentido, a espectroscopia no infravermelho próximo ou *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS), um método não invasivo para monitoramento contínuo da oxigenação e da hemodinâmica tissular, cerebral e muscular, surge como uma ferramenta promissora para uma avaliação criteriosa e detalhada da microcirculação (FERRARI; MOTTOLA; QUARESIMA, 2004). Recentemente tem sido utilizada para investigar o metabolismo oxidativo muscular em repouso e durante o exercício, tanto no desempenho atlético quanto na reabilitação (FERRARI; MUTHALIB; QUARESIMA, 2011).

No âmbito da reabilitação, a NIRS tem sido utilizada em condições de saúde que levam a prejuízo na capacidade oxidativa muscular, na oferta de oxigênio, ou em ambos (BOEZEMAN *et al.*, 2016; JONES *et al.*, 2016; KRAVARI *et al.*, 2010; BOUSHEL *et al.*, 2001). A disfunção microvascular está associada com doenças cardiometabólicas, e dentre essas, destaca-se o diabetes mellitus (DM) (JONES *et al.*, 2016).

DM é uma doença caracterizada pela hiperglicemia crônica, secundária à produção insuficiente de insulina pelas células β do pâncreas (DM tipo 1), à ação ineficaz desse hormônio (DM tipo 2) ou ambos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,

2018; GOLBERT *et al.*, 2018). A DM tipo 2 representa 90 a 95% de todos os tipos de DM (GOLBERT *et al.*, 2018).

Segundo a *International Federation Diabetes* no ano de 2017 haviam 425 milhões de pessoas no mundo com DM e estima-se que em 2045 esse número elevará para 629 milhões, o que representa um aumento de 48% (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). A prevalência da DM tende a aumentar em decorrência da rápida urbanização, da transição epidemiológica e nutricional, da maior frequência de estilo de vida sedentário e excesso de peso, do crescimento e envelhecimento populacional, e da maior sobrevida dos indivíduos com DM (GOLBERT *et al.*, 2018). Na classificação mundial, o Brasil ocupa o quarto lugar no número de adultos entre 20 a 79 anos com DM (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017), com uma prevalência de 8,9% da sua população, sendo menor nos homens (7,8%) do que nas mulheres (9,9%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Em virtude da sua natureza crônica, da gravidade das complicações e dos meios necessários para controlá-las, o DM torna-se uma doença onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde (GOLBERT *et al.*, 2018). As principais complicações do DM são a doença renal diabética, a retinopatia diabética, a neuropatia e o pé diabético (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). Estima-se que no Brasil no ano de 2014 o impacto econômico com complicações do pé diabético foi de 361 milhões de dólares, sendo gastos 27,7 milhões com internações hospitalares e 333,5 milhões com atendimento ambulatorial (TOSCANO *et al.*, 2018).

O pé diabético ocorre em consequência da neuropatia periférica e/ou da doença arterial periférica (DAP), as quais são comuns e representam as principais causas de morbidade e mortalidade em pessoas com DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018). A DAP ocorre predominantemente em decorrência de fenômenos ateroscleróticos sistêmicos e seu sintoma mais frequente é a claudicação intermitente. Esse sintoma que limita a capacidade funcional é resultante da redução do aporte de fluxo sanguíneo para os membros inferiores durante o exercício e é caracterizado por dor ou desconforto durante a caminhada,

que desaparece após repouso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2015).

A DAP está associada a limitações funcionais, as quais são classificadas em seis principais categorias: funções dos vasos sanguíneos, funções de resistência muscular, funções emocionais, funções de energia e direcionamento, execução da rotina diária e caminhada (VYSKOCIL *et al.*, 2014). Dessa forma, pessoas com DAP apresentam menor participação na realização de atividades cotidianas, incluindo aspectos físicos, psicológicos, sociais, espirituais e intelectuais (WANG, 2004).

Em torno de 50% dos indivíduos com DM são afetados pela DAP e estes apresentam uma frequência de cinco a dez vezes maior da DAP em relação aos não diabéticos (GOLBERT *et al.*, 2018). Além disso, é importante considerar que a prevalência real é difícil de ser avaliada em virtude de DAP subclínica e da ausência de sintomas nos indivíduos com neuropatia periférica associada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2015).

Assim, torna-se relevante para a prática clínica compreender se indivíduos com DM assintomáticos do ponto de vista vascular, independente de relatos de outras alterações como neuropatia, apresentam pior perfusão tecidual periférica dos membros inferiores. Um entendimento mais abrangente do metabolismo muscular e da perfusão tecidual desses indivíduos com DM sem relato de claudicação intermitente pode auxiliar no planejamento de abordagens precoces para prevenção de limitações funcionais e atenuação de suas complicações.

2 REVISÃO DE LITERATURA

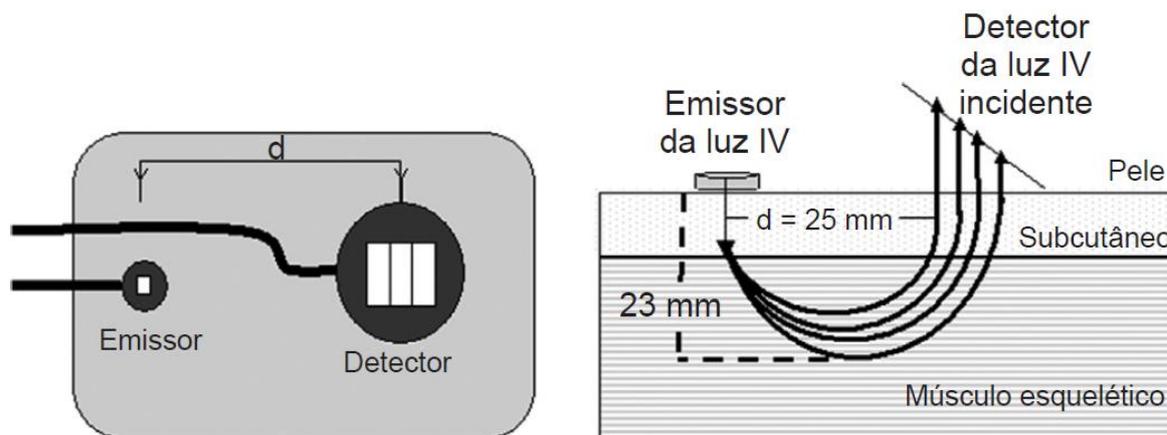
2.1 *Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)*

A avaliação da perfusão de membros favorece o diagnóstico precoce de complicações isquêmicas, e além disso, reduz a necessidade de procedimentos invasivos desnecessários em indivíduos com fluxo sanguíneo adequado ou que apresentem complicações por outras razões, tais como, alterações venosas, neuropáticas ou pressóricas (MISRA *et al.*, 2019). O índice tornozelo braquial (ITB) é o método mais utilizado para avaliar, de forma indireta, a perfusão de membros; no entanto, assim como outras medidas de pressão sanguínea periférica, pode não ser confiável, como por exemplo no indivíduo com DM que apresenta calcificação dos vasos sanguíneos (MISRA *et al.*, 2019; EIKEN *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a NIRS surge como uma ferramenta promissora, e desde o final de 1980 tem sido utilizada para avaliar o metabolismo oxidativo muscular local em repouso e durante o exercício (FERRARI; MUTHALIB; QUARESIMA, 2011). A NIRS é um método não invasivo para monitoramento contínuo da oxigenação e da hemodinâmica tissular, cerebral e muscular (FERRARI; MOTTOLA; QUARESIMA, 2004). Esse método de avaliação é um tipo de espectroscopia de absorção, que usa a região do infravermelho próximo do espectro eletromagnético de luz visível, o qual possui o maior comprimento de onda, conseqüentemente menor dispersão da luz, e assim atinge maior penetração no tecido (BOEZEMAN *et al.*, 2016; LIMA; BAKKER, 2011).

Quando a luz é irradiada pela NIRS, ela penetra a pele, o tecido subcutâneo e o músculo subjacente, ou, outro tecido de interesse, e é absorvida por cromóforos – hemoglobina, mioglobina e citocromo oxidase mitocondrial – reduzindo a intensidade da luz incidente (BOEZEMAN *et al.*, 2016; LIMA; BAKKER, 2011). Como pode ser observado na Figura 1 a profundidade da penetração da luz depende da distância entre a fonte emissora e o receptor de luz. A Figura 2 apresenta o modelo e as características do dispositivo NIRS utilizado nessa tese.

Figura 1 - Representação da profundidade da penetração da luz de acordo com a distância entre fonte e receptor.



Fonte: Adaptado de Lima e Baker (2011).

Figura 2 - Modelo e características do dispositivo NIRS utilizado nessa tese.



Peso: 75 g

Dimensões: 83,8 x 42,9 x 17,2 mm

Distância entre fonte de luz e fotodetectores: 30, 35 e 40 mm

Fonte: www.artinis.com/portamon

A hemoglobina e mioglobina, carreadores de oxigênio no sangue e nas células musculares, respectivamente, variam sua absorção da luz infravermelha de acordo com seu estado oxigenado ou desoxigenado (JONES *et al.*, 2016), sendo o sinal obtido devido principalmente a hemoglobina contida nos pequenos vasos (KRAVARI *et al.*; 2010; BOUSHEL *et al.*, 2001). Dessa forma, a NIRS mede variáveis primárias (mensuração direta) e variáveis secundárias (mensuração indireta) (LIMA; BAKKER, 2011).

As variáveis primárias são a oxihemoglobina (HbO₂), deoxihemoglobina (HHb) e saturação tecidual de oxigênio (StO₂). Para avaliação das variáveis secundárias utiliza-se de intervenções fisiológicas, tais como manobras de oclusão arterial e venosa, e teste de esforço físico (LIMA; BAKKER, 2011). As Figuras 3 e 4 ilustram o posicionamento do avaliado, e a variação da HbO₂ e da HHb, respectivamente,

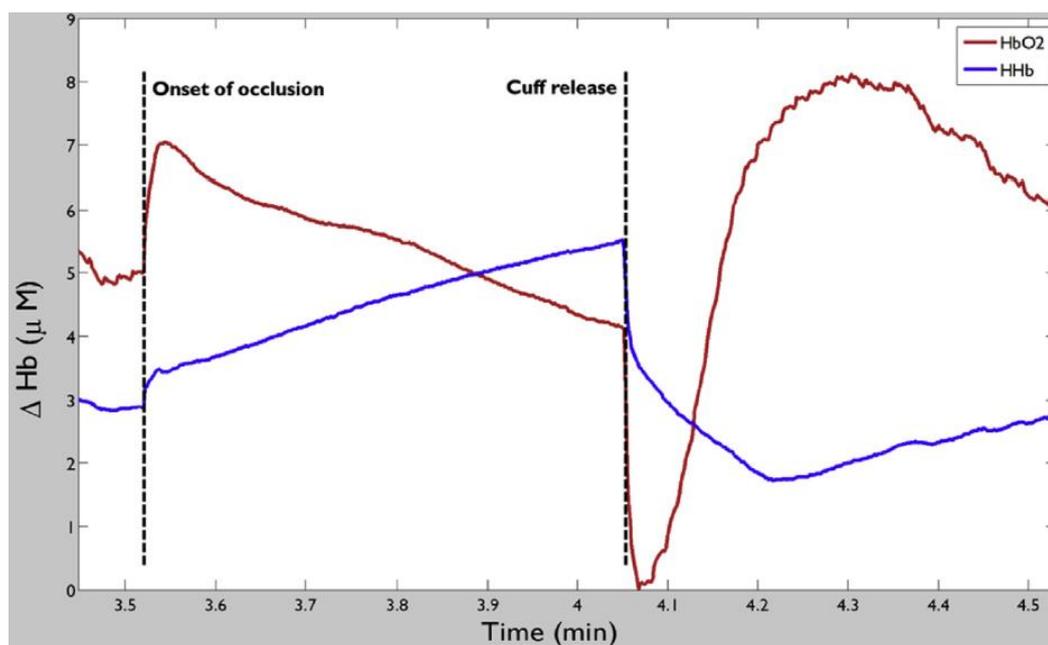
durante a manobra de oclusão arterial. Para a realização dessa manobra um manguito é posicionado acima da região muscular de interesse e é insuflado até valores superiores a 250 mmHg, e assim mantido por um período de cinco a seis minutos (MCLAY *et al.*, 2016).

Figura 3 - Posicionamento para manobra de oclusão arterial.



Fonte: Acervo pessoal.

Figura 4 - Variação da hemoglobina (ΔHb) durante manobra de oclusão arterial.



Linha vermelha: HbO₂; Linha azul: HHb.
Fonte: Adaptado de Jones *et al.* (2016).

Considerando o recente estudo independente sobre a NIRS (MONTEIRO; CARVALHO; PEREIRA, 2017), com a manobra de oclusão arterial, intervenção utilizada nessa tese, são avaliadas as seguintes variáveis secundárias:

- 1) valor mínimo de StO_2 atingido durante a manobra (StO_{2-OCL});
- 2) tempo de reoxigenação: tempo gasto para StO_2 atingir o valor de $StO_{2-BASAL}$ após a oclusão;
- 3) variação da StO_2 durante a oclusão: diferença entre StO_2 do início e StO_{2-OCL} (ΔStO_{2-OCL});
- 4) variação da HHb: diferença entre HHb do final e início da manobra (ΔHHb_{OCL});
- 5) variação da HbO_2 : diferença entre HbO_2 do final e início da manobra (ΔHbO_{2OCL});
- 6) consumo de oxigênio (VO_{2-OCL}): diferença entre HbO_2 e HHb após um minuto do início da oclusão, assumindo que a hemoglobina total é constante (DE BLASI *et al.*, 1997; VAN BEEKVELT *et al.*, 2001).

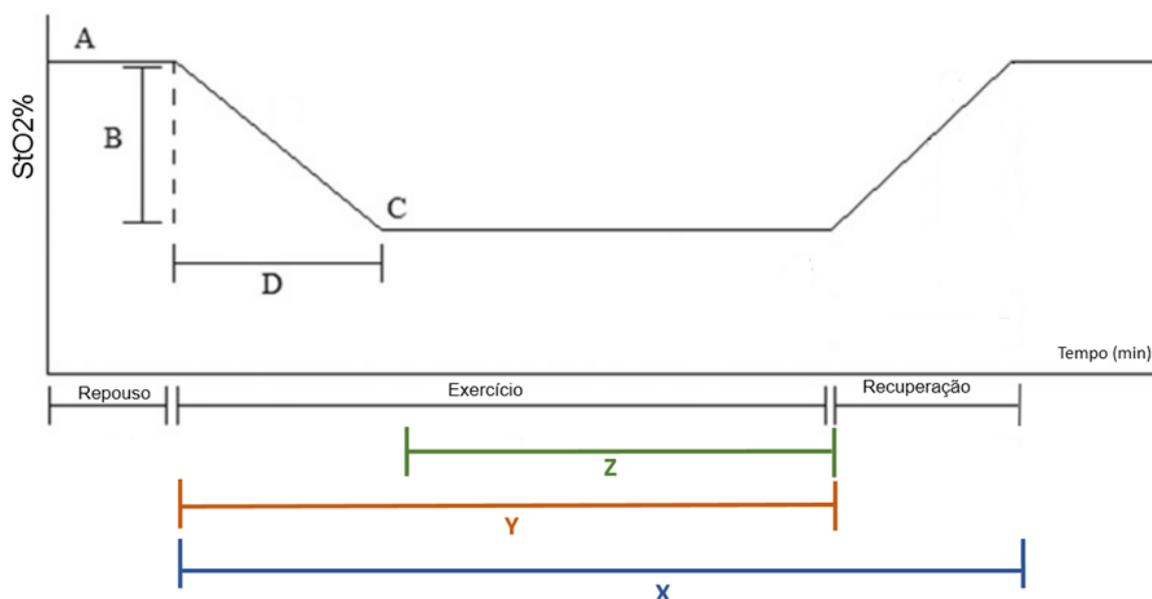
A Figura 5 ilustra um indivíduo realizando o *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT), teste de esforço utilizado nessa tese, e a Figura 6 apresenta os possíveis parâmetros da NIRS durante o esforço físico.

Figura 5 - Avaliado durante o ISWT.



Fonte: Acervo pessoal.

Figura 6 - Parâmetros da NIRS durante exercício físico.



A = Valor de StO₂ em repouso; B= Variação da StO₂ durante manobra de oclusão; C= Menor valor atingido saturação durante o exercício; D= Tempo para atingir a menor saturação; Z= tempo de Resistência; X= Tempo gasto para recuperar a StO₂ basal a partir do início do teste; Y= Tempo de duração do teste.

Fonte: Adaptado de Monteiro, Carvalho e Pereira (2017).

Segundo Monteiro, Carvalho e Pereira (2017) durante teste de esforço é possível avaliar as seguintes variáveis secundárias:

- 1) variação da StO₂ durante o teste: diferença entre o menor valor de StO₂ atingido no teste e o valor de StO₂ do início do teste ($\Delta\text{StO}_{2\text{-ISWT}}$);
- 2) variação da HHb durante o teste: diferença da HHb final e inicial ($\Delta\text{HHb}_{\text{ISWT}}$);
- 3) tempo relativo de recuperação da StO₂ após o teste: razão entre o tempo (segundos) necessário a partir do início do teste até retornar à StO₂-BASAL e o tempo total do teste (segundos), multiplicado por 100;
- 4) tempo (segundos) para atingir a menor StO₂ durante o teste;
- 5) tempo (segundos) de resistência: tempo percorrido após o indivíduo atingir a menor StO₂ até o final do teste;
- 6) economia de caminhada relativa a StO₂: relação da distância percorrida para cada unidade de queda da StO₂ durante o teste de esforço (metros/ $\Delta\text{StO}_{2\text{-ISWT}}$);
- 7) economia de caminhada relativa a HHb: relação da distância percorrida para cada unidade de aumento da HHb durante o teste da esteira (metros/ $\Delta\text{HHb}_{\text{ISWT}}$);
- 8) taxa de desoxigenação durante o teste de esforço: é a razão entre $\Delta\text{StO}_{2\text{-ISWT}}$ e o tempo total (segundos) gasto para atingir o menor valor de StO₂.

A Figura 7 ilustra a dinâmica da avaliação da NIRS adotada nessa tese, que compreende as variações da HbO₂, HHb (A) e da StO₂ (B). Na manobra de oclusão arterial e no ISWT observa-se a redução da HbO₂ e da StO₂, e o aumento da HHb. Logo após as duas intervenções há uma resposta hiperêmica, seguida de uma tendência de retorno aos valores basais.

Figura 7 - Ilustração da dinâmica de avaliação pela NIRS adotada nessa tese.

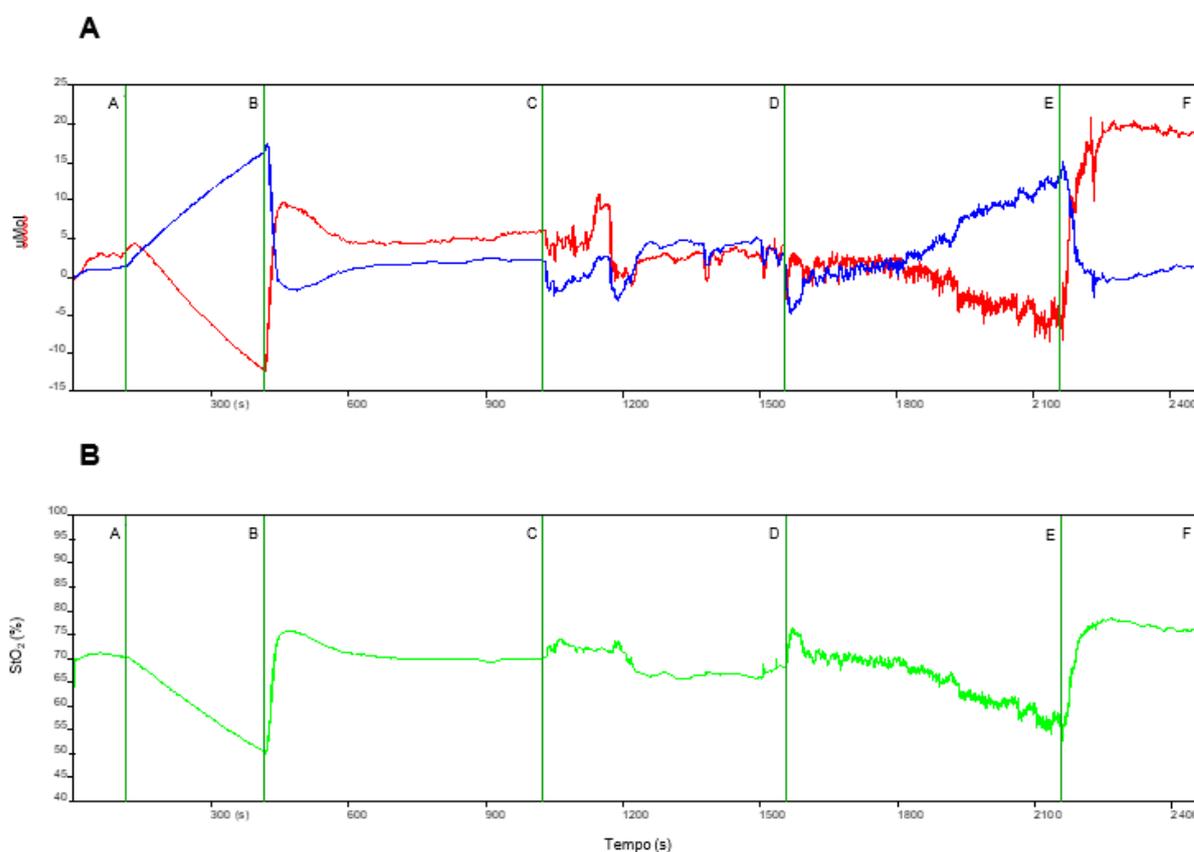
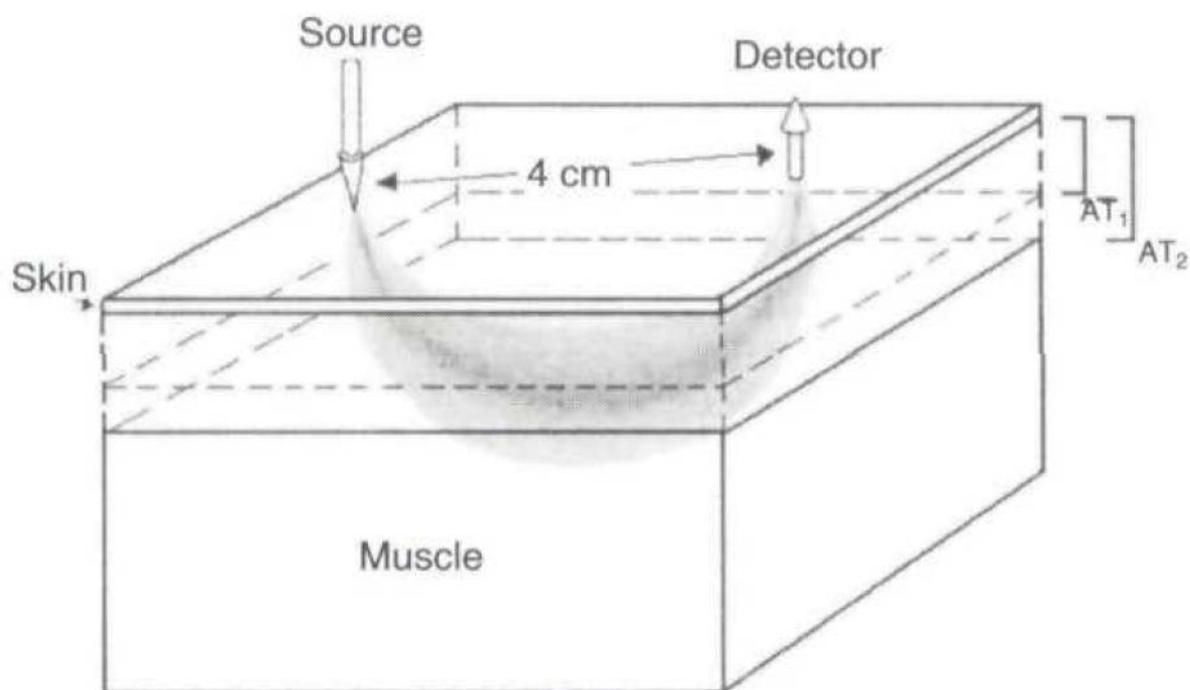


Gráfico A - linha vermelha: HbO₂, linha azul: HHb. Gráfico B - linha verde: StO₂. Eventos (linhas na vertical) - A: início da manobra de oclusão arterial; B: final dos 5 minutos de manobra de oclusão arterial; C: final dos 10 minutos de recuperação após manobra de oclusão arterial; D: início do ISWT; E: final do ISWT; F: final dos 5 minutos de recuperação após ISWT.
Fonte: Acervo pessoal.

Apesar da sua ampla aplicabilidade a NIRS apresenta algumas limitações, tais como, a contribuição desconhecida da mioglobina para os sinais gerais, o impacto da espessura do tecido adiposo, a perfusão da pele durante o exercício e as variações na pigmentação da pele (JONES *et al.*, 2016). Dentre essas limitações destaca-se a influência do tecido adiposo subjacente ao posicionamento da NIRS (Figura 8), o qual parece superestimar os valores de StO₂ (NIEMEIJER *et al.*, 2017). Esse comportamento se deve ao fato do tecido adiposo apresentar menor taxa

metabólica e menor fluxo sanguíneo, e conseqüentemente, as mudanças no sinal da NIRS são menores (BOUSHEL *et al.*, 2001).

Figura 8 - Representação esquemática da profundidade de penetração da luz de acordo com a espessura do tecido adiposo subcutâneo.



AT₁: menor gordura subcutânea; AT₂: maior gordura subcutânea.
Fonte: Adaptado de Ferrari *et al.* (2004).

A NIRS tem sido amplamente utilizada no contexto clínico, pois, permite determinar a evolução das deficiências funcionais, identificar suas correlações com sintomas clínicos, avaliar os efeitos de intervenções e obter conhecimentos fisiopatológicos e diagnósticos (GRASSI; QUARESIMA, 2016). No entanto, não há consenso na literatura de um “padrão-ouro” para contrapor os valores derivados da NIRS, sendo necessário utilizar métodos alternativos para avaliar a validade das medições de StO₂ em uma escala de 0 a 100%, como por exemplo, utilizar a manobra de oclusão arterial para obter os valores StO₂ com a NIRS e assim confrontá-los com valores de saturação de oxigênio venoso previamente definidos (FELDMANN; SCHMITZ; ERTACHER, 2019).

Além disso, a literatura é incipiente em relação a valores de referência da saturação de oxigênio tecidual (StO₂) por meio da NIRS, sendo localizados apenas dois estudos com essa proposta (BARKER *et al.*, 2015; CROOKES *et al.*, 2005). O

estudo de Crookes *et al.* (2005), com o interesse de avaliar o potencial da NIRS na avaliação rápida da severidade do choque em pacientes traumáticos, estabeleceu esses valores na eminência tenar, grupo muscular da extremidade superior; sua amostra foi constituída de 707 indivíduos selecionados em um *campus* universitário, sendo 40% homens e 60% mulheres, com média de idade de 49 ± 14 anos; em seus resultados destacam-se a ampla faixa de valores de StO_2 para a amostra total, a diferença estatisticamente significativa do valor de mediana de StO_2 entre homens e mulheres, fumantes e não fumantes, e entre grupos étnicos.

O estudo de Barker *et al.* (2015), se propôs a avaliar locais anatômicos de uso para a prática clínica militar, e estabeleceu valores de referência de StO_2 no músculo deltoide, direito e esquerdo, no compartimento anterior da perna e do lobo frontal do cérebro, em repouso e pós-exercício; sua amostra foi constituída por 105 homens militares com média de idade de $22,8 \pm 4$ anos; em seus resultados destacam-se a ausência de associação entre idade e StO_2 e entre fumantes e StO_2 , e a diferença significativa na distribuição e nos valores médios entre os diferentes locais anatômicos, o que justifica o interesse em conhecer a perfusão tecidual específica de cada músculo.

2.2 Microcirculação no Diabetes Mellitus (DM)

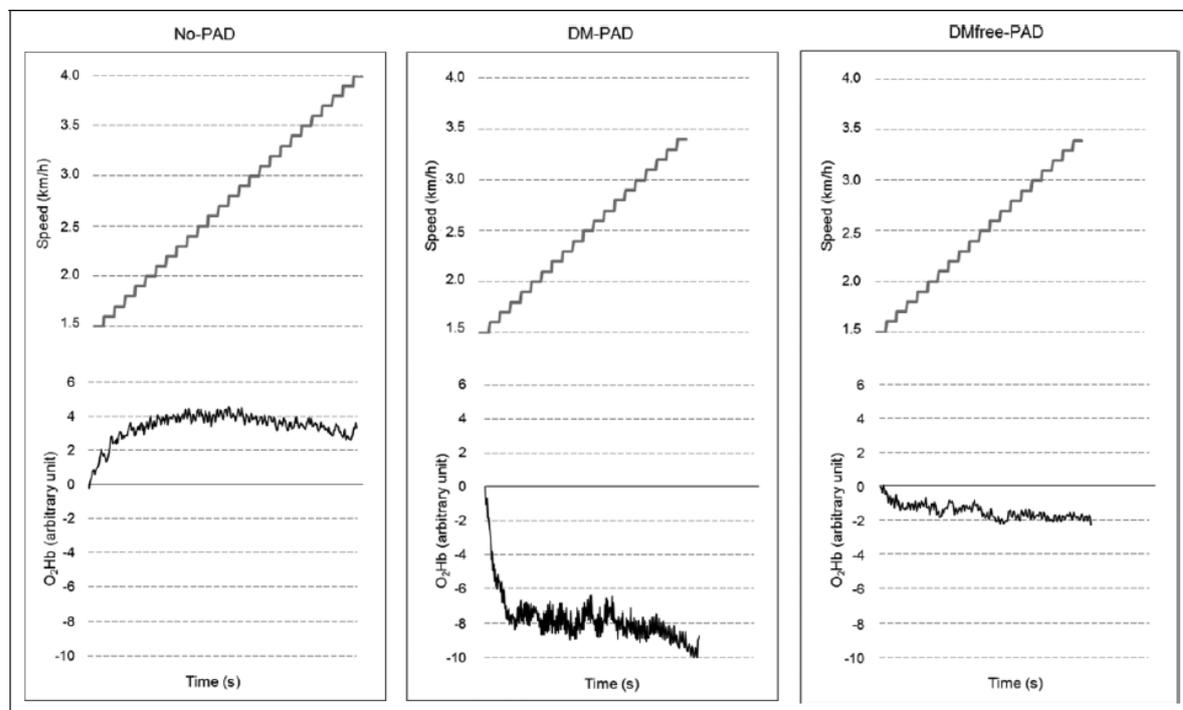
A associação entre DM e DAP é bem estabelecida na literatura (SIAH; ABRAMOWITZ, 2019; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018; GOLBERT *et al.*, 2018; MANEVSKA *et al.*, 2018), e apesar da aterosclerose ser um processo sistêmico, a prevalência de DAP é mais comum em indivíduos com DM (SIAH; ABRAMOWITZ, 2019; GOLBERT *et al.*, 2018). Os leitos arteriais abaixo do joelho são os principais afetados pela DAP no indivíduo com DM, o que pode prejudicar a cicatrização de feridas, desencadear úlceras e favorecer o aparecimento do pé diabético (SIAH; ABRAMOWITZ, 2019; THIRUVOIPATI; KIELHORN; ARMSTRONG, 2015). Para prevenir essas complicações torna-se importante, do ponto de vista vascular, a avaliação constante da perfusão tecidual no indivíduo com DM sintomático e assintomático (SIAH; ABRAMOWITZ, 2019).

Os métodos diagnósticos da DAP utilizam amplamente medida de pressão sanguínea periférica (EIKEN *et al.*, 2019), sendo a medida do ITB a mais utilizada (MISRA *et al.*, 2019) e recomendada em indivíduos com DM, já que este é um grupo com risco aumentado de DAP (GERHARD-HERMAN *et al.*, 2017). Para o indivíduo com DM os valores de ITB são considerados normais $\geq 0,90$ e $\leq 1,40$, pois valores acima de 1,40 indicam artérias incompressíveis (EIKEN *et al.*, 2019; GERHARD-HERMAN *et al.*, 2017). Potier *et al.* (2015) encontraram associação entre baixos valores de ITB e mortalidade em indivíduos com e sem DM, enquanto que altos valores de ITB estão associados com mortalidade apenas em indivíduos com DM, o que justifica o cuidado com valores de ITB acima de 1,40.

Além da medida do ITB não ser precisa no indivíduo com DM, devido à calcificação dos vasos (EIKEN *et al.*, 2019; MISRA *et al.*, 2019; KOMIYAMA *et al.*, 2000), a prevalência exata de DAP nesses indivíduos tem sido difícil de determinar em razão da ausência de sintomas, percepção de dor prejudicada devido a neuropatia periférica, e triagem inadequada (YANG *et al.*, 2017). O estudo de Bimbato *et al.* (2018), por meio da avaliação do ITB, observou alta frequência de DAP assintomática em indivíduos com DM tipo 2, o que incentiva o esforço na detecção precoce da DAP nesses indivíduos.

Komiyama *et al.* (2000) afirmam que avaliação da oxigenação muscular durante exercício pela NIRS classifica a gravidade da claudicação intermitente em indivíduos com DM de forma mais precisa do que o ITB de repouso. Nesse sentido, utilizando a NIRS como método de avaliação, o estudo de Manfredini *et al.* (2015) demonstrou que durante um teste de esforço incremental o relato de claudicação de indivíduos com DAP e DM foi atrasado, ocorrendo em um menor grau de oxigenação tecidual do músculo gastrocnêmico medial do que em pacientes apenas com DAP (Figura 9), com implicações potenciais para testes, estágio funcional e distúrbios de equilíbrio.

Figura 9 - Comportamento da oxihemoglobina durante esforço progressivo em indivíduos sem DAP e DM, com DAP e DM, e com DAP sem DM.



Fonte: Adaptado de Manfredini *et al.* (2015).

Nesse estudo (MANFREDINI *et al.*, 2015) foram avaliados indivíduos com DM tipo 2 diagnosticado com DAP por meio do ITB, entretanto, se faz necessário entender mais profundamente esse comportamento no indivíduo com DM assintomático e com valores de ITB normais, uma vez que na DM tipo 2 destaca-se a deficiência no número e função das mitocôndrias musculares (NOLAN; DAMM; PRENTKI, 2011; MOGENSEN *et al.*, 2007), o que pode não ser identificável precocemente pelo ITB e interfere diretamente na microcirculação do indivíduo com DM.

Portanto, a avaliação direta da oxigenação tecidual, ou, do seu principal determinante, a perfusão tecidual, se tornam importantes no atendimento clínico do indivíduo com DM (Ma *et al.*, 2019). No entanto, até o presente momento não é reportado na literatura valores de referência para o músculo tríceps sural, principal musculatura acometida pela DAP (CONTE *et al.*, 2015).

2.3 Aplicabilidade da NIRS no DM tipo 2

Vários estudos têm avaliado a perfusão muscular em indivíduos com diferentes tipos de DM por meio da NIRS, DM gestacional (DIPLA *et al.*, 2017), DM tipo 1 (GUSTAFSSON *et al.*, 2017), sendo a maioria com DM tipo 2 (PEDERSEN; BÆKGAARD; QUISTORFF, 2017; MCCLATCHEY *et al.*, 2017; MANFREDINI *et al.*, 2015; BAUER *et al.*, 2007; MOHLER *et al.*, 2006), provavelmente por esta ser a de maior prevalência, responsável por 90 a 95% dos casos (GOLBERT *et al.*, 2018).

Considerando apenas estudos com indivíduos com DM tipo 2 em uma visão cronológica, ressalta-se o pioneirismo do estudo de Mohler *et al.* (2006) em avaliar a resposta hemodinâmica ao exercício - flexão plantar e caminhada progressiva em esteira - em indivíduos com DM tipo 2 com ITB normal. Nesse estudo foram avaliados indivíduos com DAP, DM tipo 2, DM tipo 2 e DAP, e controle, e os resultados encontrados indicaram que a resposta de fluxo sanguíneo, no músculo gastrocnêmio medial, é prejudicada antes mesmo da DAP hemodinamicamente significativa, com ITB normal, indicando que esse comportamento é um aspecto único do estado DM tipo 2.

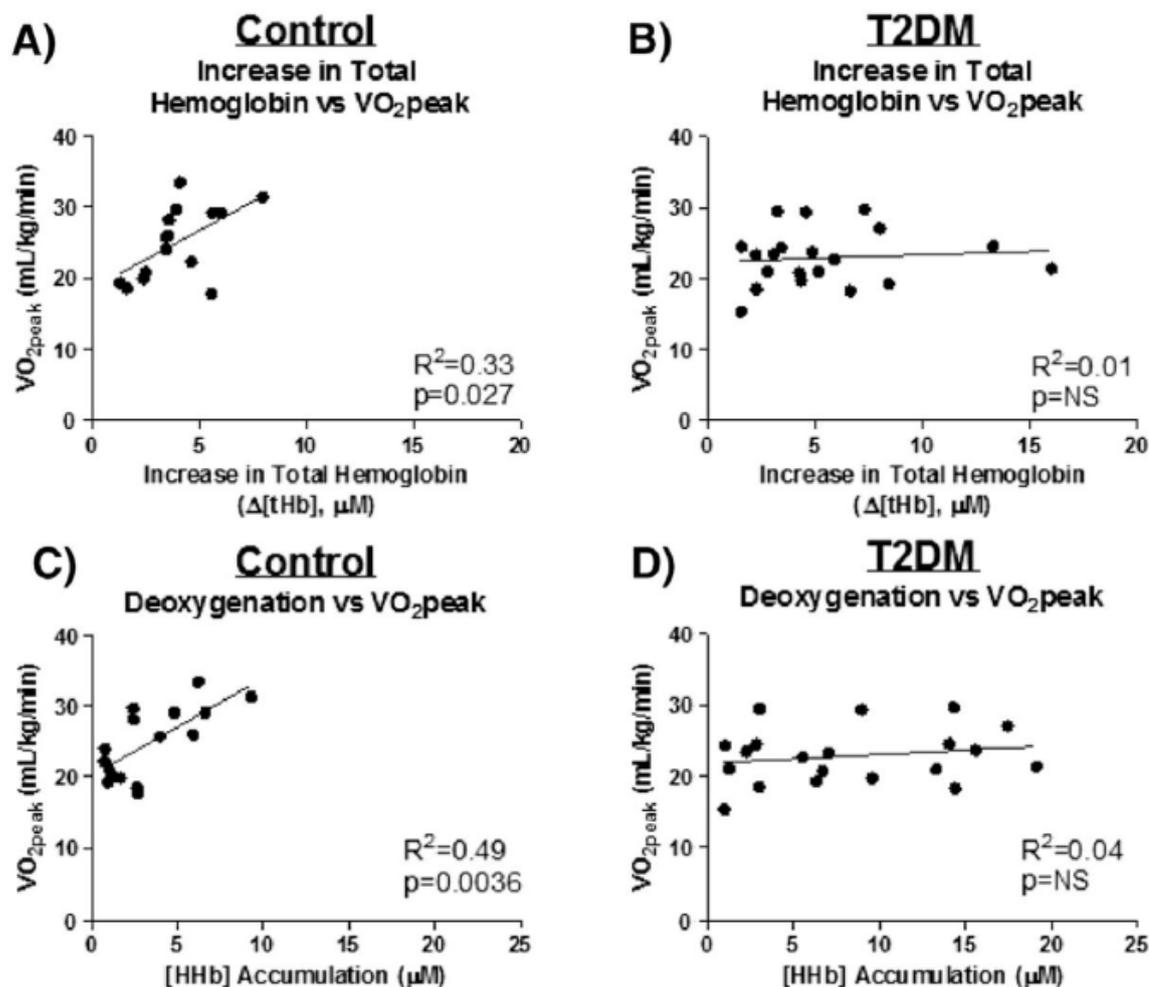
Posteriormente, Bauer *et al.* (2007) motivados pelo interesse em entender as limitações do indivíduo com DM tipo 2 durante o exercício físico se propuseram a comparar a desoxigenação muscular e o fluxo sanguíneo microvascular entre indivíduos com DM tipo 2 e saudáveis. Os resultados desse estudo, realizado em cicloergômetro com carga constante, demonstraram um desequilíbrio na oferta e consumo de oxigênio no músculo vasto lateral após o início do exercício no indivíduo com DM tipo 2, sugerindo um aumento mais lento de fluxo sanguíneo em resposta ao esforço físico.

Tendo em vista que indivíduos com DM e DAP apresentam alterações sensoriais das extremidades inferiores (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR, 2015), Manfredini *et al.* (2015) avaliaram se indivíduos com DAP, com queixas de claudicação intermitente, apresentam relato alterado de sintomas durante exercício progressivo em esteira na presença de DM tipo 2. O

resultado mais relevante desse estudo é que na presença de DM tipo 2 o relato de sintoma ocorreu com intensidade de exercício mais alta e com valor de oxigenação significativamente mais baixo no músculo gastrocnêmio medial.

Ainda com interesse em investigar a capacidade de exercício aeróbico reduzida no indivíduo com DM tipo 2, McClatchey *et al.* (2017) avaliaram a oxigenação muscular e o volume sanguíneo no músculo vasto lateral durante exercício com carga constante em cicloergômetro, em indivíduos com e sem DM tipo 2, e acrescentaram a avaliação da associação entre medida local (parâmetros da NIRS) e global (capacidade de exercício aeróbico – $VO_{2\text{pico}}$) do transporte de oxigênio. Nos resultados foi observado aumento significativo na desoxigenação na presença de DM tipo 2, apesar do fluxo sanguíneo semelhante entre os grupos. Além disso, como ilustrado na Figura 10, diferente dos saudáveis, não houve correlação entre $VO_{2\text{pico}}$ e a desoxigenação e volume sanguíneo local no grupo de indivíduos com DM tipo 2. Esse resultado sugere que existe uma distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo e que ela pode ser responsável pela não associação do transporte local e global de oxigênio no DM tipo 2.

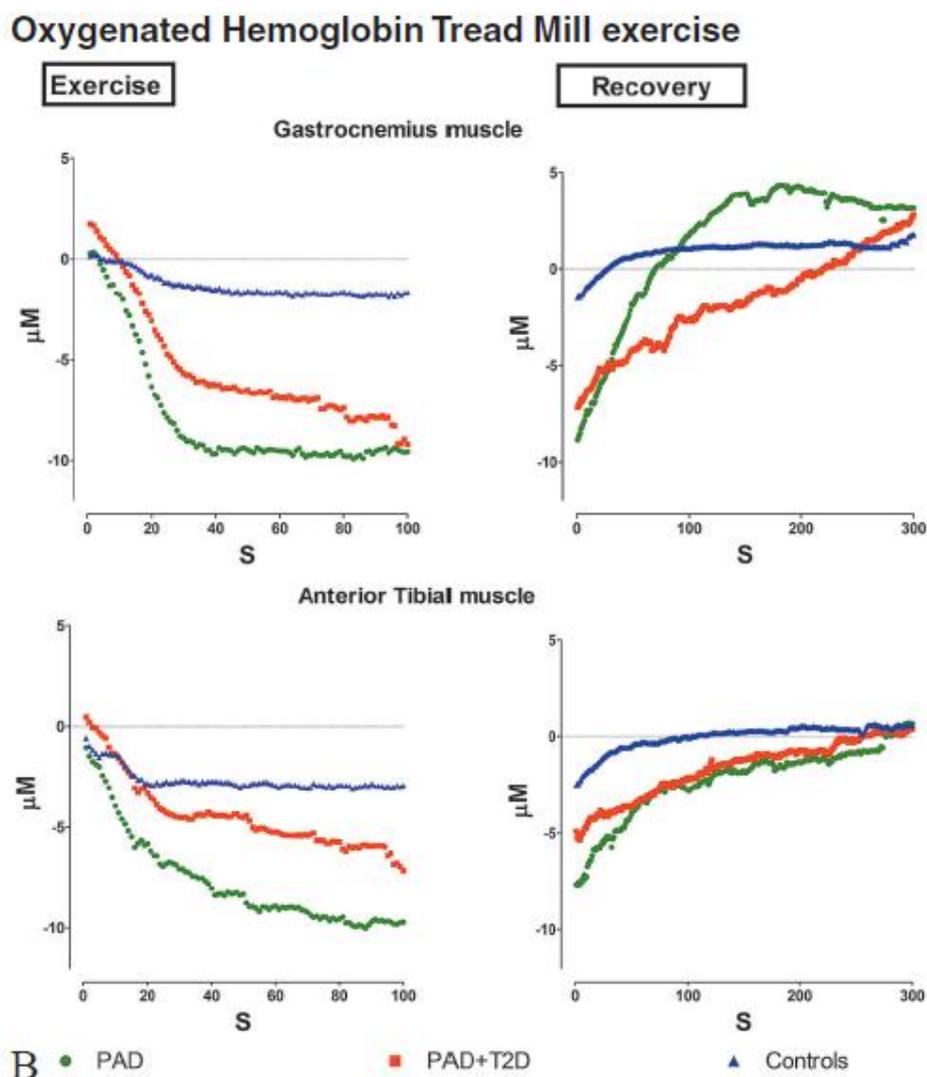
Figura 10 - Correlação entre medidas da NIRS de volume sanguíneo local e desoxigenação, e medida global de capacidade aeróbica ($VO_{2\text{pico}}$), em indivíduos saudáveis e com DM2.



Fonte: Adaptado de McClatchey *et al.* (2017).

Considerando que indivíduos com DM tipo 2 e DAP têm algum grau de disfunção mitocondrial (PEDERSEN; BÆKGAARD; QUISTORFF, 2009), Pedersen *et al.* (2017) avaliaram o efeito combinado da DAP e DM tipo 2 em relação à apenas a DAP no metabolismo dos músculos gastrocnêmio medial e tibial posterior, e na função mitocondrial. Para tanto, a amostra foi submetida à exercícios de flexão plantar e dorsal, e esteira com intensidade constante, e a função mitocondrial foi avaliada *in vitro*. Como apresentado na Figura 11, foi observado que indivíduos com DAP e DM2 desoxigenaram menos durante o exercício, e apesar disso, apresentaram uma recuperação mais longa dessa desoxigenação. Esse comportamento foi reforçado pela avaliação *in vitro* que identificou um consumo de oxigênio aproximadamente 30% menor no grupo com DAP e DM2 em comparação ao grupo somente com DAP.

Figura 11 - Comportamento da oxigenação nos músculos gastrocnêmio medial e tibial anterior durante exercício em esteira nos grupos DAP, DAP e DM tipo 2, e controle.



S: segundos; PAD: doença arterial periférica; PAD+T2D: doença arterial periférica e diabetes mellitus tipo 2.

Fonte: Adaptado de Pedersen, Bækgaard e Quistorff (2017).

Nos estudos citados é bem estabelecido que indivíduos com DM tipo 2, independente da presença de DAP, apresentam déficits de oxigenação muscular durante exercício, seja pela resposta microvascular diminuída ou pela disfunção mitocondrial. Além disso, nota-se o interesse em buscar associações desse comportamento com medidas sistêmicas, como o $\text{VO}_{2\text{pico}}$, ou mais comuns para essa condição de saúde, uma vez que a medida de oxigenação muscular avaliada pela NIRS não é uma prática comum no contexto clínico.

3 JUSTIFICATIVA

Diante da revisão de literatura apresentada, percebe-se uma recente e ampla utilização da NIRS para avaliação da condição vascular periférica em indivíduos com DM, porém faltam informações a respeito da perfusão tecidual específica da musculatura de maior interesse para esse público. Portanto, valores de referência da StO₂ do tríceps sural possibilitariam o entendimento mais aprofundado dos dados provindos da NIRS em indivíduos com condições de saúde que podem afetar potencialmente a musculatura periférica inferior, em especial a DM tipo 2 sem DAP aparente.

Além disso, considerando que no contexto clínico a NIRS não é um método amplamente utilizado para a investigação diagnóstica de alterações metabólicas e vasculares precoces em indivíduos com DM tipo 2, é importante entender se há associação entre medidas simples de rotina clínica e a perfusão tecidual periférica nesses indivíduos. Dessa forma, essas medidas poderiam antecipar informações a respeito da microcirculação tecidual, e assim direcionar a conduta clínica no tratamento de indivíduos com DM tipo 2.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Determinar valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior avaliada pela NIRS e explorar a aplicabilidade do uso da NIRS em indivíduos com DM tipo 2.

4.2 Objetivos específicos

Estabelecer valores de referência da StO_2 do músculo gastrocnêmio medial em repouso e em teste de esforço progressivo em indivíduos aparentemente saudáveis.

Avaliar fatores associados à StO_2 do músculo gastrocnêmio medial em indivíduos com DM tipo 2 em repouso e durante o esforço progressivo.

5 HIPÓTESES

Essa tese se propôs a responder as seguintes hipóteses:

- 1) Valores de StO_2 do músculo gastrocnêmio medial em indivíduos saudáveis são diferentes de acordo com o sexo e faixa etária.
- 2) Existe associação entre StO_2 do músculo gastrocnêmio medial e medidas simples de rotina clínica em indivíduos com DM tipo 2.

6 MÉTODOS E RESULTADOS

6.1 Artigo 1

Valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior pela *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS)

Título resumido: Valores de referência para perfusão tecidual: NIRS

Reference values for lower limb peripheral tissue perfusion by *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS)

Short title: Tissue perfusion reference values: NIRS

Resumo

Fundamento: Ausência de valores de referência da saturação de oxigênio tecidual (StO₂) da musculatura periférica mais acometida em doenças vasculares, por meio da *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS). **Objetivo:** Determinar valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior avaliada pela NIRS, no repouso e em esforço progressivo, em indivíduos aparentemente saudáveis. **Métodos:** Em um município mineiro, foram selecionados indivíduos de ambos os sexos, entre 30 a 79 anos de idade, aparentemente saudáveis. Os quais foram submetidos às avaliações antropométrica, do nível de atividade física, e da StO₂ durante e após manobra de oclusão arterial e *incremental shuttle walking test* (ISWT), pela NIRS. **Resultados:** Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 288 indivíduos. As variáveis obtidas pela NIRS foram apresentadas em percentis (P) 10, 25, 50, 75 e 90, para comparação geral entre sexo, e para comparação entre sexo de acordo com a faixa etária. Considerando o P50 e $p < 0,05$ destaca-se que os homens apresentam menores valores de StO₂ e um maior tempo para atingir a menor StO₂ durante o esforço em relação às mulheres; e que as taxas de desoxigenação e reoxigenação são maiores nos homens em relação às mulheres na situação repouso, assim como, a taxa de reoxigenação na situação esforço. **Conclusão:** Valores de referência para perfusão tecidual foram adequadamente

definidos, e foi verificada diferença entre sexos na distribuição da StO₂ periférica de membros inferiores, a qual se mantém nas diferentes faixas etárias com uma tendência de redução da StO₂ com o avançar da idade.

Palavras-chave: Valores de referência; Perfusão; Membro inferior; Espectroscopia de Luz Próxima ao Infravermelho.

Abstract

Background: Absence of reference values of tissue oxygen saturation (StO₂) of the most affected peripheral muscles in vascular diseases through Near-Infrared Spectroscopy (NIRS). **Objective:** To determine reference values for lower limb peripheral tissue perfusion assessed by NIRS, at rest and on progressive exertion, in apparently healthy individuals. **Methods:** In a Minas Gerais municipality, apparently healthy individuals of both sexes, between 30 and 79 years old, were selected. They were submitted to anthropometric, physical activity level, and StO₂ assessments during and after arterial occlusion maneuver and incremental shuttle walking test (ISWT) by NIRS. **Results:** After applying the inclusion and exclusion criteria, 288 individuals were selected. The variables obtained by NIRS were presented in percentiles (P) 10, 25, 50, 75 and 90, for general comparison between sex, and for comparison between sex according to age group. Considering P50 and $p < 0.05$, it is highlighted that men have lower StO₂ values and a longer time to reach the lowest StO₂ during exertion in relation to women; and that deoxygenation and reoxygenation rates are higher in men compared to women in the rest situation, as well as the reoxygenation rate in the effort situation. **Conclusion:** Tissue perfusion reference values were adequately defined, and gender differences were found in the distribution of lower limb peripheral StO₂, which remains in the different age groups with a trend for decrease StO₂ with advancing age.

Keywords: Reference values; Perfusion; Lower limb; Spectroscopy, Near-Infrared.

Introdução

A microcirculação é um sistema funcional de distribuição de fluxo sanguíneo, e consequentemente, de oxigênio e nutrientes para células e tecidos¹. Sua avaliação tem sido apontada como mais adequada para o prognóstico de doenças crônicas do que a avaliação de parâmetros macro hemodinâmicos e de marcadores globais para diferentes condições de saúde¹⁻³. Dentre essas destaca-se a avaliação precoce da doença arterial periférica (DAP) que de 2000 a 2010 aumentou sua prevalência mundial em 24,5% em razão do aumento da expectativa de vida da população⁴.

A DAP ocorre predominantemente em decorrência de fenômenos ateroscleróticos sistêmicos, mais comumente nos membros inferiores⁵, sendo o músculo tríceps sural o mais acometido⁶. Seu sintoma mais frequente é a claudicação intermitente, porém, este sintoma pode não se manifestar, e embora não seja comum no indivíduo assintomático, em último grau a doença pode evoluir para uma isquemia crítica de membro inferior⁷.

Nesse sentido, a avaliação direta da oxigenação tecidual, ou, do seu principal determinante, a perfusão tecidual, se tornam determinantes no atendimento clínico⁷, justificando assim, o surgimento de várias técnicas para avaliação da perfusão tecidual em indivíduos com DAP⁷. Dentre essas, destaca-se a *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS), um método não invasivo para monitoramento contínuo da oxigenação e da hemodinâmica tissular, cerebral e muscular⁸, que recentemente tem sido utilizada para investigar o metabolismo oxidativo muscular local em repouso e durante o exercício, tanto no desempenho atlético quanto na reabilitação⁹.

No entanto, a literatura é incipiente em relação a valores de referência da saturação de oxigênio tecidual (StO₂) por meio da NIRS^{10,11}, havendo disponível apenas informações sobre a eminência tenar¹¹, músculo deltoide, compartimento anterior da perna e lobo frontal do cérebro¹⁰. E ainda, sabe-se que diferentes locais anatômicos apresentam valores diferentes de perfusão tecidual¹⁰, o que justifica o interesse em conhecer a perfusão tecidual específica do tríceps sural, o que possibilitaria o entendimento mais aprofundado dos resultados provindos da NIRS em indivíduos

com condições de saúde que podem afetar potencialmente a musculatura periférica inferior.

Portanto, o objetivo desse estudo foi determinar valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior avaliada pela NIRS, no repouso e em esforço progressivo, em indivíduos aparentemente saudáveis.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, conforme determinado na resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sob o número de parecer 2.395.601 (CAAE: 78445417.1.0000.5149).

Amostra

A amostra foi recrutada entre agosto de 2018 e julho de 2019, em um município mineiro com população estimada em 2018 de 7.386 pessoas¹². Os interessados se apresentaram voluntariamente após se informarem por meio de cartazes de divulgação fixados nos principais pontos da cidade e por redes sociais. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos; aparentemente saudáveis; entre 30 a 79 anos de idade; não fumantes; sem diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença renal, sintomas de angina e claudicação intermitente, ou qualquer alteração musculoesquelética, que impedisse o esforço físico. Foram excluídos da amostra os indivíduos com incapacidade de compreender ou realizar qualquer teste proposto. Antes de iniciar o estudo todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O cálculo amostral foi baseado em resultados de estudo descritivo anterior¹⁰, a partir do qual foram retirados os valores de comprimento do intervalo de confiança (W) e do maior desvio padrão encontrado (S). Sendo assim, para o cálculo amostral¹³ foi definido o nível de confiança de 5% ($Z_{\alpha} = 1,96$), o $W=3$ e $S=9,5$, e o cálculo foi feito a partir da equação $N=4Z_{\alpha}^2S^2/W^2$, obtendo um $N=154$ que dividido pelas 5 faixas etárias avaliadas resultou em 31 indivíduos para cada sexo.

Medidas e instrumentos

Os voluntários foram submetidos às seguintes avaliações: a) avaliação antropométrica, sendo a estatura mensurada pelo estadiômetro da balança Welmy 104A (Welmy Balanças[®], Brasil), a massa e composição corporal foram avaliadas pela balança de bioimpedância Inbody R20 (Inbody[®], Coreia); b) nível de atividade física, avaliado pelo Perfil de Atividade Humana (PAH)¹⁴; c) StO₂ em repouso e em esforço progressivo, avaliada pela técnica NIRS¹⁵, por meio de um sistema portátil de onda contínua (Artinis[®], sistema Portamon, Holanda), o qual utiliza a emissão de luz em dois comprimentos de onda (760 e 850 nm) para aferir as concentrações de oxihemoglobina (O₂Hb), deoxihemoglobina (HHb) e calcular a StO₂.

Procedimentos com a NIRS

Os sensores NIRS foram posicionados no músculo gastrocnêmio medial da perna dominante e fixados com filme plástico e faixa elástica. A prega cutânea da região medial do tríceps sural foi mensurada para caracterização da amostra em relação a camada adiposa local. Para essa medida foi utilizado um adipômetro científico Cescorf[®] e adotado o procedimento de mensuração proposto pela *International Society for the Advancement of Kinanthropometry*¹⁶.

Para avaliação dos valores de StO₂ em repouso os indivíduos permaneceram por 10 minutos em decúbito dorsal. Após estabilização da StO₂ foi realizada a manobra de oclusão arterial, que consistiu de um manguito posicionado no terço distal da coxa do participante, o qual foi insuflado até valores superiores a 250 mmHg e assim mantido por um período de cinco a seis minutos¹⁷. A partir da manobra de oclusão arterial foram registradas as seguintes variáveis por meio da NIRS: 1) StO₂-basal – valor imediatamente antes da intervenção; 2) StO₂-menor – menor valor atingido durante a intervenção. 3) T StO₂-menor – tempo em segundos para atingir o menor valor. 4) Tx-desox - razão da diferença entre StO₂-basal e a StO₂-menor e o T StO₂-menor. 5) T Rec StO₂-basal – tempo para atingir StO₂-basal após intervenção. 6) Tx-reox - razão da diferença entre StO₂-basal e a StO₂-menor e o T Rec StO₂-basal.

Após a avaliação de repouso pela NIRS os voluntários permaneceram monitorados e 10 minutos depois realizaram o *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT), que consiste de um teste de esforço progressivo de 12 estágios¹⁸. A frequência cardíaca (FC) foi continuamente monitorada por meio de um cardiofrequencímetro da marca Polar® modelo FT1 (Polar, Finlândia) e registrada no início, ao final de cada estágio, ao final do teste e ao final do primeiro minuto de recuperação. A pressão arterial (PA) foi registrada antes, ao final do teste e após recuperação utilizando um esfigmomanômetro e estetoscópio (PA Med®, Brasil). Os critérios de interrupção do teste foram o não cumprimento do percurso (não alcançar o cone) por duas vezes consecutivas¹⁹ ou a FC atingir valor superior a 85% da máxima¹⁸ calculada pela fórmula $208 - (0,73 \times \text{idade em anos})^{20}$. Durante e após o ISWT foram registradas as seguintes variáveis por meio da NIRS: 1) StO₂-basal. 2) StO₂-menor. 3) T StO₂-menor. 4) Tx-desox. 5) T Rec StO₂-basal. 6) Tx-reox. 7) StO₂-final – valor ao final do ISWT. 8) T resist - tempo percorrido em segundos após o indivíduo atingir a StO₂-menor até o final do teste.

Análise estatística

A análise da normalidade dos dados foi realizada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados descritivos da amostra estão expressos em média e desvio padrão. A comparação das variáveis descritivas da amostra entre homens e mulheres foi realizada pelo teste t independente. A comparação dos dados da NIRS foi realizada pelo teste de Mann Whitney-U. Os resultados de perfusão tecidual periférica foram expressos em percentis 10, 25, 50, 75 e 90, para a amostra geral e estratificadas por sexo e faixa etária. A análise dos dados foi realizada no SPSS 21 (Chicago, IL, USA).

Resultados

Características da amostra e dados ambientais

A amostra foi composta por 288 indivíduos entre 30 a 79 anos de idade, sua descrição geral é apresentada na Tabela 1. As médias de temperatura e umidade relativa do ar durante as avaliações foram $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$ e $57 \pm 17\%$, respectivamente.

Dados do ISWT

Na avaliação do ISWT foram obtidos valores médios de PA inicial de $119/80 \pm 16/9$ mm/Hg e final de $154/81 \pm 24/10$ mm/Hg, valores médios de FC inicial de 78 ± 12 batimentos por minuto (bpm) e final de 141 ± 20 bpm, e uma redução média de 36 ± 16 bpm ao final do primeiro minuto de recuperação. A distância total percorrida é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição geral da amostra e comparação entre sexo.

	Geral (n=288)	Homens (n=144)	Mulheres (n=144)	p
Idade (anos)	50,32 ± 12,70	49,69 ± 12,87	50,94 ± 12,54	0,402
PAH	85,41 ± 6,74	87,78 ± 5,70	83,04 ± 6,88	0,0001
IMC (kg/m²)	27,10 ± 4,06	27,25 ± 4,05	26,96 ± 4,07	0,544
PGC total (%)	30,89 ± 8,68	25,22 ± 6,89	36,57 ± 6,24	0,0001
PGC segmentar (%)	28,53 ± 8,30	22,53 ± 5,63	34,54 ± 5,83	0,0001
PC triçiptal (mm)	16,68 ± 9,19	10,33 ± 5,70	23,03 ± 7,46	0,0001
Distância ISWT (m)	558,47 ± 147,18	620,07 ± 146,30	496,88 ± 120,12	0,0001

PAH – Perfil de Atividade Humana (escore ajustado). IMC – índice de massa corporal. PGC – percentual de gordura corporal. PC – prega cutânea. mm – milímetros. m – metros.

Dados da NIRS

As Tabelas 2, 3 e 4 apresentam as variáveis obtidas pela NIRS em percentis 10, 25, 50, 75 e 90. A Tabela 2 apresenta essas variáveis, nas situações repouso e esforço, para amostra geral e para homens e mulheres, independente da faixa etária. Observa-se que a mediana (P50) da StO₂-basal e da StO₂-menor são menores nos homens em relação às mulheres, sendo na situação repouso a StO₂-basal 6% menor e a StO₂-menor 17% menor. No esforço essa diferença reduz para 3% e 10%, respectivamente, e, além disso, é observado um valor de mediana menor da StO₂-final e um maior tempo para atingir a StO₂-menor para os homens. Diferentemente dos valores de StO₂ a mediana das Tx-desox e Tx-reox são maiores nos homens na situação repouso, assim como, a Tx-reox na situação esforço.

A Tabela 3 apresenta as variáveis obtidas pela NIRS para a situação repouso, estratificadas por sexo e faixa etária e a Tabela 4 apresenta essas variáveis para a

situação de esforço, estratificadas por sexo e faixa etária. Quando as variáveis são distribuídas por sexo e faixa etária, é possível observar menores valores de StO_2 .

Tabela 2 – Dados da perfusão tecidual para amostra total e de acordo com o sexo, expressos em percentis 10, 25, 50, 75 e 90.

		Total (n=288)					Homens (n=144)					Mulheres (n=144)				
		P10	P25	P50	P75	P90	P10	P25	P50	P75	P90	P10	P25	P50	P75	P90
Oclusão	StO₂-basal (%)	60,15	63,78	67,15	70,23	71,93	58,41	61,31	64,66*	68,08	70,79	64,33	66,68	69,11	71,28	72,78
	StO₂-menor (%)	41,07	47,42	54,40	60,54	63,48	37,95	42,23	49,14*	54,22	61,43	50,69	54,82	59,31	62,18	65,47
	T StO₂-menor (s)	290	290	300	300	300	290	290	300	300	300	290	290	300	300	300
	Tx-desox (%/s)	0,02	0,03	0,04	0,06	0,07	0,03	0,04	0,05*	0,07	0,08	0,02	0,03	0,03	0,04	0,05
	T Rec StO₂-basal (s)	20	20	30	40	50	20	20	30	40	50	20	20	30	40	58
	Tx-reox (%/s)	0,14	0,27	0,42	0,65	0,86	0,21	0,38	0,53*	0,75	0,93	0,09	0,24	0,32	0,46	0,64
ISWT	StO₂-basal (%)	62,69	66,20	69,45	72,28	74,71	61,47	64,36	68,55*	70,88	73,71	65,34	68,39	70,74	73,34	75,49
	StO₂-menor (%)	52,68	56,70	60,82	65,18	68,35	50,37	54,17	57,94*	61,92	65,54	58,23	60,65	64,16	67,01	70,31
	StO₂-final (%)	53,65	57,47	61,77	66,28	69,41	51,17	55,21	58,61*	62,78	67,13	59,06	61,39	64,98	68,04	71,23
	T StO₂-menor (s)	200	357,50	460	540	580	234	395	500*	560	610	138	300	420	490	540
	Tx-desox (%/s)	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,01	0,01	0,02	0,02	0,04
	T resist (s)	0	0	30	140	266	0	0	20	100	246	0	0	30	150	284
	T Rec StO₂-basal (s)	20	30	40	50	90	20	30	30	50	80	20	30	40	50	90
	Tx-reox (%/s)	0,06	0,11	0,21	0,31	0,46	0,08	0,15	0,25*	0,37	0,50	0,05	0,09	0,17	0,22	0,31

StO₂-basal – valor imediatamente antes da intervenção. *StO₂-menor* – menor valor atingido durante a intervenção. *T StO₂-menor* – tempo em segundos para atingir o menor valor. *Tx-desox* - razão da diferença entre *StO₂-basal* e a *StO₂-menor* e *T StO₂-menor*. *T Rec StO₂-basal* – tempo para atingir *StO₂-basal* após intervenção. *Tx-reox* - razão da diferença entre *StO₂-basal* e a *StO₂-menor* e o *T Rec StO₂-basal*. *StO₂-final* – valor ao final do ISWT. *T resist* - tempo percorrido em segundos após o indivíduo atingir a *StO₂-menor* até o final do ISWT. **p*<0,05 – diferença entre homens e mulheres.

Tabela 3 – Dados da perfusão tecidual referentes a manobra de oclusão arterial estratificados por sexo e faixa etária, expressos em percentis 10, 25, 50, 75 e 90.

		Homens						Mulheres					
		N	P10	P25	P50	P75	P90	n	P10	P25	P50	P75	P90
StO₂-basal (%)	30-39	38	60,05	64,00	67,88	69,95	71,85	34	65,50	67,15	70,08	71,31	72,93
	40-49	32	59,48	62,02	64,66	68,88	70,98	33	65,18	68,36	70,09	71,42	75,27
	50-59	33	57,83	62,42	65,87	67,77	69,74	34	63,32	66,29	68,79	71,37	72,61
	60-69	31	55,77	58,28	62,56	64,52	68,54	31	63,51	66,06	67,55	71,56	74,49
	70-79	10	58,61	59,87	63,77	65,22	-	12	59,71	64,62	67,01	69,46	72,78
StO₂-menor (%)	30-39	38	40,95	45,14	49,85	56,98	63,05	34	50,58	53,16	59,22	61,54	65,13
	40-49	32	39,51	42,66	50,43	54,34	60,50	33	48,74	54,81	60,30	61,81	65,04
	50-59	33	37,91	42,79	47,64	52,26	56,89	34	53,95	56,07	59,72	63,09	67,48
	60-69	31	35,45	37,82	44,93	54,89	59,87	31	50,04	54,38	59,58	63,12	69,69
	70-79	10	37,86	40,87	48,17	55,23	-	12	49,12	54,84	56,76	62,77	65,48
Tx-desox (%/s)	30-39	38	0,03	0,04	0,05	0,07	0,08	34	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
	40-49	32	0,03	0,04	0,05	0,07	0,08	33	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
	50-59	33	0,03	0,05	0,06	0,07	0,08	34	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05
	60-69	31	0,02	0,03	0,06	0,08	0,08	31	0,02	0,02	0,03	0,04	0,05
	70-79	10	0,02	0,03	0,05	0,07	-	12	0,02	0,02	0,03	0,04	0,04
Tx-reox (%/s)	30-39	38	0,14	0,37	0,55	0,66	0,81	34	0,15	0,27	0,36	0,46	0,71
	40-49	32	0,34	0,39	0,52	0,81	0,96	33	0,07	0,27	0,31	0,48	0,71
	50-59	33	0,22	0,38	0,52	0,74	0,85	34	0,02	0,15	0,30	0,42	0,55
	60-69	31	0,15	0,33	0,65	0,92	1,03	31	0,07	0,24	0,37	0,57	0,75
	70-79	10	0,02	0,24	0,45	0,78	-	12	0,03	0,22	0,26	0,39	0,52

Tabela 4 – Dados da perfusão tecidual referentes ao ISWT estratificados por sexo e faixa etária, e expressos em percentis 10, 25, 50, 75 e 90.

		Homens						Mulheres					
		N	P10	P25	P50	P75	P90	n	P10	P25	P50	P75	P90
StO ₂ -basal (%)	30-39	38	64,95	68,46	71,63	73,66	75,48	34	65,68	68,58	70,84	73,99	75,74
	40-49	32	62,38	64,74	68,12	70,40	71,75	33	67,29	69,37	71,35	72,80	76,33
	50-59	33	61,33	64,14	68,50	70,16	73,00	34	65,27	66,23	71,38	73,74	75,41
	60-69	31	59,22	61,38	64,19	68,42	71,20	31	64,01	67,27	69,84	71,32	74,22
	70-79	10	60,47	63,88	66,88	69,36	-	12	60,68	62,62	68,23	71,42	74,71
StO ₂ -menor (%)	30-39	38	52,41	55,97	59,48	64,55	68,93	34	59,90	60,71	64,10	66,28	71,01
	40-49	32	49,35	53,79	59,11	61,73	63,68	33	58,47	60,53	64,21	67,31	70,27
	50-59	33	50,16	53,91	57,02	62,17	65,78	34	57,55	61,58	65,90	67,89	71,03
	60-69	31	48,55	52,82	56,42	60,63	65,40	31	56,12	60,33	63,99	66,69	71,88
	70-79	10	49,21	53,56	55,89	59,95	-	12	54,01	55,75	61,95	65,68	67,97
StO ₂ -final (%)	30-39	38	53,25	57,10	60,89	65,39	69,94	34	60,48	61,39	65,09	67,06	71,36
	40-49	32	50,28	54,84	60,21	62,80	65,36	33	58,90	61,20	64,63	68,54	71,48
	50-59	33	51,36	53,91	57,91	62,91	67,67	34	60,26	62,90	66,36	68,48	71,97
	60-69	31	49,21	53,27	57,25	61,75	66,02	31	57,47	60,33	64,76	67,40	72,96
	70-79	10	50,58	55,03	58,16	61,13	-	12	56,00	56,90	62,34	66,96	69,21
Tx-desox (%/s)	30-39	38	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	34	0,00	0,01	0,01	0,02	0,02
	40-49	32	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	33	0,01	0,01	0,02	0,03	0,06
	50-59	33	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	34	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02
	60-69	31	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	31	0,01	0,01	0,02	0,05	0,09
	70-79	10	0,01	0,01	0,03	0,04	-	12	0,01	0,01	0,02	0,05	0,08
T resist (s)	30-39	38	0	5	20	90	274	34	0	0	10	90	132
	40-49	32	0	0	20	120	246	33	0	0	60	185	423
	50-59	33	0	0	15	120	285	34	0	0	40	150	209
	60-69	31	0	5	20	75	250	31	0	20	140	280	370
	70-79	10	0	0	60	185	-	12	0	7,50	45	210	285
Tx-reox (%/s)	30-39	38	0,09	0,17	0,25	0,38	0,58	34	0,05	0,11	0,19	0,26	0,33
	40-49	32	0,16	0,22	0,31	0,43	0,47	33	0,04	0,08	0,17	0,26	0,40
	50-59	33	0,06	0,13	0,24	0,29	0,51	34	0,08	0,10	0,17	0,20	0,28
	60-69	31	0,04	0,10	0,16	0,32	0,55	31	0,05	0,08	0,15	0,22	0,31
	70-79	10	0,05	0,10	0,25	0,45	-	12	0,04	0,05	0,11	0,17	0,20

Discussão

O objetivo do presente estudo foi determinar valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior avaliada pela NIRS, no repouso e em esforço progressivo, em indivíduos aparentemente saudáveis. Sendo assim, os resultados apresentados nos permitem visualizar o comportamento desses valores de acordo com o sexo e faixa etária, por meio dos percentis 10, 25, 50, 75 e 90.

Os resultados do presente estudo foram apresentados em distribuição de percentis em concordância com outros estudos que buscaram estabelecer valores de referência²¹⁻²³. Considerando que diferentes condições de saúde com repercussão vascular periférica se manifestam desde adultos jovens, se tornando mais prevalentes com o avançar da idade²⁴⁻²⁶, este estudo contemplou uma ampla faixa etária de indivíduos com características de estado de saúde estável. Vale destacar que a resposta cardiovascular adequada ao esforço progressivo do ISWT com a redução média de 36 bpm no primeiro minuto de recuperação, três vezes mais do que o mínimo apontado como preditor de mortalidade²⁷, reforça o estado saudável da amostra avaliada. Além disso, o tamanho amostral adotado atende a recomendação da literatura sobre quantos sujeitos são necessários para estabelecer valores de referência²⁸.

Os valores mais altos da StO_2 nas mulheres, nas condições repouso e esforço, podem ser justificados pelo maior valor de prega cutânea do tríceps sural em relação aos homens, pois, de acordo com Niemeijer et al.²⁹ a espessura do tecido adiposo subjacente ao posicionamento da NIRS pode superestimar o valor de StO_2 , e, nesse sentido, o presente estudo aponta valores significativamente maiores de PGC e de prega cutânea tricipital nas mulheres. Outra possível justificativa para essa diferença é a maior secção transversa muscular comum nos homens em relação às mulheres³⁰, o que requer uma maior demanda metabólica e contribui para o menor valor de StO_2 em homens.

A menor diferença entre sexos nos valores de StO_2 no ISWT provavelmente se deve à melhor função microvascular nos homens advinda do maior nível de atividade física³¹. Pois, segundo Nagasawa³², a variação da StO_2 em exercício está

diretamente relacionada à intensidade de esforço que o músculo é submetido, e a intensidade de esforço pretendida no ISWT foi a mesma para ambos os sexos.

Outro comportamento que se destaca na situação de esforço é o maior tempo para atingir a $StO_{2\text{-menor}}$ durante o ISWT para o sexo masculino, o que está de acordo com o estudo de Gardner et al.³³ que avaliou a StO_2 da panturrilha durante um teste de esforço. Porém, algumas diferenças entre o estudo de Gardner et al.³³ e o estudo atual prejudicam a comparação dos resultados, tais como, valor de $StO_{2\text{-basal}}$ em mulheres menor em relação aos homens, amostra de indivíduos com doença arterial periférica e a não mensuração do valor de prega cutânea do local de avaliação da NIRS.

Dessa forma, o maior tempo para atingir a $StO_{2\text{-menor}}$ no ISWT e os maiores valores de Tx-desox e Tx-reox para os homens, podem ser justificados pela diferença existente entre sexos quanto à capacidade funcional e composição corporal, pois, as adaptações ao exercício físico³¹ e a maior massa muscular³⁰ contribuem para o maior fluxo sanguíneo tecidual. Quanto a influência da idade, até o presente momento não há na literatura valor de diferença de StO_2 clinicamente relevante, mas pode-se especular que os valores reduzidos de StO_2 com o avanço da idade são justificados pela redução da massa muscular acompanhada pelo prejuízo do seu metabolismo, como a resistência à insulina e a disfunção mitocondrial, os quais são inerentes ao processo de envelhecimento³⁴, mas podem ser atenuadas pelo exercício físico regular^{34,35}.

Embora alguns estudos tenham se dedicado a estabelecer valores de referência de StO_2 por meio da NIRS^{10,11}, o presente estudo se destaca por ser o primeiro a estabelecer esses valores para o tríceps sural, principal musculatura acometida pela DAP⁶. Apesar de um estudo prévio³⁶ ter demonstrado valores de normalidade de índices de perfusão tecidual para essa musculatura, foi utilizado um método cintilográfico, e ainda foi adotado uma amostra de 30 indivíduos sem estratificação de sexo e com uma única divisão quanto a faixa etária, maior ou menor de 50 anos. Sendo assim, esses valores não representam efetivamente uma população de indivíduos saudáveis e não oferecem referências de perfusão tecidual compatíveis com as variáveis mensuradas pela NIRS.

Portanto, os resultados do presente estudo têm aplicabilidade clínica, uma vez que valores de referência da StO₂ do tríceps sural possibilitariam o entendimento mais aprofundado dos resultados provindos da NIRS em indivíduos com condições de saúde que podem afetar potencialmente a musculatura periférica inferior, principalmente a nível microcirculatório, e em especial na condição assintomática. E como limitação desse estudo, destaca-se que conforme o cálculo amostral o número de avaliados para a faixa etária de 70 a 79 anos foi insuficiente para ambos os sexos, o que fragiliza a interpretação dos resultados para idosos acima de 70 anos.

Conclusão

Concluimos que valores de referência para perfusão tecidual foram adequadamente definidos, e de acordo com os dados apresentados, em uma amostra aparentemente saudável de 30 a 79 anos de idade, há diferença entre sexos na distribuição da StO₂ periférica de membros inferiores, a qual se mantém nas diferentes faixas etárias com uma tendência de redução da StO₂ com o avançar da idade. Portanto, os percentis apresentados no presente estudo podem auxiliar clinicamente no diagnóstico e acompanhamento em diferentes condições de saúde, entretanto, é importante considerar o tecido adiposo local.

Agradecimentos

Agradecemos a Universidade Federal de Viçosa – *Campus Florestal*, em especial ao Curso de Educação Física pelo espaço físico e materiais disponibilizados para a realização desse estudo.

Referências

1. Tafner PFA, Chen KF, Filho RR, Corrêa TD, Chaves RCF, Neto AS. Recentes avanços na avaliação da microcirculação à beira do leito em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2):238–47.
2. Tibiriçá E, Lorenzo A, Oliveira GMM. Microcirculação e Doença Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):120–1.
3. Misra S, Shishehbor MH, Takahashi EA, Aronow HD, Brewster LP, Bunte MC, et al. Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices. *Circulation*. 2019;140:00–00.
4. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, Mcdermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329–40.
5. Conte SM, Vale PR. Peripheral Arterial Disease. *Hear Lung Circ*. 2018;27:427–32.
6. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, Mckinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg*. 2015;61(3S):2S-41S.
7. Ma K, Kleiss SF, Schuurmann RCL, Bokkers RPH, Ünlü Ç, Vries JPM. A systematic review of diagnostic techniques to determine tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease. *Expert Rev Med Devices*. 2019;16(8):697–710.
8. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, Techniques and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004;29(4):463–87.
9. Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans R Soc*. 2011;369(1955):4577–90.
10. Barker T, Spencer P, Kirkman E, Lambert A, Midwinter M. An evaluation of the normal range of StO₂ measurements at rest and following a mixed exercise protocol. *J R Army Med Corps*. 2015;161(4):327–31.

11. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma*. 2005;58(4):806–16.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama de cidades [Internet]. População de Florestal. 2019 [cited 2019 Aug 23]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/florestal/panorama>
13. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. *Designing clinical research: an epidemiologic approach*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
14. Souza AC, Magalhaes LDC, Teixeira-Salmela LF. Adaptação transcultural e análise das propriedades psicometricas da versao brasileira do Perfil de Atividade Humana. *Cad Saude Publica*. 2006;22(12):2623–36.
15. Boezeman RP, Moll FL, Ünlü Ç, de Vries JP. Systematic review of clinical applications of monitoring muscle tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in vascular disease. *Microvasc Res*. 2016;104:11–22.
16. ISAK. *International Standards for Anthropometric Assessment*. Underdale, SA: ISAK; 2001. 131 p.
17. McLay KM, Nederveen JP, Pogliaghi S, Paterson DH, Murias JM. Repeatability of vascular responsiveness measures derived from near-infrared spectroscopy. *Physiol Rep*. 2016; 4(9):e12772.
18. Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47:1019–24.
19. da Cunha-Filho IT, Pereira DAG, de Carvalho AMB, Campedeli L, Soares M, de Sousa Freitas J. The reliability of walking tests in people with claudication. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(7):574–82.
20. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-Predicted Maximal Heart Rate Revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153–6.
21. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18 – 98 y. *Int J Obes*. 2002;26:953–60.
22. Araújo CG, Castro CLB, Franca JF, Ramos PS. Teste de Exercício de 4 Segundos: Valores de Referência dos 18 aos 81 Anos de Idade. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):366–74.
23. Monteiro DP, Britto RR, Fregonezi GAF, Dias FALD, Silva MG, Pereira DAG.

- Reference values for the bilateral heel-rise test. *Brazilian J Phys Ther.* 2017;21(5):344–9.
24. Filha MMT, Junior PRBS, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde , 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18(2):83–96.
 25. Flor LS, Campos MR. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(1):16–29.
 26. Alvim RO, Dias FAL, Oliveira CM, Horimoto ARVR, Ulbrich AZ, Krieger JE, et al. Prevalência de Doença Arterial Periférica e Fatores de Risco Associados em uma População Rural Brasileira: Estudo Corações de Baependi. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31(4):405–13.
 27. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1351–7.
 28. Lott JA, Mitchell LC, Moeschberger ML, Sutherland DE. Estimation of Reference Ranges: How Many Subjects are Needed ? *Clin Chem.* 1992;38(5):648–50.
 29. Niemeijer VM, Jansen JP, Dijk T V, Spee RF, Meijer EJ, Kemps HMC, et al. The influence of adipose tissue on spatially resolved near-infrared spectroscopy derived skeletal muscle oxygenation: the extent of the problem. *Physiol Meas.* 2017;38(3):539–54.
 30. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1043:9–27.
 31. Manfredini F, Malagoni AM, Mandini S, Felisatti M, Mascoli F, Basaglia N, et al. Near-Infrared Spectroscopy Assessment Following Exercise Training in Patients With Intermittent Claudication and in Untrained Healthy Participants. *Vasc Endovascular Surg.* 2012;46(4):315–24.
 32. Nagasawa T. Resistance exercise increases postexercise oxygen consumption in nonexercising muscle. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104:1053–9.
 33. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, Sosnowska D, Casanegra AI, Ungvari Z, et al. Gender and racial differences in endothelial oxidative stress and inflammation in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J*

- Vasc Surg. 2015;61(5):1249–57.
34. Distefano G, Goodpaster BH. Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(3):a029785.
 35. Behnke BJ, Ramsey MW, Stabley JN, Dominguez JM, Davis RT, Mccullough DJ, et al. Effects of aging and exercise training on skeletal muscle blood flow and resistance artery morphology. *J Applied Physiol.* 2012;113(11):1699–708.
 36. Manevska N, Stojanoski S, Gjorceva DP, Todorovska L, Miladinova D, Zafirova B. Normal values of tissue-muscle perfusion indexes of lower limbs obtained with a scintigraphic method. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauk.* 2017;38(2):55–61.

6.2 Artigo 2

Fatores associados à perfusão tecidual de membro inferior de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2

Resumo

Objetivos/hipóteses: O reconhecimento precoce dos déficits de perfusão tecidual periférica pode reduzir ou impedir as complicações da doença arterial periférica no indivíduo com diabetes mellitus (DM). Entender se há associação entre medidas simples de rotina e a perfusão tecidual periférica, avaliada pela *near-infrared spectroscopy* (NIRS), poderia auxiliar na prática clínica e somar informações a respeito da microcirculação tecidual nesses indivíduos. Os objetivos deste estudo foram: 1) comparar parâmetros de perfusão tecidual periférica de membro inferior em repouso, e durante e após esforço progressivo entre indivíduos com DM tipo 2 (DM2) sem doença vascular aparente e indivíduos aparentemente saudáveis; 2) avaliar os fatores associados à perfusão tecidual periférica de membro inferior em indivíduos com DM2 durante o esforço progressivo.

Métodos: Participaram voluntariamente deste estudo 62 indivíduos, 31 com DM2 e 31 aparentemente saudáveis, pareados por sexo, idade (± 3 anos) e índice de massa corporal (IMC) (± 3 kg/m²). No grupo com DM2 foi avaliado o índice tornozelo braquial, relação cintura-quadril, circunferência abdominal e resultados de exames bioquímicos. E em ambos os grupos, DM2 e saudáveis, foram avaliados percentual de gordura corporal (PGC), índice de massa corporal, nível de atividade física; e ainda por meio da NIRS, foram avaliados valores de perfusão tecidual periférica durante e após a manobra de oclusão arterial e o *incremental shuttle walking test* (ISWT). Para a comparação entre grupos de variáveis paramétricas foi realizado o teste t para amostras independentes e para as variáveis não paramétricas foi realizado o teste de *Mann Whitney-U*. Para análise de associação foi realizado o coeficiente de correlação de *Spearman*.

Resultados: Na comparação dos valores de perfusão tecidual periférica entre os grupos DM2 e saudável, a StO₂-menor (menor saturação de oxigênio tecidual) durante o ISWT foi a única diferença significativa (DM2: 58,74 [56,27 - 61,74]; saudáveis: 62,15 (59,09 - 66,49); p=0,005), sendo menor no grupo DM2. Na análise de

correlação, houve correlações significativas entre a $StO_{2\text{-menor}}$ durante o ISWT e o nível de atividade física ($p < 0,001$; $r = -0,681$), o PGC total ($p = 0,001$; $r = 0,590$) e o PGC segmentar ($p < 0,001$; $r = 0,625$).

Conclusões/interpretação: O grupo com DM2 apresentou valor mais baixo de $StO_{2\text{-menor}}$ durante o esforço físico, o que indica alguma alteração precoce de perfusão tecidual de membros inferiores, a qual ainda não apresenta repercussões clínicas, mas merece atenção e uma avaliação mais aprofundada. E ainda, para auxiliar na prática clínica, medidas simples de rotina como o nível de atividade física e a composição corporal podem ajudar a entender a microcirculação tecidual em indivíduos com DM2 sem alteração vascular aparente, permitindo assim, que a conduta clínica se antecipe às complicações vasculares.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; Membro inferior; Microcirculação; Near-infrared spectroscopy; Repouso; Teste de esforço.

Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é uma doença caracterizada pela hiperglicemia crônica, decorrente da produção insuficiente de insulina pelas células β do pâncreas (DM tipo 1), da ação ineficaz desse hormônio (DM tipo 2) ou ambos [1,2]; sendo a DM tipo 2 (DM2) responsável por 90 a 95% dos casos [2].

A *International Federation Diabetes* estima que em 2045 haverá um aumento de 48% de pessoas no mundo com DM em relação a 2017 [3], isto devido à rápida urbanização, à transição epidemiológica e nutricional, ao aumento do estilo de vida sedentário e excesso de peso, ao crescimento e envelhecimento populacional, e à maior sobrevivência dos indivíduos com DM [2]. Sendo assim, em virtude da sua natureza crônica, da gravidade das complicações e dos meios necessários para controlá-las, o DM torna-se uma doença onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde [2].

Uma das principais responsáveis pela morbidade e mortalidade no indivíduo com DM é a doença arterial periférica (DAP) [1]. Por sua vez, a principal causa da DAP é a aterosclerose, que apesar de ser um processo generalizado, é mais comum no indivíduo com DM [4,5]. A DAP está presente em 50% dos indivíduos com DM, os quais apresentam uma frequência de cinco a 10 vezes maior de manifestação da DAP em relação aos não diabéticos [2].

Importante destacar que mais de 50% dos casos de DAP são assintomáticos, conseqüentemente não diagnosticados e tratados, e que embora a maioria destes não desenvolvam uma doença grave, pode indicar uma saúde vascular geral prejudicada e predizer eventos futuros letais [6]. Além disso, a DAP no indivíduo com DM apresenta uma progressão mais rápida e com piores desfechos [7].

Dessa forma, apesar da importância clínica em detectar precocemente alterações relativas à DAP no indivíduo com DM, os métodos diagnósticos utilizam amplamente medida de pressão sanguínea periférica, a qual pode não ser confiável no indivíduo com DM devido a calcificação dos vasos sanguíneos [8]. Nesse sentido, destaca-se a avaliação da saturação de oxigênio tecidual (StO_2) em pacientes diabéticos

sintomáticos e assintomáticos, pois, o reconhecimento precoce dos déficits de perfusão pode reduzir ou impedir as complicações da DAP no indivíduo com DM, tais como, úlceras e pé diabético [4]. Sendo assim, justifica-se o interesse crescente nos métodos de avaliação da perfusão tecidual em condições de repouso e esforço em indivíduos com DM [5,9], dos quais destaca-se a *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS), por ser de monitorização contínua, não invasiva e de fácil utilização [8].

Entretanto, no contexto clínico, a NIRS ainda não é utilizada regularmente para a investigação diagnóstica de alterações metabólicas e vasculares precoces em indivíduos com DM, em especial DM2 [8], provavelmente devido ao investimento financeiro necessário e à maior demanda de tempo no atendimento. Portanto, entender se há associação entre medidas simples de rotina e a perfusão tecidual periférica poderia auxiliar na prática clínica e somar informações a respeito da microcirculação tecidual nesses indivíduos. Contudo, antes de considerar as associações se faz necessário entender se há diferença no padrão de perfusão tecidual entre indivíduos saudáveis e indivíduos com DM2 sem doença vascular aparente, pois, os estudos que existem nesta perspectiva não avaliaram DM2 [10], ou não avaliaram a musculatura mais acometida pela DAP [10,11], ou ainda, não avaliaram a situação em repouso [12,13].

Diante do exposto, os objetivos deste estudo foram: 1) comparar parâmetros de perfusão tecidual periférica de membro inferior em repouso, e durante e após esforço progressivo entre indivíduos com DM2 sem doença vascular aparente e indivíduos aparentemente saudáveis; 2) avaliar os fatores associados à perfusão tecidual periférica de membro inferior em indivíduos com DM2 durante o esforço progressivo.

Material e Métodos

Este é um estudo observacional transversal, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o número de parecer 2.395.601 (CAAE: 78445417.1.0000.5149), conforme determinado na resolução número 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que está em concordância com a declaração de Helsinki.

Participantes

Participaram voluntariamente deste estudo 62 indivíduos, 31 com DM2 e 31 aparentemente saudáveis, pareados por sexo, idade (± 3 anos) e índice de massa corporal (IMC) (± 3 kg/m²). Os participantes foram recrutados entre agosto de 2018 a julho de 2019, no município de Florestal, Minas Gerais, Brasil. Para o recrutamento dos indivíduos com DM2 contou-se com a parceria da Secretaria Municipal de Saúde e indicação do médico responsável. Os indivíduos saudáveis foram recrutados a partir de divulgação em cartazes e rede social.

Para o grupo com DM2 foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com diagnóstico médico de DM2, acima de 18 anos de idade, sem alteração musculoesquelética ou comorbidade que impeça o esforço físico, e com liberação médica para participar do estudo. Foram excluídos da amostra os indivíduos que apresentaram um valor de índice tornozelo-braquial (ITB) de repouso menor que 0,90 ou maior que 1,40. Para o grupo de saudáveis foram incluídos indivíduos de ambos os sexos; aparentemente saudáveis; entre 30 a 79 anos de idade; não fumantes; sem diagnóstico de DM, hipertensão arterial sistêmica, doença renal, sintomas de angina e claudicação intermitente, ou qualquer alteração musculoesquelética que impeça o esforço físico. Foram excluídos da amostra os indivíduos com incapacidade de compreender ou realizar qualquer teste proposto.

Para o cálculo amostral foi considerado como referência estudo prévio de correlação [9], a partir do qual foi obtida uma média de coeficiente de correlação (r) de 0,50. Foi considerado para o cálculo um alfa de 5% ($Z_{\alpha}=1,960$) e um poder de 80% ($Z_{\beta}=0,842$), e aplicando a equação [14] $N=[(Z_{\alpha}+Z_{\beta})/C]^2+3$, sendo $C=0,5*\ln[(1+r)/(1-r)]$, obteve-se um tamanho amostral de 29 indivíduos por grupo.

Medidas, instrumentos e procedimentos

Grupo com DM2

Após 10 minutos de repouso em decúbito dorsal os participantes do grupo com DM2 foram submetidos à avaliação do ITB de acordo com as diretrizes existentes na literatura [15,16]. A pressão arterial sistólica (PAS) dos membros superiores (artéria braquial) e tornozelos (artérias pediosa e tibial posterior) foram mensuradas por meio de um *doppler* vascular portátil (DV-2001 MEDPEJ[®], Brasil). O valor do ITB de cada um dos membros inferiores foi calculado a partir da divisão da maior PAS nas artérias pediosa ou tibial posterior pela maior PAS da artéria braquial direita ou esquerda [15,16]. Para análise dos resultados foi adotado o menor valor de ITB.

Como parte da avaliação antropométrica as circunferências de cintura, quadril e abdômen foram mensuradas com uma fita métrica (Cescorf[®], Brasil) de acordo com a *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK) [17], e foram solicitados exames bioquímicos (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, e triglicerídeos) de rotina realizados no intervalo máximo de três meses em relação à data de avaliação.

Grupo com DM2 e grupo de saudáveis

Na avaliação antropométrica a estatura foi mensurada pelo estadiômetro da balança Welmy 104A (Welmy Balanças[®], Brasil), a massa e composição corporal foram avaliadas pela balança de bioimpedância Inbody R20 (Inbody[®], Coreia). O nível de atividade física foi avaliado pelo escore ajustado de atividade a partir do Perfil de Atividade Humana (PAH) [18].

Para a avaliação da perfusão tecidual foi utilizado um dispositivo NIRS com sistema portátil de onda contínua (Artinis[®], sistema Portamon, Holanda), o qual utiliza a emissão de luz em dois comprimentos de onda (760 e 850 nm) para aferir as concentrações de oxihemoglobina (O₂Hb), deoxihemoglobina (HHb) e calcular a StO₂. Antes de iniciar a avaliação com a NIRS foi mensurada a prega cutânea da região medial do tríceps sural, com o objetivo de mensurar a camada adiposa local. Para essa medida foi utilizado um adipômetro científico Cescorf[®] e adotado o procedimento de mensuração proposto pela ISAK [17]. Em seguida os sensores NIRS foram posicionados no músculo gastrocnêmio medial da perna dominante e fixados com filme plástico e faixa elástica.

Para a avaliação dos valores de StO_2 em repouso os indivíduos permaneceram em repouso por 10 minutos na posição decúbito dorsal, e na sequência foram submetidos à manobra de oclusão arterial, que consistiu de um manguito posicionado no terço distal da coxa do participante, o qual foi insuflado até valores superiores a 250 mmHg e assim mantido por um período de cinco a seis minutos [19]. Durante e após esse procedimento foram registrados: valor da StO_2 imediatamente antes ($StO_{2-basal}$), menor valor atingido de StO_2 ($StO_{2-menor}$), taxa de desoxigenação (Tx-desox) – razão da diferença entre $StO_{2-basal}$ e $StO_{2-menor}$ e o tempo gasto em segundos para atingir a $StO_{2-menor}$, e taxa de reoxigenação (Tx-reox) – razão da diferença entre $StO_{2-basal}$ e $StO_{2-menor}$ e o tempo gasto para atingir $StO_{2-basal}$.

Após a avaliação de repouso pela NIRS os participantes permaneceram monitorados e 10 minutos depois realizaram o *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT) [20], um teste de caminhada de esforço progressivo. Para esse teste a frequência cardíaca (FC) foi continuamente monitorada por meio de um cardiofrequencímetro da marca Polar® modelo FT1 (Polar, Finlândia) e registrada no início, ao final de cada estágio, ao final do teste e ao final do primeiro minuto de recuperação. A pressão arterial (PA) foi registrada antes, ao final do teste e após recuperação utilizando um esfigmomanômetro e estetoscópio (PA Med®, Brasil). O teste foi interrompido diante do não cumprimento do percurso (não alcançar o cone) por duas vezes consecutivas [21] ou quando a FC atingiu valor superior a 85% da máxima [20] calculada pela fórmula $208 - (0,73 \times \text{idade em anos})$ [22]. Durante e após o ISWT foram registradas as variáveis de perfusão tecidual periférica a partir da NIRS: $StO_{2-menor}$, Tx-desox, Tx-reox, e tempo de resistência (T-resist) - tempo percorrido em segundos após o indivíduo atingir a $StO_{2-menor}$ até o final do teste.

Análise estatística

A análise da normalidade dos dados foi realizada por meio de teste de *Shapiro-Wilk*. Os dados descritivos da amostra foram apresentados como média e desvio-padrão. Os resultados de perfusão tecidual periférica foram expressos em mediana e intervalo interquartil (25-75). Para a comparação entre grupos de variáveis

paramétricas foi realizado o teste t para amostras independentes e para as variáveis não paramétricas foi realizado o teste de *Mann Whitney-U*. Para análise de associação foi realizado o coeficiente de correlação de *Spearman*. Foi considerado para significância um alfa de 5%. Para análise dos dados foi utilizado o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS 21.0, Chicago, IL, USA).

Resultados

Características da amostra

Cada grupo amostral foi composto por 17 (55%) mulheres e 14 (45%) homens, e a Tabela 1 apresenta suas características gerais. na qual é possível identificar que, com exceção do nível de atividade física que foi significativamente menor no grupo com DM2 ($p=0,007$), as variáveis mensuradas nos dois grupos são similares ($p>0,05$). A Tabela 2 apresenta os dados específicos do grupo DM2.

Tabela 1 – Características gerais entre os dois grupos.

Variáveis	DM2 (n=31)	Saudáveis (n=31)	P
Idade (anos)	60,74 ± 10,18	60,23 ± 10,33	0,844
IMC (kg/m ²)	30,50 ± 5,30	29,55 ± 4,75	0,458
PCT (mm)	15,01 ± 9,36	19,07 ± 12,45	0,152
PGC total (%)	36,58 ± 9,67	35,97 ± 8,70	0,794
PGC segmentar (%)	33,61 ± 9,43	33,46 ± 8,89	0,939
PAH	76,16 ± 7,63	82,16 ± 9,11	0,007*
ISWT (m)	435,16 ± 132,39	472,58 ± 136,19	0,277

Dados são apresentados como média ± desvio padrão. * $p\leq 0,05$.

IMC, índice de massa corporal; PCT, prega cutânea tricípital; PGC, percentual de gordura corporal; PAH, escore ajustado do Perfil de Atividade Humana; ISWT, distância percorrida no teste.

Tabela 2 – Características clínicas do grupo DM2.

Variáveis	DM2 (n=31)
Tempo de diagnóstico (anos)	8,46 ± 5,72
ITB	1,11 ± 0,10
RCQ	0,94 ± 0,83
C abdominal (cm)	99,53 ± 20,08
Glicemia jejum (mg/dL)	148,45 ± 61,65
CT (mg/dL)	198,03 ± 32
HDL (mg/dL)	56,24 ± 14,37
LDL (mg/dL)	107,82 ± 36,79
Triglicérides (mg/dL)	146,07 ± 60,02
HbA1c (%)	7,14 ± 1,32
Fumante (%)	2 (6,50)
Betabloqueador (%)	8 (25,80)
Anti-hipertensivo (%)	19 (61,30)
Hipoglicemiante (%)	31 (100,00)
Insulina (%)	3 (9,70)

Dados são apresentados como média ± desvio padrão, e como frequência absoluta e relativa.

ITB, índice tornozelo-braquial; RCQ, relação cintura-quadril; C, circunferência; CT, colesterol total; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HbA1c, hemoglobina glicada.

Dados ambientais e do ISWT

A média de temperatura do ambiente no dia do teste foi significativamente diferente entre os grupos (DM2: 23,19 ± 3,47 °C; saudáveis: 25,10 ± 2,83 °C; p=0,022) enquanto que a mediana da umidade relativa do ar foi semelhante entre eles (DM2: 63 [47 - 73 %]; saudáveis: 55 [45 - 65 %]; p=0,649). Durante o ISWT a mediana da variação (Δ) da FC (DM2: 42 [33 - 65 bpm]; saudável: 54 [41 - 71 bpm]; p=0,049) e da Δ PAS (DM2: 20 [10 - 40 mmHg]; saudável: 35 [20 - 50 mmHg]; p=0,048) foram significativamente diferentes entre os grupos, enquanto que a Δ PAD (DM2: 0 [-10 - 0 mmHg]; saudável: 0 [-10 - 0 mmHg]; p=0,562) foram semelhantes entre eles.

Comparação da perfusão tecidual periférica entre os grupos

A Tabela 3 apresenta a comparação dos valores de perfusão tecidual periférica entre os grupos DM2 e saudável, da qual destaca-se que StO₂-menor durante o ISWT foi a única diferença significativa (p=0,005), sendo menor no grupo DM2.

Tabela 3 – Comparação entre grupos dos valores de perfusão tecidual periférica.

	Variáveis	DM2	Saudáveis	p
MOA	StO ₂ -basal (%)	65,01 (63,51 - 67,49)	64,77 (62,25 - 68,64)	0,540
	StO ₂ -menor (%)	55,71 (50,27 - 59,58)	54,81 (45,60 - 59,81)	0,668
	Tx-desox (%/s)	0,03 (0,02 - 0,05)	0,34 (0,25 - 0,61)	0,218
	Tx-reox (%/s)	0,36 (0,23 - 0,41)	0,42 (0,17 - 0,55)	0,606
ISWT	StO ₂ -basal (%)	66,62 (63,36 - 69,16)	68,72 (63,67 - 71,08)	0,113
	StO ₂ -menor (%)	58,74 (56,27 - 61,74)	62,15 (59,09 - 66,49)	0,005*
	Tx-desox (%/s)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,02 (0,01 - 0,03)	0,179
	Tx-reox (%/s)	0,08 (0,05 - 0,20)	0,11 (0,05 - 0,26)	0,762
	T-resist (s)	76,51 (51,06 - 96,20)	78,07 (46,24 - 125,83)	0,080

Dados são apresentados como mediana e intervalo interquartil. *p ≤ 0,05.

MOA, manobra de oclusão arterial; StO₂-basal, valor imediatamente antes; StO₂-menor, menor valor atingido; Tx-desox, razão da variação entre StO₂-basal e StO₂-menor sobre o tempo em segundos para atingir a StO₂-menor; T-resist, tempo percorrido em segundos após o indivíduo atingir a StO₂-menor até o final do teste.

Relação entre StO₂-menor durante o ISWT e medidas simples de rotina do indivíduo com DM2

Uma vez que a StO₂-menor durante o ISWT foi a única variável da perfusão periférica estatisticamente diferente entre os grupos DM2 e saudáveis, foi verificada sua associação com medidas simples de rotina para o indivíduo com DM2. A Figura 1 apresenta os gráficos de dispersão com as correlações significativas entre a StO₂-menor durante o ISWT e o escore ajustado do PAH (a: p<0,001; r= -0,681), o PGC total (b: p=0,001; r=0,590) e o PGC segmentar (c: p<0,001; r=0,625). As demais medidas simples de rotina testadas foram: tempo diagnóstico (p=0,661; r= 0,084), tabagismo (p=0,080; r= -0,324), IMC (p=0,535; r= 0,118), RCQ (p=0,215; r= -0,233), C abdominal (p=0,789; r= 0,051), glicemia jejum (p=0,517; r= 0,128), HbA1c (p=0,880; r= -0,029), CT (p=0,061; r= 0,352), HDL (p=0,623; r= 0,097) e LDL (p=0,351; r= 0,183).

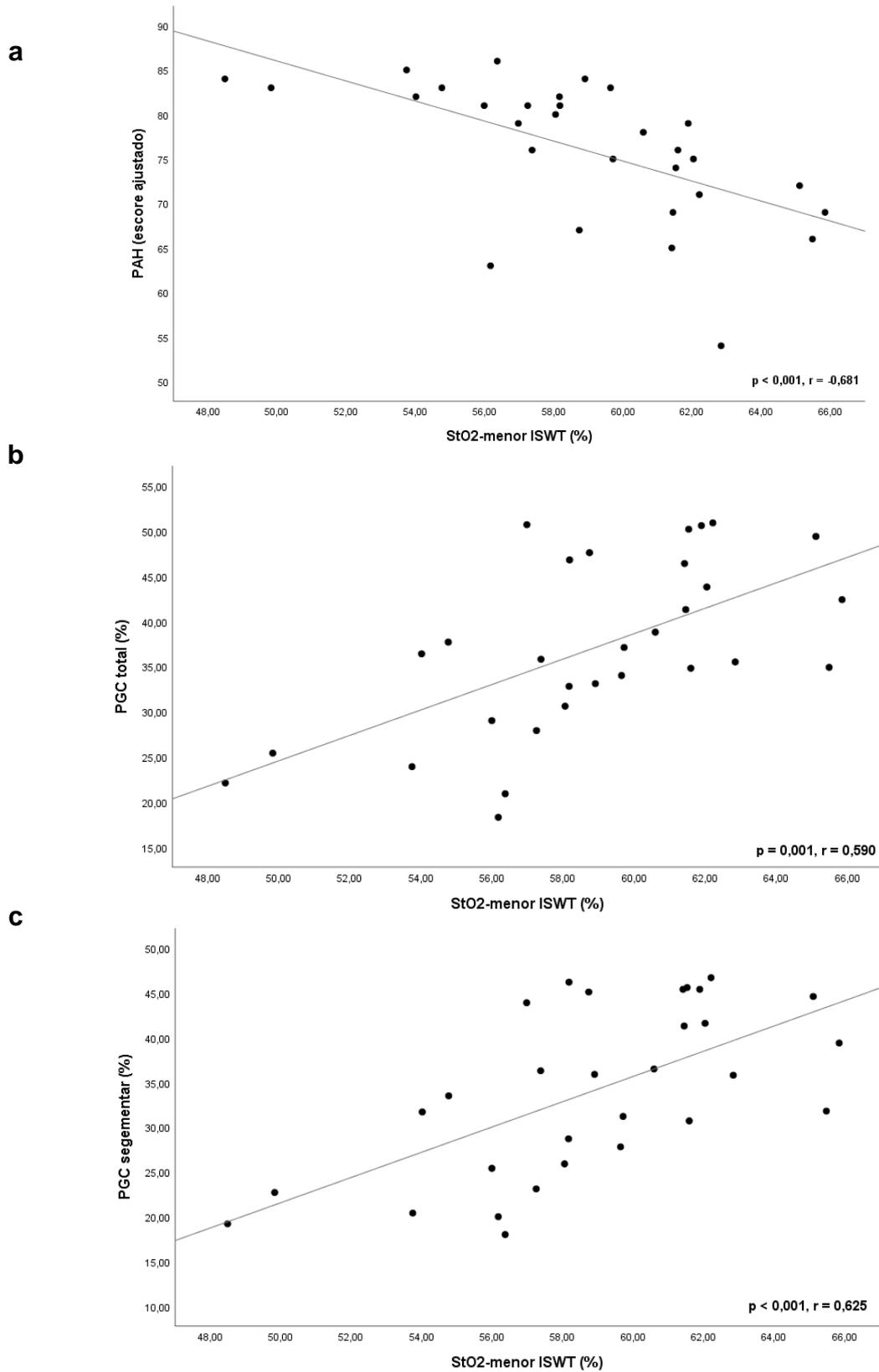


Figura 1 – Correlação entre a StO_2 -menor durante o ISWT e escore ajustado do PAH (a), PGC total (b) e PGC segmentar (c).

Discussão

O objetivo do presente estudo foi comparar parâmetros de perfusão tecidual periférica de membro inferior em repouso, durante e após esforço progressivo entre indivíduos com DM2 sem doença vascular aparente e indivíduos aparentemente saudáveis, além de avaliar os fatores associados à perfusão tecidual periférica de membro inferior em indivíduos com DM2 durante o esforço progressivo. Os principais achados desse estudo foram o valor significativamente mais baixo da $StO_{2\text{-menor}}$ durante o ISWT no grupo com DM2 em relação ao grupo saudável, e a partir desse resultado, foi encontrada associação significativa entre essa variável com os valores de escore ajustado do PAH, PGC total e PGC segmentar.

Em um estudo recente com a NIRS, Manfredini et al. [23] avaliaram indivíduos com DAP com e sem DM e identificaram relato de claudicação tardio na presença de DM, com grau de oxigenação significativamente menor no músculo gastrocnêmio medial em relação aos indivíduos apenas com DAP. Considerando esses resultados e que a hipóxia muscular pode prejudicar o desempenho de tarefas funcionais e o equilíbrio [23], o presente estudo se destaca por avaliar se indivíduos com DM assintomáticos do ponto de vista vascular, com ITB normal, apresentam pior perfusão tecidual periférica dos membros inferiores, pois, dessa forma, é possível intervir precocemente ao aparecimento das limitações funcionais e atenuar suas complicações.

Em um estudo anterior, Mohler et al. [12] avaliaram o volume sanguíneo durante o exercício por meio da NIRS, e reportaram pela primeira vez que a expansão do fluxo sanguíneo em indivíduos com DM2 sem DAP durante o exercício é menor em relação aos indivíduos apenas com DAP, indicando que um aspecto único do estado diabético é o comprometimento do volume sanguíneo durante o exercício. Esse comportamento é semelhante aos resultados observados no presente estudo, de valor mais baixo de $StO_{2\text{-menor}}$ durante o esforço progressivo no grupo com DM2. Esse achado reforça o raciocínio de que, mesmo sem DAP, o indivíduo com DM apresenta menor expansão de volume capilar devido à vasodilatação prejudicada decorrente da disfunção endotelial [24], logo, há um déficit no aporte de oxigênio na

musculatura ativa. Além disso, o grupo de saudáveis apresentou uma maior variação da PAS frente ao esforço físico, o que reflete seu melhor inotropismo cardíaco [25].

Outros estudos propuseram avaliar o comportamento da perfusão tecidual periférica durante exercício em indivíduos com DM2 por meio da NIRS [11,26], e embora corroborem que a oxigenação muscular é prejudicada no DM2 em relação aos saudáveis, esses estudos [11,26] se diferem do atual, pois, avaliam o músculo vasto lateral em cicloergômetro e não deixam claro se a amostra com DM2 apresentava comprometimento vascular. De acordo com Barker et al. [27] o valor de perfusão tecidual é diferente entre diferentes pontos anatômicos, portanto, o estudo atual se faz importante para o entendimento da perfusão tecidual do músculo mais acometido por fenômenos ateroscleróticos periféricos, o tríceps sural [28], e principalmente por esse ser avaliado em uma atividade mais funcional como a caminhada.

Manfredini et al. [29] em seu estudo avaliaram o metabolismo do gastrocnêmio medial em indivíduos com DAP em relação a saudáveis, e observaram uma resposta compensatória de aumento significativo da FC no grupo com DAP, mesmo com 21% desse grupo utilizando betabloqueadores, mantendo assim o mesmo volume sanguíneo local em relação aos saudáveis. Esse aumento do fluxo sanguíneo microvascular é esperado devido ao mecanismo de compensação em resposta ao fluxo sanguíneo prejudicado nos vasos arteriais maiores, entretanto, o indivíduo com DM não é apto para esse ajuste do débito cardíaco [30]. Isso pode ser observado no presente estudo, já que a variação da FC durante o esforço foi significativamente menor no grupo com DM2 em relação ao grupo saudável. Porém, outras possíveis explicações para esse comportamento são o uso de betabloqueadores, classe de medicamentos que reduzem a FC [31], por 25,80% do grupo com DM; e a maior temperatura ambiente observada na avaliação do grupo saudável, o que acarreta em uma alteração fisiológica de aumento da FC para a manutenção do débito cardíaco [32].

Outra diferença significativa apresentada no presente estudo foi o menor nível de atividade física no grupo com DM2 em relação aos saudáveis, o que é esperado já que há uma diminuição da atividade física entre indivíduos com DM devido a maior dificuldade em se exercitar [33], seja porque apresentam menor quantidade de fibras

musculares tipo I (disfunção mitocondrial), ou porque apresentam resposta microvascular diminuída nos membros inferiores durante o exercício [30]. Sendo assim, prejuízos periféricos, não somente limitações centrais, são importantes contribuições para baixa aptidão física em DM [9]. Entretanto, apesar da diferença estatística do nível de atividade, ambos os grupos apresentaram a mesma classificação, sendo considerados ativos (escore ajustado do PAH > 74) [18].

Dessa forma, a mesma classificação do nível de atividade, pode justificar a capacidade funcional semelhante entre os grupos, a qual foi medida diretamente pela distância percorrida no ISWT. Outra possível razão para esse resultado é o fato do grupo com DM2 selecionado para o estudo não apresentar alteração vascular pelo ITB. Caso contrário, o enrijecimento microvascular comum no DM sintomático limitaria a entrega de oxigênio aos músculos esqueléticos, induzindo fadiga precoce durante o exercício [9].

Considerando que a StO_2 é o parâmetro direto de maior importância na prática clínica [34], mas nem sempre é possível de ser avaliada, no presente estudo destacamos a correlação inversa existente entre o valor da menor StO_2 durante esforço progressivo no grupo com DM2 e o escore ajustado do PAH. Essa correlação provavelmente acontece porque um maior nível de atividade física no indivíduo com DM pode indicar adaptações advindas do exercício, tais como, neovascularização e capacidade mitocondrial aumentada [35], e também porque o nível de treinamento interfere no grau de desoxigenação da musculatura esquelética [36].

Outra medida de fácil aplicação clínica que apresentou correlação direta com a StO_{2-} menor durante o ISWT foi o PGC, total e segmentar, com uma correlação mais forte na medida segmentar. Essa correlação provavelmente ocorre porque a espessura do tecido adiposo, especialmente o subjacente ao posicionamento da NIRS, superestima os valores de StO_2 [37], o que nesse caso pode ser extrapolado para o valor de PGC, e de forma mais expressiva o PGC segmentar que corresponde apenas ao membro inferior avaliado. Nesse sentido, estudos apontam que a gordura corporal está diretamente associada com a menor oferta de oxigênio muscular [38,39], pois, o tecido adiposo apresenta menor taxa metabólica e menor fluxo

sanguíneo, conseqüentemente, as mudanças no sinal da NIRS são menores [36]. Além disso, segundo estudo recente [40], a resistência à insulina, uma comum consequência desse acúmulo de gordura e causa do DM2, está associada à diminuição da resposta microvascular durante oclusão da artéria braquial, indicando alteração da função microvascular antes mesmo do desenvolvimento da hiperglicemia. Portanto, uma limitação do presente estudo foi não solicitar como parte dos exames bioquímicos do grupo com DM2 a avaliação da resistência à insulina, a qual poderia ser um potencial fator associado à perfusão tecidual periférica de membros inferiores nesses indivíduos durante o esforço progressivo.

Em conclusão, apesar de indivíduos com DM2 apresentarem características gerais semelhantes aos indivíduos saudáveis e mesma classificação de nível de atividade física, o grupo com DM2 apresentou valor mais baixo de $StO_{2\text{-menor}}$ durante o esforço físico, o que indica alguma alteração precoce relativa à doença, seja na função mitocondrial ou na resposta microvascular dos membros inferiores, as quais ainda não apresentam repercussões clínicas, mas merecem atenção e uma avaliação mais aprofundada. E ainda, para auxiliar na prática clínica, medidas simples de rotina como o nível de atividade física e a composição corporal podem ajudar a entender a microcirculação tecidual em indivíduos com DM2 sem alteração vascular aparente, permitindo assim, que a conduta clínica se antecipe às complicações vasculares.

Referências

1. American Diabetes Association (2018) Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *J Clin Appl Res Educ* 41(1):S1–159.
2. Golbert A, Rocha AM, Vasques ACJ, Ribeiro ALCP, Vianna AGD, Bauer AC et al (2018) Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Clannad, São Paulo.
3. International Diabetes Federation (2017) IDF Atlas. Eighth edition 2017. Brussels, Belgium.
4. Siah MC, Abramowitz S (2019) Perfusion Assessment and Treatment in the Diabetic Patient. *Clin Podiatr Med Surg* 36(3):361–70.
<https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.03.001>
5. Manevska N, Stojanoski S, Gjorceva DP, Todorovska L, Vavlukis M, Majstorov V (2018) Tissue-muscle perfusion assessed by one day 99m Tc-MIBI rest-dipyridamol scintigraphy in non-diabetic and diabetic patients. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol* 37(3):141–5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.remnie.2017.11.018>
6. Conte SM, Vale PR (2018) Peripheral Arterial Disease. *Hear Lung Circ* 27:427–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.014>
7. Yang S, Zhu L, Han R, Sun L, Li J, Dou J (2017) Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes* 9:133–40.
<https://doi.org/10.1111/1753-0407.12474>
8. Eiken FL, Pedersen BL, Bækgaard N, Eiberg JP (2019) Diagnostic methods for measurement of peripheral blood flow during exercise in patients disease: a systematic review. *Int Angiol* 38(1):62–9. DOI: 10.23736/S0392-9590.18.04051-8
9. Dipla K, Triantafyllou A, Grigoriadou I, Kintiraki E, Triantafyllou GA, Poullos P et al (2017) Impairments in microvascular function and skeletal muscle oxygenation in women with gestational diabetes mellitus: links to cardiovascular disease risk factors. *Diabetologia* 60(1):192–201.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4129-7>
10. Gustafsson P, Crenshaw AG, Edmundsson D, Toolanen G, Crnalic S (2017)

- Muscle oxygenation in Type 1 diabetic and non-diabetic patients with and without chronic compartment syndrome. *PLoS One* 23(10):e0186790.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186790>
11. McClatchey PM, Bauer TA, Regensteiner JG, Schauer IE, Huebschmann AG, Reusch JEB (2017) Dissociation of local and global skeletal muscle oxygen transport metrics in type 2 diabetes. *J diabetes its Complicat* 31(8):1311–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.05.004>
 12. Mohler ER, Lech G, Supple GE, Wang H, Chance B (2006) Impaired exercise-induced blood volume in Type 2 Diabetes with or without Peripheral Arterial Disease measured by continuous-wave Near-Infrared Spectroscopy. *Diabetes Care* 29(8):1856–9. <https://doi.org/10.2337/dc06-0182>
 13. Pedersen BL, BÆKgaard N, Quistorff B (2017) Mitochondrial dysfunction in calf muscles of patients with combined peripheral arterial disease and diabetes type 2. *Int Angiol* 36(5):482–95. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03824-X
 14. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB (2013) *Designing clinical research: an epidemiologic approach*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
 15. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C et al (2012) Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. A Scientific Statement From the American Heart Association Rationale for Standardization of the ABI. *Circulation* 126:2890–909.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbcf>
 16. Gerhard-Herman M, Gornik H, Barrett C, Barshes N, Corriere M, Drachman D et al (2017) 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135:e726–79.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000470>
 17. International Society for Advancement of Kinanthropometry (2011) *International Standards for Anthropometric Assessment*. Potchefstroom, South Africa.
 18. Souza AC, Magalhaes LDC, Teixeira-Salmela LF (2006) Adaptação transcultural e análise das propriedades psicometricas da versao brasileira do Perfil de Atividade Humana. *Cad Saude Publica* 22(12):2623–36.

- <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2006001200012>
19. McLay KM, Nederveen JP, Pogliaghi S, Paterson DH, Murias JM (2016) Repeatability of vascular responsiveness measures derived from near-infrared spectroscopy. *Physiol Rep* 4(9):e12772. DOI: 10.14814/phy2.12772
 20. Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE (1992) Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 47:1019–24. DOI: 10.1136/thx.47.12.1019
 21. da Cunha-Filho IT, Pereira DAG, de Carvalho AMB, Campedeli L, Soares M, de Sousa Freitas J (2007) The reliability of walking tests in people with claudication. *Am J Phys Med Rehabil* 86(7):574–82. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31806de721
 22. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR (2001) Age-Predicted Maximal Heart Rate Revisited. *J Am Coll Cardiol* 37(1):153–6. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01054-8)Get
 23. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, Zambon C, Basaglia N, Mascoli F et al (2015) Reliability of the Vascular Claudication Reporting in Diabetic Patients With Peripheral Arterial Disease: A Study With Near-Infrared Spectroscopy. *Angiology* 66(4):365–74. <https://doi.org/10.1177/0003319714534762>
 24. Kravari M, Angelopoulos E, Vasileiadis I, Gerovasili V, Nanas S (2010) Monitoring tissue oxygenation during exercise with near infrared spectroscopy in diseased populations – A brief review. *Int J Ind Ergon* 40(2):223–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ergon.2009.02.002>
 25. Passaro LC (1997) Resposta cardiovascular na prova de esforço: pressão arterial sistólica. *Rev Bras Med Esport* 3(1):6-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86921997000100003>
 26. Bauer TA, Reusch JEB, Levi M, Regensteiner JG (2007) Skeletal Muscle Deoxygenation After the Slowed Microvascular Blood Flow Kinetics. *Diabetes Care* 30(11):2880–5. <https://doi.org/10.2337/dc07-0843>
 27. Barker T, Spencer P, Kirkman E, Lambert A, Midwinter M (2015) An evaluation of the normal range of StO₂ measurements at rest and following a mixed exercise protocol. *J R Army Med Corps* 161(4):327–31. <http://dx.doi.org/10.1136/jramc-2014-000312>
 28. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, Mckinsey JF, Mills JL et al (2015) Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic

- occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *J Vasc Surg* 61(3S):2S-41S.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009>
29. Manfredini F, Malagoni AM, Felisatti M, Mandini S, Mascoli F, Manfredini R et al (2009) A Dynamic Objective Evaluation of Peripheral Arterial Disease by Near-Infrared Spectroscopy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38(4):441–8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.06.011>
 30. Pedersen BL, Bækgaard N, Quistorff B (2009) Muscle Mitochondrial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Arterial Disease: Implications in Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38(3):356–64.
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.04.014>
 31. Kociánová E, Václavík J, Tomková J, Ondra P, Jarkovský C, Benesová K et al (2017) Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. *Blood Press* 26(5):311-8.
<https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1346458>
 32. Marins JCB (1996) Exercício físico e calor - implicações fisiológicas e procedimentos de hidratação. *Rev Bras Atividade Física e Saúde* 1(3):26–38.
<https://doi.org/10.12820/rbafs.v.1n3p26-38>
 33. Nor SMN, Suzana S, Hanis MY, Lim CJ, Teh SC, Mohd FMZ et al (2010) Assessment of Physical Activity Level among Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus at Cheras Health Clinic, Kuala Lumpur. *Malays J Nutr* 16(1):101–12.
 34. Lima A, Bakker J (2011) Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. *Rev Bras Ter Intensiva* 23(3):341–51.
<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n3/v23n3a13.pdf>
 35. Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD (2016) Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *Artery Res* 16:25–33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.artres.2016.09.001>
 36. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzalez-Alonzo J, Bulow J, Kjær M (2001) Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 11(4):213–22.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2001.110404.x>
 37. Niemeijer VM, Jansen JP, Dijk T V, Spee RF, Meijer EJ, Kemps HMC et al (2017) The influence of adipose tissue on spatially resolved near-infrared

- spectroscopy derived skeletal muscle oxygenation: the extent of the problem. *Physiol Meas* 38(3):539–54. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa5dd5>
38. Arrowsmith FE, Ward J, Rooney K, Kriketos AD, Baur LA, Thompson CH (2002) Body fatness, insulin sensitivity and muscle oxygen supply in adolescents. *Clin Sci* 103(4):391–6. DOI: 10.1042/cs1030391
39. Cooper CE, Penfold SM, Elwell CE, Angus C (2010) Comparison of local adipose tissue content and SRS-derived NIRS muscle oxygenation measurements in 90 individuals. *Adv Exp Med Biol* 662:177–81. DOI: 10.1007/978-1-4419-1241-1_25
40. Townsend DK, Deysher DM, Wu EE, Barstow TJ (2019) Reduced insulin sensitivity in young , normoglycaemic subjects alters microvascular tissue oxygenation during postocclusive reactive hyperaemia. *Exp Physiol* 104:967–74. <https://doi.org/10.1113/EP087216>

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese foi realizada sob a orientação da professora doutora Danielle A. Gomes Pereira, desenvolvida na linha de pesquisa de desempenho cardiorrespiratório, na área de concentração de desenvolvimento funcional humano do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da UFMG. A proposta foi preencher uma lacuna na literatura quanto a valores de referência de perfusão tecidual do músculo tríceps sural, avaliado pela NIRS. E ainda, agregar informações referentes ao diagnóstico precoce de complicações isquêmicas de membro inferior em indivíduos com DM tipo 2, de forma que em uma avaliação clínica com medidas simples de rotina, possam ser identificados indícios de uma microcirculação prejudicada.

A partir dos resultados obtidos nessa tese foi estabelecido valores de referência para perfusão tecidual do músculo tríceps sural. Além disso, como foi verificado alteração da $StO_{2\text{-menor}}$ durante o esforço físico em indivíduos com DM tipo 2 em relação à indivíduos saudáveis, foi possível estabelecer associações dessa variável com o nível de atividade física e a composição corporal. Portanto, a presente tese contribuiu para o entendimento mais aprofundado dos resultados provindos da NIRS em indivíduos com condições de saúde que podem afetar potencialmente a musculatura periférica inferior, e ofereceu subsídios para que a conduta clínica se antecipe às complicações vasculares em indivíduos com DM tipo 2 sem alteração vascular aparente.

Para esta tese foi planejado a realização de três etapas na cidade de Florestal – MG, porém, não foi possível realizar a terceira etapa. A mesma previa avaliar os resultados de intervenção com exercício de caminhada em grupo em indivíduos com DM tipo 2 nos parâmetros avaliados pela NIRS. Não foi possível completar essa etapa porque a empresa na qual trabalho definiu minha transferência de cidade, o que poderia ocorrer antes ou durante a realização da intervenção.

Importante ressaltar que apesar de ser egressa de outra Universidade me senti muito acolhida na UFMG, em especial pelo Programa de Pós-Graduação de Ciências da Reabilitação, e vivenciar outra cultura acadêmica agregou na minha formação. O principal desafio durante esse período de doutorado foi conciliar as

aulas e os compromissos acadêmicos com o trabalho, tendo em vista que trabalho e resido em Florestal – MG. Quando finalizei os créditos exigidos e já não precisava me deslocar com frequência para a UFMG, o desafio passou a ser conciliar a coleta de dados com o trabalho. Além disso, uma dificuldade foi conseguir manter uma equipe de trabalho consistente ao longo de um ano de coletas. Mas, ao mesmo tempo que existiram os desafios surgiram as motivações e soluções, que às vezes eram internas movidas por um desejo de concluir um sonho, e muitas vezes externas por meio de pessoas que cruzaram meu caminho e o tornaram menos árduo.

Cursar o doutorado concomitante ao meu trabalho reforçou em mim o quanto a pesquisa e a prática são dependentes uma da outra, e como cada uma tem sua beleza. Além de todo aprendizado científico ao longo deste período, que contribuiu para o meu desenvolvimento profissional, destaco a oportunidade de conviver e aprender com diferentes realidades e pessoas - meio acadêmico, orientadora, equipe de trabalho e voluntários -, o que contribuiu para o meu desenvolvimento pessoal. Ao final deste ciclo me sinto mais preparada e motivada para os próximos desafios!

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. **The Journal of Clinical and Applied Research and Education**, v. 41, n. 1, p. S1–S159, 2018.
- BARKER, T. *et al.* An evaluation of the normal range of StO₂ measurements at rest and following a mixed exercise protocol. **J R Army Med Corps**, v. 161, n. 4, p. 327–331, 2015.
- BAUER, T. A. *et al.* Skeletal Muscle Deoxygenation After the Slowed Microvascular Blood Flow Kinetics. **Diabetes Care**, v. 30, n. 11, p. 2880–2885, 2007.
- BIMBATO, L. D. M. *et al.* Doença arterial obstrutiva assintomática e Índice Tornozelo-Braquial em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 16, n. 1, p. 18-20, 2018.
- BOEZEMAN, R. P. E. *et al.* Systematic review of clinical applications of monitoring muscle tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in vascular disease. **Microvasuclar Research**, v. 104, p. 11-22, 2016.
- BOUSHEL, R. *et al.* Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. **Scand J Med Sci Sports**, v. 11, p. 213-222, 2001.
- CONTE, M. S. *et al.* Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. **Journal of Vascular Surgery**, v. 61, n. 3S, p. 2S–41S, 2015.
- CROOKES, B. A. *et al.* Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? **J Trauma**, v. 58, n. 4, p. 806–816, 2005.
- DE BLASI, R. A. *et al.* Comparison of two methods of measuring forearm oxygen consumption (VO₂) by Near Infrared Spectroscop. **Journal of Biomedical Optics**, v. 2, n. 2, p. 171–175, 1997.
- DIPLA, K. *et al.* Impairments in microvascular function and skeletal muscle oxygenation in women with gestational diabetes mellitus: links to cardiovascular disease risk factors. **Diabetologia**, v. 60, n. 1, p. 192–201, 2017.
- DISPOSITIVO NIRS. Disponível em: <www.artinis.com/portamon>Acesso em: 01 de novembro de 2016.
- EIKEN, F. L. *et al.* Diagnostic methods for measurement of peripheral blood flow during exercise in patients disease: a systematic review. **Int Angiol**, v. 38, n. 1, p. 62–69, 2019.

FELDMANN, A.; SCHMITZ, R.; ERTACHER, D. Near-infrared spectroscopy-derived muscle oxygen saturation on a 0% to 100% scale: reliability and validity of the Moxy Monitor. **J Biomed Opt**, v. 24, n. 11, p. 1-11, 2019.

FERRARI, M.; MOTTOLA, L.; QUARESIMA, V. Principles, Techniques and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 29, n. 4, p. 463–487, 2004.

FERRARI, M.; MUTHALIB, M.; QUARESIMA, V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v. 369, p. 4577–4590, 2011.

GERHARD-HERMAN, M. *et al.* 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 135, p. e726–e779, 2017.

GOLBERT, A. *et al.* **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2018.

GRASSI, B; QUARESIMA, V. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function in vivo in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. **Journal of Biomedical Optics**, v. 21, n.9, p. 091313, 2016.

GUSTAFSSON, P. *et al.* Muscle oxygenation in Type 1 diabetic and non-diabetic patients with and without chronic compartment syndrome. **PLoS One**, v. 23, n. 10, p. e0186790, 2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas - 8th edition**. Belgium: International Diabetes Federation; 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.

JONES, S. *et al.* Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. **Artery Research**, v. 16, p. 25-33, 2016.

KOMIYAMA, T. *et al.* Near-infrared spectroscopy grades the severity of intermittent claudication in diabetics more accurately than ankle pressure measurement. **Br J Surg**, v. 87, p. 459-466, 2000.

KRAVARI, M. *et al.* Monitoring tissue oxygenation during exercise with near infrared spectroscopy in diseased populations – A brief review. **International Journal of Industrial Ergonomics**, v. 40, p. 223–227, 2010.

LIMA, A.; BAKKER, J. Espectroscopia no infravermelho próximo para a monitorização da perfusão tecidual. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 23, n. 3, p. 341–351, 2011.

MA, K. F. *et al.* A systematic review of diagnostic techniques to determine tissue perfusion in patients with peripheral arterial disease. **Expert Review of Medical Devices**, v. 16, n. 8, p. 697-710, 2019.

MANEVSKA, N. *et al.* Tissue-muscle perfusion assessed by one day 99m Tc-MIBI rest-dipyridamol scintigraphy in non-diabetic and diabetic patients. **Rev Española Med Nucl e Imagen Mol**, v. 37, n. 3, p. 141–145, 2018.

MANFREDINI, F. *et al.* Reliability of the Vascular Claudication Reporting in Diabetic Patients With Peripheral Arterial Disease: A Study With Near-Infrared Spectroscopy. **Angiology**, v. 66, n. 4, p. 365–374, 2015.

MCCLATCHEY, P. M. *et al.* Dissociation of local and global skeletal muscle oxygen transport metrics in type 2 diabetes. **J diabetes its Complicat**, v. 31, n. 8, p. 1311–1317, 2017.

MCLAY, K. M. *et al.* Repeatability of vascular responsiveness measures derived from near-infrared spectroscopy. **Physiol Rep**, v. 4, n. 9, p. e12772, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR), SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS E PROMOÇÃO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2016**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília (DF): Secretaria de Saúde, 2017.

MISRA, S. *et al.* Perfusion Assessment in Critical Limb Ischemia: Principles for Understanding and the Development of Evidence and Evaluation of Devices. **Circulation**, v. 140, p. 00-00, 2019.

MOGENSEN, M. *et al.* Mitochondrial Respiration Is Decreased in Skeletal Muscle of Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 56, p. 1592–1599, 2007.

MOHLER, E. R. *et al.* Impaired exercise-induced blood volume in Type 2 Diabetes with or without Peripheral Arterial Disease measured by continuous-wave Near-Infrared Spectroscopy. **Diabetes Care**, v. 29, n. 8, p. 1856–1859, 2006.

MONTEIRO, D. P.; CARVALHO, M. L. V.; PEREIRA, D. A. G. **Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)**: manual operacional e aplicações em pesquisa, 2017.

NIEMEIJER, V. M. *et al.* The influence of adipose tissue on spatially resolved near-infrared spectroscopy derived skeletal muscle oxygenation: the extent of the problem. **Physiol Meas**, v. 38, n. 3, p. 539–554, 2017.

NOLAN, C. J.; DAMM, P.; PRENTKI, M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. **Lancet**, v. 378, p. 169-181, 2011.

PEDERSEN, B. L.; BÆKGAARD, N.; QUISTORFF, B. Mitochondrial dysfunction in calf muscles of patients with combined peripheral arterial disease and diabetes type 2. **Int Angiol**, v. 36, n. 5, p. 482–495, 2017.

PEDERSEN, B. L.; BÆKGAARD, N.; QUISTORFF, B. Muscle Mitochondrial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Peripheral Arterial Disease: Implications in Vascular Surgery. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 38, n. 3, p. 356–364, 2009.

PETTILÄ V. *et al.* Targeted tissue perfusion versus macrocirculation-guided standard care in patients with septic shock (TARTARE-2S): study protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial. **Trials**, v.17, p. 384, 2016.

POTIER, L. *et al.* Interaction between diabetes and a high ankle–brachial index on mortality risk. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, n. 5, p. 615-621, 2015.

SIAH, M. C.; ABRAMOWITZ, S. Perfusion Assessment and Treatment in the Diabetic Patient. **Clin Podiatr Med Surg**, v. 36, p. 361–370, 2019.

SLOVINSKI, A. P.; HAJJAR, L. A.; INCE. C. Microcirculation in Cardiovascular Diseases. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 00, p. 1-11, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR. **Doença Arterial Periférica Obstrutiva de Membros Inferiores Diagnóstico e Tratamento**, 2015.

TAFNER, P. F. A. *et al.* Recentes avanços na avaliação da microcirculação à beira do leito em pacientes graves. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 29, n. 2, p. 238-247, 2017.

THIRUVOIPATI, T.; KIELHORN, C. E.; ARMSTRONG, E. J. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. **World J Diabetes**, v. 6, n. 7, p. 961-969, 2015.

TIBIRIÇÁ, E.; LORENZO, A.; OLIVEIRA, G. M. M. Microcirculação e Doença Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 2, p. 120-121, 2018.

TOSCANO, C. M. *et al.* Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 89, p. 1-13, 2018.

VAN BEEKVELT, M. C. P. *et al.* Performance of near-infrared spectroscopy in measuring local O₂ consumption and blood flow in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 90, p. 511–519, 2001.

VYSKOCIL, E. *et al.* Identification of International Classification of Functioning, Disability and Health Categories for Patients with Peripheral Arterial Disease. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 93, n. 3, p. 1–9, 2014.

WANG, T. J. Concept analysis of functional status. **International Journal of Nursing Studies**, v. 41, n. 4, p. 457–462, 2004.

YANG, S. *et al.* Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. **Journal of Diabetes**, v. 9, p. 133-140, 2017.

ANEXOS

Anexo A

Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Manuscript ID/ID do Manuscrito ABC-2019-0681

De: ABC Cardiol Admin (onbehalf@manuscriptcentral.com)

Para: danielleufmg@gmail.com

Cc: valeriaefiufv@yahoo.com.br; tulio.ericles777.te@gmail.com; jujufernandes24@gmail.com;
guipussi@hotmail.com; danielleufmg@gmail.com

Data: domingo, 29 de setembro de 2019 23:02 BRT

Dear Dr(a). Pereira:

Your manuscript entitled "Valores de referência para perfusão tecidual periférica de membro inferior pela <i>Near-Infrared Spectroscopy</i> (NIRS)" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Your manuscript ID is ABC-2019-0681.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Sincerely,
Editorial Office
Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Anexo B



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Projeto: CAAE 78445417.1.0000.5149

**Interessado(a): Profa. Danielle Aparecida Gomes Pereira
Depto. Fisioterapia
EEFFTO- UFMG**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de novembro de 2017, o projeto de pesquisa intitulado “Valores de referência para níveis de perfusão tecidual e uso da near-infrared spectroscopy (NIRS) em indivíduos com diabetes” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Profa. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo C

PERFIL DE ATIVIDADE HUMANA

Este folheto contém itens que descrevem atividades comuns que as pessoas realizam em suas vidas diárias. Para cada questão, responda “**ainda faço a atividade**” se você consegue realizar tal atividade sozinho quando precisa ou quando tem oportunidade. Indique “**parei de fazer**” a atividade se você conseguia realizá-la no passado, mas, provavelmente, não consegue realizá-la hoje, mesmo se tivesse oportunidade. Finalmente, responda “**nunca fiz**” se você, por qualquer motivo, nunca realizou tal atividade.

Instruções PAH

- 1) **Principal dúvida:** Decidir se ainda fazem ou se deixaram de fazer uma dada atividade. **Instrução:** A melhor forma de decidir é perguntar a você mesmo se poderia fazer essa atividade hoje, caso houvesse oportunidade.

- 2) O indivíduo deve responder se é capaz de cumprir o item, se for necessário, e não simplesmente se costuma realizar ou não tal atividade no seu dia-a-dia. Não confundir ter capacidade com ter oportunidade, costume ou prazer em realizá-las.

- 3) ITEM 5 – Quaisquer atividades que possam ser realizadas em uma mesa, desde cortar legumes a atividades de marcenaria, estão envolvidas neste item.

- 4) ITEM 12 – Reforçar que é jogo com caráter de lazer e não se refere a jogos de azar.

- 5) ITEM 67 – Exercícios calistênicos: Repetitivos, sequenciais, formativos e militarizantes, que objetivam ganho de força, velocidade, ritmo e agilidade

(polichinelo, flexão de braço, abdominal). Dança aeróbia: Exercício submáximo, rítmico, repetitivo, em grandes grupos musculares: forró, pagode, salsa, axé.

ATIVIDADES	Ainda faço	Parei de fazer	Nunca fiz
1. Levantar e sentar em cadeiras ou cama (sem ajuda)			
2. Ouvir rádio			
3. Ler livros, revistas ou jornais			
4. Escrever cartas ou bilhetes			
5. Trabalhar numa mesa ou escrivaninha			
6. Ficar de pé por mais que um minuto			
7. Ficar de pé por mais que cinco minutos			
8. Vestir e tirar roupa sem ajuda			
9. Tirar roupas de gavetas ou armários			
10. Entrar e sair do carro sem ajuda			
11. Jantar num restaurante			
12. Jogar baralho ou qualquer jogo de mesa			
13. Tomar banho de banheira sem ajuda			
14. Calçar sapatos e meias sem parar para descansar			
15. Ir ao cinema, teatro ou a eventos religiosos ou esportivos			
16. Caminhar 27 metros (um minuto)			
17. Caminhar 27 metros sem parar (um minuto)			
18. Vestir e tirar a roupa sem parar para descansar			
19. Utilizar transporte público ou dirigir por 1 hora e meia (158 quilômetros ou menos)			
20. Utilizar transporte público ou dirigir por ± 2 horas (160 quilômetros ou mais)			
21. Cozinhar suas próprias refeições			

22. Lavar ou secar vasilhas			
23. Guardar mantimentos em armários			
24. Passar ou dobrar roupas			
25. Tirar poeira, lustrar móveis ou polir o carro			
26. Tomar banho de chuveiro			
27. Subir seis degraus			
28. Subir seis degraus sem parar			
29. Subir nove degraus			
30. Subir 12 degraus			
31. Caminhar metade de um quarteirão no plano			
32. Caminhar metade de um quarteirão no plano sem parar			
33. Arrumar a cama (sem trocar os lençóis)			
34. Limpar janelas			
35. Ajoelhar ou agachar para fazer trabalhos leves			
36. Carregar uma sacola leve de mantimentos			
37. Subir nove degraus sem parar			
38. Subir 12 degraus sem parar			
39. Caminhar metade de um quarteirão numa ladeira			
40. Caminhar metade de um quarteirão numa ladeira, sem parar			
41. Fazer compras sozinho			
42. Lavar roupas sem ajuda (pode ser com máquina)			
43. Caminhar um quarteirão no plano			
44. Caminhar 2 quarteirões no plano			
45. Caminhar um quarteirão no plano, sem parar			
46. Caminhar dois quarteirões no plano, sem parar			
47. Esfregar o chão, paredes ou lavar carros			

48. Arrumar a cama trocando lençóis			
49. Varrer o chão			
50. Varrer o chão por cinco minutos, sem parar			
51. Carregar uma mala pesada ou jogar uma partida de boliche			
52. Aspirar o pó de carpetes			
53. Aspirar o pó de carpetes por cinco minutos, sem parar			
54. Pintar o interior ou o exterior da casa			
55. Caminhar seis quarteirões no plano			
56. Caminhar seis quarteirões no plano, sem parar			
57. Colocar o lixo para fora			
58. Carregar uma sacola pesada de mantimentos			
59. Subir 24 degraus			
60. Subir 36 degraus			
61. Subir 24 degraus, sem parar			
62. Subir 36 degraus, sem parar			
63. Caminhar 1,6 quilômetro (± 20 minutos)			
64. Caminhar 1,6 quilômetro (± 20 minutos), sem parar			
65. Correr 100 metros ou jogar peteca, "voley", "baseball"			
66. Dançar socialmente			
67. Fazer exercícios calistênicos ou dança aeróbia por cinco minutos, sem parar			
68. Cortar grama com cortadeira elétrica			
69. Caminhar 3,2 quilômetros (± 40 minutos)			
70. Caminhar 3,2 quilômetros sem parar (± 40 minutos)			
71. Subir 50 degraus (2 andares e meio)			
72. Usar ou cavar com a pá			

73. Usar ou cavar com a pá por 5 minutos, sem parar			
74. Subir 50 degraus (2 andares e meio), sem parar			
75. Caminhar 4,8 quilômetros (± 1 hora) ou jogar 18 buracos de golfe			
76. Caminhar 4,8 quilômetros (± 1 hora), sem parar			
77. Nadar 25 metros			
78. Nadar 25 metros, sem parar			
79. Pedalar 1,6 quilômetro de bicicleta (2 quarteirões)			
80. Pedalar 3,2 quilômetros de bicicleta (4 quarteirões)			
81. Pedalar 1,6 quilômetro, sem parar			
82. Pedalar 3,2 quilômetros, sem parar			
83. Correr 400 metros (meio quarteirão)			
84. Correr 800 metros (um quarteirão)			
85. Jogar tênis/frescobol ou peteca			
86. Jogar uma partida de basquete ou de futebol			
87. Correr 400 metros, sem parar			
88. Correr 800 metros, sem parar			
89. Correr 1,6 quilômetro (2 quarteirões)			
90. Correr 3,2 quilômetros (4 quarteirões)			
91. Correr 4,8 quilômetros (6 quarteirões)			
92. Correr 1,6 quilômetro em 12 minutos ou menos			
93. Correr 3,2 quilômetros em 20 minutos ou menos			
94. Correr 4,8 quilômetros em 30 minutos ou menos			

- EMA (Escore Máximo de Atividade): Numeração da atividade com a mais alta demanda de O₂ que o indivíduo ainda faz, não sendo necessário cálculo matemático.
- EEA (Escore Ajustado de Atividade): EMA – nº de itens que o indivíduo parou de fazer anteriores ao último que ele ainda faz.

Classificação	EAA
Debilitado (inativo)	< 53
Moderadamente ativo	53 – 74
Ativo	> 74

APÊNDICES

Apêndice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO CNS 466/2012

PRIMEIRA ETAPA

Título do projeto: Valores de referência para níveis de perfusão tecidual e uso da near-infrared spectroscopy (NIRS) em indivíduos com diabetes.

Prezado (a),

Por meio deste documento, o convidamos para participar de uma pesquisa desenvolvida como parte de uma tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais. Essa etapa da pesquisa tem como objetivo **estabelecer valores de referência da saturação de oxigênio do músculo gastrocnêmio medial em repouso e em teste de esforço em indivíduos aparentemente saudáveis**. Durante a pesquisa, o (a) senhor (a) será solicitado (a) a comparecer, como voluntário, às dependências do Curso de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa – Campus Florestal em dois dias previamente agendados. No primeiro dia o (a) senhor (a) será convidado a preencher dois questionários com o objetivo de conhecê-lo melhor em nível de saúde. A estimativa do tempo médio de duração dos procedimentos de avaliação desse primeiro dia é de uma hora. No segundo dia o (a) senhor (a) será convidado a responder outro questionário sobre nível de atividade física; realizar uma avaliação do peso, altura e composição corporal; realizar uma avaliação da porcentagem de oxigênio que seu sangue está transportando comparada com o máximo da sua capacidade de transporte, em repouso e especificamente em um músculo da perna, para a qual será fixado em uma das pernas um pequeno dispositivo externo e indolor; e realizar essa última avaliação durante um teste de esforço. A estimativa do tempo médio de duração dos procedimentos de avaliação desse segundo dia é de duas horas. Todos esses procedimentos ocorrerão sob a responsabilidade das Pesquisadoras Valéria Cristina de Faria e Danielle Aparecida Gomes Pereira.

Existe a possibilidade que o (a) senhor (a) sinta algum constrangimento devido à exposição para avaliação antropométrica e para responder aos questionários previstos. Além disso, o (a) senhor (a) pode sentir um pequeno desconforto na avaliação em repouso, pois, é realizada uma compressão da coxa com um aparelho de pressão, mas em pouco tempo esse desconforto será cessado; e durante o teste de esforço o (a) senhor (a) poderá apresentar sintomas como cansaço, falta de ar, aumento da frequência cardíaca e/ou sudorese, durante ou ao final do teste, mas com recuperação rápida deste quadro. Para minimizar esses riscos será adotada uma sala de avaliação adequada para o fim, resguardando sua individualidade e identificação, e será explicado previamente cada procedimento, podendo este ser interrompido a seu pedido. Como benefício em participar dessa pesquisa o (a) senhor (a) terá um melhor conhecimento da sua saúde em geral, por meio da avaliação e interpretação dos resultados pelo pesquisador.

A sua participação é voluntária. Caso opte em não participar da pesquisa, o (a) senhor (a) não sofrerá nenhum prejuízo ou penalização. E caso opte em participar como voluntário inicialmente, também terá a liberdade de desistir de continuar participando a qualquer momento.

Os resultados obtidos no estudo serão confidenciais e utilizados apenas para divulgação no meio científico, sempre resguardando sua individualidade e mantendo sua identificação em sigilo. O (a) senhor (a) não receberá nenhum tipo de remuneração por participar do estudo, mas caso tenha custos (como transporte, por exemplo), eles serão ressarcidos.

Em caso de dúvidas e para maiores esclarecimentos relacionadas à pesquisa, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com as pesquisadoras pelo telefone (31)99740-6606 / (31)99103-7415 ou pelos e-mails valeriaefiufv@yahoo.com.br / danielleufmg@gmail.com.

Em caso de dúvidas éticas, o (a) senhor (a) deve entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) através do telefone (31)3409-4592 ou no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

Agradecemos a sua atenção e solicitamos que, caso aceite participar desta pesquisa como voluntário assine este documento em duas vias.

**“Eu, _____,
compreendi as informações expostas neste termo de consentimento e
concordo em participar voluntariamente desta pesquisa, a ser realizada nas
dependências do Curso de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa
– Campus Florestal, nos termos propostos neste documento”.**

Participante

Valéria Cristina de Faria
Pesquisadora responsável

Danielle Aparecida Gomes Pereira
Pesquisadora responsável

Apêndice 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO CNS 466/2012

SEGUNDA ETAPA

Título do projeto: Valores de referência para níveis de perfusão tecidual e uso da near-infrared spectroscopy (NIRS) em indivíduos com diabetes.

Prezado (a),

Por meio deste documento, o convidamos para participar de uma pesquisa desenvolvida como parte de uma tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Minas Gerais. Essa etapa da pesquisa tem como objetivo **avaliar fatores associados à saturação de oxigênio do músculo gastrocnêmio medial em paciente com Diabetes Mellitus tipo 2 em repouso e em teste de esforço**. Durante a pesquisa, o (a) senhor (a) será solicitado (a) a comparecer, como voluntário, às dependências do Curso de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa – Campus Florestal em dois dias previamente agendados. No primeiro dia o (a) senhor (a) será convidado a preencher dois questionários com o objetivo de conhecê-lo melhor em nível de saúde. A estimativa do tempo médio de duração dos procedimentos de avaliação desse primeiro dia é de uma hora. No segundo dia o (a) senhor (a) será convidado a responder outro questionário sobre nível de atividade física; realizar uma avaliação do peso, altura, composição corporal e circunferências; aferir frequência cardíaca e pressão arterial em repouso; apresentar resultados dos exames de sangue de controle mais recentes solicitados pelo médico responsável da Secretaria de Saúde; realizar uma avaliação da porcentagem de oxigênio que seu sangue está transportando comparada com o máximo da sua capacidade de transporte, em repouso e especificamente em um músculo da perna, para a qual será fixado em uma das pernas um pequeno dispositivo externo e indolor; e realizar essa última avaliação durante um teste de esforço. A estimativa do tempo médio de duração dos procedimentos de avaliação desse segundo dia é de duas horas. Todos

esses procedimentos ocorrerão sob a responsabilidade das Pesquisadoras Valéria Cristina de Faria e Danielle Aparecida Gomes Pereira.

Existe a possibilidade que o (a) senhor (a) sinta algum constrangimento devido à exposição para avaliação antropométrica e para responder aos questionários previstos. Além disso, o (a) senhor (a) pode sentir um pequeno desconforto na avaliação em repouso, pois, é realizada uma compressão da coxa com um aparelho de pressão, mas em pouco tempo esse desconforto será cessado; e durante o teste de esforço o (a) senhor (a) poderá apresentar sintomas como cansaço, falta de ar, aumento da frequência cardíaca e/ou sudorese, durante ou ao final do teste, mas com recuperação rápida deste quadro. Para minimizar esses riscos será adotada uma sala de avaliação adequada para o fim, resguardando sua individualidade e identificação, e será explicado previamente cada procedimento, podendo este ser interrompido a seu pedido. Como benefício em participar dessa pesquisa o (a) senhor (a) terá um melhor conhecimento da sua saúde em geral, por meio da avaliação e interpretação dos resultados pelo pesquisador.

A sua participação é voluntária. Caso opte em não participar da pesquisa, o (a) senhor (a) não sofrerá nenhum prejuízo ou penalização. E caso opte em participar como voluntário inicialmente, também terá a liberdade de desistir de continuar participando a qualquer momento.

Os resultados obtidos no estudo serão confidenciais e utilizados apenas para divulgação no meio científico, sempre resguardando sua individualidade e mantendo sua identificação em sigilo. O (a) senhor (a) não receberá nenhum tipo de remuneração por participar do estudo, mas caso tenha custos (como transporte, por exemplo), eles serão ressarcidos.

Em caso de dúvidas e para maiores esclarecimentos relacionadas à pesquisa, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com as pesquisadoras pelo telefone (31)99740-6606 / (31)99103-7415 ou pelos e-mails valeriaefiufv@yahoo.com.br / danielleufmg@gmail.com.

Em caso de dúvidas éticas, o (a) senhor (a) deve entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) através do telefone (31)3409-4592 ou no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

Agradecemos a sua atenção e solicitamos que, caso aceite participar desta pesquisa como voluntário assine este documento em duas vias.

**“Eu, _____,
compreendi as informações expostas neste termo de consentimento e concordo em participar voluntariamente desta pesquisa, a ser realizada nas dependências do Curso de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa – Campus Florestal, nos termos propostos neste documento”.**

Participante

Valéria Cristina de Faria
Pesquisadora responsável

Danielle Aparecida Gomes Pereira
Pesquisadora responsável

Apêndice 3

Minicurrículo

Dados pessoais

Nome: Valéria Cristina de Faria

Nascimento: 10/07/1986

CPF: 080.343.236-40

Link para Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8353188694743405>

Formação acadêmica

2016 – Atual: Doutorado em andamento em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Minas Gerais.

2011 – 2013: Mestrado em Educação Física, Universidade Federal de Viçosa.

2010 – 2011: Especialização em Exercício Físico Aplicado à Reabilitação Cardíaca e a Grupos Especiais, Universidade Gama Filho.

2004 – 2008: Graduação em Educação Física, Universidade Federal de Viçosa.

Experiência profissional

2012 – Atual: Agros – Instituto UFV de Seguridade Social, Florestal, Minas Gerais. Coordenadora técnica do Serviço Agros de Atividade Física e Saúde.

2009 – 2011: Academia Via Campus Club, Viçosa, Minas Gerais. Instrutora de musculação.

Produção bibliográfica durante o período de doutoramento

Artigos completos publicados em periódicos

1- ESTEVAM, T. N. C.; SIMPLICIO, M. P. T.; OLIVEIRA, G. P.; ALMEIDA, M. A.; PUSSIELDI, G. A.; SIMPLICIO, A. T.; FARIA, V. C. Orientação profissional em atividade física e alimentação: um estudo de caso. **Arquivos de Ciências do Esporte**, v. 6, n. 4, p. 168 - 170, 2018.

2- PEREIRA, I. C. S.; TRIGO, R. W. M.; SIMPLICIO, M. P. T.; SOUZA, P. P.; CASTRO, R. O.; MENEZES, C. C.; SIMPLICIO, A. T.; FARIA, V. C. Colônia de

Férias do Espaço Movimento: Relato de experiência de uma ação multiprofissional. **Arquivos de Ciências do Esporte**, v. 6, n. 2, p. 68 - 70, 2018.

3- FARIA, V. C.; LIMA, L. M.; GOMES, D. A. P. Glycemic index of pre-exercise meal in diabetes mellitus: A systematic review. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 24, n. 5, p. 399 - 402, 2018.

4- PEREIRA, J. C.; FARIA, V. C.; GUTIERRES, A. P.; Alfenas, R.C.G.; MARINS, J. C. B. Efeitos de bebidas energéticas no equilíbrio hidroeletrólítico em exercício. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 17, p. 77 - 89, 2017.

5- FARIA, V. C.; PEREIRA, I. C. S.; CARVALHO, M. A.; LIMA, E. A.; MIRANDA, R. S.; PUSSIELDI, G. A.; SIMPLICIO, A. T. Espaço Movimento: Physical exercise program as prevention strategy in supplementary care. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 22, n. 3, p. 270 - 277, 2017.

6- FARIA, V. C.; LIMA, L. M.; PEREIRA, J. C.; MARINS, J. C. B. Variáveis psicofisiológicas durante exercício físico frente a diferentes condutas de alimentação e hidratação. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 38, n. 4, p. 334 - 341, 2016.

7- FARIA, V. C.; MARINS, J. C. B.; SALES, S. S.; OLIVEIRA, G. A.; REIS, F. F.; LIMA, L. M. Venous blood gases and cardiorespiratory parameters during aerobic exercise with different pre-exercise diet and hydration. **Science & Sports**, v. 31, n. 6, p.347 - 354, 2016.

Trabalhos apresentados

1- PEREIRA, I. C. S.; FARIA, V. C.; MARIANO, I. G. A. *et al.* Efeito do treinamento aeróbico no estado de humor de mulheres universitárias. Pôster. In: I Congresso de Medicina Esportiva do Centro-Oeste Mineiro. Divinópolis - MG. 2019.

2- FARIA, V. C.; CUNHA, T. E. O.; PEREIRA, D. A. G. Reprodutibilidade da análise de bioimpedância tetrapolar. Pôster. In: XIII Encontro Científico Pedagógico da Educação Física – III Simpósio de Atividade Física e Saúde da Região Sudeste. Belo Horizonte. 2018.

Participação em congressos

1- XIII Encontro Científico Pedagógico da Educação Física – III Simpósio de Atividade Física e Saúde da Região Sudeste. Belo Horizonte. 2018.

2- XI Congresso Brasileiro de Atividade Física e Saúde. Florianópolis – SC. 2017.

3- Congresso Mineiro de Atividade Física e Saúde. Uberaba – MG. 2016.

Orientações durante o período de doutoramento

1- FERNANDA CÁSSIA PIRES DOS SANTOS LIMA. Exercício físico, níveis de BDNF e desempenho cognitivo em idosos. Orientação de TCC de Especialização Avanços Clínicos em Fisioterapia da UFMG, 2019.

2- ELIZÂNGELA RODRIGUES DOS ANJOS GUEDES. Importância do exercício físico em idosos com sarcopenia. Orientação de TCC de Especialização Avanços Clínicos em Fisioterapia da UFMG, 2019.

3- CRISTINA APARECIDA AMARAL GOLINO. Potência muscular na função muscular e capacidade funcional do idoso. Orientação de TCC de Especialização Avanços Clínicos em Fisioterapia da UFMG, 2019.

Coorientação durante o período de doutoramento

1- TULIO ERICLES DE OLIVEIRA CUNHA. Análise de ativação eletromiográfica durante o transporte da mochila escolar. Orientação de TCC do curso de licenciatura em Educação Física da UFV-CAF, em andamento.

Participações em bancas de trabalhos de conclusão durante o período de doutoramento

1- LARISSA QUINTÃO GUILHERME. Nível de hidratação e ingesta hídrica de escolares do Ensino Médio durante as aulas de Educação Física. 2019. Banca de TCC do curso de licenciatura em Educação Física da UFV-CAF.

2- FERNANDA ABREU MACIEL. Os usos de celular: uma análise na dinâmica escolar. 2019. Banca de TCC do curso de licenciatura em Educação Física da UFV-CAF.

3- EMANUEL DE ALMEIDA LIMA. Nível de satisfação corporal: estudo da imagem corporal de alunos do ensino médio federal da cidade de Florestal – MG. 2017. Banca de TCC do curso de licenciatura em Educação Física da UFV-CAF.

4- MAYSA ARAUJO CARVALHO. Comparação da coordenação motora de crianças do 5º ano do Ensino Fundamental. 2016. Banca de TCC do curso de licenciatura em Educação Física da UFV-CAF.

5- ISABELLA CAROLINA SILVA PEREIRA. Confiabilidade de um teste de equilíbrio estático em escolares do Ensino Médio: estudo piloto. 2016. Banca de TCC do curso de licenciatura em Educação Física da UFV-CAF.