



**UNIVERSIDADE DE CRUZ ALTA
UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO
GRANDE DO SUL**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM ATENÇÃO
INTEGRAL À SAÚDE**

**EFEITOS DA RADIAÇÃO INFRAVERMELHA LONGA EM INDIVÍDUOS
COM CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE DOS MEMBROS INFERIORES –
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO DUPLO-CEGO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FÁBIO GOULART DA SILVA

IJUÍ-RS, Brasil

2016

**EFEITOS DA RADIAÇÃO INFRAVERMELHA LONGA EM INDIVÍDUOS
COM CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE DOS MEMBROS INFERIORES –
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO DUPLO-CEGO**

Por

FÁBIO GOULART DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, da Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ, RS), em associação ampla à Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Atenção Integral à Saúde**

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Eliane Roseli Winkelmann

Co-Orientador: Prof. Dr. Daniel Fernandes Martins

**Ijuí - RS, Brasil
2016**

Catálogo na Publicação

S586e Silva, Fábio Goulart da.

Efeito da radiação infravermelha longa em indivíduos com claudicação intermitente dos membros inferiores: ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego / Fábio Goulart da Silva. – Ijuí, 2016.

103 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (Campus Ijuí). Atenção Integral à Saúde.

"Orientadora: Eliane Roseli Winkelmann."

"Co-Orientador: Daniel Fernandes Martins."

1. Radiação infravermelha longa. 2. Claudicação intermitente. 3. Estresse oxidativo. 4. Biomarcadores inflamatórios. 5. Interleucina 10. 6. Fator de necrose tumoral-alfa. I. Winkelmann, Eliane Roseli. II. Martins, Daniel Fernandes. III. Título. IV. Título: Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego.

CDU: 614.2

616

Aline Morales dos Santos Theobald
CRB10/1879

UNIVERSIDADE DE CRUZ ALTA É UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE
DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM ATENÇÃO INTEGRAL
À SAÚDE

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EFEITOS DA RADIAÇÃO INFRAVERMELHA LONGA EM INDIVÍDUOS COM
CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE DOS MEMBROS INFERIORES – ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO DUPLO-CEGO**

elaborada por:

FÁBIO GOULART DA SILVA

Como requisito parcial para a obtenção do grau de

Mestre em Atenção Integral à Saúde

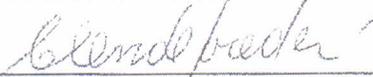


Prof^a. Dr^a. Eliane Roseli Winkelmann
(Orientadora)



Prof. Dr. Daniel Fernandes Martins
(Co-orientador)

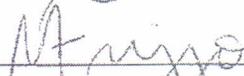
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Cláudio de Freitas Dutra - (UCS)



Prof. Dr. Rodrigo Della-Méa Plentz- (UFSCPA)



Prof. Dr. Matias Nunes Frizzo - (UNIJUÍ)

Ijuí, 14 de outubro de 2016

“A arte é longa

A vida é curta

A experiência é enganadora

A ocasião é fugidia

O julgamento, difícil.”

Hipócrates.

Dedico este trabalho à minha esposa Flavia, mestre em Odontologia, que, junto com o Guilherme e a Marina, são as coisas mais importantes da minha vida.

Dedico também aos meus pais, Antônio e Veneza, sempre prontos a entender minhas ausências ao longo destes dois anos e meio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito à minha professora orientadora **Eliane Roseli Winkelmann**, que enfrentou comigo as dificuldades de encontrar um tema adequado para esta dissertação, tendo em vista sermos de áreas afins, mas diversas. Ao fim, vislumbrou a possibilidade de fazermos este estudo, o que já abriu novas portas e novos desafios. Muito aprendizado obtive durante o convívio, mas não posso esquecer de ressaltar a confiança que me foi depositada por ela, sempre acreditando na minha capacidade de trabalho.

Ao professor **Daniel Fernandes Martins**, meu co-orientador, que ainda não conheço pessoalmente, mas que foi fundamental para a realização deste trabalho. Agradeço pela ajuda na análise estatística e pela paciência de horas de vídeo-conferência nos domingos de noite.

Ao professor **Francisco José Cidral Filho**, nosso elo com o fornecedor das faixas emissoras de radiação, sem o que este trabalho não teria acontecido.

Ao professor **Thiago Heck** e aos componentes do seu grupo de pesquisa, por permitir e facilitar nosso acesso ao Laboratório de Ensaios Biológicos da Unijuí.

Aos amigos **Carla Bezzi Engers e Edmundo Kliemann**, por nos permitirem o uso das instalações do laboratório Hemovita no Hospital de Caridade de Ijuí.

À minha secretária **srta. Daiane Beilfuss**, cuja participação ativa em diversas etapas deste trabalho, com sua eficiência costumeira, tornou a tarefa menos árdua.

À colega cirurgiã vascular e mestranda **Ana Lúcia Belmonte Caetano**, pela participação incansável na aferição do FMD.

À enfermeira e mestranda **Gerli Herr**, pela inestimável ajuda nas coletas de sangue.

À sra. **Lúcia Feyh**, incansável secretária do Angiolab, pela ajuda na organização do fluxo de pacientes.

Aos colegas cirurgiões vasculares **Antônio Carlos Casco da Silva e Vinícius Pires**, pela ajuda na seleção de pacientes.

Às estagiárias de Fisioterapia **Sabrina Chiapinotto e Emely Bodnar**, pela inestimável ajuda com o teste de caminhada e com a digitação dos dados.

SUMÁRIO

RESUMO.....	04
ABSTRACT.....	05
LISTA DE ABREVIATURAS.....	06
LISTA DE APÊNDICES.....	07
LISTA DE ANEXOS.....	08
1. INTRODUÇÃO.....	09
2. OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivo Geral.....	20
2.2 Objetivos específicos.....	20
3 MANUSCRITO.....	21
3.1 Efeito antioxidante e anti-inflamatório da radiação infravermelha longa produzida por biocerâmica em indivíduos com claudicação intermitente dos membros inferiores: ensaio clínico randomizado controlado.....	21
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICES.....	57
ANEXOS.....	71

RESUMO

Introdução: O uso da radiação infravermelha longa (FIR) tem mostrado resultados promissores no tratamento de diversas doenças. Sua ação sobre o óxido nítrico provavelmente medeia grande parte dos efeitos da FIR. Seu uso no tratamento da isquemia crítica de membros inferiores mostrou resultados interessantes. **Objetivo:** Avaliar o efeito de faixas com biocerâmica emissoras de FIR em pacientes portadores de claudicação intermitente dos membros inferiores. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo em que os pacientes foram randomizados em grupo 1 (placebo) e grupo 2 (faixa com biocerâmica emissora de FIR) e foram acompanhados por 90 dias. Os seguintes desfechos foram avaliados no início e no fim do estudo: dosagem de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação, distância caminhada em seis minutos (TC6min), índice tornozelo-braquial (ITB), dilatação arterial mediada pelo fluxo (FMD), questionário de qualidade de vida questionário de claudicação. **Resultados:** Os resultados mostraram melhora no perfil estresse oxidativo, com a dosagem das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) diminuindo significativamente no grupo 2 após a intervenção ($p < 0,01$). A atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) também aumentaram no grupo 2 comparado com o grupo 1 após a intervenção ($p < 0,001$ e $p < 0,05$, respectivamente). Houve melhora no domínio ambiental e auto-avaliação do questionário de qualidade de vida após a intervenção ($p = 0,02$ e $p = 0,03$, respectivamente). A distância TC6min pós-intervenção foi de 288,0m (250,0-363,0) no grupo 1 e 234,0 (186,0-370,0) no grupo 2 ($p = 0,132$). O ITB pós-intervenção foi de $0,5943 \pm 0,13$ no grupo 1 e $0,5767 \pm 0,20$ no grupo 2 ($p = 0,78$). O FMD pós-intervenção foi $8,1 \pm 6,1$ no grupo 1 e $8,5 \pm 6,3$ no grupo 2 ($p = 0,91$). O questionário de claudicação aplicado pós-intervenção ao grupo 1 e grupo 2 não mostrou diferença significativa. **Conclusão:** Houve melhora no perfil de estresse oxidativo e na avaliação de qualidade de vida nos pacientes claudicantes submetidos a faixas emissoras de FIR. Não identificamos efeito significativo nos demais desfechos.

Palavras-chave: radiação infravermelha longa; claudicação intermitente; estresse oxidativo; biomarcadores inflamatórios; interleucina 10; fator de necrose tumoral – alfa.

ABSTRACT

Introduction: The far infrared radiation (FIR) use has shown promising results in the treatment of several diseases. It's effect on the nitric oxide metabolism is probably the key point behind it's applications. It's use in the critical limb ischemia treatment has shown good results. **Objective:** To evaluate the effect of bioceramic far infrared-emitting stripes in the treatment of lower limbs intermitent claudication patients. **Methods:** The double-blind placebo-controlled randomized clinical trial was realized and patients were randomized in group 1 (placebo stripe) and group 2 (bioceramic far infrared emitting-impregnated stripe) and were followed 90 days. The outcomes assessed were: oxidative stress biomarkers, inflammatory biomarkers, distance of 6-minute walk test (6MWT), ankle-brachial index (ABI), flow-mediated vasodilatation (FMV), quality of life questionnaire and claudication questionnarie. **Results:** The results showed an improvement in the oxidative stress, with Reactive substances to thiobarbituric acid (TBARS) dosage lowering significatively in group 2 after the intervention ($p < 0,01$). The superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzymes activities increased after the intervention in group 2 compared to group 1 ($p < 0,001$ and $p < 0,05$, respectively). There was an increase in environment and self-evaluation itens in the quality of life questionnaire ($p = 0,02$ and $p = 0,03$, respectively). The distance of 6MWT after intervention was 288,0m (250,0-363,0) in group 1 and 234,0m (186,0-370,0) in group 2 ($p = 0,132$). The ABI after intervention was $0,5943 \pm 0,13$ in group 1 and $0,5767 \pm 0,20$ in group 2 ($p = 0,78$). The FMD after intervention was $8,1 \pm 6,1$ in group 1 and $8,5 \pm 6,3$ in group 2 ($p = 0,91$). The claudication questionnaire applied after intervention to group 1 and group 2 didn't show any significative diference. **Conclusion:** There was an improvement in the oxidative stress profile and on quality-of-life evaluation on claudicant patients under FIR. It did not found any significative difference on the others outcomes.

Keyword: far-infrared radiation; intermitent claudication; oxidative stress; inflammatory biomarkers; interleukin-10; tumoral necrosis factor – alpha.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAT – catalase

CI – claudicação intermitente

DAOP – doença arterial obstrutiva periférica

EO – estresse oxidativo

eNOS – óxido nítrico sintetase expressável

FIR – radiação infravermelha longa, do inglês “far infrared radiation”

FMD: dilatação arterial mediada pelo fluxo

Grupo 1: grupo placebo que recebeu faixa sem biocerâmica emissora de FIR

Grupo 2: grupo intervenção que recebeu a faixa com biocerâmica emissora de FIR

ITB – índice tornozelo-braquial

NO – óxido nítrico

ROS – espécies reativas do oxigênio, do inglês “reactive oxygen species”

RI – radiação infravermelha

SOD – superóxido dismutase

TC6min – teste de caminhada de seis minutos

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido

APÊNDICE 2 - Instrumento para a coleta dos dados geral

APÊNDICE 3 - Questionário WHOQOL abreviado

APÊNDICE 4 - Questionário Walking Impairment Questionnaire

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Carta de aprovação do comitê de ética

ANEXO 2 – Normas do periódico "Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials"

1 – INTRODUÇÃO

O ato de caminhar é uma necessidade humana primordial. Uma série de afecções pode comprometer a capacidade de caminhar no ser humano. Do ponto de vista da nutrição dos tecidos dos membros inferiores, é fundamental um aporte sanguíneo adequado para o bom funcionamento do aparelho locomotor, notadamente o sistema muscular (NORGREN et al., 2007a).

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é a manifestação da aterosclerose obliterante nas artérias dos membros, principalmente nos membros inferiores (HIATT, 2001). Trata-se da deposição de lipídios e material fibroso na camada íntima das artérias, causando a diminuição progressiva de sua luz e evoluindo, eventualmente, para a oclusão total (MACKEY; VENKITACHALAM; SUTTON-TYRRELL, 2007; NORGREN et al., 2007a). Os principais fatores de risco para o surgimento e a progressão da DAOP nos membros inferiores são o tabagismo, a hipercolesterolemia, o diabetes melitus e a hipertensão arterial sistêmica (SELVIN; ERLINGER, 2004).

Clinicamente a DAOP apresenta um espectro bem definido de manifestações. Pode ser assintomática mesmo na presença de longas oclusões, graças a formação de circulação colateral abundante (MCGRAE MCDERMOTT et al., 2001; NORGREN et al., 2007a). A claudicação intermitente (CI) é o estágio seguinte, no qual a perfusão distal é suficiente no repouso, mas insuficiente durante o exercício. A presença de obstrução ou estenose arterial impede que ocorra o aumento do aporte sanguíneo durante o exercício, ocorrendo o aumento do metabolismo anaeróbico e o acúmulo de seus catabólitos, causando a dor (NORGREN et al., 2007). Este quadro clínico possui uma reprodutibilidade significativa, podendo ser facilmente identificado e ter seu tratamento monitorizado baseado na distância caminhada livre de dor (LABS et al., 1999). A claudicação intermitente é uma doença de evolução benigna, tendo em vista que o risco de evolução para amputação é baixo, de cerca de 5% em 5 anos (IMPARATO et al., 1975). Embora seja considerada um marcador de gravidade de risco cardiovascular, via de regra, permite um tratamento conservador através do

controle dos fatores de risco, programa de exercícios e uso de medicamentos (LENG et al., 1996; NORGREN et al., 2007a).

A DAOP apresenta prevalência crescente com o aumento da expectativa de vida da população (YOSHIDA et al., 2008). Estima-se que chegue a 20% em pacientes acima de 80 anos nos Estados Unidos (ALLISON et al., 2007). Globalmente, o número de indivíduos com DAOP aumentou em 28,7% nos países de baixa e média renda e 13,1 nos países de alta renda entre 2000 e 2010 (FOWKES et al., 2013). Considerando somente CI, dados do estudo Framingham mostram que a incidência anual em todas as idades foi 7,1 por 1000 em homens e 3,6 por 1000 em mulheres (KANDEL; MCGEE, 1985).

O tratamento da isquemia de membros inferiores é realizado de acordo com o quadro clínico de cada paciente. Nos pacientes assintomáticos o controle dos fatores de risco é o suficiente. Nos pacientes portadores de claudicação intermitente é recomendado um programa de exercícios associado ao tratamento medicamentoso, sendo a revascularização reservada para casos específicos. Os pacientes mais graves, portadores de isquemia crítica com risco de perda do membro, são submetidos a revascularização, aberta ou endovascular (NORGREN et al., 2007a).

Sabe-se que os pacientes portadores de claudicação intermitente apresentam boa resposta ao tratamento medicamentoso (REGENSTEINER et al., 2002). O cilostazol é a medicação de escolha. Trata-se de um inibidor da fosfodiesterase tipo 3 que atua através de diferentes mecanismos, sendo o mais implicado a inibição da adenosina monofosfato fosfodiesterase, que resulta em inibição da agregação plaquetária e relaxamento do músculo liso (OKUDA; KIMURA; YAMASHITA, 1993). Diversos estudos mostram sua eficácia no tratamento da claudicação intermitente. Beebe e colaboradores (1999) compararam o cilostazol com uso de placebo em pacientes claudicantes e observaram aumento significativo da distância caminhada após 24 semanas de seguimento (BEEBE et al., 1999). Em comparação com placebo e pentoxifilina, o cilostazol também foi superior, aumentando a distância caminhada em 54% após 24 semanas de tratamento (DAWSON et al., 2000). Embora seja uma medicação com bom perfil de tolerância, pode apresentar efeitos adversos importantes,

como cefaléia, diarreia e descompensação da insuficiência cardíaca (HIRSCH et al., 2006; NORGREN et al., 2007a). Estes efeitos levaram a cessação de seu uso em 14,5% dos pacientes no estudo de Beebe e colaboradores (1999) e 16% no de Dawson e colaboradores (2000).

A avaliação inicial dos pacientes portadores de claudicação intermitente é realizada através da anamnese e exame físico. Os sinais e sintomas são bastante característicos e permitem que se diferencie de outras patologias, como insuficiência venosa, síndrome compartimental crônica, compressão de raízes nervosas e cisto de Baker (MERU et al., 2006). O sintoma clássico é descrito como desconforto muscular no membro inferior produzido pelo exercício e aliviado pelo repouso em menos de 10 minutos. Este desconforto, geralmente descrito como cansaço, dor ou câimbra, afeta mais comumente a panturrilha, podendo acometer também coxas e nádegas, dependendo da artéria afetada (NORGREN et al., 2007b). A quantificação dos sintomas é necessária para que possamos caracterizar com mais precisão o quadro clínico e avaliar a resposta do paciente à terapêutica instituída. Na anamnese podemos realizar esta quantificação avaliando a distância que o paciente caminha livre de dor. No entanto, uma avaliação mais fidedigna poderá ser realizada se usarmos um teste de caminhada. Em pacientes portadores de DAOP, o teste funcional preconizado para a avaliação funcional é o teste em esteira, conforme as diretrizes da American Heart Association (HIRSCH et al., 2006). Este teste possui algumas características desfavoráveis, como o fato de ser demorado, mais caro e não amplamente disponível nos ambulatórios de atendimento. Além disso, pode não refletir as limitações encontradas pelos pacientes nas atividades do dia-a-dia.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6min) surge como uma alternativa importante (HIATT; ROGERS; BRASS, 2014). Trata-se de um teste simples de caminhada em um trajeto plano com as distâncias marcadas e padronizadas. É mensurada a maior distância que o indivíduo é capaz de percorrer num intervalo de tempo fixo de seis minutos. Os indivíduos são orientados quanto a realização do teste. A pressão arterial e a frequência respiratória são mensuradas no início e no final do teste. A frequência cardíaca, a saturação periférica de oxigênio (medida por meio de oxímetro digital) e a escala de Borg para dispnéia são medidas no início e a cada

minuto do teste. Os testes seguem os preceitos da Academia Americana de Tórax (“*ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.*”, 2002). Buscando adequar o TC6min à avaliação de pacientes portadores de claudicação intermitente, Montgomery e colaboradores (1998) submeteram 64 pacientes a dois TC6min com uma semana de diferença e os comparou ao teste de esteira. Concluiu que os resultados do TC6min são reprodutíveis e confiáveis no que tange a identificação e acompanhamento de pacientes claudicantes.

O índice tornozelo-braço (ITB) é outro método não-invasivo utilizado na avaliação dos pacientes portadores de claudicação intermitente (HIRSCH et al., 2006). Foi introduzido no final dos anos 60 e estudos daquela época mostram que sua redução se associa fortemente com a presença de DAOP (YAO; HOBBS; IRVINE, 1969). Um ITB menor que 0,9 é compatível com uma estenose acima de 50% da luz arterial, servindo de marcador para a aterosclerose sistêmica (MERU et al., 2006). Sua aferição é realizada em posição supina após 5 minutos de repouso. Um manguito pneumático é colocado no tornozelo e a pressão é medida nas artérias tibial posterior e pediosa usando Doppler contínuo (5-10 mHz). A mesma técnica é usada em ambos os braços para a medida da pressão da artéria braquial. A maior das pressões do tornozelo é dividida pela pressão na artéria braquial, resultando no índice tornozelo-braquial (POTIER et al., 2011). A maioria das sociedades médicas internacionais recomenda que se calcule o ITB pela divisão da maior pressão da perna pela maior pressão do braço (NORGREN et al., 2007b). A reprodutibilidade do ITB é adequada, estando o erro médio entre 8 e 9% entre e intra-observadores, o que pode ser considerado baixo quando comparado com outros métodos de triagem (HOLLAND-LETZ et al., 2007). A gravidade da DAOP pode ser avaliada pelo resultado do ITB, conforme segue: 0,91-1,30: normal; 0,70-0,90: oclusão arterial leve; 0,40-0,69: oclusão arterial moderada; <0,40: oclusão severa (MISRA et al., 2011).

O endotélio vascular possui papel fundamental no desenvolvimento da aterosclerose obliterante que resulta na claudicação intermitente (MERU et al., 2006). A disfunção endotelial foi identificada como um precursor importante da aterosclerose e o endotélio é considerado um regulador da estrutura e da função dos vasos (HEALY, 1990). Estudos *in vitro* mostraram que mesmo antes do aparecimento da placa

aterosclerótica e da detecção clínica da aterosclerose, já haviam alterações no endotélio que predisporiam à trombose, adesão leucocitária e proliferação de células musculares lisas na parede vascular (ROSS, 1986). Surge, assim, a necessidade de se medir a função endotelial. Celermajer e colaboradores (1992) desenvolveram um método baseado na detecção de alterações no diâmetro arterial após estímulo isquêmico induzido por um manguito pneumático e avaliado por ultrassonografia. Este método foi aplicado a pacientes com fatores de risco para aterosclerose e controles, tendo os resultados mostrado que é possível detectar a disfunção endotelial de maneira não-invasiva. O óxido nítrico (NO) foi identificado como o responsável pela dilatação arterial mediada pelo fluxo (JOANNIDES et al., 1995). A técnica da medida do FMD utilizada em nosso estudo foi a proposta por Celermajer et al (1992) e modificada por Montenegro et al (2004). Consiste em posicionar o paciente em decúbito dorsal com abdução discreta do braço direito. O transdutor linear (14 MHz) é posicionado na face medial do braço para obter imagem longitudinal ao modo B da artéria braquial direita (paralela ao transdutor), 5-10 cm acima da prega antecubital. A medida basal (D1) da artéria braquial é realizada no modo B. O local do transdutor na pele é demarcado com caneta para a que a aferição pós-oclusão ocorra no mesmo local. A artéria braquial é ocluída durante 5 minutos, com manguito de pressão colocado no braço ajustando a pressão um pouco acima da sistólica. Após 1 minuto de desinsuflação é realizada a medida do diâmetro pós-oclusão (D2). O valor do FMD é calculado pelo fórmula: $FMD=(D2-D1)/D1 \times 10$.

O grau de claudicação intermitente pode ser avaliado de maneira quantitativa durante a anamnese, quando se questiona a distância que se consegue caminhar sem dor. No entanto, uma avaliação mais pormenorizada deste achado, através de um questionário específico, pode fornecer informações importantes sobre a intervenção. Neste sentido, aplicamos o questionário Walking Impairment Questionnaire (WIQ) antes e após o uso de faixas emissoras de FIR. Trata-se de um instrumento desenvolvido e validado para avaliação de pacientes portadores de claudicação intermitente (REGENSTEINER JG, STEINER J, PANZER R, 1990). Sua versão original consiste de quatro domínios: diagnóstico diferencial, velocidade, distância e capacidade de subir escadas, conforme a versão traduzida e validada para o português por Cucato e colaboradores (CUCATO et al., 2016). No entanto, preferimos usar a versão abreviada,

na qual o domínio de *diagnóstico diferencial* foi suprimido, e que foi validado para uso em entrevista ou como auto-avaliação (COYNE et al., 2003).

No presente estudo o WIQ foi usado para avaliar o efeito de uma intervenção. A validação do questionário para este fim foi realizada através de estudo prospectivo que aplicou o WIQ à pacientes claudicantes antes e após três meses de terapia física supervisionada, tendo o teste de caminhada em esteira como padrão-ouro (NICOLAÏ et al., 2009). Os autores concluíram que houve correlação entre os dois instrumentos de medida, sendo, portanto, o WIQ adequado para detectar o efeito de uma intervenção em pacientes claudicantes. Outro estudo prospectivo italiano demonstrou a capacidade do questionário como fator prognóstico de eventos cardiovasculares, principalmente nos domínios velocidade e subida de escadas (SCHIANO et al., 2006).

A qualidade de vida é prejudicada pela claudicação intermitente. Assim, avaliação específica deste quesito parece adequada. Neste estudo utilizamos o questionário WHOQOL abreviado. O questionário WHOQOL abreviado aborda e analisa a qualidade de vida, condições de saúde e sentimentos nas últimas duas semanas, sendo utilizado na forma abreviada devido a sua praticidade e confiabilidade. O instrumento está disponível em 20 idiomas, sendo que a versão em português (Brasil) do instrumento foi desenvolvido no Centro WHOQOL para o Brasil, no Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a coordenação do Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck (FLECK et al., 2000a). Esta ferramenta avaliativa consta de 26 questões fracionadas em quatro domínios, sendo que há duas questões que correspondem a aspectos gerais sobre qualidade de vida (questão 1 e 2). A pontuação de cada questão varia entre 1 a 5 sendo que quanto maior a qualidade de vida melhor a pontuação.

O estresse oxidativo (EO) é definido como o estado de desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, potencialmente levando a dano (SIES, 1997). A maioria dos oxidantes que danificam sistemas biológicos são radicais livres de oxigênio, conhecidos genericamente por espécies reativas do oxigênio (ROS, do inglês “reactive oxygen species) (RAHMAN, 2007). Trata-se de qualquer espécie capaz de manter sua existência independente tendo um ou mais elétrons não-pareados nos seus orbitais (HALLIWELL, 1989). Apesar da presença dos sistemas antioxidantes,

o dano oxidativo tende a se acumular durante o ciclo de vida e tem sido implicado no envelhecimento e doenças degenerativas, como doença cardiovascular, câncer e outras desordens crônicas (RAHMAN, 2007). Tanto quanto a busca por substâncias capazes de diminuir a formação de radicais livres, surge a necessidade de medir o EO. Biomarcadores dedicados a este fim tem sido pesquisados continuamente (HO et al., 2013; CZERSKA et al, 2015).

A peroxidação dos ácidos graxos da membrana plasmática é um dos eventos importantes no processo de EO. Trata-se do resultado da interação dos radicais hidroxila OH⁻ aos ácidos graxos da membrana. Este processo tenderia a ocorrer de maneira contínua nos tecidos vivos, o que é impedido pela presença de enzimas destinadas a controlá-lo, como a superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) (AEBI, 1984) (LIOCHEV; FRIDOVICH, 2007). A SOD atua convertendo radicais superóxidos em peróxido de hidrogênio, radical menos reativo. A catalase atua decompondo o peróxido de hidrogênio em oxigênio e água. Desta forma, a dosagem da SOD e da CAT permite uma quantificação do processo de EO, especificamente da defesa antioxidante.

O efeito de líquidos biológicos quando colocados em solução com o ácido tiobarbitúrico e aquecidos é outro método usado para a avaliação de peroxidação de lipídios. Trata-se da mensuração das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), cujo resultado é expresso em equivalentes de malonaldeído (MDA) (ESTERBAUER; CHEESEMAN, 1990).

O efeito do EO sobre as proteínas é analisado pela dosagem das proteínas carboniladas (LEVINE et al., 1990). A peroxidação protéica, ao contrário da peroxidação lipídica, não tem as características de reação em cadeia. As proteínas plasmáticas danificadas pela peroxidação possuem uma meia-vida mais longa, permitindo que o conteúdo do grupo carbonil nas proteínas plasmáticas traduza a magnitude do EO em condições patológicas (HOPPE et al., 1997; RAJESH et al., 2004). Ainda, as proteínas são possivelmente o alvo mais imediato do dano oxidativo nas células, pois são frequentemente catalizadores e não mediadores estequiométricos. A maioria dos ensaios para dosagem de proteínas carboniladas oferece ainda a vantagem de não necessitar equipamentos especiais ou caros, podendo ser realizada em laboratórios bioquímicos normalmente equipados (DALLE-DONNE et al., 2003).

O uso do calor para o tratamento de enfermidades humanas remonta ao período das cavernas, quando da descoberta do fogo e da sensação de conforto trazido pela sua proximidade, bem como eventual cura de feridas causadas por toques em brasas (DENG; SHEN, 2013). Existem diversos métodos para aplicar o calor como elemento terapêutico, desde a moxabustão, técnica milenar da medicina tradicional chinesa (DENG; SHEN, 2013), até as modernas saunas emissoras de radiação infravermelha longa (FIR, do inglês “*far infrared radiation*”) usadas para o tratamento de doenças cardiovasculares (MIYATA; TEI, 2010a).

A pesquisa sobre o potencial efeito benéfico da aplicação de FIR aos tecidos têm recebido atenção crescente na literatura (VATANSEVER; HAMBLIN, 2012). Diversos usos terapêuticos têm sido aventados para esta tecnologia, como tratamento da fibromialgia (SANTOS, 2006;) da dismenorréia (LIAU et al., 2012), da osteoartrite (BAGNATO et al., 2012) e da insuficiência cardíaca (MIYATA; TEI, 2010a). Estudos *in vitro* mostram proliferação celular e aumento de microcirculação nos tecidos expostos à FIR, com aumento dos níveis de óxido nítrico (HSU et al., 2012; YU et al., 2006).

A aplicação de tecidos emissores de FIR para o tratamento de diversas patologias já conta com um volume considerável na literatura. Este estudo pretende avaliar o efeito de meias emissoras de FIR em pacientes portadores de claudicação intermitente.

A RI foi descoberta por William Herschel em 1800, quando este fazia experimentos para medir a temperatura das cores e notou que o bulbo de um termômetro se aquecia com mais intensidade quando colocado além do vermelho no espectro de luz solar (HERSCHEL, 1800). A RI foi colocada, assim, no espectro das radiações eletromagnéticas. Dentro deste espectro a RI compreende os comprimentos de onda entre 750 nm e 100 mcm, abrange uma frequência de 400 a 3 THz e uma energia de fóton de 1,7 eV até 12,4 meV (VATANSEVER; HAMBLIN, 2012). A Comissão Internacional de Iluminação divide a RI em três grupos, sendo de maior interesse médico o infravermelho longo, com comprimento de onda superior a 6 mcm (SANTOS, 2006). Somente este grupo transfere energia puramente na forma de calor

que pode ser percebido pelos termorreceptores da pele humana (PLAGHKI et al., 2010). A FIR não causa danos à saúde, por tratar-se de radiação não-ionizante, isto é, incapaz de alterar a quantidade de energia dos elétrons (ZIEGELBERGER, 2006).

O efeito da FIR nos tecidos biológicos se dá por sua interação com células, membranas celulares, fluidos celulares – em especial a água – proteínas e DNA. No nível celular esta interação ocorre por alterações de potencial de membrana celular e no metabolismo mitocondrial (VATANSEVER; HAMBLIN, 2012). No nível molecular, propriedades dielétricas de proteínas e grupos com carga elétrica associados a moléculas de água que constituem “meso-estruturas” possuem composição que pode ser afetada pela FIR (VATANSEVER; HAMBLIN, 2012). Sabe-se que a nível nanomolecular ocorre interação significativa entre o comportamento da FIR e o tamanho e temperatura de agrupados de água (LEE et al., 2008). Ainda, estudos com ressonância nuclear magnética mostram que a estrutura molecular da água é modificada pela FIR, aumentando sua motilidade. Pode-se, portanto, especular que a FIR estimule a penetração de moléculas de água em tecidos corporais e module a dinâmica de funcionamento de fatores humorais nos fluidos corporais (INOUE; KABAYA, 1989).

Estudos no nível tecidual tentam também esclarecer como a FIR atua. Yu e colaboradores (2006) avaliaram a perfusão de retalhos de pele do abdomen de ratos submetidos à isquemia regional e expostos a FIR emitida por placas de cerâmica eletrificadas e mostraram, através de medida de fluxo sanguíneo com Doppler laser, aumento significativo da perfusão no grupo intervenção. Além disso, interrogando qual o mecanismo deste aumento do fluxo, pré-tratamento de ratos com N(G)-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME) aboliu este efeito. Sabe-se que a atividade da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) é inibida por este composto; desta maneira, concluem os autores que a rota da L-arginina/óxido nítrico está intimamente relacionada com o aumento da perfusão de pele promovida pela FIR. Na mesma linha, Akasaki e colaboradores (2006) utilizaram um modelo de isquemia de membro inferior de ratos e submeteram o grupo intervenção à FIR. Concluíram que houve aumento significativo na perfusão do membro isquêmico e na expressão do eNOS no grupo de ratos submetidos à FIR quando comparados com o grupo controle. A densidade capilar também aumentou significativamente no grupo intervenção. O tratamento com L-

NAME aboliu este efeito. Concluem os autores que houve angiogênese induzida via eNOS usando FIR em membros isquêmicos.

O aumento da expressão da eNOS induzido pela FIR já havia sido demonstrado em modelo animal (IKEDA; BIRO; KAMOGAWA, 2001). Lâmpadas emissoras de FIR foram testadas por Hsu e colaboradores (2012), que irradiaram células endoteliais de cordão umbilical e mostraram inibição na proliferação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e aumento na concentração de óxido nítrico sintetase e óxido nítrico. Este mesmo grupo havia mostrado que a exposição à FIR com lâmpadas aumenta o fluxo sanguíneo na pele de ratos (YU et al., 2006).

Do ponto de vista da aplicação da FIR no tratamento de doenças, o número de relatos e a oferta de dispositivos para seu uso tem aumentando nos últimos anos (BEEVER, 2009). Vem do oriente a maioria dos estudos sobre o uso medicinal da FIR, onde é aplicado geralmente em saunas sob o nome de “terapia Waon”, que significa “calor calmante” (MIYATA; TEI, 2010a). Estudo de Ohori e colaboradores (2012) em pacientes com insuficiência cardíaca crônica submetidos a sessões regulares de terapia Waon durante três semanas mostrou melhora da tolerância ao exercício, medido através do teste de caminhada de seis minutos e melhora da função endotelial, avaliada através do FMD.

A artigo de revisão de Shui e colaboradores (2015) atribui a melhora da função endotelial ao aumento nos níveis de eNOS e NO. Pacientes com cardiopatia isquêmica crônica também apresentam resultados animadores quando submetidos à terapia Waon, conforme estudo que comparou pacientes não-candidatos à revascularização miocárdica submetidos à terapia com grupo-controle (SOBAJIMA et al., 2013). Usando cintilografia miocárdica, teste ergométrico e FMD, mostrou-se benefício da intervenção com sessões repetidas de terapia Waon. Pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) apresentam benefício quando submetidos a sessões de terapia Waon, conforme estudo de Tei e colaboradores (2007). Apesar de não contar com grupo controle, este estudo avaliou 20 pacientes com DAOP submetidos à terapia Waon e mostrou melhora de sintomas e de fluxo sanguíneo nos membros, avaliado através de arteriografia e Doppler laser. O mesmo grupo mostrou que a terapia Waon aumenta o

débito cardíaco, a força de cisalhamentos na parede arterial e a expressão da eNOS (AKASAKI et al., 2006). Pacientes com fistulas artério-venosa para hemodiálise apresentam benefício em termos de manutenção do acesso primário ou após angioplastia quando submetidos à FIR (LAI et al., 2013; LIN et al., 2007).

O efeito da FIR sobre o EO também tem sido alvo de diversas pesquisas. Lin e colaboradores (2013) demonstraram efeito antioxidante da FIR em humanos através de aplicação da radiação no dorso e cabeça de pacientes e observaram aumento na concentração da SOD. A aplicação da FIR em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva durante quatro semanas mostrou diminuição na concentração de hidroperóxido, peptídeo natriurético cerebral e aumento nos metabólitos do NO, caracterizando melhora no perfil de EO (FUJITA et al., 2011).

Os dispositivos emissores de FIR compreendem saunas individuais ou coletivas, lâmpadas emissoras, e tecidos emissores (VATANSEVER; HAMBLIN, 2012). A maioria dos estudos orientais utiliza saunas emissoras (TEI et al., 2007a). Lâmpadas emissoras de FIR já se mostraram eficazes em melhorar a maturação de fistulas para hemodiálise (LIN et al., 2007). Entretanto, estes métodos exigem que o paciente permaneça exposto a radiação durante um determinado período de tempo.

A busca por um método mais prático para a aplicação de FIR levou pesquisadores a impregnar biocerâmica nos tecidos (CHUNG; LEE, 2014). Sabe-se que todas as cerâmicas são capazes de emitir RI, se levadas à temperatura adequada. A composição exata do material cerâmico governa a relação entre a temperatura e a emissão de RI (HEALD, 2003). Pequenas partículas (nanopartículas e micropartículas) de materiais cerâmicos emissores de FIR têm sido incorporados em tecidos e manufaturados em diversas peças de vestuário e outros objetos feitos de tecido (VATANSEVER et al., 2012). O racional do processo é que o calor do corpo induza a emissão de FIR pela roupa impregnada por cerâmica e esta emita RI que é absorvida pelo corpo. Diversos estudos in vitro mostraram a existência de efeito biológico de partículas de cerâmica emissoras de FIR. Grupo chinês publicou estudos sobre o assunto, mostrando efeito da FIR na modulação do stress oxidativo e nos níveis de NO e calmodulina, diminuindo a fadiga em musculatura esquelética de anfíbios,

aumentando a concentração de ON intracelular e diminuindo o crescimento de células de melanoma em ratos (LEUNG et al., 2011a, 2011b; LEUNG et al., 2012).

Do ponto de vista clínico uma série de estudos foram publicados sobre o assunto, abordando o efeito da cerâmica emissora de FIR em diversos cenários. Ko e colaboradores (2012) descreveram efeito benéfico de luvas impregnadas com cerâmica para o tratamento de pacientes com síndrome de Raynaud. Estudo brasileiro avaliou o efeito do uso de tecidos com biocerâmica no tratamento de sequelas de poliomielite e na intolerância ao frio, mostrando resultados positivos e concluindo que os mesmos podem ser coadjuvantes no tratamento destes pacientes (SILVA et al., 2009). Joelheiras emissoras de FIR foram testadas para o tratamento de osteoartrite em um ensaio clínico controlado por placebo realizado na Itália, com resultados positivos (BAGNATO et al., 2012a).

Temos, portanto, um método (FIR) capaz de interferir positivamente com a microcirculação através do metabolismo do NO. Sua influência nos biomarcadores de EO e de inflamação mostra o potencial deste método. Embora já tenha sido usado com sucesso para o tratamento de diversas patologias, conforme descrito acima, seu papel no tratamento da isquemia de membros inferiores foi relatado em poucos estudos. Neste contexto, a FIR mostrou-se promissora como adjuvante no tratamento da isquemia crítica, tanto com estudos *in vitro* como em pesquisa clínica (LIN; LEE; LUNG, 2013; TEI et al., 2007b). Pretendemos, portanto, examinar o efeito da FIR em pacientes portadores de claudicação intermitente.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da radiação infravermelha longa (FIR) produzido por biocerâmica em pacientes com claudicação intermitente dos membros inferiores.

2.2. Objetivos específicos

Avaliar os efeitos da aplicação de FIR em pacientes com claudicação intermitente dos membros inferiores por meio das seguintes análises:

- 1) No status de estresse oxidativo;
- 2) Nas concentrações séricas de citocinas inflamatórias.
- 3) Distância caminhada;
- 4) Índice tornozelo-braço;
- 5) Função endotelial;
- 6) Qualidade de vida;
- 7) Intensidade da claudicação;

3. MANUSCRITO

EFEITO ANTIOXIDANTE DA RADIAÇÃO INFRAVERMELHA LONGA PRODUZIDA POR BIOCERÂMICA EM INDIVÍDUOS COM CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE DOS MEMBROS INFERIORES: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO

Fábio Goulart da Silva¹, Francisco José Cidral Filho^{2,3}, Daniel Fernandes Martins^{2,3}, Eliane
Roseli Winkelmann⁴.

¹ Mestrando em Atenção Integral à Saúde Unijuí/Unicruz.

² Laboratório de Neurociências Experimental (LaNEx), Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, Santa Catarina, Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – PPGCS - Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Santa Catarina, Brasil.

⁴ Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Departamento de Ciências da Vida (DCVida), Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ, Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil.

* **Autor Correspondente:** Fábio Goulart da Silva

Rua Tarquínio Burtet, 186 Ijuí-RS. CEP 98700-000. fabiogoulartdasilva@gmail.com

Ensaio clínico registrado no site www.ensaiosclinicos.gov.br sob o número RBR-7nr6Sy.

RESUMO

Introdução: O uso da radiação infravermelha longa (FIR) tem mostrado resultados promissores no tratamento de diversas doenças. Sua ação sobre o óxido nítrico provavelmente medeia grande parte dos efeitos da FIR. Seu uso no tratamento da isquemia crítica de membros inferiores mostrou resultados interessantes. **Objetivo:** Avaliar o efeito de faixas com biocerâmica emissoras de FIR em pacientes portadores de claudicação intermitente dos membros inferiores. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo em que os pacientes foram randomizados em grupo 1 (placebo) e grupo 2 (faixa com biocerâmica emissora de FIR) e foram acompanhados por 90 dias. Os seguintes desfechos foram avaliados no início e no fim do estudo: dosagem de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação, distância caminhada em seis minutos (TC6min), índice tornozelo-braquial (ITB), dilatação arterial mediada pelo fluxo (FMD), questionário de qualidade de vida e questionário de claudicação. **Resultados:** Os resultados mostraram melhora no perfil de estresse oxidativo, com a dosagem das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) diminuindo significativamente no grupo 2 após a intervenção ($p < 0,01$). A atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) também aumentaram no grupo 2 comparado com o grupo 1 após a intervenção ($p < 0,001$ e $p < 0,05$, respectivamente). Houve melhora no domínio ambiental e auto-avaliação do questionário de qualidade de vida após a intervenção ($p = 0,02$ e $p = 0,03$, respectivamente). A distância TC6min pós-intervenção foi de 288,0m (250,0-363,0) no grupo 1 e 234,0 (186,0-370,0) no grupo 2 ($p = 0,132$). O ITB pós-intervenção foi de $0,5943 \pm 0,13$ no grupo 1 e $0,5767 \pm 0,20$ no grupo 2 ($p = 0,78$). O FMD pós-intervenção foi $8,1 \pm 6,1$ no grupo 1 e $8,5 \pm 6,3$ no grupo 2 ($p = 0,91$). O questionário de claudicação aplicado pós-intervenção ao grupo 1 e grupo 2 não mostrou diferença significativa. **Conclusão:** Houve melhora no perfil de estresse oxidativo e na avaliação de qualidade de vida nos pacientes claudicantes submetidos a faixas emissoras de FIR. Não identificamos efeito significativo nos demais desfechos.

Palavras-chave: radiação infravermelha longa; claudicação intermitente; estresse oxidativo; biomarcadores inflamatórios; interleucina 10; fator de necrose tumoral – alfa.

ABSTRACT

Introduction: The far infrared radiation (FIR) use has shown promising results in the treatment of several diseases. It's effect on the nitric oxide metabolism is probably the key point behind it's applications. It's use in the critical limb ischemia treatment has shown good results. **Objective:** To evaluate the effect of bioceramic far infrared-emitting stripes in the treatment of lower limbs intermittent claudication patients. **Methods:** The double-blind placebo-controlled randomized clinical trial was realized and patients were randomized in group 1 (placebo stripe) and group 2 (bioceramic far infrared emitting-impregnated stripe) and were followed 90 days. The outcomes assessed were: oxidative stress biomarkers, inflammatory biomarkers, distance of 6-minute walk test (6MWT), ankle-brachial index (ABI), flow-mediated vasodilatation (FMV), quality of life questionnaire and claudication questionnaire. **Results:** The results showed an improvement in the oxidative stress, with Reactive substances to thiobarbituric acid (TBARS) dosage lowering significantly in group 2 after the intervention ($p < 0,01$). The superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzymes activities increased after the intervention in group 2 compared to group 1 ($p < 0,001$ and $p < 0,05$, respectively). There was an increase in environment and self-evaluation itens in the quality of life questionnaire ($p = 0,02$ and $p = 0,03$, respectively). The distance of 6MWT after intervention was 288,0m (250,0-363,0) in group 1 and 234,0m (186,0-370,0) in group 2 ($p = 0,132$). The ABI after intervention was $0,5943 \pm 0,13$ in group 1 and $0,5767 \pm 0,20$ in group 2 ($p = 0,78$). The FMD after intervention was $8,1 \pm 6,1$ in group 1 and $8,5 \pm 6,3$ in group 2 ($p = 0,91$). The claudication questionnaire applied after intervention to group 1 and group 2 didn't show any significative diference. **Conclusion:** There was an improvement in the oxidative stress profile and on quality-of-life evaluation on claudicant patients under FIR. It did not found any significative difference on the others outcomes.

Keyword: far-infrared radiation; intermittent claudication; oxidative stress; inflammatory biomarkers; interleukin-10; tumoral necrosis factor – alpha.

INTRODUÇÃO

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é a manifestação da aterosclerose obliterante nas artérias dos membros, principalmente nos membros inferiores (HIATT, 2001). Trata-se da deposição de lipídios e material fibroso na camada íntima das artérias, causando a diminuição progressiva de sua luz e evoluindo, eventualmente, para a oclusão total (MACKEY; VENKITACHALAM; SUTTON-TYRRELL, 2007; NORGREN et al., 2007a). Os principais fatores de risco para o surgimento e a progressão da DAOP nos membros inferiores são o tabagismo, a hipercolesterolemia, o diabetes mellitus e a hipertensão arterial sistêmica (SELVIN; ERLINGER, 2004).

Clinicamente a DAOP apresenta um espectro bem definido de manifestações. Pode ser assintomática mesmo na presença de longas oclusões, graças a formação de circulação colateral abundante (MCGRAE MCDERMOTT et al., 2001; NORGREN et al., 2007a). A claudicação intermitente é o estágio seguinte, no qual a perfusão distal é suficiente no repouso, mas não é capaz de atender a demanda aumentada durante o exercício. Ocorre, então, o aumento do metabolismo anaeróbico e o acúmulo de seus catabólitos, causando a dor (NORGREN et al., 2007). Este quadro clínico possui uma reprodutibilidade significativa, podendo ser facilmente identificado e ter seu tratamento monitorizado baseado na distância caminhada livre de dor (LABS et al., 1999).

O tratamento da claudicação intermitente dos membros inferiores é usualmente feito pelo uso de cilostazol, prescrição de programa de caminhadas e controle dos fatores de risco (HIRSCH et al., 2006). Embora apresente um bom perfil de tolerância, o cilostazol pode apresentar efeitos colaterais significativos, como cefaléia, palpitações, tonturas e alterações das fezes, podendo levar a suspensão do tratamento (BEEBE et al., 1999). Ainda, o programa de caminhadas para que se atinja benefício exige supervisão de profissional habilitado (VAN ASSELT et al., 2011).

A radiação infravermelha longa (FIR, do inglês far infrared radiation”) se mostrou capaz de estimular a liberação de óxido nítrico, elemento fundamental na manutenção da função endotelial (AKASAKI et al., 2006). Em modelos de

experimentação foi demonstrado que a FIR promove angiogênese em membros isquêmicos e induz formação de circulação colateral (LOHR et al., 2013; MIYAUCHI et al., 2012). A utilização desta terapia no tratamento da isquemia grave de membros inferiores também mostrou resultados promissores (TEI et al., 2007a). A maioria dos estudos utiliza lâmpadas ou saunas emissoras de FIR. Entretanto, sabe-se que tecidos impregnados com material biocerâmico, composto de alumina, dióxido de titânio e dióxido de silício, quando aquecidos pelo calor do corpo humano, são capazes de emitir FIR na faixa de 6-14 micra de volta para o corpo (HARIFI; MONTAZER, 2015). Baseado nisto, Ise e colaboradores demonstraram aumento da perfusão sanguínea da pele exposta à FIR (ISE et al., 1987). Seria muito prático se o emissor de FIR pudesse ser “vestido” pelo paciente ao longo do dia. No entanto, não identificamos trabalho na literatura sobre o uso de tecidos emissores de FIR para o tratamento da isquemia de membros inferiores.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da FIR produzida por biocerâmica em pacientes portadores de claudicação intermitente, em relação ao estresse oxidativo. Também objetivamos analisar o status inflamatório, a distância caminhada, a qualidade de vida, a função endotelial e o índice tornozelo-braço.

METODOLOGIA

Foi realizado um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo (Figura 1).

Os critérios de inclusão foram: ter entre 18 a 90 anos, com diagnóstico clínico de claudicação intermitente de panturrilha e índice tornozelo-braço menor ou igual a 0,9. Os critérios de exclusão foram: incapacidade de deambular independentemente; presença de trombose venosa recente ou antiga; presença de neoplasia maligna; presença de neuropatia diabética com necessidade de uso de medicação específica; cirurgia de amputação prévia.

A seleção da amostra, a intervenção e a coleta de dados foi realizada em pacientes em tratamento no Ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital de grande porte no Sul do Brasil.

Todos os pacientes estavam sob tratamento medicamentoso para claudicação intermitente com cilostazol 100mg duas vezes ao dia, a menos que houvesse intolerância ou contra-indicação (NORGREN et al., 2007b), bem como uso de ácido acetilsalicílico 100mg via oral duas vezes ao dia (HIRSCH et al., 2006). A todos os pacientes foram fornecidas informações sobre a importância da caminhada para a melhora dos sintomas e sobre o controle dos fatores de risco cardiovascular.

População do estudo. Foram estudados 40 pacientes (idade entre 40 e 82 anos, média 68,1 anos), de ambos os sexos (24 homens), portadores de doença arterial obstrutiva periférica e claudicação intermitente (CI). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Sul de Santa Catarina (CEP-UNISUL) e do Hospital de Caridade de Ijuí. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Protocolo do estudo. Os pacientes selecionados foram aleatoriamente randomizados por sorteio simples, no qual o grupo 1 (G1= Placebo) recebeu uma faixa placebo (sem biocerâmica) e o grupo 2 (G2= Biocerâmica) recebeu uma faixa impregnada com biocerâmica emissora de FIR. As duas faixas eram idênticas, não sendo possível distinguí-las visualmente. A formulação da biocerâmica emissora de RIV usada foi composta por partículas microscópicas produzidas a partir de vários ingredientes, principalmente óxidos minerais, incluindo óxido de alumínio e dióxido de silício (Proprietária da formulação *Multiple Energy Technologies* LLC, EUA). O material foi aplicado como envoltório em uma emulsão de poliuretano de revestimento (Proprietária da formulação *Rubberlike* INC, EUA). A emissividade média absoluta da formulação de biocerâmica foi de 93% no comprimento de onda de 9-11 μm , determinada com um calorímetro Scientech (Boulder, CO, EUA), série astral modelo S AC2500S, ligado a um detector de unidade Scientech, modelo série astral S AI310D.

Os pacientes foram instruídos sobre o método de colocação da faixa, do tornozelo até o joelho e a fixação desta com velcro. O tamanho da faixa foi dimensionado para cada paciente. Todos foram orientados a colocar a faixa na perna afetada no momento de ir dormir ou às dez horas da noite e retirar ao acordar, de manhã, durante noventa dias. Tanto os pacientes como os pesquisadores eram cegos quanto ao tipo de faixa, apenas foram aleatoriamente distribuídos em grupo 1 e grupo

2. Um comitê supervisor foi composto para o escrutínio final da intervenção e do grupo placebo. Os pacientes foram avaliados na visita inicial (dia 0) e noventa dias (dia 90) após.

Medidas de efeito. O desfecho principal foi a avaliação do estresse oxidativo. Os desfechos secundários foram o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), a variação no índice tornozelo-braço (ITB), a variação da dilatação arterial fluxo-mediada (FMD), a dosagem de citocinas anti e pró-inflamatórias, a avaliação da qualidade de vida e a avaliação de escore de claudicação.

Avaliação do estresse oxidativo

Para avaliar o dano oxidativo foram analisados o dano a lipídios e a proteínas por meio da determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e de grupos carbonil, respectivamente. A quantificação da formação de TBARS, foi realizada durante uma reação ácida de aquecimento (ESTERBAUER; CHEESEMAN, 1990). Resumidamente, o soro foi misturado com 1mL de ácido tricloroacético a 10% e 1 mL de ácido tiobarbitúrico 0,67%, e, em seguida, aquecido num banho de água fervente durante 15 min. TBARS foram determinadas pela absorbância a 535 nm, utilizando 1,1,3,3-tetrametoxipropano como padrão externo. Os resultados foram expressos como equivalentes de malondialdeído por miligrama de proteína. A determinação de grupos carbonil foi baseada na reação com dinitrofenilhidrazina (LEVINE et al., 1990). Resumidamente, as proteínas foram precipitadas por adição de ácido tricloroacético a 20% e dissolvidas em dinitrofenilhidrazina, e a absorbância foi avaliada em 370 nm. Os resultados foram expressos como concentrações de proteínas carboniladas por miligrama de proteína. Essas dosagens foram feitas antes e depois da intervenção. Para avaliar a defesa antioxidante foram determinadas as atividades das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD). A atividade da CAT foi determinada medindo a taxa de decaimento da absorbância do peróxido de hidrogênio em 240nm conforme previamente descrito (AEBI, 1984) e representada como unidades por miligrama de proteína. A atividade da superóxido dismutase (SOD) foi determinada pela inibição da auto-oxidação da adrenalina medida espectrofotometricamente em 480nm conforme previamente descrito (BANNISTER; CALABRESE, 1987) e representada em unidades por miligrama de proteína. Essas dosagens foram feitas antes e depois da intervenção.

Teste de caminhada de 6 minutos (TC6min)

Para realização do TC6min cones foram posicionados para demarcar um circuito de 50 metros de comprimento, em um espaço livre de circulação de pessoas e plano. As distâncias foram marcadas no solo em intervalos de 10 metros. Pressão arterial, frequência respiratória, frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio e escala de Borg para dispneia, foram aferidas antes e após o teste (GUYATT et al., 1985). O teste foi acompanhado por um fisioterapeuta. Foi realizado cálculo da distância prevista para cada paciente (ENRIGHT; SHERRILL, 1998).

Questionário de claudicação intermitente

Para avaliar o grau de claudicação dos indivíduos, utilizou-se uma versão abreviada do *Walking Impairment Questionnaire* (WIQ) (REGENSTEINER JG, STEINER J, PANZER R, 1990). Sua versão original consiste de quatro domínios: diagnóstico diferencial, velocidade, distância e capacidade de subir escadas, conforme a versão traduzida e validada para o português por Cucato e colaboradores (CUCATO et al., 2016). Na versão abreviada, o domínio de diagnóstico diferencial é validado para uso em entrevista ou como auto-avaliação (COYNE et al., 2003).

Índice tornozelo-braço (ITB)

Para esta aferição foi utilizado um esfigmomanômetro aneróide padrão e Doppler contínuo portátil (marca MedPej, Ribeirão Preto, SP). Representa a razão entre a pressão arterial sistólica do tornozelo e do braço; é um método simples, não invasivo, de baixo custo e de grande confiabilidade (FOWKES et al., 2008). O cálculo do ITB é realizado pela relação da maior pressão arterial sistólica da artéria tibial posterior ou da artéria pediosa com a maior pressão sistólica das artérias braquiais (GRUNDY et al., 2000).

Dilatação arterial fluxo-mediada (FMD)

A análise do FMD consistiu em identificar a artéria braquial com auxílio do Doppler colorido entre 2 e 5 cm acima da prega cubital e mede-se o diâmetro da artéria (D1), calculando-se a distância entre a íntima proximal e distal na diástole; então, provoca-se a isquemia com compressão pneumática da artéria braquial por cinco minutos e repete-se a medida da artéria entre 60 e 90 segundos após a interrupção da compressão, no período da diástole, com auxílio do Doppler pulsátil (D2). A função endotélio-

dependente se dá pela fórmula: $(D2-D1)/D1 \times 10$; quanto maior for o valor numérico do exame, melhor a função endotelial (CELERMAJER et al., 1992). Trata-se do teste padrão-ouro para a avaliação não-invasiva da função endotelial (WU et al., 2015).

Dosagem de citocinas inflamatórias.

Para as dosagens de citocinas um volume de 100 µl de amostra foi utilizado para mensurar as concentrações do TNF- α (do inglês, tumoral necrosis fator – alpha) e da interleucina 10 (IL-10). As análises das concentrações séricas foram realizadas pelo método de ELISA (do inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*), por meio do kit DuoSet ELISA (R&D Systems, Minnesota, MN) para humanos, de acordo com as instruções do fabricante. Os valores obtidos foram estimados por meio da interpolação de uma curva padrão, utilizando-se ensaio colorimétrico, medido à 450 nm (comprimento de onda de correção de 540 nm) em um leitor de placas de ELISA (Perlong DNM-9602, Nanjing Perlove Medical Equipment Co, Nanjing, China). Assim todos os resultados foram expressos em picogramas de citocinas por ml. (MAUREEN HOWARD, ANNE O’GARRA, HIROSHI ISHIDA, RENE DE WAAL MALEFYT, 1992).

Questionário de qualidade de vida

A qualidade de vida é prejudicada pela claudicação intermitente, assim, avaliação objetiva deste quesito parece adequada. Neste estudo utilizou-se o questionário WHOQOL abreviado (FLECK et al., 2000b). Este foi aplicado por um fisioterapeuta previamente familiarizado com o método. Foi aplicado em consultório individual, sem a presença de acompanhantes. O questionário WHOQOL abreviado aborda e analisa a qualidade de vida, condições de saúde e sentimentos nas últimas duas semanas.

Coleta do soro

Para as dosagens das concentrações séricas as coletas foram realizadas entre 7h e 9h. Os indivíduos estavam em jejum de 12h e, foi retirado 5 ml de sangue da veia cubital, no início e no final da intervenção. As coletas foram realizadas no Ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital de Caridade de Ijuí/RS/Brasil. O sangue periférico dos indivíduos foi coletado em seringas, colocadas em tubos de microcentrífuga. Os tubos foram centrifugados (Modelo Fanem) em 5000 rpm, por 5 minutos e o soro foi removido em ambiente estéril, estocado em tubos ependorfes e armazenados em freezer a -80°C para posterior análise.

Dosagens de proteínas totais:

Todas as mensurações bioquímicas foram normalizadas pelo conteúdo de proteínas com albumina bovina como padrão (LOWRY et al., 1951). Essas dosagens foram feitas antes e depois da intervenção.

Análise estatística

Os resultados foram analisados no programa *Graph Pad Prism* na versão 6.0 (*La Jolla*, Califórnia, EUA). Inicialmente, foi aplicado o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, para avaliar a normalidade dos dados. Nas comparações entre pré e pós foi utilizado o teste t-Student pareado para os dados paramétricos ou teste de Wilcoxon para os dados não-paramétricos. Quando se comparou grupo 1 vs grupo 2 em uma só condição (pré ou pós) utilizou-se o teste t-Student não-pareado, para os dados paramétricos ou teste de Mann-Withney para os dados não-paramétricos. Os dados foram apresentados como média±desvio padrão ou mediana e desvio interquartil. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Dos pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital foram triados 40 com diagnóstico clínico de claudicação intermitente dos membros inferiores e foram considerados para o estudo. Destes, 5 apresentavam critérios de exclusão (3 com ITB > 0,90; 1 com impossibilidade de deambular de maneira independente; 1 com ausência de claudicação significativa). Portanto, 35 pacientes foram randomizados. Destes, 6 (2 no grupo placebo e 4 no grupo intervenção) não completaram o protocolo devido as seguintes razões: problemas logísticos (2 no G1 e 3 no G2); oclusão arterial aguda do membro inferior (1 no G2). Assim, 29 pacientes

completaram o protocolo de estudo, sendo 14 no G1 e 15 no G2, como mostrado na figura 1.

As características clínicas e os valores basais para ambos os grupos foram similares após a randomização, com exceção da dislipidemia, etilismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), mais prevalentes no G2 (tabela 1).

O percentual atingido de distância máxima caminhada (DMC) foi reduzido em ambos os grupos. O valor do índice tornozelo-braquial (ITB) também mostrou-se baixo em ambos os grupos; estes achados são compatíveis com o diagnóstico de claudicação intermitente.

Tabela 1. Características clínicas e valores basais dos indivíduos com claudicação intermitente dos membros inferiores.

	Grupo 1 (n=14)	Grupo 2 (n=15)	valor <i>p</i>
Idade (anos)	70,5 ±10,04	66,53 ±9,07	0,27
Sexo F/M	6/8	7/8	
Índice de massa corporal, kg.m ⁻²	27,35±4,69	24,87±5,96	0,23
Tabagismo	7(50)	6(40)	
Diabete mellitus	2(14,3)	3(20)	
Insuficiência cardíaca congestiva	2(14,3)	3(20)	
Acidente vascular cerebral	1(7,1)	1(6,7)	
Cardiopatia isquêmica	3(21,4)	2(13,3)	
HAS	11 (78,6)	11 (73,3)	

Dislipidemia	3(21,4)	8(53,3)	
Etilismo	2(14,3)	5(33,3)	
DPOC	1(7,1)	6(40)	
Teste de caminhada de 6 minutos			
Distância máxima caminhada	293,0 (230,0-330,0)	242,0 (210,0-322,0)	0,94
Percentual atingido do previsto	62,8 (50,3-71,7)	51,3 (40,7-79,2)	0,41
Índice tornozelo-braquial	0,5746±0,16	0,5487±0,19	0,71
Dilatação arterial mediada pelo fluxo	8,6±5,7	8,8±7,0	0,94
Medicações em uso			
Antiagregante plaquetário	11(78,6)	11(73,3)	
Hipolipemiante	7(50,0)	9(60,0)	
Beta bloqueador	4(28,6)	4(26,7)	
Cilostazol	7(50)	10(66,7)	
Diurético	8(57,1)	9(60)	
iECA	5(35,7)	10(66,7)	

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; iECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; F: feminino; M: masculino; Grupo 1: Placebo; Grupo 2: Biocerâmica.

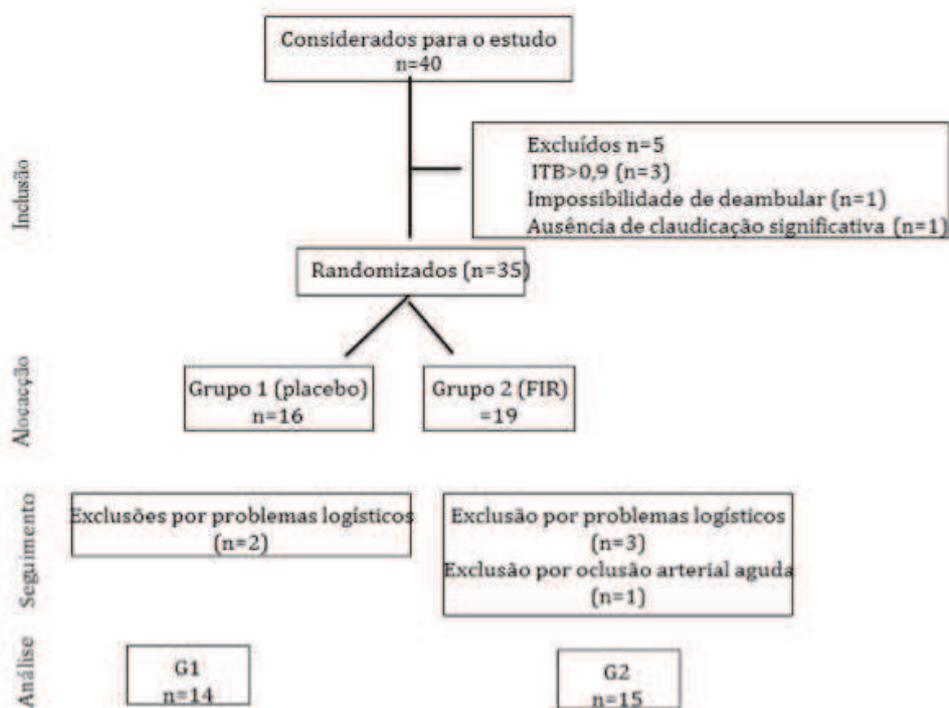


Figura 1. Fluxograma do estudo

A figura 2 demonstra os resultados referentes a análise dos marcadores de estresse oxidativo e defesa antioxidante. No painel A, observa-se que a doença induziu dano aos lipídios e que não há diferença entre os grupos ($p = 0,67$) na avaliação pré intervenção. No entanto, o tratamento com biocerâmica por 3 meses foi capaz de reduzir significativamente o dano aos lipídios (estresse oxidativo) mostrando diferenças significativas tanto entre grupos ($p = 0,001$) quanto intra grupo ($p = 0,0004$). No painel B observa-se os resultados referentes ao efeito do estresse oxidativo nas proteínas. Não houve diferença entre os grupos nos valores basais, e esta ausência de efeito se manteve após o período de intervenção. No painel C e D observa-se um aumento nas defesas anti-oxidantes após o uso da biocerâmica. As enzimas SOD (painel C) CAT (painel D) não apresentaram diferença nas suas atividades entre os grupos na avaliação pré-intervenção. Após 3 meses de tratamento com biocerâmica houve aumento significativo na atividade destas enzimas no grupo 2, quando comparado com o grupo 1.

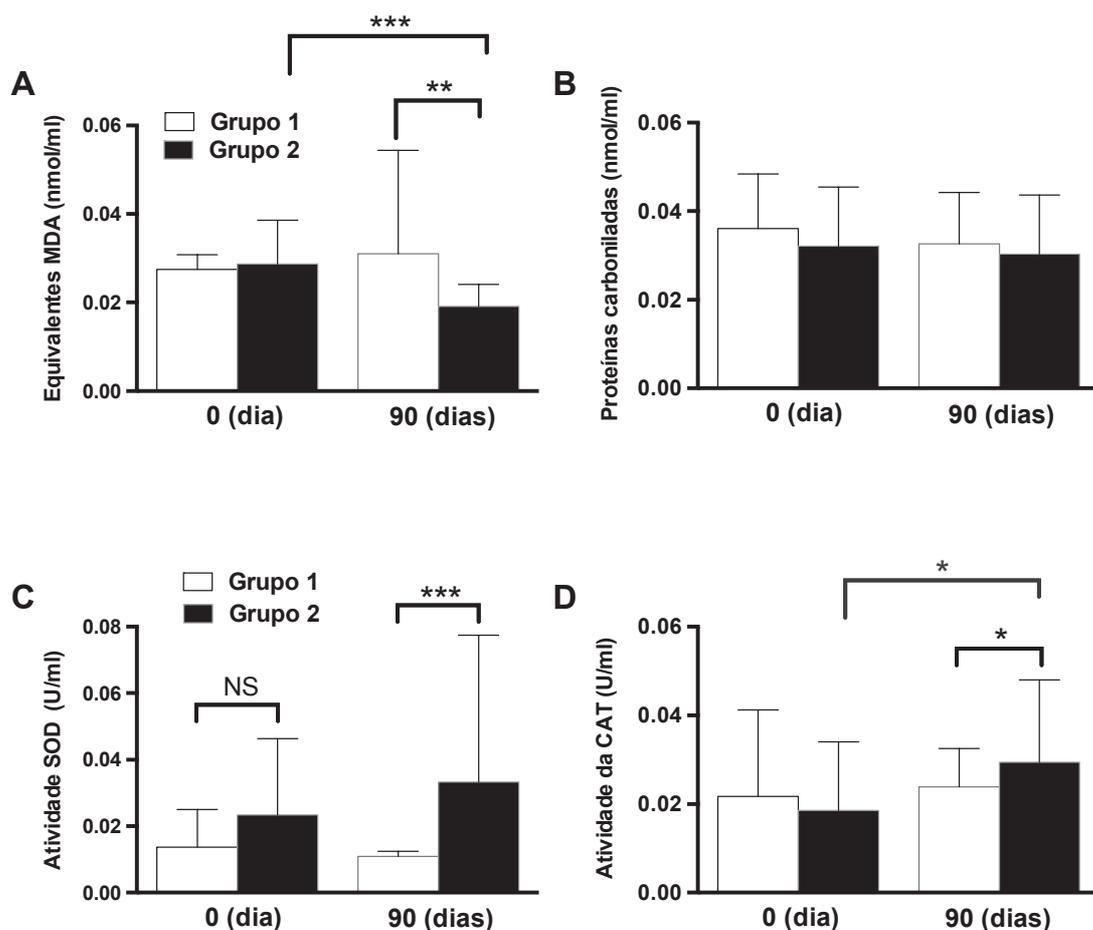


Figura 2: Resultados dos marcadores de estresse oxidativo e defesa antioxidante. A: dano aos lipídios; B: proteínas carboniladas; C: atividade da enzima superóxido dismutase (SOD); D: atividade da enzima catalase (CAT). Os valores são as médias e o desvio-padrão das médias ($m \pm dp$) e/ou mediana e o desvio interquartil. *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$. Foi utilizado o teste-t pareado.

A figura 3 mostra o efeito anti-inflamatório induzido pela biocerâmica. No painel A observa-se que apesar do tratamento com a biocerâmica reduzir as concentrações séricas de TNF-alfa, não observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Embora não tenha atingido significância estatística, houve

uma redução pronunciada nos valores percentuais desta citocina no grupo 2, quando comparado com o grupo 1 (Figura 3B).

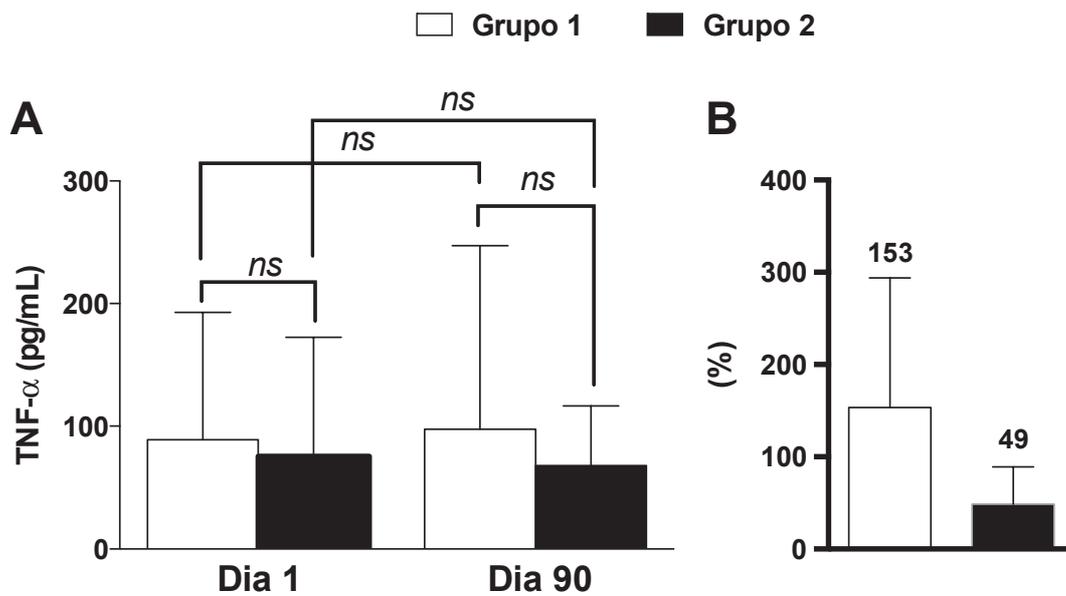


Figura 3. Efeito anti-inflamatório induzido pela biocerâmica: Resultados das dosagens de citocinas. A: TNF-alfa; B: valores percentuais de aumento de TNF-alfa. Os valores são a mediana e o desvio interquartil. Foi utilizado o teste de Wilcoxon e o teste de Mann-Withney.

Do mesmo modo, na figura 4A, nota-se que houve um aumento na citocina anti-inflamatória IL-10, embora não estatisticamente significativo, após a intervenção. Não se observam diferenças nos valores basais entre os grupos ou intra-grupo. No entanto, no painel B observa-se um aumento da dosagem da IL-10 no grupo 2.

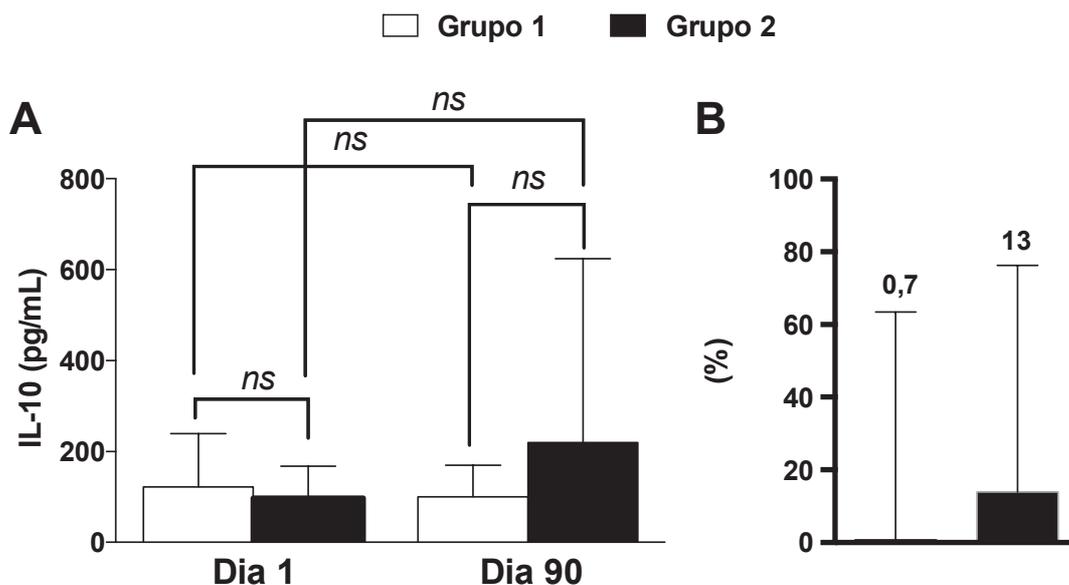


Figura 4. Resultados das dosagens da citocinas. A: Interleucina 10 (IL-10); B: percentuais de aumento de Interleucina 10 (IL-10). Os valores são a mediana e desvio interquartil. Foi utilizado o teste de Wilcoxon e o teste de Mann-Withney.

Na tabela 2, pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo 1 e o grupo 2 em relação a distância máxima caminhada e ao percentual atingido do previsto, tanto nos valores basais, quanto após 90 dias de intervenção. Observou-se também ausência de diferença estatisticamente significativa na distância máxima caminhada e percentual atingido do previsto na análise intra-grupos, nos valores basais e após 90 dias ($p=0,058$ e $p=0,44$, para o grupo 1 e grupo 2, respectivamente).

Tabela 2. Resultados do teste de caminhada de seis minutos pré e pós-intervenção.

	Grupo 1	Grupo 2	<i>p</i>
Pré			
DistTC6min	293,0(230,0-330,0)	242,0(210,0-322,0)	0,948
%TC6min	62,8(50,3-71,7)	51,3(40,7-79,2)	0,41
Pós			
DistTC6min	288,0(250,0-363,0)	234,0(186,0-370,0)	0,132
%TC6min	60,0(48,5-84,0)	51,0(45,0-76,0)	0,43

DistTC6min: distância percorrida no teste de caminhada em seis minutos; % TC6min: percentual atingido no teste de caminhada em seis minutos; Grupo 1: Placebo; Grupo 2: Biocerâmica. Os valores são apresentados como medianas e intervalo interquartil. Foi usado o teste de Mann-Whitney.

Na tabela 3, pode-se notar não houve diferença estatística entre os grupos na avaliação da claudicação intermitente. Nos domínios “distância”, “velocidade” e “escada”, os valores no grupo 1 e no grupo 2 foram semelhantes pré e pós a aplicação do protocolo.

Tabela 3. Questionário de Claudicação Intermitente (WIQ), domínios Distância, Velocidade e Escada pré e pós intervenção.

	Pré		<i>p</i>	Pós		<i>p</i>
	Grupo 1	Grupo 2		Grupo 1	Grupo 2	
Distância	29,7(3,3-82,4)	7,3(3,4-34,7)	0,19	25,4(12,6-91,9)	14,8(3,0-38,2)	0,32
Velocidade	35,8(5,6-56,0)	30,4(9,8-87,5)	0,44	43,5(24,2-56,5)	39,1(9,7-52,2)	0,34
Escada	37,5(8,7-100,0)	75,0(20,8-100,0)	0,76	68,7(25,0-100,0)	75,0(20,0-100,0)	0,93

Grupo 1: placebo; Grupo 2: com biocerâmica. Os valores são apresentados como medianas e intervalo interquartil. Foi usado o teste de Mann-Whitney.

Na tabela 4, pode-se observar que não houve diferença significativa entre o grupo 1 e grupo 2 nos valores basais e após a aplicação da intervenção no que se refere à aferição do índice tornozelo-braço e a dilatação arterial mediada pelo fluxo.

Tabela 4. Índice tornozelo-braço (ITB) e dilatação arterial mediada pelo fluxo (FMD) pré e pós intervenção.

	Pré					
	Grupo 1	Grupo 2	<i>p</i>	Grupo 1	Grupo 2	<i>p</i>
ITB	0,5746±0,16	0,5487±0,19	0,71	0,5943±0,13	0,5767±0,20	0,78
FMD	8,6±5,7	8,8±7,0	0,94	8,1±6,1	8,5±6,3	0,91

Grupo 1: Placebo; Grupo 2: Biocerâmica. Os valores são as médias e o desvio-padrão das médias ($m \pm dp$). O teste estatístico utilizado foi o teste-t não-pareado.

Nos resultados apresentados na figura 5, observa-se o efeito da biocerâmica na qualidade de vida dos indivíduos. Nota-se uma diminuição no domínio ambiental ($p=0,02$, Painel D), e na auto-avaliação da qualidade de vida ($p=0,03$, painel E) no grupo 1. Interessantemente, não houve redução nestes domínios no grupo 2. No entanto, não houve diferença estatística entre o grupo 1 versus grupo 2 na qualidade de vida dos indivíduos, quando avaliados 90 dias após a intervenção.

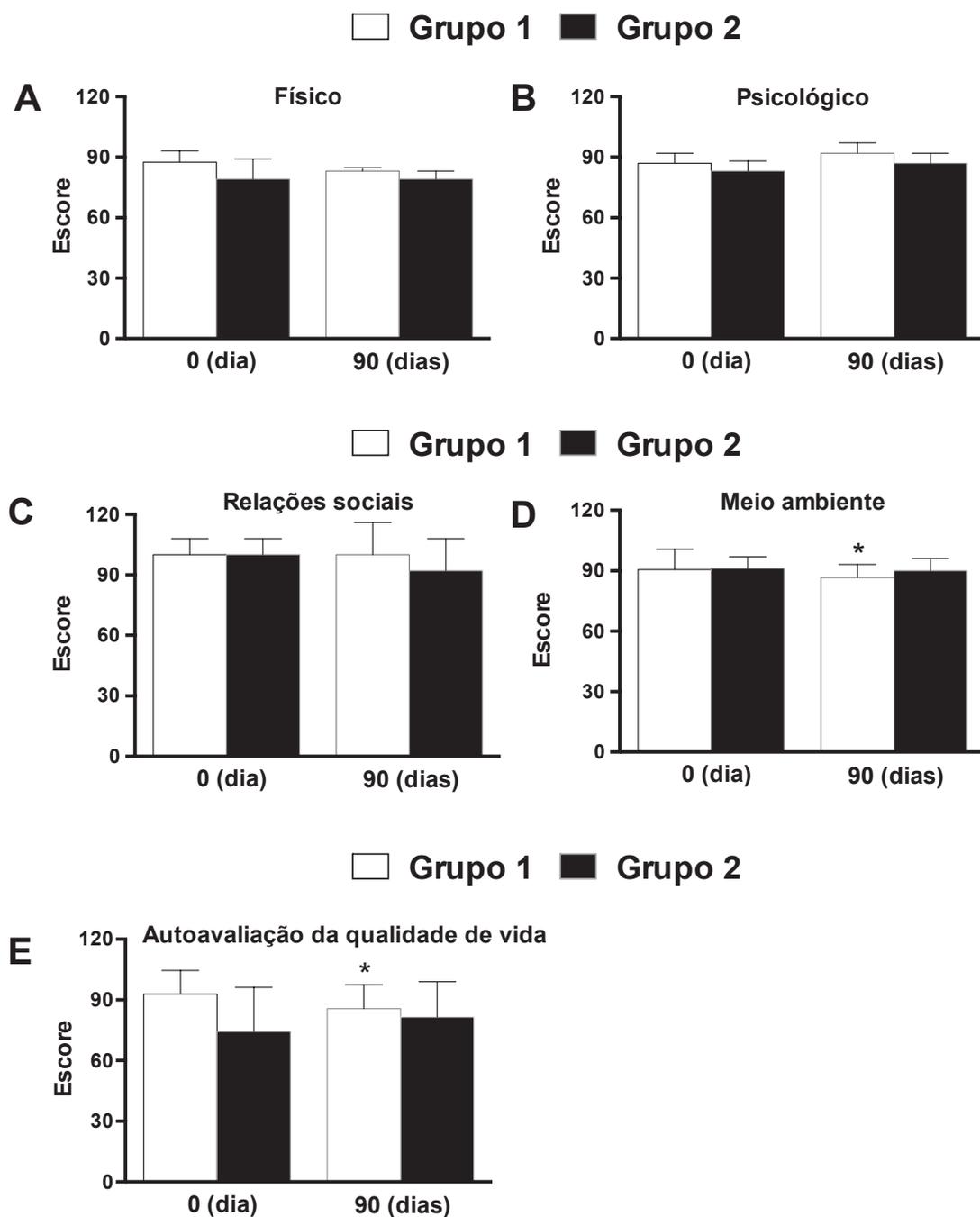


Figura 5. Resultados do Questionário de qualidade de vida. A: Domínio físico; Domínio psicológico; C: Domínio relações sociais; E: Domínio autoavaliação da

qualidade de vida. Os valores são as médias e o desvio-padrão das médias ($m \pm dp$). Foi utilizado o teste-t pareado.

DISCUSSÃO

O uso de faixas impregnadas com biocerâmica emissoras de FIR nas pernas de pacientes portadores de claudicação intermitente promoveu uma melhora no perfil de estresse oxidativo. Esta melhora foi evidenciada tanto pela redução da peroxidação de lipídios como pelo aumento das defesas antioxidantes.

O estresse oxidativo está intimamente relacionado com o surgimento e progressão da aterosclerose (HALLIWELL, 1989; SALONEN et al., 1997). O aumento do estresse oxidativo está associado tanto com a patogênese da aterosclerose coronariana, quanto com o aumento de espécies reativas ao oxigênio (ERO), com consequente diminuição na formação de defesas antioxidantes (ANTONIADES et al., 2003; STOCKER; KEANEY, 2004). No âmbito da DAOP, o aumento do status inflamatório está associado com o desenvolvimento e progressão da aterosclerose nas artérias dos membros inferiores (BREVETTI et al., 2010). Para estudar o efeito da FIR no perfil de estresse oxidativo de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, Fujita e colaboradores (2011) dosaram biomarcadores de estresse oxidativo antes e após 4 semanas de terapia. Encontraram diminuição significativa nos níveis de hidroperóxido e peptídeo natriurético cerebral no grupo intervenção, bem como aumento nos metabólitos do óxido nítrico. Os autores concluíram que a FIR sob a forma de sauna diminui o estresse oxidativo em pacientes com insuficiência cardíaca. Aqui, também observou-se uma redução do estresse oxidativo nos indivíduos submetidos a faixa emissora de FIR. Isto foi evidenciado pela diminuição significativa nas substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), expresso através de equivalentes de malonaldeído. O sistema de defesa antioxidante também foi reforçado pela FIR, expresso pelo aumento significativo da atividade das enzimas antioxidantes SOD e CAT antes e após a aplicação das faixas, quando comparado com o grupo placebo. Ainda, nas análises de CAT demonstraram melhora também dentro do grupo intervenção, antes e após a FIR, reforçando este efeito. As proteínas carboniladas,

método usado para a verificação da peroxidação de proteínas, não demonstrou diferença estatisticamente significativa pré e pós-intervenção. Nosso resultado corrobora os dados da literatura, confirmando que o efeito benéfico da radiação infravermelha sobre o estresse oxidativo se mantém mesmo quando mudamos o método de aplicação, não mais com lâmpadas ou saunas, mas sim com tecidos emissores de FIR. Caso estes achados sejam confirmados em estudos com maior número de participantes e se correlacionem com desfechos clínicos, abre-se uma importante frente de modulação do estresse oxidativo de aplicação prática facilitada, pois trata-se de tecidos emissores de FIR que podem ser usados pelos pacientes durante suas atividades diárias.

O uso de radiação infravermelha para o tratamento de diversas patologias tem atraído a atenção de pesquisadores, resultando na publicação de diversos estudos sobre o tema. Afecções de fisiopatologia diversa tem apresentado boa resposta a FIR, como a osteoartrite de joelho (BAGNATO et al., 2012), fibromialgia (MATSUSHITA; MASUDA; TEI, 2008), cardiopatia isquêmica (SOBAJIMA et al., 2013), dismenorréia (LIAU et al., 2012) e maturação de fistulas artério-venosas para hemodiálise (LAI et al., 2013). Além disso, trata-se de terapia segura, sem efeitos colaterais significativos (ZIEGELBERGER, 2006). O tratamento-padrão para claudicação intermitente é feito com cilostazol e caminhadas (NORGREN et al., 2007a). Esta medicação traz efeitos indesejáveis ou não atinge seus objetivos em uma parcela significativa dos pacientes. Realizar um programa de caminhadas adequado e efetivo nem sempre é possível para uma população muitas vezes idosa e acometida por outras patologias. Neste contexto, outras modalidades terapêuticas, como a FIR, são atraentes, ainda mais se o dispositivo emissor da FIR puder ser “vestido” pelo paciente, como é o caso das faixas usadas no presente estudo.

A ação da FIR sob os tecidos biológicos teve seu mecanismo em nível molecular estudado por grupo italiano, que identificou mudança significativa no comportamento dos agrupados de água nos tecidos irradiados (LEE et al., 2008). O metabolismo do óxido nítrico parece estar implicado no mecanismo de ação da FIR nos tecidos. Retalhos de pele de abdome de ratos submetidos a isquemia regional e expostos à FIR mostraram melhora da perfusão comparados ao grupo controle. Ainda,

inibição da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) aboliu este efeito (YU et al., 2006). A irradiação de células endoteliais de cordão umbilical com FIR também mostrou aumento na concentração de NO e NOS (HSU et al., 2012). Considerando o possível efeito da FIR no tratamento da isquemia de membros inferiores, Miyauchi e colaboradores (2012) demonstraram angiogênese induzida por FIR em membros isquêmicos de ratos. Especificamente no tratamento de isquemia de membros inferiores em humanos, já foi observada melhora dos sintomas e do fluxo arterial avaliado através de angiografia e Doppler laser (TEI et al., 2007b).

Desta forma, observa-se que existe potencial papel para a FIR no tratamento de pacientes portadores de claudicação intermitente. No presente estudo, ao invés de usar lâmpadas emissoras de FIR ou saunas para terapia Waon, optou-se por faixas impregnadas com biocerâmica. Sabe-se que estas faixas, quando aquecidas pelo calor do corpo, emitem FIR (VATANSEVER; HAMBLIN, 2012). No entanto, não identificamos efeito significativo na distância caminhada, avaliada através do TC6min, nos pacientes portadores de CI submetidos ao uso de faixas emissoras de FIR.

O TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória secretada por monócitos (CARSWELL et al., 1975). Induz uma alteração na função das células endoteliais, causando efeito pró-trombótico observado em pacientes portadores de claudicação intermitente e isquemia crítica (CIMMINIELLO et al., 1994). Na presente pesquisa, não houve diferença significativa na dosagem do TNF-alfa antes e após o uso das faixas emissoras de FIR. Também não houve diferença nas dosagens desta citocina entre o grupo que recebeu a FIR e o grupo placebo. No entanto, na figura 3 podemos observar uma diminuição na dosagem do TNF-alfa antes e após o uso da FIR, embora não estatisticamente significativo. Este achado nos leva a propor um efeito anti-inflamatório da FIR nos pacientes portadores de claudicação intermitente, embora estudos mais robustos devam ser realizados para comprovar estes achados. Na mesma linha, avaliação de citocinas em pacientes com DAOP não identificou diferença nas dosagens de TNF-alfa basal e após trinta minutos de exercício em esteira, embora outros marcadores anti-inflamatórios tenham mostrado relevância, sobretudo o receptor solúvel de TNF-alfa (FIOTTI et al., 1999).

A IL-10 é reconhecida por suas características anti-inflamatórias, por inibir a secreção de citocinas e modular a resposta imune (MAUREEN HOWARD, ANNE O’GARRA, HIROSHI ISHIDA, RENE DE WAAL MALEFYT, 1992). Em pacientes portadores de angina instável, seus níveis elevados se correlacionam positivamente com novos eventos cardiovasculares (ANGUERA et al., 2002). Ainda, a IL-10 se mostrou menor em pacientes portadores de angina estável quando comparados com pacientes portadores de angina instável (SMITH et al., 2001). Desta maneira, dosou-se as concentrações de IL-10 antes e após a aplicação da FIR. Entretanto, embora tenha-se observado um aumento nos valores absolutos antes e após a intervenção, bem como entre o grupo intervenção e placebo, não houve diferença estatisticamente significativa (figura 4).

Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, Ohori e colaboradores (2012) demonstraram que sessões regulares de FIR sob a forma de lâmpadas apresenta aumento da distância caminhada no TC6min e melhora da função endotelial, avaliado através do FMD. Até onde sabemos, nosso estudo foi o primeiro na literatura a usar FIR emitida por tecido impregnado com biocerâmica para o tratamento de claudicação intermitente. Entretanto, não encontrou-se diferença significativa na distância caminhada antes e após o uso da faixa emissora de FIR.

Neste mesmo contexto, considerando ser o NO fundamental para a neovascularização de tecidos isquêmicos (AICHER et al., 2003), estudo de Shinsato e colaboradores (2010) demonstrou melhora na distância caminhada avaliada através do TC6min, da dor, avaliada através de escala análogo-visual, e do ITB em pacientes portadores de isquemia de membros inferiores submetidos a FIR através de lâmpadas. Nosso estudo utilizou também o ITB como desfecho. Apesar de ter sido realizado pelo mesmo avaliador, com experiência no método e de maneira padronizada, não encontramos diferença no ITB antes e após o uso de faixas emissoras de FIR.

Não houve também diferença nos resultados do questionário de avaliação de claudicação (WIQ) antes e após o uso do dispositivo. Estes achados, embora surpreendentes e contrários ao esperado, tendo em vista os dados da literatura previamente citados (AICHER et al., 2003; SHINSATO; MIYATA, 2010), pode ser explicados por uma provável baixa concentração de biocerâmica impregnada nos

tecidos.

A qualidade de vida é um dos parâmetros afetados nos pacientes portadores de claudicação intermitente. Estudo recente avaliou se a qualidade de vida de pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva apresentava melhora após três semanas de FIR em saunas (SOBAJIMA et al., 2015). Foi utilizado o questionário SF36-QOL e foi identificada melhora significativa nos domínios físico e mental, sendo a melhora do domínio físico independente da melhora da função cardíaca e da tolerância ao exercício. Em nosso estudo utilizamos a versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref” (FLECK et al., 2000b). Observou-se uma diminuição da qualidade de vida estatisticamente significativa no domínio ambiental no grupo placebo, assim como na avaliação geral da qualidade de vida. Embora não tenha havido aumento significativo na qualidade de vida do grupo intervenção, os resultados encontrados nos levam a inferir que o uso de faixas emissoras de FIR por pacientes portadores de claudicação pode determinar melhora na qualidade de vida.

Neste estudo também foi utilizada a avaliação do FMD. Trata-se de instrumento não-invasivo já validado para a avaliação da função endotelial (CELERMAJER et al., 1992; CORRETTI et al., 2002). Estudos correlacionam à aplicação da FIR com melhora nos níveis de FMD, ou seja, melhora da função endotelial (INOUE et al., 2012; SOBAJIMA et al., 2015). Sabe-se que o metabolismo do NO está intimamente ligado ao efeito biológico da FIR e que é fundamental para a ocorrência do FMD (JOANNIDES et al., 1995). Desta forma, esperava-se uma melhora nos níveis de FMD no grupo intervenção em nosso estudo.

Algumas limitações no nosso estudo devem ser mencionadas. Primeiro, o tamanho reduzido da amostra incluída neste estudo pode ter limitado a identificação dos resultados clinicamente significativos, como o TC6min. Segundo, as faixas emissoras de FIR utilizadas são protótipos em teste. Ainda não há consenso sobre o nível de emissão de FIR necessário para que efeitos biológicos terapêuticos maiores possam surgir em relação à claudicação intermitente. Este estudo contribui com a literatura mostrando que nestes níveis de emissão de FIR, embora tenhamos efeitos no stress oxidativo, o efeito clínico é desprezível. Não foi realizada avaliação relativa ao

volume de massa muscular submetido à FIR. Considerando que a maioria dos estudos citados utilizou saunas emissoras de FIR e, desta maneira, irradiou uma massa muscular maior, neste fator também pode residir as diferenças encontradas no presente estudo com relação à literatura. Terceiro, os biomarcadores de EO usados (TBARS, CAT, SOD, proteínas carboniladas) estão consagrados na literatura. Entretanto, a estes têm sido associados biomarcadores mais novos e acurados, como a dosagem dos níveis de alantoina e isoprostanos, não disponíveis no nosso meio. (CZERSKA, M. MIKOLAJEWSKA, K. ZIELINSKI, M. GROMADZINSKA, J. WASOWICZ, 2015).

CONCLUSÃO

O uso de faixas emissoras de radiação infravermelha longa produzidas por biocerâmicas reduziu o estresse oxidativo e melhorou a qualidade de vida em indivíduos portadores de claudicação intermitente dos membros inferiores. Não foi identificado efeito significativo nos demais desfechos quanto o status inflamatório, a distância caminhada, a função endotelial e o índice tornozelo-braço.

Considerando o reduzido efeito clínico obtido com uso de faixas emissoras de FIR para tratamento de claudicação intermitente, que contrasta com os resultados da literatura, uma comparação entre os métodos de aplicação da FIR seria importante. Avaliação específica do método de aplicação da FIR, bem como um estudo com maior número de pacientes, poderá definir o papel deste tipo de dispositivo para o tratamento da claudicação intermitente.

REFERÊNCIAS

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in enzymology**, v. 105, p. 121–6, jan. 1984.

AICHER, A. et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. **Nature Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1370–1376, 12 nov. 2003.

AKASAKI, Y. et al. Repeated thermal therapy up-regulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 70, n. 4, p. 463–470, 2006.

ALLISON, M. A. et al. Ethnic-Specific Prevalence of Peripheral Arterial Disease in the

United States. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 32, n. 4, p. 328–333, 2007.

ANGUERA, I. et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. **American Heart Journal**, v. 144, n. 5, p. 811–817, 2002.

ANTONIADES, C. et al. Oxidative Stress, Antioxidant Vitamins, and Atherosclerosis: From Basic Research to Clinical Practice. **Herz**, v. 28, n. 7, p. 628–638, 2003.

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 1, p. 111–7, 1 jul. 2002.

BAGNATO, G. L. et al. Far infrared emitting plaster in knee osteoarthritis: a single blinded, randomised clinical trial. **Reumatismo**, v. 64, n. 6, p. 388–394, 2012.

BANNISTER, J. V; CALABRESE, L. Assays for superoxide dismutase. **Methods of biochemical analysis**, v. 32, p. 279–312, jan. 1987.

BEDENIS, R. et al. Cilostazol for intermittent claudication (Review) Cilostazol for intermittent claudication. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, n. 10, 2014.

BEEBE, H. G. et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. **Archives of internal medicine**, v. 159, n. 17, p. 2041–50, 27 set. 1999.

BEEVER, R. Far-infrared saunas for treatment of cardiovascular risk factors: summary of published evidence. **Canadian family physician Médecin de famille canadien**, v. 55, n. 7, p. 691–6, jul. 2009.

BREVETTI, G. et al. Inflammation in peripheral artery disease. **Circulation**, v. 122, n. 18, p. 1862–1875, 2010.

CARSWELL, E. A. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 72, n. 9, p. 3666–70, 1975.

CELERMAJER, D. S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, n. 8828, p. 1111–5, nov. 1992.

CHUNG, J.; LEE, S. Development of nanofibrous membranes with far-infrared radiation and their antimicrobial properties. **Fibers and Polymers**, v. 15, n. 6, p. 1153–1159, 2014.

CIMMINIELLO, C. et al. Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor and Endothelial Response in Patients with Chronic Arterial Obstructive Disease or Raynaud ' s Phenomenon. **Angiology**, v. 45, n. 12, p. 1015–1022, 1994.

CORRETTI, M. C. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257–265, jan. 2002.

COYNE, K. S. et al. Evaluating effects of method of administration on Walking Impairment Questionnaire. **Journal of Vascular Surgery**, v. 38, n. 2, p. 296–304, 2003.

CUCATO, G. G. et al. Validation of a Brazilian Portuguese Version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 106, n. 1, p. 49–55, jan. 2016.

CZERSKA, M. MIKOLAJEWSKA, K. ZIELINSKI, M. GROMADZINSKA, J. WASOWICZ, W. Today ' S Oxidative Stress Markers. **Medycyna Pracy**, v. 66, n. 3, p. 393–405, 2015.

DALLE-DONNE, I. et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. **Clinica Chimica Acta**, v. 329, n. 1–2, p. 23–38, 2003.

DAWSON, D. L. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifyline for treating intermittent claudication. **American Journal of Medicine**, v. 109, n. 0, p. 523–530, 2000.

DENG, H.; SHEN, X. The mechanism of moxibustion: Ancient theory and modern research. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013.

ENRIGHT, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 1384–7, nov. 1998.

ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K. H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods in enzymology**, v. 186, p. 407–21, jan. 1990.

FIOTTI, N. et al. Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. **Atherosclerosis**, v. 145, p. 51–60, 1999.

FLECK, M. P. et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. **Revista de saúde pública**, v. 34, n. 2, p. 178–83, abr. 2000a.

FLECK, M. P. et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 178–183, abr. 2000b.

FOWKES, F. 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.**, v. 382, n. 9901, p. 1329–40, 2013.

FOWKES, F. G. R. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 300, n. 2, p. 197–208, 2008.

FUJITA, S. et al. Effect of Waon Therapy on Oxidative Stress in Chronic Heart Failure. **Circulation Journal**, v. 75, n. 2, p. 348–356, 2011.

GRUNDY, S. M. et al. Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for. **Circulation**, p. 111–116, 2000.

GUYATT, G. H. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Canadian Medical Association journal**, v. 132, n. 8, p. 919–23, 15 abr. 1985.

HALLIWELL, B. Current Status Review: Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. **Br. J. Exp. Path.**, v. 70, p. 737–757, 1989.

HARIFI, T.; MONTAZER, M. Application of nanotechnology in sports clothing and flooring for enhanced sport activities, performance, efficiency and comfort: a review. **Journal of Industrial Textiles**, n. 0, p. 1–23, 2015.

HEALD, M. A. Where is the “Wien peak”? **American Journal of Physics**, v. 71, n. 12, p. 1322, 11 nov. 2003.

HEALY, B. Endothelial cell dysfunction: An emerging endocrinopathy linked to coronary disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 16, n. 2, p. 357–358, ago. 1990.

HERSCHEL, W. Experiments on the Refrangibility of the Invisible Rays of the Sun. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 90, p. 284–292, 1800.

HIATT, W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 21, p. 1608–1621, 2001.

HIATT, W. R.; ROGERS, R. K.; BRASS, E. P. The treadmill is a better functional test than the 6-minute walk test in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. **Circulation**, v. 130, n. 1, p. 69–78, 2014.

HIRSCH, A. T. et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vas. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 6, p. 1239–1312, 2006.

HO, E. et al. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. **Redox biology**, v. 1, n. 1, p. 483–91, 2013.

HOLLAND-LETZ, T. et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. **Vascular medicine (London, England)**, v. 12, n. 2, p. 105–112, 2007.

HOPPE, G. et al. Oxidation products of cholesteryl linoleate are resistant to hydrolysis in macrophages, form complexes with proteins, and are present in human atherosclerotic lesions. **Journal of lipid research**, v. 38, n. 7, p. 1347–1360, 1997.

HSU, Y.-H. et al. Far-infrared therapy induces the nuclear translocation of PLZF which inhibits VEGF-induced proliferation in human umbilical vein endothelial cells. **PLoS one**, v. 7, n. 1, p. e30674, jan. 2012.

IKEDA, Y.; BIRO, S.; KAMOGAWA, Y. Expression in Syrian Golden Hamsters. **Japanese Circulation Journal**, v. 65, n. May, p. 434–438, 2001.

IMPARATO, A. M. et al. Intermittent claudication: its natural course. **Surgery**, v. 78, n. 6, p. 795–9, dez. 1975.

INOUE, S. et al. Leg Heating Using Far Infra-red Radiation in Patients with Chronic Heart Failure Acutely Improves the Hemodynamics, Vascular Endothelial Function, and Oxidative Stress. **Internal Medicine**, v. 51, n. 17, p. 2263–2270, 1 set. 2012.

INOUE, S.; KABAYA, M. Biological activities caused by far-infrared radiation. **International Journal of Biometeorology**, v. 33, n. 3, p. 145–150, 1989.

ISE, N. et al. Effect of Far-Infrared Radiation on Forearm Skin Blood Flow. **Annals Physiol. Anthropol.**, v. 6, n. 1, p. 31–32, 1987.

JOANNIDES, R. et al. Nitric Oxide Is Responsible for Flow-Dependent Dilatation of Human Peripheral Conduit Arteries In Vivo. **Circulation**, v. 91, n. 5, p. 1314–1319, 1 mar. 1995.

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 33, n. 1, p. 13–18, 1985.

LABS, K. H. et al. Transatlantic Conference on Clinical Trial Guidelines in Peripheral Arterial Disease: clinical trial methodology. Basel PAD Clinical Trial Methodology Group. **Circulation**, v. 100, n. 17, p. e75–e81, 1999.

LAI, C. C. et al. Post-angioplasty far infrared radiation therapy improves 1-year

angioplasty-free hemodialysis access patency of recurrent obstructive lesions. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 46, n. 6, p. 726–732, 2013.

LEE, M.-S. et al. Far-infrared absorption of water clusters by first-principles molecular dynamics. **The Journal of chemical physics**, v. 128, n. 21, p. 214506, 2008.

LENG, G. C. et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. **International journal of epidemiology**, v. 25, n. 6, p. 1172–1181, 1996.

LEUNG, T. K. et al. A pilot study of ceramic powder far-infrared ray irradiation (cFIR) on physiology: Observation of cell cultures and amphibian skeletal muscle. **Chinese Journal of Physiology**, v. 54, n. 4, p. 247–254, 2011a.

LEUNG, T. K. et al. Direct and indirect effects of ceramic far infrared radiation on the hydrogen peroxide-scavenging capacity and on murine macrophages under oxidative stress. **Journal of Medical and Biological Engineering**, v. 31, n. 5, p. 345–351, 2011b.

LEVINE, R. L. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods in enzymology**, v. 186, p. 464–78, jan. 1990.

LIAU, B. Y. et al. Inhibitory effects of far-infrared ray-emitting belts on primary dysmenorrhea. **International Journal of Photoenergy**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

LIN, C.-C. et al. **Far-infrared therapy: a novel treatment to improve access blood flow and unassisted patency of arteriovenous fistula in hemodialysis patients.** **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, 2007.

LIN, C.; LEE, C.; LUNG, C. Antioxidative Effect of Far-Infrared Radiation in Human. v. 2, n. C, p. 97–102, 2013.

LIOCHEV, S. I.; FRIDOVICH, I. The effects of superoxide dismutase on H₂O₂ formation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 42, n. 10, p. 1465–1469, 2007.

LOHR, N. L. et al. Far red/near infrared light treatment promotes femoral artery

collateralization in the ischemic hindlimb. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 62, p. 36–42, set. 2013.

LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of biological chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–75, nov. 1951.

MACKEY, R. H.; VENKITACHALAM, L.; SUTTON-TYRRELL, K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. **Advances in cardiology**, v. 44, p. 234–44, jan. 2007.

MATSUSHITA, K.; MASUDA, A.; TEI, C. Efficacy of Waon therapy for fibromyalgia. **Internal Medicine**, v. 47, n. 16, p. 1473–1476, 2008.

MAUREEN HOWARD, ANNE O’GARRA, HIROSHI ISHIDA, RENE DE WAAL MALEFYT, J. D. V. Biological properties of interleukin 10. **Journal of Clinical Immunology**, v. 12, n. 4, p. 239–247, 1992.

MCGRAE MCDERMOTT, M. et al. Leg Symptoms in Peripheral Arterial Disease. **JAMA**, v. 286, n. 13, p. 1599, 3 out. 2001.

MERU, A. V. et al. Intermittent claudication: An overview. **Atherosclerosis**, v. 187, n. 2, p. 221–237, 2006.

MISRA, S. et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). **Vascular Medicine**, v. 16, n. 19, p. 452–476, 2011.

MIYATA, M.; TEI, C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 74, n. April, p. 617–621, 2010a.

MIYATA, M.; TEI, C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 74, n. 4, p. 617–21, abr. 2010b.

MIYAUCHI, T. et al. Waon therapy upregulates Hsp90 and leads to angiogenesis through the Akt-endothelial nitric oxide synthase pathway in mouse hindlimb ischemia.

Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, v. 76, n. 7, p. 1712–21, 2012.

MONTENEGRO CAB, CASTRO P, LEITE S, LIMA MLA, COELHO FA, R. J. Dilatação fluxo-mediada endotélio dependente da artéria braquial. **Feminina**, v. 32, p. 279–84, 2004.

NICOLAÏ, S. P. A. et al. The walking impairment questionnaire: an effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. **Journal of vascular surgery**, v. 50, n. 1, p. 89–94, 1 jul. 2009.

NORGREN, L. et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). **International Angiology**, v. 26, p. 82–157, 2007a.

NORGREN, L. et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). **International Angiology**, v. 26, n. Tasc II, p. 82–157, 2007b.

OHORI, T. et al. Effect of repeated sauna treatment on exercise tolerance and endothelial function in patients with chronic heart failure. **The American journal of cardiology**, v. 109, n. 1, p. 100–4, 1 jan. 2012.

OKUDA, Y.; KIMURA, Y.; YAMASHITA, K. Cilostazol. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 11, n. 4, p. 451–465, 1993.

PLAGHKI, L. et al. The fine tuning of pain thresholds: a sophisticated double alarm system. **PloS one**, v. 5, n. 4, p. e10269, jan. 2010.

POTIER, L. et al. Use and utility of Ankle brachial index in patients with diabetes. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 41, n. 1, p. 110–116, 2011.

RAHMAN, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **Clin Interv Aging**, v. 2, n. 2, p. 219–236, 2007.

RAJESH, M. et al. Determination of carbonyl group content in plasma proteins as a useful marker to assess impairment in antioxidant defense in patients with Eales' disease. **Indian journal of ophthalmology**, v. 52, n. 2, p. 139–144, 2004.

REGENSTEINER, J. G. et al. Effect of Cilostazol on Treadmill Walking, Community-Based Walking Ability, and Health-Related Quality of Life in Patients with Intermittent Claudication Due to Peripheral Arterial Disease: Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 12, p. 1939–1946, dez. 2002.

REGENSTEINER JG, STEINER J, PANZER R, H. W. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. **J Vasc Med Biol**, v. 2, p. 142–52, 1990.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis - An update. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 8, p. 488–500, 1986.

SALONEN, J. T. et al. Lipoprotein Oxidation and Progression of Carotid Atherosclerosis. **Circulation**, v. 95, n. 4, p. 840–845, 18 fev. 1997.

SANTOS, A. **Efeitos da radiação no infravermelho longo em pacientes portadores de síndrome da fibromialgia**. [s.l: s.n.].

SCHIANO, V. et al. Functional status measured by walking impairment questionnaire and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: results of the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) study. **Vascular Medicine**, v. 11, n. 3, p. 147–154, 1 ago. 2006.

SELVIN, E.; ERLINGER, T. P. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. p. 1999–2000, 2004.

SHINSATO, T.; MIYATA, M. Waon therapy mobilizes CD34 + cells and improves peripheral arterial disease. **Journal of Cardiology**, v. 56, n. 3, p. 361–366, 2010.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1 mar. 1997.

SILVA, T. M. E. et al. Effects of the use of MIG3 bioceramics fabrics use--long infrared emitter--in pain, intolerance to cold and periodic limb movements in post-polio syndrome. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 67, n. 4, p. 1049–1053, 2009.

- SMITH, D. A. et al. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. **Circulation**, v. 104, n. 7, p. 746–749, 2001.
- SOBAJIMA, M. et al. Repeated sauna therapy improves myocardial perfusion in patients with chronically occluded coronary artery-related ischemia. **International journal of cardiology**, v. 167, n. 1, p. 237–43, 15 jul. 2013.
- SOBAJIMA, M. et al. Waon Therapy Improves Quality of Life as Well as Cardiac Function and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. **International Heart Journal**, v. 56, p. 203–208, 2015.
- STOCKER, R.; KEANEY, J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiol Rev**, v. 84, n. 4, p. 1381–1478, 2004.
- T K LEUNG, C F CHAN, P S LAI, C H YANG, C Y HSU, Y. S. L. Inhibitory Effects of Far-Infrared Irradiation Generated by Ceramic Material on Murine Melanoma Cell Growth. **International Journal of Photoenergy**, v. 2012, p. 1–8, 2012.
- TEI, C. et al. Waon Therapy Improves Peripheral Arterial Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 22, p. 2169–2171, 2007a.
- TEI, C. et al. Waon therapy improves peripheral arterial disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 22, p. 2169–71, 27 nov. 2007b.
- VAN ASSELT, A. D. I. et al. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with intermittent claudication: supervised exercise therapy versus a “go home and walk” advice. **European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 41, p. 97–103, 2011.
- VATANSEVER, F.; HAMBLIN, M. R. Far infrared radiation (FIR): its biological effects and medical applications. **Photonics & lasers in medicine**, v. 4, p. 255–266, 2012.
- WU, B. et al. The use of shear rate-diameter dose-response curves as an alternative to the flow-mediated dilation test. **Medical hypotheses**, v. 84, n. 2, p. 85–90, fev. 2015.
- YAO, S. T.; HOBBS, J. T.; IRVINE, W. T. Ankle systolic pressure measurements in

arterial disease affecting the lower extremities. **The British journal of surgery**, v. 56, n. 9, p. 676–9, set. 1969.

YOSHIDA, R. DE A. et al. Estudo comparativo da evolução e sobrevida de pacientes com claudicação intermitente, com ou sem limitação para exercícios, acompanhados em ambulatório específico. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 7, n. 2, p. 112–122, jun. 2008.

YU, S.-Y. et al. Biological effect of far-infrared therapy on increasing skin microcirculation in rats. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 22, n. 2, p. 78–86, 1 abr. 2006.

ZIEGELBERGER, G. ICNIRP Statement ICNIRP STATEMENT ON FAR INFRARED RADIATION EXPOSURE The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection *. **Health Physics**, n. July, 2006.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A claudicação intermitente não representa um risco iminente de perda de membro, como ocorre em estágios mais avançados de DAOP. No entanto, traz considerável limitação para a vida do paciente, muitas vezes ativo e com necessidade de exercer atividade profissional (NORGREN et al., 2007a). Além disso, pode ser considerado um marcador de risco cardiovascular (FOWKES et al., 2008). A eventual opção pelo tratamento intervencionista, com angioplastia e até cirurgias de revascularização em pacientes claudicantes, mostra que o tratamento clínico atual, com uso de cilostazol e programa de caminhadas, não atinge os objetivos em uma parcela dos pacientes (BEEBE et al., 1999; DAWSON et al., 2000). No presente estudo, observou-se que a FIR emitida por faixas impregnadas com biocerâmicas reduz o estresse oxidativo destes pacientes, embora não se tenha identificado aumento na distância caminhada.

O uso de uma faixa ou meia que pudesse “modular” o metabolismo do músculo da panturrilha durante o exercício, diminuindo a dor do paciente, sem dúvida é uma

alternativa atrativa. Os tecidos emissores de radiação infravermelha aparecem como candidatos a esse papel. Embora anúncios de imprensa leiga promovam estes dispositivos como capazes de trazer benefícios para diversos tipos de doenças, faltam estudos que respaldem estas indicações. Existe um volume considerável de trabalhos, com origem principalmente no Oriente, que demonstram os benefícios da FIR para diversas enfermidades, conforme já discutido nas etapas prévias desta dissertação. No entanto, a grande maioria destes estudos prevê a aplicação da FIR através de saunas ou de lâmpadas emissoras (FUJITA et al., 2011; MIYATA; TEI, 2010b; SOBAJIMA et al., 2013; TEI et al., 2007b). Em nosso meio a sauna não é um hábito tão difundido como em outros países. As lâmpadas emissoras de FIR sofrem com a falta de praticidade, pois o paciente deve ficar exposto à mesma durante um determinado período todos os dias da semana, conforme alguns protocolos, para que se observe o resultado esperado. Neste contexto, se o paciente puder “vestir” uma peça de roupa que emita continuamente a FIR, induzida pelo calor do próprio corpo, o tratamento será mais prático.

Em nosso estudo utilizamos uma faixa impregnada de biocerâmica. Sabe-se que todas as cerâmicas emitem radiação infravermelha, de acordo com a temperatura atingida, seguindo a lei de Stefan-Boltzmann (VATANSEVER; HAMBLIN, 2012). Utilizamos um protótipo doado pela empresa Biopower Brasil. Como controle utilizamos uma faixa indistinguível, mas sem a biocerâmica. Não existe na literatura estudo que aplique faixas emissoras de FIR para o tratamento de claudicação intermitente. Além disso, não há uma padronização sobre a emitância de FIR para cada tecido. Este pode ser um dos motivos que a intervenção não aumentou a distância caminhada nos pacientes com claudicação intermitente. Talvez faixas impregnadas mais densamente com biocerâmica pudessem trazer um benefício maior, com melhora significativa dos sintomas de dor na panturrilha ao deambular.

O efeito biológico da FIR é exercido através da modulação de diversos fatores humorais. Sabe-se que o efeito da FIR sobre o metabolismo do óxido nítrico é significativo e pode responder por diversos de seus efeitos (YU et al., 2006). Os achados de melhora da perfusão de membros isquêmicos, tanto em modelos animais como em humanos corrobora esta hipótese (AKASAKI et al., 2006; TEI et al., 2007b). A indução de angiogênese em membros isquêmicos, bem como a melhora na

maturação de fistulas artério-venosas para hemodiálise, nos faz pensar que outros mecanismos de ação, provavelmente em nível nuclear, tenha papel relevante (LAI et al., 2013). Entretanto, estes estudos utilizaram lâmpadas emissoras de FIR ou saunas em tratamento intensivo diário. Talvez a intensidade da radiação seja maior com estes métodos de aplicação. Isto poderia explicar a falta de efeito clínico em nosso estudo, conforme já citado anteriormente.

Ainda nesta linha, os resultados da avaliação do FMD, em nosso estudo, não apresentou diferença entre os grupos. Considerando que o FMD é o melhor método de aferição da função endotelial e, indiretamente, da atividade do óxido nítrico, esperava-se um aumento neste parâmetro, já que o metabolismo de óxido nítrico é positivamente influenciado pela FIR (JOANNIDES et al., 1995). O método utilizado por nós para a avaliação do FMD é o preconizado por Montenegro e colaboradores (2004). Diversos trabalhos utilizam uma técnica diversa, com observação de período de jejum, medicamentos em uso pelo paciente e aplicação de drogas vasoativas durante a aferição (CELERMAJER et al., 1992; JOANNIDES et al., 1995). Talvez estes cuidados tornem o exame mais sensível e capaz de detectar diferenças mais sutis antes e após uma intervenção. Conforme já citado anteriormente, esta foi a primeira experiência do nosso grupo com o uso do FMD. Não houve um estudo para a “calibração” deste instrumento, o que seria desejável. Embora tenha sido feito por profissional habilitado e experiente em eco Doppler vascular, novos estudos em nosso grupo deverão ser realizados para padronizar este importante instrumento de aferição da atividade endotelial.

A avaliação do ITB também não demonstrou resultados significativos. Este achado não chega a nos surpreender, tendo em vista que uma melhora neste parâmetro implicaria em aumento do fluxo arterial em nível macrovascular no leito distal. Isto somente é conseguido com procedimentos de revascularização direta, endovascular ou aberta. Na literatura medicamentos que atuam na microcirculação, como cilostazol ou prostaglandinas vasodilatadoras (alprostadil) não apresentam aumento no ITB ou este aumento é desprezível (BEDENIS et al., 2014; DAWSON et al., 2000).

Os resultados obtidos pela nossa avaliação de questionário de vida e WIQ vai na mesma linha dos resultados acima. Considerando que não tivemos resultados significativos na distância caminhada e no ITB, seria improvável um resultado plenamente satisfatório naqueles questionários.

Os resultados mais significativos obtidos em nosso estudo foram referentes às dosagens de marcadores de estresse oxidativo e citocinas. Em ambos os tipos de dosagens podemos tecer comentários, principalmente no que tange especificamente aos testes utilizados. Com relação aos marcadores de estresse oxidativo, não foram utilizados os testes mais modernos, conforme comentado em nosso artigo (CZERSKA et al., 2015). Estes testes não estão disponíveis para pesquisa em nosso meio. Além disso, a medida de TBARS permanece aceita como um parâmetro adequado. Uma série de outras citocinas poderiam também demonstrar o efeito da FIR sobre o status inflamatório. Chamo a atenção para a proteína C reativa, parâmetro em uso clínico corrente que poderia trazer um pouco da prática médica diária para esta avaliação. No entanto, este teste, apesar de simples, não estava disponível para nosso estudo. De qualquer maneira, a presença de efeito estatisticamente significativo da FIR sobre fatores humorais como TBARS, SOD e CAT nos leva a pensar que a modulação do EO possa ser o mecanismo responsável pelos efeitos benéficos observados em tão diferentes cenários nos quais a FIR foi testada, como osteoartrite, fibromialgia, isquemia de membros inferiores, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, dismenorréia, entre outros. No caso da claudicação intermitente, provavelmente precisamos avaliar melhor o quanto de FIR está sendo emitido pela faixa usada, e se é possível aumentar estes valores, de modo a termos uma magnitude de efeito maior. O presente estudo foi o primeiro nesta linha de pesquisa com pacientes com claudicação intermitente e já permitiu identificar resultados promissores. A realização de outros estudos com dispositivos dedicados para a claudicação intermitente e com maior número de pacientes poderá auxiliar a elucidar os efeitos da FIR no tratamento da claudicação intermitente e contribuir nas alternativas de intervenção desta doença crônica.

5. REFERÊNCIAS

AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in enzymology**, v. 105, p. 121–6, jan. 1984.

AICHER, A. et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. **Nature Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1370–1376, 12 nov. 2003.

AKASAKI, Y. et al. Repeated thermal therapy up-regulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 70, n. 4, p. 463–470, 2006.

ALLISON, M. A. et al. Ethnic-Specific Prevalence of Peripheral Arterial Disease in the United States. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 32, n. 4, p. 328–333, 2007.

ANGUERA, I. et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. **American Heart Journal**, v. 144, n. 5, p. 811–817, 2002.

ANTONIADES, C. et al. Oxidative Stress, Antioxidant Vitamins, and Atherosclerosis: From Basic Research to Clinical Practice. **Herz**, v. 28, n. 7, p. 628–638, 2003.

ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 166, n. 1, p. 111–7, 1 jul. 2002.

BAGNATO, G. L. et al. Far infrared emitting plaster in knee osteoarthritis: a single blinded, randomised clinical trial. **Reumatismo**, v. 64, n. 6, p. 388–394, 2012.

BANNISTER, J. V; CALABRESE, L. Assays for superoxide dismutase. **Methods of biochemical analysis**, v. 32, p. 279–312, jan. 1987.

BEDENIS, R. et al. Cilostazol for intermittent claudication (Review) Cilostazol for intermittent claudication. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, n. 10,

2014.

BEEBE, H. G. et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. **Archives of internal medicine**, v. 159, n. 17, p. 2041–50, 27 set. 1999.

BEEVER, R. Far-infrared saunas for treatment of cardiovascular risk factors: summary of published evidence. **Canadian family physician Médecin de famille canadien**, v. 55, n. 7, p. 691–6, jul. 2009.

BREVETTI, G. et al. Inflammation in peripheral artery disease. **Circulation**, v. 122, n. 18, p. 1862–1875, 2010.

CARSWELL, E. A. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 72, n. 9, p. 3666–70, 1975.

CELERMAJER, D. S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **Lancet**, v. 340, n. 8828, p. 1111–5, nov. 1992.

CHUNG, J.; LEE, S. Development of nanofibrous membranes with far-infrared radiation and their antimicrobial properties. **Fibers and Polymers**, v. 15, n. 6, p. 1153–1159, 2014.

CIMMINIELLO, C. et al. Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor and Endothelial Response in Patients with Chronic Arterial Obstructive Disease or Raynaud ' s Phenomenon. **Angiology**, v. 45, n. 12, p. 1015–1022, 1994.

CORRETTI, M. C. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 39, n. 2, p. 257–265, jan. 2002.

COYNE, K. S. et al. Evaluating effects of method of administration on Walking Impairment Questionnaire. **Journal of Vascular Surgery**, v. 38, n. 2, p. 296–304, 2003.

CUCATO, G. G. et al. Validation of a Brazilian Portuguese Version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 106, n. 1, p. 49–55, jan. 2016.

CZERSKA, M. MIKOLAJEWSKA, K. ZIELINSKI, M. GROMADZINSKA, J. WASOWICZ, W. Today ' S Oxidative Stress Markers. **Medycyna Pracy**, v. 66, n. 3, p. 393–405, 2015.

DALLE-DONNE, I. et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. **Clinica Chimica Acta**, v. 329, n. 1–2, p. 23–38, 2003.

DAWSON, D. L. et al. A comparison of cilostazol and pentoxifyline for treating intermittent claudication. **American Journal of Medicine**, v. 109, n. 0, p. 523–530, 2000.

DENG, H.; SHEN, X. The mechanism of moxibustion: Ancient theory and modern research. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013.

ENRIGHT, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 1384–7, nov. 1998.

ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K. H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods in enzymology**, v. 186, p. 407–21, jan. 1990.

FIOTTI, N. et al. Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. **Atherosclerosis**, v. 145, p. 51–60, 1999.

FLECK, M. P. et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. **Revista de saúde pública**, v. 34, n. 2, p. 178–83, abr. 2000a.

FLECK, M. P. et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 178–183, abr. 2000b.

FOWKES, F. 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.**, v. 382, n. 9901, p. 1329–40, 2013.

FOWKES, F. G. R. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 300, n. 2, p. 197–208, 2008.

FUJITA, S. et al. Effect of Waon Therapy on Oxidative Stress in Chronic Heart Failure. **Circulation Journal**, v. 75, n. 2, p. 348–356, 2011.

GRUNDY, S. M. et al. Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for. **Circulation**, p. 111–116, 2000.

GUYATT, G. H. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Canadian Medical Association journal**, v. 132, n. 8, p. 919–23, 15 abr. 1985.

HALLIWELL, B. Current Status Review: Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. **Br. J. Exp. Path.**, v. 70, p. 737–757, 1989.

HARIFI, T.; MONTAZER, M. Application of nanotechnology in sports clothing and flooring for enhanced sport activities, performance, efficiency and comfort: a review. **Journal of Industrial Textiles**, n. 0, p. 1–23, 2015.

HEALD, M. A. Where is the “Wien peak”? **American Journal of Physics**, v. 71, n. 12, p. 1322, 11 nov. 2003.

HEALY, B. Endothelial cell dysfunction: An emerging endocrinopathy linked to coronary disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 16, n. 2, p. 357–358, ago. 1990.

HERSCHEL, W. Experiments on the Refrangibility of the Invisible Rays of the Sun. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, v. 90, p. 284–292, 1800.

HIATT, W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. **The**

New England journal of medicine, v. 344, n. 21, p. 1608–1621, 2001.

HIATT, W. R.; ROGERS, R. K.; BRASS, E. P. The treadmill is a better functional test than the 6-minute walk test in therapeutic trials of patients with peripheral artery disease. **Circulation**, v. 130, n. 1, p. 69–78, 2014.

HIRSCH, A. T. et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary A Collaborative Report From the American Association for Vascular Surgery/Society for Vas. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 6, p. 1239–1312, 2006.

HO, E. et al. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. **Redox biology**, v. 1, n. 1, p. 483–91, 2013.

HOLLAND-LETZ, T. et al. Reproducibility and reliability of the ankle-brachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. **Vascular medicine (London, England)**, v. 12, n. 2, p. 105–112, 2007.

HOPPE, G. et al. Oxidation products of cholesteryl linoleate are resistant to hydrolysis in macrophages, form complexes with proteins, and are present in human atherosclerotic lesions. **Journal of lipid research**, v. 38, n. 7, p. 1347–1360, 1997.

HSU, Y.-H. et al. Far-infrared therapy induces the nuclear translocation of PLZF which inhibits VEGF-induced proliferation in human umbilical vein endothelial cells. **PloS one**, v. 7, n. 1, p. e30674, jan. 2012.

IKEDA, Y.; BIRO, S.; KAMOGAWA, Y. Expression in Syrian Golden Hamsters. **Japanese Circulation Journal**, v. 65, n. May, p. 434–438, 2001.

IMPARATO, A. M. et al. Intermittent claudication: its natural course. **Surgery**, v. 78, n. 6, p. 795–9, dez. 1975.

INOUE, S. et al. Leg Heating Using Far Infra-red Radiation in Patients with Chronic Heart Failure Acutely Improves the Hemodynamics, Vascular Endothelial Function, and Oxidative Stress. **Internal Medicine**, v. 51, n. 17, p. 2263–2270, 1 set. 2012.

- INOUE, S.; KABAYA, M. Biological activities caused by far-infrared radiation. **International Journal of Biometeorology**, v. 33, n. 3, p. 145–150, 1989.
- ISE, N. et al. Effect of Far-Infrared Radiation on Forearm Skin Blood Flow. **Annals Physiol. Anthropol.**, v. 6, n. 1, p. 31–32, 1987.
- JOANNIDES, R. et al. Nitric Oxide Is Responsible for Flow-Dependent Dilatation of Human Peripheral Conduit Arteries In Vivo. **Circulation**, v. 91, n. 5, p. 1314–1319, 1 mar. 1995.
- KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 33, n. 1, p. 13–18, 1985.
- LABS, K. H. et al. Transatlantic Conference on Clinical Trial Guidelines in Peripheral Arterial Disease: clinical trial methodology. Basel PAD Clinical Trial Methodology Group. **Circulation**, v. 100, n. 17, p. e75–e81, 1999.
- LAI, C. C. et al. Post-angioplasty far infrared radiation therapy improves 1-year angioplasty-free hemodialysis access patency of recurrent obstructive lesions. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 46, n. 6, p. 726–732, 2013.
- LEE, M.-S. et al. Far-infrared absorption of water clusters by first-principles molecular dynamics. **The Journal of chemical physics**, v. 128, n. 21, p. 214506, 2008.
- LENG, G. C. et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. **International journal of epidemiology**, v. 25, n. 6, p. 1172–1181, 1996.
- LEUNG, T. K. et al. A pilot study of ceramic powder far-infrared ray irradiation (cFIR) on physiology: Observation of cell cultures and amphibian skeletal muscle. **Chinese Journal of Physiology**, v. 54, n. 4, p. 247–254, 2011a.
- LEUNG, T. K. et al. Direct and indirect effects of ceramic far infrared radiation on the hydrogen peroxide-scavenging capacity and on murine macrophages under oxidative stress. **Journal of Medical and Biological Engineering**, v. 31, n. 5, p. 345–351,

2011b.

LEVINE, R. L. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods in enzymology**, v. 186, p. 464–78, jan. 1990.

LIAU, B. Y. et al. Inhibitory effects of far-infrared ray-emitting belts on primary dysmenorrhea. **International Journal of Photoenergy**, v. 2012, p. 1–7, 2012.

LIN, C.-C. et al. **Far-infrared therapy: a novel treatment to improve access blood flow and unassisted patency of arteriovenous fistula in hemodialysis patients.** **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, 2007.

LIN, C.; LEE, C.; LUNG, C. Antioxidative Effect of Far-Infrared Radiation in Human. v. 2, n. C, p. 97–102, 2013.

LIOCHEV, S. I.; FRIDOVICH, I. The effects of superoxide dismutase on H₂O₂ formation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 42, n. 10, p. 1465–1469, 2007.

LOHR, N. L. et al. Far red/near infrared light treatment promotes femoral artery collateralization in the ischemic hindlimb. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 62, p. 36–42, set. 2013.

LOWRY, O. H. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. **The Journal of biological chemistry**, v. 193, n. 1, p. 265–75, nov. 1951.

MACKEY, R. H.; VENKITACHALAM, L.; SUTTON-TYRRELL, K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. **Advances in cardiology**, v. 44, p. 234–44, jan. 2007.

MATSUSHITA, K.; MASUDA, A.; TEI, C. Efficacy of Waon therapy for fibromyalgia. **Internal Medicine**, v. 47, n. 16, p. 1473–1476, 2008.

MAUREEN HOWARD, ANNE O’GARRA, HIROSHI ISHIDA, RENE DE WAAL MALEFYT, J. D. V. Biological properties of interleukin 10. **Journal of Clinical Immunology**, v. 12, n. 4, p. 239–247, 1992.

MCGRAE MCDERMOTT, M. et al. Leg Symptoms in Peripheral Arterial Disease. **JAMA**, v. 286, n. 13, p. 1599, 3 out. 2001.

MERU, A. V. et al. Intermittent claudication: An overview. **Atherosclerosis**, v. 187, n. 2, p. 221–237, 2006.

MISRA, S. et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). **Vascular Medicine**, v. 16, n. 19, p. 452–476, 2011.

MIYATA, M.; TEI, C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 74, n. April, p. 617–621, 2010a.

MIYATA, M.; TEI, C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 74, n. 4, p. 617–21, abr. 2010b.

MIYAUCHI, T. et al. Waon therapy upregulates Hsp90 and leads to angiogenesis through the Akt-endothelial nitric oxide synthase pathway in mouse hindlimb ischemia. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 76, n. 7, p. 1712–21, 2012.

MONTENEGRO CAB, CASTRO P, LEITE S, LIMA MLA, COELHO FA, R. J. Dilatação fluxo-mediada endotélio dependente da artéria braquial. **Feminina**, v. 32, p. 279–84, 2004.

NICOLAÏ, S. P. A. et al. The walking impairment questionnaire: an effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. **Journal of vascular surgery**, v. 50, n. 1, p. 89–94, 1 jul. 2009.

NORGREN, L. et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). **International Angiology**, v. 26, p. 82–157, 2007a.

NORGREN, L. et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). **International Angiology**, v. 26, n. Tasc Ii, p. 82–157, 2007b.

OHORI, T. et al. Effect of repeated sauna treatment on exercise tolerance and endothelial function in patients with chronic heart failure. **The American journal of cardiology**, v. 109, n. 1, p. 100–4, 1 jan. 2012.

OKUDA, Y.; KIMURA, Y.; YAMASHITA, K. Cilostazol. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 11, n. 4, p. 451–465, 1993.

PLAGHKI, L. et al. The fine tuning of pain thresholds: a sophisticated double alarm system. **PloS one**, v. 5, n. 4, p. e10269, jan. 2010.

POTIER, L. et al. Use and utility of Ankle brachial index in patients with diabetes. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**, v. 41, n. 1, p. 110–116, 2011.

RAHMAN, K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. **Clin Interv Aging**, v. 2, n. 2, p. 219–236, 2007.

RAJESH, M. et al. Determination of carbonyl group content in plasma proteins as a useful marker to assess impairment in antioxidant defense in patients with Eales' disease. **Indian journal of ophthalmology**, v. 52, n. 2, p. 139–144, 2004.

REGENSTEINER, J. G. et al. Effect of Cilostazol on Treadmill Walking, Community-Based Walking Ability, and Health-Related Quality of Life in Patients with Intermittent Claudication Due to Peripheral Arterial Disease: Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 12, p. 1939–1946, dez. 2002.

REGENSTEINER JG, STEINER J, PANZER R, H. W. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. **J Vasc Med Biol**, v. 2, p. 142–52, 1990.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis - An update. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 8, p. 488–500, 1986.

SALONEN, J. T. et al. Lipoprotein Oxidation and Progression of Carotid Atherosclerosis. **Circulation**, v. 95, n. 4, p. 840–845, 18 fev. 1997.

SANTOS, A. **Efeitos da radiação no infravermelho longo em pacientes portadores de síndrome da fibromialgia**. [s.l: s.n.].

SCHIANO, V. et al. Functional status measured by walking impairment questionnaire

and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: results of the Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) study. **Vascular Medicine**, v. 11, n. 3, p. 147–154, 1 ago. 2006.

SELVIN, E.; ERLINGER, T. P. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. p. 1999–2000, 2004.

SHINSATO, T.; MIYATA, M. Waon therapy mobilizes CD34 + cells and improves peripheral arterial disease. **Journal of Cardiology**, v. 56, n. 3, p. 361–366, 2010.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1 mar. 1997.

SILVA, T. M. E. et al. Effects of the use of MIG3 bioceramics fabrics use--long infrared emitter--in pain, intolerance to cold and periodic limb movements in post-polio syndrome. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 67, n. 4, p. 1049–1053, 2009.

SMITH, D. A. et al. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. **Circulation**, v. 104, n. 7, p. 746–749, 2001.

SOBAJIMA, M. et al. Repeated sauna therapy improves myocardial perfusion in patients with chronically occluded coronary artery-related ischemia. **International journal of cardiology**, v. 167, n. 1, p. 237–43, 15 jul. 2013.

SOBAJIMA, M. et al. Waon Therapy Improves Quality of Life as Well as Cardiac Function and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. **International Heart Journal**, v. 56, p. 203–208, 2015.

STOCKER, R.; KEANEY, J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiol Rev**, v. 84, n. 4, p. 1381–1478, 2004.

T K LEUNG, C F CHAN, P S LAI, C H YANG, C Y HSU, Y. S. L. Inhibitory Effects of Far-Infrared Irradiation Generated by Ceramic Material on Murine Melanoma Cell Growth. **International Journal of Photoenergy**, v. 2012, p. 1–8, 2012.

TEI, C. et al. Waon Therapy Improves Peripheral Arterial Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 22, p. 2169–2171, 2007a.

TEI, C. et al. Waon therapy improves peripheral arterial disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 22, p. 2169–71, 27 nov. 2007b.

VAN ASSELT, A. D. I. et al. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with intermittent claudication: supervised exercise therapy versus a “go home and walk” advice. **European journal of vascular and endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery**, v. 41, p. 97–103, 2011.

VATANSEVER, F.; HAMBLIN, M. R. Far infrared radiation (FIR): its biological effects and medical applications. **Photonics & lasers in medicine**, v. 4, p. 255–266, 2012.

WU, B. et al. The use of shear rate-diameter dose-response curves as an alternative to the flow-mediated dilation test. **Medical hypotheses**, v. 84, n. 2, p. 85–90, fev. 2015.

YAO, S. T.; HOBBS, J. T.; IRVINE, W. T. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. **The British journal of surgery**, v. 56, n. 9, p. 676–9, set. 1969.

YOSHIDA, R. DE A. et al. Estudo comparativo da evolução e sobrevida de pacientes com claudicação intermitente, com ou sem limitação para exercícios, acompanhados em ambulatório específico. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 7, n. 2, p. 112–122, jun. 2008.

YU, S.-Y. et al. Biological effect of far-infrared therapy on increasing skin microcirculation in rats. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 22, n. 2, p. 78–86, 1 abr. 2006.

ZIEGELBERGER, G. ICNIRP Statement ICNIRP STATEMENT ON FAR INFRARED RADIATION EXPOSURE The International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection *. **Health Physics**, n. July, 2006.

APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido.



UNIVERSIDADE REGIONAL DO NOROESTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Reconhecida pelo Portaria Ministerial nº 497 da 248/68/1985 – D.O.U. 01/10/1985
Regionalizada pelas Portarias Ministeriais nº 1626 de 10/11/1993 – D.O.U. 11/11/1993 e nº 818 de 27/05/1994 – D.O.U. 30/05/1994

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a)

Estamos desenvolvendo a pesquisa “USO DE MEIAS EMISSORAS DE RADIAÇÃO INFRAVERMELHA PARA O TRATAMENTO DE CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”.

Este trabalho é fruto de mestrado em Atenção Integral à Saúde, realizado na Unijuí e Unicruz e no Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital de Caridade de Ijuí.

Este é um convite para você participar desta pesquisa e cabe a você decidir se quer participar. Se estiver interessado em participar, você deve ler este termo (ou alguém deve ler para você). Se você decidir participar desta pesquisa, você deve rubricar (fazer uma assinatura abreviada) em todas as páginas e assinar a última para mostrar que concorda em participar da pesquisa. Você e/ou seu representante legal (quando apropriado) e os pesquisadores deverão rubricar e assinar as duas vias deste documento e você ficará com uma via. A outra via ficará com o pesquisador responsável por um período de cinco anos e após será incinerada.

Esta pesquisa se justifica para avaliarmos o efeito da radiação infravermelha no tratamento da claudicação intermitente dos membros inferiores.

O objetivo desta pesquisa é mostrar que a radiação infravermelha ajuda a diminuir a dor nas pernas ocasionada pela falta de sangue, associado ao tratamento padrão, isto é, programa de caminhadas, cilostazol e AAS.

A metodologia utilizada para a realização da pesquisa é um ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Os pacientes selecionados serão agrupados aleatoriamente em

dois grupos. Um grupo receberá uma meia impregnada por material cerâmico que, aquecida pelo calor do corpo, emitirá radiação infravermelha. O outro grupo receberá uma meia convencional. As meias serão indistinguíveis. Ambos os grupos receberão cilostazol e AAS e uma prescrição de programa de caminhadas. Será analisado se houve melhora dos sintomas de claudicação nos grupos após 3 meses de seguimento. Serão analisados também parâmetros bioquímicos e ecográficos relativos a doença. Para isso será necessário a realização de eco Doppler colorido no início e no final do estudo e retirada de sangue também no início e no final. Os riscos desta pesquisa são mínimos, tendo em vista que a radiação proveniente da meia não causa danos a saúde (ZIEGELBERGER, 2006) já estando em uso corrente em diversos países com diversas indicações. Como todo tecido em contato direto com a pele, reações alérgicas podem ocorrer em indivíduos suscetíveis; estas serão prontamente tratadas pelo comitê organizador do estudo, sem ônus financeiro para o participante. Os benefícios esperados para os participantes serão a realização de eco Doppler e o recebimento de medicação e programa de caminhadas sem custo. Ainda, o acompanhamento com fisioterapeuta e cirurgião vascular de maneira semanal também configura uma vantagem.

Os dados advindos da pesquisa serão posteriormente transcritos, analisados e utilizados apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa, podendo você ter acesso as suas informações e realizar qualquer modificação no seu conteúdo, se julgar necessário.

Nós pesquisadores garantimos que seu anonimato está assegurado e as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados a este projeto de pesquisa.

Você tem liberdade para recusar-se a participar da pesquisa, ou desistir dela a qualquer momento sem que haja constrangimento, podendo você solicitar as informações que considerar relevante sobre o estudo.

Mesmo participando da pesquisa poderá recusar-se a responder as perguntas ou a quaisquer outros procedimentos que ocasionem constrangimento de qualquer natureza.

Está garantido que você não terá nenhum tipo de despesa financeira durante o desenvolvimento da pesquisa, como também, não será disponibilizada nenhuma compensação financeira. Embora parte deste estudo seja realizada no Hospital de Caridade de Ijuí, aos participantes não será garantida nenhuma preferência quanto ao uso de facilidades do Hospital.

Eu, Eliane Roseli Winkelmann (orientadora), bem como Fábio Goulart da Silva (aluno), assumimos toda e qualquer responsabilidade no decorrer da investigação e garantimos que as informações somente serão utilizadas para esta pesquisa, podendo os resultados vir a ser publicados.

Se houver dúvidas quanto à sua participação poderá pedir esclarecimento a qualquer um de nós, nos endereços e telefones abaixo:

Fábio Goulart da Silva fabiogoulartdasilva@gmail.com celular: 91420069.

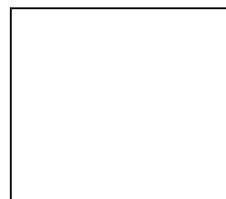
Eliane Roseli Winkelmann elianew@unijui.edu.br celular 99224402

Ou ao Comitê de Ética em Pesquisa da Unisul – cep.contato@unisul.br

Eu, _____, CPF _____, ciente das informações recebidas concordo em participar de forma voluntária da pesquisa, autorizando-os a utilizarem as informações por mim concedidas e/ou os resultados alcançados.

Assinatura do entrevistado

(Se for alfabetizado)



Impressão dactiloscópica
(Se for analfabeto)

Eliane Roseli Winkelmann

CPF: 903481760-15

Fábio Goulart da Silva

CPF: 92866093020

_____/Ijuí/RS

APÊNDICE 2 - Instrumento para a coleta dos dados geral

FICHA DE AVALIAÇÃO

Nome: _____ Data Nasc: ___/___/___ Idade :

Cidade _____ Fone(res): _____ Celular

Profissão: _____ Sexo: _____ Médico:

Escolaridade: () Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Fundamental Completo () Ensino Médio Incompleto () Ensino Médio Completo () Ensino Superior Incompleto () Ensino Superior Completo

Caucasiano; () sim () não

Doenças pré existentes (Comorbidades associadas)

() HAS () DM 1 () DM2 () insulino dependente () não insulino dependente () ICC () DPOC () Dislipidemias () IAM () outras, especificar quais: _____

Fatores de risco de Doenças Cardiovasculares associadas:

a) Tabagismo

1) Fuma atualmente? () não () sim Quanto tempo?.....anos Quantidade diária?.....maço.

2) Já fumou? () não () sim Quanto tempo?.....anos Quantidade diária?.....maço.

3) Há quanto tempo parou de fumar?.....

b) Ingesta excessiva de Álcool

1) Ingere álcool atualmente? () não () sim Quanto tempo?.....anos Quantidadelitros/dia.

2)) Já ingeria álcool? () não () sim Quanto tempo?.....anos Quantidade
.....litros/dia.

3) Há quanto tempo parou de ingerir álcool?.....anos

c) Ingesta excessiva de sal: 1() continua atualmente 2() somente no passado
obs.....

d) Ingesta excessiva de gorduras: 1() continua atualmente 2() somente no passado
obs.....

e) Sedentarismo (exercícios menos que 2x/semana) 1() não 2() sim

f) Estressado 1() não 2() sim

j) Uso de anticoncepcional oral 1() não 2() sim

Dados antropométricos

	Pré	Pós
Peso		
Estatura		
IMC		
Cintura		

Teste de caminhada em seis minutos

	Pré	Pós
PAS inicial		
PAD inicial		
FC inicial		

FC final		
Borg respiração inicial		
Borg respiração final		
Borg perna inicial		
Borga perna final		
Total de voltas		
Distância total		
Número de interrupções		
Observações		

Exames:

Ecocardiografia:

Medicamentos:

	Nome	Dose	Frequência	Observações
1				
2				
3				
4				
5				

INDICE TORNOZELO-BRAQUIAL - ITB

	Pré	Pós
Maior pressão arterial sistólica da artéria tibial posterior e da artéria dorsal do pé (com obtenção nos dois membros ou em apenas um, dependendo da casualidade)		
Maior pressão sistólica das artérias braquiais.		

APÊNDICE 3 - Questionário WHOQOL abreviado

Nome:

Data:

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quanto completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas

semanas.						
		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5
As questões seguintes perguntam sobre quão bem ou satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.						
		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo	1	2	3	4	5

	mesmo?					
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a com que frequência você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

APÊNDICE 4 - Questionário Walking Impairment Questionnaire

Anexo 1

Versão em português do *Walking Impairment Questionnaire*

As seguintes questões são sobre as razões pelas quais você teve dificuldade para caminhar no último mês. Gostaríamos de saber quanta dificuldade você teve para caminhar por causa dos seguintes problemas no último mês. Por dificuldade entenda quanta dificuldade você teve ou quanto esforço você fez para caminhar, de acordo com os seguintes problemas.

1. Diagnóstico diferencial

A. Questões específicas	Perna	Grau de dificuldade					Pontos	
		Direita	Nenhuma	Pouca	Alguma	Bastante		Muita
		Esquerda						
	Ambas							
			4	3	2	1	0	
Dores ou câibras na barriga da perna (ou nádegas)?			4	3	2	1	0	
% pontos = (pontos individuais/4) X 100								

B. Diagnóstico diferencial	Grau de dificuldade					Pontos
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Extrema	
Dor, rigidez ou dor nas juntas (tornozelo, joelho ou quadril)?	4	3	2	1	0	
Fraqueza em uma ou ambas as pernas?	4	3	2	1	0	
Dor ou desconforto no peito?	4	3	2	1	0	
Falta de fôlego?	4	3	2	1	0	
Palpitações no coração?	4	3	2	1	0	
Outros problemas? (Por favor, listá-los.)	4	3	2	1	0	

2. Distância de caminhada: relate o grau de dificuldade física que melhor descreve a dificuldade que você teve para caminhar no plano, sem parar para descansar, em cada uma das seguintes distâncias:

	Grau de dificuldade					Peso	Pontos
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Incapaz		
Caminhar em lugares fechados, como dentro de casa?	4	3	2	1	0	X 20	
Caminhar 5 metros?	4	3	2	1	0	X 50	
Caminhar 45 metros (meio quarteirão)?	4	3	2	1	0	X150	
Caminhar 90 metros (um quarteirão)?	4	3	2	1	0	X300	
Caminhar 180 metros (dois quarteirões)?	4	3	2	1	0	X600	
Caminhar 270 metros (três quarteirões)?	4	3	2	1	0	X900	
Caminhar 450 metros (cinco quarteirões)?	4	3	2	1	0	X1500	
% pontos = (total de pontos individuais /14080) x 100							

Artigo Original

3. Velocidade de caminhada: Essas questões são sobre quão rápido você consegue caminhar um quarteirão no plano. Relate o grau de dificuldade física que melhor descreve a dificuldade que você teve para caminhar, sem parar para descansar, em cada uma das seguintes velocidades:

	Grau de dificuldade					Peso	Pontos	
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Incapaz			
Caminhar um quarteirão vagorosamente (2,4 km/h)?	4	3	2	1	0	X1,5		
Caminhar um quarteirão em velocidade média (3,2 km/h)?	4	3	2	1	0	X2,0		
Caminhar um quarteirão rapidamente (4,8 km/h)?	4	3	2	1	0	X3,0		
Caminhar um quarteirão correndo ou trotando (8,0 km/h)?	4	3	2	1	0	X5,0		
% pontos = (total de pontos individuais/46) x 100								

4. Subir escadas: Essas questões são sobre a sua capacidade de subir escadas. Relate o grau de dificuldade física que melhor descreve a dificuldade que você teve para subir escadas, sem parar para descansar, em cada uma das seguintes questões:

	Grau de dificuldade					Peso	Pontos	
	Nenhuma	Leve	Razoável	Muita	Incapaz			
Subir um lance de escadas (8 degraus)?	4	3	2	1	0	X 12		
Subir dois lances de escada (16 degraus)?	4	3	2	1	0	X 24		
Subir três lances de escada (24 degraus)?	4	3	2	1	0	X 36		
% pontos = (total de pontos individuais/288) x 100								

ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética.



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA - UNISUL

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO USO DE MEIAS EMISSORAS DE RADIAÇÃO INFRA-VERMELHA EM PACIENTES PORTADORES DE CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE DOS MEMBROS INFERIORES: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: DANIEL FERNANDES MARTINS **Área Temática:** **Versão:** 1 **CAAE:** 47595815.3.0000.5369

Instituição Proponente: Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.170.440

Data da Relatoria: 27/08/2015 **Apresentação do Projeto:**

Resumo:

Este trabalho é fruto de mestrado em Atenção Integral à Saúde, realizado na Unijuí e Unicruz e no Serviço de Cirurgia Vascular do Hospital de Caridade de Ijuí. O objetivo desta pesquisa é mostrar que a radiação infravermelha ajuda a diminuir a dor nas pernas ocasionada pela falta de sangue, associado ao tratamento padrão, isto é, programa de caminhadas, cilostazol e AAS. A metodologia utilizada para a realização da pesquisa é um ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Os pacientes selecionados serão agrupados aleatoriamente em dois grupos. Um grupo receberá uma meia impregnada por material cerâmico que, aquecida pelo calor do corpo, emitirá radiação infravermelha. O outro grupo receberá uma meia convencional. As meias serão indistinguíveis. Ambos os grupos receberão cilostazol e AAS e uma prescrição de

programa de caminhadas. Será analisado se haverá melhora dos sintomas de claudicação nos grupos após 3 meses de seguimento. Serão analisados também parâmetros bioquímicos e ecográficos relativos a doença. Para isso será necessário a realização de eco Doppler colorido no início e no final do estudo e retirada de sangue também no início e no final.

Endereço: Avenida Pedra branca,25 **Bairro:** Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000 **UF:** SC **Município:** PALHOCA **Telefone:** (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

Página 01 de 06



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA - UNISUL

Continuação do Parecer: 1.170.440

Introdução:

O uso do calor para o tratamento de enfermidades humanas remonta ao período das cavernas, quando da descoberta do fogo e da sensação de conforto trazido pela sua proximidade, bem como eventuais curas de feridas causadas por toques em brasas (DENG; SHEN, 2013). Existem diversos métodos para aplicar o calor como elemento terapêutico, desde a moxabustão, técnica milenar da medicina tradicional chinesa (DENG; SHEN, 2013), até as modernas saunas emissoras de radiação infravermelha longa (FIR) usadas para o tratamento de doenças cardiovasculares (MIYATA; TEI, 2010). A doença arterial obstrutiva periférica exige, em seus estágios mais avançados, o tratamento com revascularização através de cirurgia aberta ou endovascular (HIRSCH et al., 2006). No estágio de claudicação intermitente, o tratamento clínico costuma ser a primeira escolha. Habitualmente se prescreve um programa de caminhadas e cilostazol para o paciente (HIATT, 2001). No entanto, terapias que não exijam o uso de medicação podem ser mais atrativas, tendo em vista não apresentarem para-efeitos significativos. Com relação ao uso de radiação infravermelha (RI) como adjunto no tratamento de afecções à saúde, observa-se um campo extenso de aplicações, como no tratamento da fibromialgia (SANTOS, 2006), na dismenorréia (LIAU et al., 2012), na síndrome de Raynaud (KO; BERBRAYER, 2002), na perda de peso (CONRADO; MUNIN, 2013), na

modulação do sono (INOUE; KABAYA, 1989), entre outros. Mesmo na imprensa leiga observa-se propagandas referente ao benefício da FIR em roupas e dispositivos (Zero Hora, 2015). Apesar de diversas aplicações, o exato mecanismo de ação e um potencial efeito benéfico no tratamento da claudicação intermitente permanece incerto.

Hipótese:

A radiação infra-vermelha tem efeito benéfico no tratamento da claudicação intermitente de membros inferiores?

Metodologia Proposta:

Esta pesquisa se baseia em um ensaio clínico randomizado e cego. A distribuição dos grupos de estudo será de maneira aleatória. No presente estudo, os indivíduos serão randomizados entre os seguintes grupos de tratamento com (n = 40): Grupo 1 (n = 20): sem material cerâmico emissor de

Endereço: Avenida Pedra branca,25 **Bairro:** Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000 **UF:** SC **Município:** PALHOCA **Telefone:** (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

Página 02 de 06



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA - UNISUL

Continuação do Parecer: 1.170.440

infravermelho (MCEI) e com tratamento medicamentoso e caminhada; Grupo 2 (n = 20): com MCEI e com tratamento medicamentoso e caminhada. A população do presente estudo será constituída por homens e mulheres residentes na região Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, com idade de 18 a 80 anos e com diagnóstico de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). A amostra será do tipo intencional não probabilística, constituída por 40 pacientes de ambos os sexos selecionados mediante convite para participação e de acordo com os critérios de inclusão do estudo. Os instrumentos e procedimentos de avaliação: antes e após a intervenção serão realizadas avaliações pelo teste de caminhada em seis minutos, qualidade de vida, ecodoppler

colorido dos membros inferiores, índice tornozelo-braquial, coletas sanguíneas para realizar as dosagem de citocinas anti - e pró-inflamatória e determinação do estresse oxidativo e sistema antioxidante (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – tbars, carbonilação proteica, medida do dano oxidativo em proteínas do grupo sulfidríla, atividade das enzimas antioxidantes, determinação de proteínas totais).

Critério de Inclusão:

Ter entre 18 a 90 anos, com diagnóstico clínico de claudicação intermitente de panturrilha, que apresentem índice tornozelo-braquial menor ou igual a 0,9.

Critério de Exclusão:

Presença de estenose ou oclusão de aorta abdominal; incapacidade de deambular de maneira independente; presença de trombose venosa recente ou antiga; presença de neoplasia maligna; presença de neuropatia diabética com necessidade de uso de medicação específica; cirurgia de amputação prévia.

Riscos:

Os riscos desta pesquisa são mínimos, tendo em vista que a radiação proveniente da meia não causa danos a saúde, já estando em uso corrente em diversos países com diversas indicações. Eventuais reações adversas relacionadas à medicação ou dermatites (reações de pele) relacionadas ao uso das meias serão avaliadas e tratadas pelo médico mestrando.

Endereço: Avenida Pedra branca,25 **Bairro:** Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000 **UF:** SC **Município:** PALHOCA **Telefone:** (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

Página 03 de 06



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA - UNISUL

Continuação do Parecer: 1.170.440

Benefícios:

Os benefícios esperados para os participantes será a realização de eco Doppler e o recebimento de medicação e programa de caminhadas sem custo. Ainda, o acompanhamento com fisioterapeuta e cirurgião vascular de maneira semanal também configura uma vantagem.

Metodologia de Análise de Dados:

Anteriormente às análises, será aplicado o teste de normalidade de Kolmogorov Smirnov para avaliar se os dados são paramétricos ou não paramétricos e, em seguida, serão submetidos à análise estatística adequada. As variáveis quantitativas serão descritas por medidas de tendência central e dispersão e, serão testadas diferenças nas médias pela análise de variância (ANOVA), teste t-student ou Kruskal-Wallis, quando apropriado. O nível de significância estabelecido será $p < 0,05$ e os dados serão analisados com auxílio do programa Statistical Package for the Social Sciences, SPSS 18.0®.

Desfecho Primário:

Esta pesquisa possibilita elucidar as vantagens do tratamento com material cerâmico emissor de infravermelho no tratamento dos pacientes portadores de claudicação intermitente dos membros inferiores e, se positivos, iniciar o processo para que meias emissoras de FIR passem a fazer parte do arsenal terapêutico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Demonstrar os efeitos da radiação infra-vermelha no tratamento da isquemia de membros inferiores em pacientes portadores de claudicação intermitente.

Objetivos Secundários: 1) Verificar os efeitos da radiação infravermelha sobre a distância de caminhada livre de dor;

Endereço: Avenida Pedra branca,25 **Bairro:** Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000 **UF:** SC **Município:** PALHOCA **Telefone:** (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA - UNISUL

Continuação do Parecer: 1.170.440

- 2) Verificar os efeitos da radiação infravermelha sobre biomarcadores inflamatórios;
- 3) Verificar os efeitos da radiação infravermelha sobre função endotelial e
- 4) Verificar os efeitos da radiação infravermelha sobre qualidade de vida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Bem avaliados os riscos e benefícios.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários e considerações sobre a pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Observados os termos de apresentação obrigatória.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificadas pendências éticas no protocolo de pesquisa apresentado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; quando aplicável, aplicar o Termo de Consentimento Livre

e Esclarecido previamente assinado pelos pesquisadores responsáveis. elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; realizar a devolutiva dos resultados da pesquisa aos participantes, e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Avenida Pedra branca,25 **Bairro:** Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000 **UF:** SC **Município:** PALHOCA **Telefone:** (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

Página 05 de 06



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA - UNISUL

Continuação do Parecer: 1.170.440

PALHOCA, 04 de Agosto de 2015

Assinado por:

Fernando Hellmann (Coordenador)

Endereço: Avenida Pedra branca,25 **Bairro:** Cid.Universitária Pedra Branca **CEP:** 88.132-000 **UF:** SC **Município:** PALHOCA **Telefone:** (48)3279-1036 **Fax:** (48)3279-1094 **E-mail:** cep.contato@unisul.br

Página 06 de 06

ANEXO 2 – Normas do periódico "Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials"

Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials

Copyright © 2010 Wiley Periodicals, Inc., A Wiley Company

Edited By: Jeremy L. Gilbert Impact Factor: 2.881

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2015: 16/33 (Materials Science Biomaterials); 17/76 (Engineering Biomedical)

Online ISSN: 1552-4981 Associated Title(s): Journal of Biomedical Materials Research Part A (/doi/10.1002/(ISSN)1552-4965/home)

Author Guidelines

Visit the new Author Services (<http://authorservices.wiley.com>) today! Features include:

Free access to your article for 10 of your colleagues; each author of a paper may nominate up to 10 colleagues. This feature is retrospective—even articles already published offer this feature for free colleague access.

Access in perpetuity to your published article. **Production tracking** for your article and **easy communication with the Production**

Editor via e-mail.

A list of your favorite journals with quick links to the Editorial Board, Aims & Scope, Author Guidelines and if applicable the Online Submission website; journals in which you have tracked production of an article are automatically added to your Favorites.

Guidelines on **optimizing your article** (<http://authorservices.wiley.com/bauthor/seo.asp>) for maximum discoverability.



Publication Forms

Permission Request Form
(<http://onlinelibrary.wiley.com/central/req/USsprf.pdf>)

Author Guidelines

Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials Information for Contributors

Aims and Scope

Journal of Biomedical Materials Research Part B: *Applied Biomaterials* is an official journal of the Society for Biomaterials, the Japanese Society for Biomaterials, the Australasian Society for Biomaterials, and the Korean Society for Biomaterials. It is a peer-reviewed journal serving the needs of biomaterials professionals who devise, promote, apply, regulate, produce, and market new biomaterials and medical devices. Papers are published on device development, implant retrieval and analysis, manufacturing, regulation of devices, liability and legal issues, standards, reviews of different device areas, and clinical applications. Published manuscripts fit into one of six categories: original research reports, clinical device-related articles, short research and development reports, review, special report, or columns and editorials. Manuscripts from all countries are invited but must be in English. Authors are not required to be members of a Society for Biomaterials.

Types of Articles Considered for Publication

Original Research Reports: Full-length papers consisting of complete and detailed descriptions of a research problem, the experimental approach, the findings, and appropriate discussion. Findings should represent significant new additions to knowledge.

Clinical Device-Related Articles: Full-length papers addressing such issues as material processing, device construction, regulatory matters, clinical trials, and device retrieval.

Reviews: Scholarly and critical topic-oriented reviews that present a state-of-the-art view. While most reviews are solicited, persons interested in contributing may contact the Editor.

Special Reports: Reports of special topic-oriented symposia, device retrieval protocols, or other special reports not described in the above categories, yet of interest to the applied biomaterials research and development community. Potential contributors should contact the Editor before submitting special reports.

Columns and Editorials: While columns and guest editorials are preponderantly solicited, persons interested in becoming columnists or contributing editorials are encouraged to contact the Editor.

Submission of Manuscripts

Online Submission:

Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials is now receiving submitted manuscripts online at <http://mc.manuscriptcentral.com/jbmr-b>

■

(<http://mc.manuscriptcentral.com/jbmr-b>). (<http://mc.manuscriptcentral.com/jbmr-b>)

Submit all new manuscripts online. Launch your web browser and go to <http://mc.manuscriptcentral.com/jbmr-b>. Check for an existing user account. If you are submitting for the first time, and you do not find an existing account, create a new account. Follow all instructions.

At the end of a successful submission, a confirmation screen with manuscript number will appear and you will receive an e-mail confirming that the manuscript has been received by the journal. If this does not happen, please check your submission and/or contact tech support using the GetHelp Now link in the right corner of any screen.

Upon Acceptance: Manuscript files will now automatically be sent to the publisher for production. It is imperative that files be in the correct format to avoid a delay in the production schedule.

JBMR Part B has adopted a policy that requires authors to make a statement concerning potential conflict of interest relating to their submitted articles. The Editorial Board asks authors of original reports and reviews to disclose, at the time of submission: (1) any financial or employment arrangements they may have with a company whose product figures prominently in the submitted manuscript or with a company making a competitive product; and (2) any grants or contracts from a government agency, a nonprofit foundation, or a company supporting the preparation of the manuscript or the described research. This information will be available to the reviewers of the manuscript. If the article is accepted for publication, the editor will discuss with the authors the manner in which such information may be communicated to the reader.

At the time of submission, *JBMR Part B* asks authors to certify that all animals utilized in their research were cared for according to the policies and principles established by the Animal Welfare Act and the NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals.

Review Process: All original reports and reviews receive critical review by at least two reviewers with expertise in the major subject area of the paper. Reviewers may recommend "Acceptance as is," "Acceptance with modification," or "Rejection." If modification is required, the manuscript is returned to the author(s). The revised manuscript is then re-reviewed by the original reviewers, and even re-revised if necessary. Differences in opinion are resolved by submission either to a third reviewer or the Editor.

References: Number references consecutively as they appear in the text. Material accepted for publication but not yet published may be listed in the References, but unpublished observations, personal communications, and material submitted for publication but not yet accepted should be cited parenthetically within the text (and not included among the numbered references). Style references entries using the Council of Biology Editors Style Manual, 5th Edition formats:

For journal articles:

Alexander A, Green WS. Total hip replacements: A second look. *J Soc Biomater* 1989;45:345–366. *For books/chapters:* Ricci JL, Guichet J-M. Total hip replacement: A third look. Cindra AB, Franklin DE, editors. *State of the art orthopaedics*, vol 3, Hips. New York: Wiley; 1988:56–59.

For abstracts:

Davidson GRH. Total hip replacement: A fifth look. *Trans ABCS* 1987;22-341–345.

For presentations:

Goodenough T. Total hip replacement: A sixth look. Presented at the 3rd Annu Mtg Orthop Res Soc, Boston, December 5–7, 1989.

Figure Legends: Please supply complete captions for all figures. Captions are to appear on a separate page at the end of the manuscript.

Tables: Please save Tables separately and supply numbers and titles for all. All table columns should have an explanatory heading. Tables should be submitted as doc or rtf files (it is preferred that tables are prepared using Word's table edit tool.)

Illustrations: When preparing digital art, please consider:

Resolution:

The minimum requirements for resolution are: 1200 DPI/PPI for black and white images, such as line drawings or graphs. 300 DPI/PPI for picture-only photographs. 600 DPI/PPI for photographs containing pictures and line elements, i.e., text labels, thin lines, arrows. These resolutions refer to the output size of the file; if you anticipate that your images will be enlarged or reduced, resolutions should be adjusted accordingly.

Formats:

For the editorial review process, GIF and JPEG files are acceptable; upon submission of a revision, TIFF or EPS files will be required. For the editorial review process, color images may be submitted in RGB color; upon revision, CMYK color will be required. Delivery of production-quality files early in the review process may facilitate smooth and rapid publication once a manuscript has been accepted.

Note that these file formats are not acceptable for printing: JPG, GIF, PNG, PCX, PNG, XBM, Word, and Excel. We recommend creating your graphics in Photoshop, Illustrator, or Freehand and importing them into your page applications as TIFFs with all fonts included. Do not scan figures as JPEGs and convert to TIFFs. For further guidance on preparing digital

figure files, authors are encouraged to visit <http://cjs.cadmus.com/da/applications.asp> (<http://cjs.cadmus.com/da/applications.asp>).

To ensure that your digital graphics are suitable for print purposes, please go to RapidInspector™ at <http://rapidinspector.cadmus.com/zwi/index.jsp>. (<http://rapidinspector.cadmus.com/zwi/index.jsp>) This free, stand-alone software application will help you to inspect and verify illustrations right on your computer.

A legend must be provided for each illustration and must define all abbreviations used therein. Legends should be placed at the end of the manuscript text file.

Color Illustrations: Color figures are generally printed in the Journal at the author's expense. The publisher will provide cost estimates prior to printing. A limited number of color figures that are of critical importance and that significantly enhance the presentation will be considered for publication at the publisher's expense subject to editorial recommendation. Final decision on publication of color figures will be at the discretion of the Editor. All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to authors. For best reproduction, bright, clear colors should be used. Dark colors against a dark background do not reproduce well; please place your color images against a white background wherever possible.

Reprints: Reprints may be ordered at <https://caesar.sheridan.com/reprints/redirect.php?pub=10089&acro=JEMB> (<https://caesar.sheridan.com/reprints/redirect.php?pub=10089&acro=JEMB>).

Note to NIH Grantees:

Pursuant to NIH mandate, Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see www.wiley.com/go/nihmandate.

??? Production Questions ??? JBMB Production E-mail:
jrnprodjbmb@cadmus.com (<mailto:jrnprodjbmb@cadmus.com>)