

Reabilitação na Doença Arterial Periférica

Rehabilitation in Peripheral Arterial Disease

Cristina Cruz⁽¹⁾ | Afonso Rocha⁽²⁾

Resumo

Introdução: Embora as *guidelines* atuais recomendem o exercício como tratamento de primeira linha na doença arterial periférica, quer a sua disponibilidade quer a sua utilização continuam a ser limitadas. O objetivo deste trabalho consiste em fazer uma revisão sobre as características ótimas de um programa de exercício na doença arterial periférica.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica sistematizada. Foram utilizadas as bases de dados PubMed e Cochrane Library sob os termos de pesquisa: “exercise” AND “peripheral arterial disease” e “rehabilitation” AND “peripheral arterial disease”. Foram incluídos os consensos, *guidelines*, meta-análises e artigos de revisão encontrados desde janeiro de 2010 até dezembro de 2016.

Resultados: Foram identificados 35 artigos. Estão descritos inúmeros programas de exercício nos mais diversos estudos. Parece existir superioridade nos programas de exercício supervisionados, com duração superior a três meses e uma frequência de três vezes por semana. É proposto treino aeróbio intermitente com duração mínima de 30 minutos. Ainda existe controvérsia relativa à intensidade mais adequada e ao ritmo de progressão do programa de exercício. O *treadmill* é a modalidade mais estudada, no entanto, outras modalidades alternativas têm ganho interesse crescente.

Conclusão: Apesar de existir ainda alguma controvérsia relativa à superioridade de determinados parâmetros na prescrição de exercício, existem outros bastante consensuais, nomeadamente no que diz respeito a supervisão do programa, duração e frequência das sessões de exercício.

Palavras-chave: Claudicação Intermitente; Doença Arterial Periférica/reabilitação; Exercício; Terapia por Exercício,

Abstract

Introduction: Despite current guidelines recommendations of exercise training as a first line treatment for peripheral arterial disease, its use and availability remain sparse. The aim of this study is to assemble the optimal characteristics of an exercise program for peripheral arterial disease.

Methods: A literature review was performed. The PubMed and the Cochrane Library were sought under the search terms: “exercise” AND “peripheral arterial disease” and “rehabilitation” AND “peripheral arterial disease”. Consensus, guidelines, meta-analysis and reviews published between 2010 January and 2016 December were included.

Results: 35 articles were identified. Numerous exercise training programs are described in different studies. Supervised exercise programs, with three months duration and held three times a week seem to present better results. An intermittent aerobic training with 30 minutes duration is proposed. There is still controversy regarding the most appropriate exercise intensity and rate of progression of exercise. Treadmill is currently the most studied modality; however, other alternative modalities are gaining increasing interest.

Conclusion: Although there is still some controversy regarding the superiority of some parameters in exercise prescription, there are others that are quite consensual such as the supervision of the program, the duration and the frequency of the exercise sessions.

Keywords: Exercise; Exercise Therapy; Intermittent Claudication; Peripheral Arterial Disease/rehabilitation

Introdução

A doença arterial periférica (DAP) corresponde a uma doença crónica com aterosclerose estenótica/oclusiva

(1) Serviço de Medicina Física e Reabilitação, Hospital de Braga, Braga, Portugal

(2) Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Autor correspondente: Cristina Cruz. cristina@dacruz.pt. R. das Sete Fontes, Braga. 4710-243 Braga

Data de submissão: julho de 2017

Data de aceitação: agosto de 2018

progressiva das artérias dos membros.¹⁻³ Embora possa acometer outras localizações, a DAP atinge mais frequentemente o fluxo arterial dos membros inferiores.^{2,4}

A sua incidência varia entre 3% e 10%, aumentando para 10% - 20% nos indivíduos com mais de 70 anos.⁴⁻⁷

A claudicação intermitente é o sintoma mais frequente.^{4,8} Corresponde a uma dor secundária à isquemia funcional que se estabelece por desequilíbrio entre o aporte sanguíneo e as necessidades dos músculos em atividade.^{6,8,9} A localização da dor ocorre tipicamente na região gemelar, mas pode acometer igualmente a região nadegueira ou os pés.^{1,5,10} Durante o repouso ou em caminhadas de baixa intensidade este sintoma pode não estar presente, no entanto, durante períodos de exercício ou caminhada com maior intensidade, é desencadeado um ciclo de dor necessitando de pequenos períodos de repouso.^{4,8} Como consequência, os pacientes encontram-se frequentemente limitados tanto na distância como na velocidade que conseguem atingir durante a marcha.⁸

Os programas de exercício supervisionado constituem parte do tratamento de primeira linha na população com DAP^{4,6,8,11-13} e estão incluídos nas mais diversas *guidelines* com nível de evidência elevado.^{2,13-17}

Os programas de exercício resultam num aumento e distribuição mais efetiva do sangue para os membros inferiores^{8,18} e para o músculo em atividade.^{4,10} Verifica-se igualmente uma adaptação metabólica do músculo-esquelético com menor utilização do metabolismo anaeróbio e com melhoria da utilização do oxigénio.^{6,8,10} O exercício leva a uma indução da angiogénese e da arteriogénese,^{2,6,8} a uma melhoria da função endotelial,^{8,10} a diminuição da ativação inflamatória^{2,18} e a melhoria das características reológicas do sangue.^{4,8,19} Ocorre ainda uma melhoria na eficiência da marcha^{6,8,18} e um aumento na tolerância à dor da claudicação.^{4,6} Assim, ao influenciar os factores supracitados, o exercício tem o potencial de interromper a história natural da DAP.^{18,19}

Para além de reduzir os sintomas de claudicação intermitente,^{2,20} os programas de exercício resultam num aumento da distância e do tempo de marcha percorrido^{4,8,10}; melhoram a capacidade funcional e a qualidade de vida dos doentes^{4,5,21}; apresentam um custo-benefício favorável¹² e reduzem a mortalidade e morbilidade associadas a esta patologia em 52% e 30% respetivamente.⁸ Adicionalmente, a prática de exercício tem efeitos benéficos comprovados no controlo de factores de risco para a DAP, tais como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, fazendo parte das estratégias de prevenção secundária dos factores de risco cardiovascular.^{4,6}

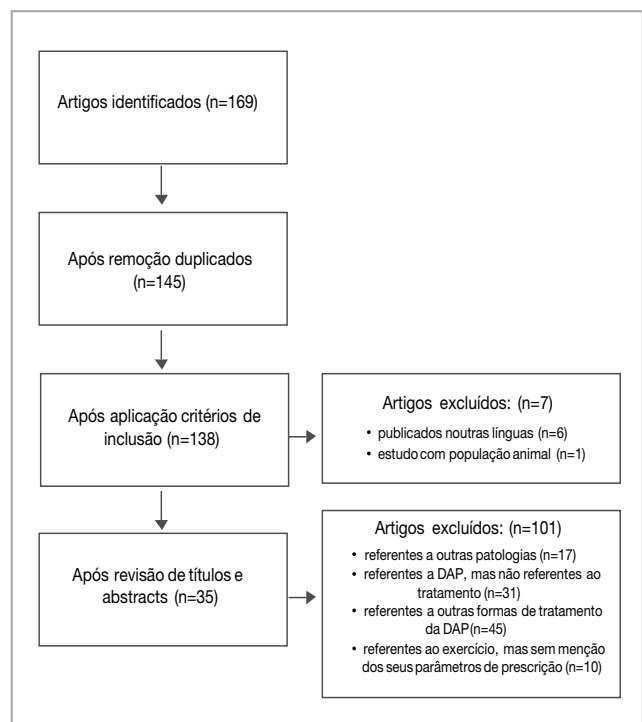
Embora as *guidelines* recomendem o exercício como tratamento de primeira linha,^{2,13-17} quer a sua disponibilidade quer a sua utilização continuam a ser limitadas.^{11,21}

Assim, o objetivo deste trabalho consiste em reunir as características ótimas de um programa de exercício na DAP, nomeadamente no que diz respeito a modalidade, intensidade, duração e frequência das sessões de exercício, de modo a que possa ser reproduzível na prática clínica.

Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica sistematizada, recorrendo às bases de dados PubMed e Cochrane Library sob os seguintes termos de pesquisa: “exercise” AND “peripheral arterial disease” e “rehabilitation” AND “peripheral arterial disease”.

Foram incluídos consensos, *guidelines*, meta-análises e artigos de revisão publicados desde janeiro de 2010 até dezembro de 2016. Os filtros “review article”, “consensus development conference” e “consensus development conference, NIH” foram utilizados. Artigos publicados em língua inglesa e língua portuguesa foram incluídos. Foram incluídos apenas artigos com estudos em humanos.



Resultados/Discussão

Foram identificados 35 artigos, tendo sido identificados inúmeros programas de exercício descritos. De seguida debatem-se com maior detalhe cada um dos diferentes componentes necessários para a prescrição do programa de exercício.

1. Programa no Domicílio versus Programas Supervisionados

A superioridade dos programas de exercício supervisionado como parte do tratamento inicial de DAP ao invés de programas domiciliários, apresenta elevado nível de evidência.^{2,4,8,10,12,16,22-32} Fokkenrood *et al* numa recente meta-análise da Cochrane, endereçou a necessidade da existência de exercício supervisionado versus exercício não supervisionado.⁶ Detetou, em termos de distância total percorrida até ter que parar, um tamanho de efeito 0,69 (intervalo de confiança - IC 95%=0,51-0,86) aos 3 meses, 0,48 (IC 95%= 0,32-0,64) aos 6 meses e de 0,61 (IC 95%= 0,37-0,84) aos 12 meses a favor do programa de exercício supervisionado. Em termos de distância total percorrida sem dor verificou-se um tamanho de efeito de 0,70 (IC 95% 0,52-0,89) aos 3 meses, 0,52 (IC 95% = 0,35-0,69) aos 6 meses e 0,52 (IC 95%= 0,35-0,69) aos 12 meses a favor do programa de exercício supervisionado.⁶

Vários mecanismos plausíveis podem explicar o benefício relativo dos programas supervisionados relativo aos programas não supervisionados. É difícil de mensurar a intensidade de treino, mas é provável que o programa no domicílio não seja desempenhado com a mesma intensidade que um programa sob supervisão.^{4,8,23} Outras possíveis vantagens incluem instalações e equipamento adequado, a possibilidade de interação social e a presença de instrução para a realização dos exercícios.²⁸ Assim, um programa supervisionado poderá oferecer um maior nível de motivação e encorajamento dos pacientes, resultando numa maior adesão terapêutica.^{2,8,23}

Apesar disso, atualmente, a principal limitação à adesão ao programa de exercício continua a ser a falta de centros com programas de exercício supervisionado estabelecido para onde seja possível referenciar os doentes.^{8,26,30-32} Apesar de menos efetivos, programas de exercício no domicílio deverão ser recomendados quando os programas de exercício supervisionado não se encontram disponíveis.^{29-31,33-35}

2. Duração do Programa de Exercício

Várias meta-análises demonstraram que um programa de exercício supervisionado igual ou superior a 3 meses resulta num aumento da distância e tempo percorridos, o que se traduz em melhorias na performance e em diminuição da dor durante a marcha.^{3,32,36}

Na meta-análise da Cochrane de 2014⁸ verificou-se uma maior melhoria em termos de distância máxima percorrida aos 6 meses do que aos 3 meses, suportando a noção de que programas de exercício mais longos poderão ser mais eficazes.⁸ No entanto, este estudo não avaliou o componente da adesão terapêutica.

Um programa de exercício com um mínimo de 3 meses é geralmente recomendado^{2,24,30,37}; existe evidência crescente

que programas mais prolongados (6 meses) podem trazer benefício adicional.^{1,2,25,37}

3. Duração da Sessão

Deve ser tida em consideração a natureza intermitente da sintomatologia e o tempo de cada sessão deverá incluir tempo de exercício efetivo e tempo de repouso.^{1,4,28,38} A duração total de cada sessão é variável entre estudos e em muitos dos protocolos é aumentada progressivamente ao longo do tratamento, mas é reconhecido um mínimo de 30 minutos de treino efetivo por sessão para obtenção de resultados ótimos.^{6,24,25,28-30,37}

4. Frequência

Verifica-se uma grande consensualidade entre estudos em termos de frequência. A grande maioria dos estudos refere uma frequência de 3 vezes por semana,^{6,8, 10,18,29,30} sendo a frequência mínima apresentada de 2 vezes por semana.^{4,8} Existe evidência de superioridade de programas de exercício com frequência de 3 vezes por semana, relativamente a programas com frequências inferiores a 3 vezes por semana.^{2,20,28} A participação em mais do que 3 sessões supervisionadas por semana não parece resultar em ganhos significativamente superiores^{4,20} e pode comprometer a adesão ao programa.⁴ No entanto, é apropriado suplementar as sessões supervisionadas com sessões de exercício no domicílio, de modo a fomentar alterações no estilo de vida que se perpetuem posteriormente ao programa de exercício.^{4,28}

5. Intensidade / Progressão

Poucos estudos compararam sistematicamente os efeitos da intensidade do exercício na DAP. Os dados existentes na literatura são algo controversos,³⁹ com estudos a sugerirem que episódios repetitivos de claudicação poderão levar a uma resposta inflamatória cumulativa e a uma progressão da DAP^{1,28,36} e estudos a referirem que deverá ocorrer claudicação moderada a intensa durante o programa de exercício e que os resultados serão subótimos se o doente parar no início dos sintomas.^{1,2,27,36}

Existe evidência crescente que o exercício realizado a baixa intensidade poderá ser tão efetivo como exercício de elevada intensidade, desde que o volume total de exercício seja o mesmo.^{4,36,39,40}

Em todo o caso, a maioria das *guidelines* atuais recomenda uma intensidade suficiente para desencadear claudicação considerada moderada a intensa, que é depois seguida de um período de repouso até resolução dos sintomas.^{4,8,10,25,37}

A monitorização da intensidade faz-se através da *Claudication Pain Rating Scale* onde 1= ausência de dor; 2=início da dor; 3- dor ligeira; 4- dor moderada e 5=dor máxima e deverá ser atingida uma claudicação com uma intensidade de 4-5.^{3,4}

A progressão é variável entre estudos,⁴⁰ não existindo recomendações bem definidas.²⁰ A progressão pode ser estabelecida em termos de tempo de sessão, inclinação, velocidade ou uma combinação entre estes. Um objetivo útil a longo prazo será o de atingir os 150 minutos/semana de atividade aeróbica recomendados para adultos mais velhos.⁴

6. Tipo / Modalidade

Dada a natureza intermitente e limitante da claudicação, é geralmente prescrito um treino aeróbio intermitente.^{4,10} A grande maioria dos estudos existentes utilizam o *treadmill* nos seus programas de exercício.^{10,23,28,30,41} Outras modalidades de exercício ainda não foram tão estudadas, no entanto, modalidades alternativas de exercício aeróbio nos membros inferiores^{1,4,29,37} ou até mesmo nos membros superiores, como o cicloergómetro, têm demonstrado resultados promissores.^{1,3,37,42}

Da mesma forma, tem-se verificado que o fortalecimento muscular dos membros superiores^{40,43} e dos membros inferiores também tem eficácia na melhoria da capacidade de marcha dos doentes com DAP.^{3,5}

Uma metanálise recente não conseguiu encontrar diferenças estatisticamente significativas entre o *treadmill* e outras formas alternativas de exercício (foram avaliados o cicloergómetro, fortalecimento muscular e bicicleta).¹² Estes resultados devem ser interpretados com cuidado, uma vez que são baseados em ensaios clínicos de pequena dimensão.¹²

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest. Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências / References

- Brenner I, Parry M, Ann Brown CA. Exercise interventions for patients with peripheral arterial disease: a review of the literature. *Phys Sportsmed.* 2012;40:41-55. doi: 10.3810/psm.2012.05.1964
- Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, Mckinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. Society for Vascular Surgery Guidelines. *J Vasc Surg.* 2015;61(3 Suppl):2S-41S. doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.009. 3. Aggarwal S, Moore RD, Arena R, Marra B, McBride A, Martin BJ, et al. Rehabilitation therapy in peripheral arterial disease. *Can J Card.* 2016; 32: S374-S381. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.509.
- Askew CD, Parmenter B, Leicht AS, Walker PJ, Golledge J. Exercise & Sport Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Sci Med Sport.* 2013; 17: 1-7.
- Parmenter BJ, Raymond, Fiatarone SM. The effect of exercise on fitness and performance-based tests of function in intermittent claudication: a systematic review. *Sports Med.* 2013;43:513-24. doi: 10.1007/s40279-013-0038-9.
- Fokkenrood HJ, Bendermacher B, Lauret GJ, Willingendael EM, Prins MH, Teijink JA. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD005263. doi: 10.1002/14651858.CD005263.pub3. 7. Cooke JP, C Zehn. A compendium on peripheral arterial disease. *Circ Res.* 2015; 116:1505-8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306403.
- Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 18:;CD000990. doi: 10.1002/14651858.CD000990.pub3.
- Hiatt WR, Armstrong EJ, Christopher J, Larson CJ, Brass EP. Pathogenesis of the limb manifestations and exercise limitations in peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116:1527-39. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303566.
- Agrawal K, Eberhardt RT. Contemporary medical management of peripheral arterial disease a focus on risk reduction and symptom relief for intermittent claudication. *Cardiol Clin.* 2015;33:111-37. doi: 10.1016/j.ccl.2014.09.010.
- Gommans LN, Fokkenrood HJ, van Dalen HC, Scheltinga MR, Teijink JA. Safety of supervised exercise therapy in patients with intermittent

Conclusão

Os programas de exercício são recomendados como parte inicial do tratamento de virtualmente todos os pacientes com claudicação intermitente.

Apesar de existir ainda alguma controvérsia relativa à superioridade de determinados parâmetros na prescrição de exercício (intensidade, progressão, modalidade), existem alguns princípios bastante consensuais, nomeadamente no que diz respeito a supervisão do programa, duração e frequência das sessões de exercício.

A prescrição de um programa de exercício supervisionado nos doentes com claudicação intermitente resulta numa melhoria dos sintomas, da capacidade funcional e ajuda no controlo dos fatores de risco cardiovascular.

Deve ser lembrado que o programa de exercício deverá ser integrado num programa de reabilitação multimodal, que inclua alterações de comportamento e estilo de vida, modificação e controlo de fatores de risco.^{18,41} Deverá ser feito o esclarecimento do paciente relativo aos mecanismos subjacentes à DAP e motivos pelos quais o exercício é recomendado,^{17,39} de modo a melhorar a adesão terapêutica.

O objetivo do programa de reabilitação deverá ser o de encorajar os pacientes não só a iniciar, mas acima de tudo a manter as alterações de estilo de vida.

- claudication. *J Vasc Surg.* 2015;61:512-518.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2014.08.070.
12. Malgor RD, Alahdab F, Elraiyah TA, Rizvi AZ, Lane MA, Prokop LJ, et al. A systematic review of treatment of intermittent claudication in the lower extremities. *J Vasc Surg.* 2015;61: 54S-73S.
 13. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1465-1508. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.008
 14. Diagnosis and management of peripheral arterial disease London; A national clinical guideline; 2006.
 15. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes F, et al. TASC-II. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
 16. Cassar K. Peripheral arterial disease. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011. pii: 0211.
 17. Peripheral arterial disease: diagnosis and management. NICE guideline. 2012: 1-30.
 18. Bonaca MP, Creager MA. Pharmacological treatment and current management of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015 24;116:1579-98. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303505.
 19. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Tejjink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD009638. doi: 10.1002/14651858.CD009638.pub2.20. Gardner AW. Exercise rehabilitation for peripheral artery disease: an exercise physiology perspective with special emphasis on the emerging trend of home-based exercise. *Vasa* 2015; 44: 405-17. doi: 10.1024/0301-1526/a000464.
 21. Aggarwal S, Moore RD, Arena R, Marra B, McBride A, Lamb B, Martin BJ, Stone J, Rehabilitation therapy in peripheral arterial disease. *Can J Cardiol.* 2016. 32: p. S374-S381. *Can J Cardiol.* 2016;32(10 Suppl 2):S374-S381. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.509.
 22. Cassar K, *BMJ Clin Evid.* 2011: 1-74.
 23. Hamburg NM, Balady GJ. Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation.* 2011;123:87-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.881888.24. Weinberg MD, Lau JF, Rosenfield K, Olin JW. Peripheral artery disease. Part 2: medical and endovascular treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8: 429-41. doi: 10.1038/nrcardio.2011.81.
 25. Simmons A, Steffen S, Sanders S. Medical therapy for peripheral arterial disease. *Curr Opin Cardiol.* 2012; 6: 592-7.
 26. Berger JS, Hiatt WR. Medical therapy in peripheral artery disease. *Circulation.* 2012;126:491-500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033886.
 27. Lower Limb Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Management. London: National Clinical Guideline Centre; 2012.
 28. Haas TL, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL. Exercise training and peripheral arterial disease. *Compr Physiol.* 2012; 2: 2933-3017.
 29. McDermott MM, Functional impairment in peripheral artery disease and how to improve it in 2013. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15:347. doi: 10.1007/s11886-013-0347-5.
 30. Mays RG, Rogers RK, Hiatt WR, Regensteiner JG. Community walking programs for treatment of peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2013 58: 1678-87. doi: 10.1016/j.jvs.2013.08.034.
 31. Al-Jundi W, Madbak K, Beard JD, Nawaz S, Tew GA W. Systematic review of home-based exercise programs for individuals with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46:690-706. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.09.004.
 32. Olin JW, White CJ, Armstrong WJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. Peripheral artery disease: evolving role of exercise, medical therapy, and endovascular options. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1338-57. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.049.
 33. Makris GC, Lattimer CR, Lavid A, Geroulakos G. Availability of supervised exercise programs and the role of structured home-based exercise in peripheral arterial disease. *Eur J of Vasc Endovasc Surg.* 2012; 44: 569-75. doi: 10.1016/j.ejvs.2012.09.009.
 34. Li Y, Li Z, Chang G, Wang M, Wu R, Wang S, et al. Effect of structured home-based exercise on walking ability in patients with peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Ann Vasc Surg.* 2015 ;29:597-606. doi: 10.1016/j.avsg.2014.10.010
 35. Lindo FA. Exercise therapy for claudication: Should home-based exercise therapy be prescribed in clinical practice? *J Vasc Nurs.* 2015; 33: 143-9.
 36. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes.* 2016;8:363-77. doi: 10.1111/1753-0407.12304
 37. Osinbowale O, Milani RV. Benefits of exercise therapy in peripheral arterial disease, *Prog Cardiovasc Dis.* 2011; 53: 447-53.
 38. Aw TB, Golledge J, Walker PJ, Nelson M. Peripheral arterial disease: diagnosis and management in general practice. *Aust Fam Physician.* 2013; 42: 397-400.
 39. Casillas JM, Troisgros O, Hannequin A, Gremeaux V, Ader P, Rapin A, et al. Rehabilitation in patients with peripheral arterial disease. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011;54:443-61. doi: 10.1016/j.rehab.2011.07.001.40. Parmenter B, Dieberg G, Smart NA. Exercise training for management of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2015;45:231-44. doi: 10.1007/s40279-014-0261-z.41. Gandhi S, Weinberg S, Margey R, Jaff MR. Comprehensive medical management of peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54:2-13. doi: 10.1016/j.pcad.2011.02.004.
 42. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen P, Singh MA. A systematic review of randomized controlled trials: walking versus alternative exercise prescription as treatment for intermittent claudication. *Atherosclerosis.* 2011;218:1-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.024.
 43. Trompa N, Foster C, Sanchis-Gommar F, Konning JJ, Lucia A, Emanuele E. Upper versus lower limb exercise training in patients with intermittent claudication: A systematic review. *Atherosclerosis.* 2015;239:599-606. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.038