



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

PRISCILLA MARIA MENDES BARBOZA MACIEL

**COMPORTAMENTO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA  
CARDÍACA E PERIFÉRICA DURANTE O ALONGAMENTO  
PASSIVO DE BAIXA E ALTA INTENSIDADES EM  
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB  
TRATAMENTO HEMODIALÍTICO**

---

Londrina  
2019

PRISCILLA MARIA MENDES BARBOZA MACIEL

**COMPORTAMENTO DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA  
CARDÍACA E PERIFÉRICA DURANTE O ALONGAMENTO  
PASSIVO DE BAIXA E ALTA INTENSIDADES EM  
PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB  
TRATAMENTO HEMODIALÍTICO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física Associado UEM/UEL, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Crivaldo Gomes Cardoso Junior.

Coorientador: Prof. Dr. Abdallah Achour Junior.

Londrina  
2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Maciel, Priscilla Maria.

Comportamento da modulação autonômica cardíaca e periférica durante o alongamento passivo de baixa e alta intensidades em pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico / Priscilla Maria Maciel. - Londrina, 2019.

81 f. : il.

Orientador: Crivaldo Cardoso Junior.

Coorientador: Abdallah Achour Junior.

Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Educação Física e Esportes, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2019.

Inclui bibliografia.

1. Alongamento passivo - Tese. 2. doença renal crônica - Tese. 3. Modulação autonômica cardíaca e periférica - Tese. 4. diferentes intensidades de alongamento - Tese. I. Cardoso Junior, Crivaldo . II. Achour Junior, Abdallah. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Educação Física e Esportes. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. IV. Título.

PRISCILLA MARIA MENDES BARBOZA MACIEL

**COMPORTAMENTO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA E  
PERIFÉRICA DURANTE O ALONGAMENTO PASSIVO DE BAIXA E  
ALTA INTENSIDADES EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL  
CRÔNICA SOB TRATAMENTO HEMODIALÍTICO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física Associado UEM/UEL, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Crivaldo Gomes Cardoso  
Junior  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Marcos Doederlein Polito  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Christiane de Souza Guerino Macedo  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 26 de fevereiro de 2019.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao orientador mais paciente do mundo, meu muito obrigada! Por me receber no grupo mesmo sabendo de meu minúsculo conhecimento a respeito; pelo último ano de dedicação e ótima convivência nesta construção; e por todo aprendizado técnico e teórico não apenas de fisiologia cardiovascular, mas também a respeito da vida de pós graduanda. Crivaldo, obrigada pela amizade que se construiu nestes anos, que por algumas vezes me atendeu mesmo não sendo horário de trabalho.

À primeira pessoa que me incentivou a entrar nessa, muito obrigada Abdallah! Pela amizade e colaboração no aprendizado nestes anos todos, me recebendo muitas vezes sem estar muito bem de saúde.

Ao Instituto que disponibilizou não apenas o espaço, mas sim o acolhimento necessário ao nosso estudo. Obrigada a todos os funcionários e pacientes do Instituto do Rim de Londrina!

A um amigo, Philippe, vai um obrigado especial. Acompanhou-me em todo início deste projeto, dando sugestões e opiniões indispensáveis para evolução e amadurecimento dos pensamentos a respeito.

Obrigada, Marcelo e Larissa, meus colaboradores na coleta de dados, nos dias tumultuados e nos tranquilos também.

Professor Felipe Moura, obrigada por nos atender de forma tão atenciosa. Seus conhecimentos foram fundamentais para a conclusão desta dissertação.

Gostaria de agradecer também a todos meus alunos/ clientes de personal trainer, que solícitamente cederam seus horários para que eu pudesse cumprir meus compromissos de mestranda.

Muito obrigada aos inúmeros amigos e familiares que me ouviram pacientemente, falando bem ou reclamando de algo da pós; assim como pelas sábias e propícias palavras de incentivo também. Obrigada especialmente a meus pais, Mariza e José Maciel, que sempre proporcionaram e incentivaram meus estudos. Com essa confiança toda, o mestrado se tornou mais alcançável!

“Esqueça essa história de querer entender tudo. Em vez disso, viva. Em vez disso, divirta-se. Não analise, celebre!”

Osho

MACIEL, Priscilla M. M. B. **Comportamento da modulação autonômica cardíaca e periférica durante o alongamento passivo de baixa e alta intensidades em pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico.** 81 f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade decorrente da lesão renal com perda progressiva e irreversível de sua função. Sua alta prevalência mundial e custo do tratamento requerido com a terapia renal substitutiva, se configura como um sério problema de saúde pública. Classicamente, exposições ao exercício aeróbico ou resistidos, parece contribuir para o equilíbrio da modulação autonômica cardíaca e periférica, bem como aumentar a sensibilidade barorreflexa. Contudo, esses modelos de exercícios nem sempre são tolerados por indivíduos com DRC em estágios avançados. Portanto, o objetivo da presente investigação científica foi analisar reprodutibilidade da pressão arterial, da modulação autonômica cardíaca e periférica, bem como da sensibilidade barorreflexa em repouso de pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico; como também verificar o comportamento da pressão arterial durante duas diferentes intensidades de alongamento passivo em pacientes com a doença renal crônica em hemodiálise. Um total de 11 pacientes completaram todas as etapas do estudo. Foram 2 dias de sessão experimental, um com o alongamento passivo de quadríceps de baixa intensidade, e outro com alta intensidade, com intervalo de 48 horas entre eles. Ambos com 2 séries de 90 segundos de intervenção e intervalo de 60 segundos entre elas. Os sinais biológicos (PA, FC, respiração) foram gravados durante os 5 minutos de repouso e durante todo o protocolo de coleta de dados. Independentemente da intensidade (ABI ou AAI) ou séries (S1 ou S2), as respostas de PAS mostram um aumento significativo ao longo do tempo (efeito líquido:  $27 \pm 2$  mmHg; taxa de variação:  $0,6 \text{ mmHg}\cdot\text{seg}^{-1}$  e inclinação:  $28^\circ$ ;  $p < 0,05$ ). Analogicamente, as respostas da PAD também aumentam com o tempo (efeito líquido:  $14 \pm 2$  mmHg; taxa de variação:  $0,4 \text{ mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$  e inclinação:  $17^\circ$ ;  $p < 0,05$ ), independentemente da intensidade (ABI ou AAI) ou séries (S1 ou S2). O valor de pico da PA foi alcançado em 57s do início do alongamento passivo. Além disso, foi observada uma correlação positiva e significativa entre a sensibilidade barorreflexa com inclinação para sistólica ( $R = 0,663$ ,  $R^2 = 0,439$ ) e diastólica ( $R = 0,646$ ,  $R^2 = 0,417$ ). Uma redução significativa da PA foi verificada durante o intervalo entre as séries, principalmente para a PAD ( $-3 \pm 2$  mmHg,  $p = 0,03$ ). Em conclusão, a PA aumenta durante o alongamento passivo em indivíduos com DRC em tratamento hemodialítico, independentemente do número de séries e da intensidade (ABI ou AAI).

**Palavras-chave:** Flexibilidade. Insuficiência renal. Mecanorreceptor. Mecanorreflexo.

MACIEL, Priscilla M. M. B. **Behavior of autonomic cardiac and peripheral modulation during passive stretching of low and high intensity in patients with chronic kidney disease under hemodialysis treatment.** 81 pp. Dissertation (Master's Degree in Physical Education) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2019.

## ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a disease caused by renal damage with progressive and irreversible loss of function. Its high worldwide prevalence and cost of treatment required with renal replacement therapy is a serious public health problem. Classically, exposures to aerobic or resisted exercise seem to contribute to the balance of cardiac and peripheral autonomic modulation, as well as increase baroreflex sensitivity. However, these exercise models are not always tolerated by individuals with advanced CKD. Therefore, the objective of the present scientific investigation was to analyze the reproducibility of blood pressure, autonomic cardiac and peripheral modulation, as well as the baroreflex sensitivity at rest of patients with chronic renal disease under hemodialysis treatment; and verify pressure arterial during two different intensives of passive stretching in patients with a chronic kidney disease on hemodialysis. A total of 11 participants (CKD - stage 5) completed all the steps of the study. There were 2 days of experimental session, one with passive quadriceps stretching of low intensity, and another with high intensity, with a 48-hour interval between them. Both with 2 sets of 90 seconds of intervention and 60 seconds interval between them. The recording of the biological signs (BP, HR and respiration) started with the volunteer in left lateral decubitus for five minutes (rest). In regardless to intensity (LIS or HIS) or sets (S1 or S2), SBP responses shows a significant increase over the time (net effect:  $27 \pm 2$  mmHg, variation rate:  $0.6$  mmHg.sec<sup>-1</sup> and slope:  $28^\circ$ ,  $p < 0.05$ ). Analogically, DBP responses also increases over time (net effect:  $14 \pm 2$  mmHg, variation rate:  $0.4$  mmHg.sec<sup>-1</sup> and slope:  $17^\circ$ ,  $p < 0.05$ ), in regardless to intensity (LIS or HIS) or sets (S1 or S2). The peak value of BP was achieved as 57s from start of passive stretching. Furthermore, a positive and significant correlation between baroreflex sensitivity with slope to systolic ( $R = 0.663$ ,  $R^2 = 0.439$ ) and diastolic ( $R = 0.646$ ,  $R^2 = 0.417$ ) were observed. A significant reduction of BP was verified during interval between the series, especially to DBP ( $-3 \pm 2$  mmHg,  $p = 0.03$ ). In conclusion, BP increases during passive stretching in subjects with CKD under hemodialysis treatment, in regardless to intensity (LIS or HIS) or sets (S1 or S2).

**Keywords:** Flexibility. Renal insufficiency. Mechanoreceptor. Mechanoreflex.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Fluxograma da seleção amostral.....	28
<b>Figura 2</b> - Alongamento de quadríceps na sessão experimental.....	34
<b>Figura 3</b> - Delineamento da sessão experimental.....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Estadiamento e classificação da doença renal crônica, propostos pela National Kidney Foundation.....	17
<b>Tabela 2</b> - Caracterização da amostra estudada (n=11). .....	37

## LISTA DE SIGLAS

AAI	Alongamento de Alta Intensidade
ABI	Alongamento de Baixa Intensidade
ANPS	Atividade Nervosa Parassimpática
ANS	Atividade Nervosa Simpática
DC	Débito Cardíaco
DRC	Doença Renal Crônica
FC	Frequência Cardíaca
MAC	Modulação Autonômica Cardíaca
OTG	Órgão Tendíneo de Golgi
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SBR	Sensibilidade Baro Reflexa
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
3.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	15
3.1.1	Função renal e definição da DRC .....	15
3.1.2	Causas e Tratamentos da DRC.....	17
3.2	DISFUNÇÃO AUTONÔMICA, SENSIBILIDADE BARORREFLEXA E DRC .....	18
3.3	EXERCÍCIO FÍSICO E SEDENTARISMO EM DOENTES RENAI CRÔNICOS .....	20
3.3.1	Benefícios do Exercício Físico aos Portadores da DRC .....	21
3.4	ALONGAMENTO .....	22
3.4.1	Alongamento Passivo .....	23
3.4.3	Alongamento e Pressão Arterial, Frequência Cardíaca, Modulação Autonômica E Sensibilidade Barorreflexa.....	23
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODO</b> .....	<b>26</b>
4.1	PROCEDIMENTOS ÉTICOS .....	27
4.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	27
4.3	MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS .....	29
4.4	MEDIDA DE AMPLITUDE MUSCULO ARTICULAR .....	29
4.5	AQUISIÇÃO E REGISTRO DE SINAIS BIOLÓGICOS .....	29
4.5.1	Pulso Cardíaco e Pressão Arterial.....	29
4.5.2	Respiração.....	30
4.5.3	Modulação Autonômica Cardíaca e Vasomotora.....	30
4.5.4	Sensibilidade Barorreflexa .....	31
4.6	DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO.....	32
4.7	DELINEAMENTO DA SESSÃO EXPERIMENTAL .....	33
4.8	TESTE, MEDIDAS E AVALIAÇÃO.....	35
<b>5</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>36</b>

<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
	ARTIGO 1 .....	39
	ARTIGO 2 .....	50
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>67</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>68</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>78</b>
	APÊNDICE 1: ANAMNESE CLÍNICA .....	79
	APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	81
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>83</b>
	ANEXO 1: ESCALA VISUAL NUMÉRICA DE DOR .....	84
	ANEXO 2: PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS .....	81

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma enfermidade decorrente da lesão renal com perda progressiva e irreversível de sua função que, em sua fase terminal, promove importantes alterações eletrolíticas e metabólicas (ROMÃO JUNIOR, 2004), aumentando consideravelmente a taxa de mortalidade dos seus acometidos (MUNTNER et al., 2002; GONÇALVES, 2010; QUIROGA, 2013). Sua prevalência mundial atinge cerca de 10% da população entre todas as idades e raças, contudo apresenta maior prevalência entre a população idosa. Estima-se que a enfermidade afete um em cada cinco homens e uma em cada quatro mulheres com idade entre 65 e 74 anos, sendo que a metade da população com 75 anos ou mais sofre de algum grau da DRC (BRASIL, 2015). Em que pese a carência de informações precisas na população brasileira, sabe-se que o custo do tratamento requerido com a terapia renal substitutiva (TRS) é extremamente elevado, agregando um maior valor quando o tratamento não é oferecido no município onde o doente reside (BRASIL, 2016). Portanto, a doença renal crônica se configura como um sério problema de saúde pública.

Dentre as condições patológicas associadas, precipitantes ou mesmo decorrentes da DRC, a disfunção autonômica se destaca como um fator patogênico comum. Esta disfunção é uma condição patológica resultante de alterações orgânicas do sistema nervoso autônomo (JUNQUEIRA, 1998) que otimiza condições incapacitantes e aumenta marcadamente a propensão de morte, sobretudo por causas cardiovasculares (SALMAN, 2015). Ademais, ela se associa ao enrijecimento arterial e à disfunção endotelial (BOUTOUYRIE, 1994), que conjuntamente são preditores independentes de agravamento da saúde cardiovascular.

Evidências científicas mostram os benefícios crônicos do exercício físico na função autonômica (LEVY et al., 1998). Classicamente, exposição ao exercício de força e de resistência aeróbica, mesmo agudamente, parece contribuir para o equilíbrio da modulação autonômica cardíaca e periférica (KIM et al., 2017), bem como aumentar a sensibilidade barorreflexa (STUCKEY et al., 2012). Contudo, esses modelos de exercícios nem sempre são tolerados por indivíduos com DRC em estágios avançados.

Do ponto de vista cardiovascular, tem sido descrito que a exposição ao alongamento pode provocar aumento na variabilidade da frequência cardíaca

(FARINATTI et al., 2011; GLADWELL et al., 2002; KRUSE, SILETTE, SCHEUERMANN, 2016; LIMA et al., 2015; YAMATO et al., 2016), bem como benefícios nas estruturas e funções vasculares (KRUSE, SILETTE, SCHEUERMANN, 2016; McCULLY, 2010; OTSUKI et al., 2011; OTSUKI et al., 2016; KRUSE, SCHEUERMANN, 2016; HOTTA et al., 2013). Portanto, é provável que a exposição ao alongamento promova alterações positivas, tanto hemodinâmicas quanto autonômicas, em indivíduos com disfunção autonômica.

Especula-se que o mecanismo pelo qual a exposição ao alongamento possa influenciar nas respostas hemodinâmicas e autonômicas possa ser mediado pelos proprioceptores musculares (sensores aferentes do sistema musculoesquelético). De fato, a exposição ao alongamento acarreta em extensibilidade do fuso muscular, devido à disposição em paralelo de suas fibras e, conseqüentemente, estimula as terminações nervosas mecânicas e sensitivas (BAGRICHEVSKY, 2002). O estímulo das fibras sensitivas ativa o reflexo nociceptivo que promove indução adrenérgica no tálamo, resultando em ajustes hemodinâmicos de curto prazo com elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial (SCHLERETH e BIRKLEIN, 2008).

Pesquisadores têm investigado a relação entre o alongamento e variáveis cardiovasculares, porém não é de nosso conhecimento estudos que objetivaram analisar a pressão arterial em duas intensidades diferentes, principalmente em pacientes cuja sensibilidade barorreflexa e função autonômica estão em constantes alterações.

A complexidade dos mecanismos associados às respostas cardiovasculares induzidas pelo alongamento fornece uma hipótese intrigante de que os exercícios de alongamento possam servir como uma modalidade de exercício importante de baixo risco, e capaz de melhorar a modulação autonômica de pacientes com DRC. Portanto, o objetivo da presente investigação científica foi analisar a reprodutibilidade da pressão arterial, da modulação autonômica cardíaca e periférica, bem como da sensibilidade barorreflexa em repouso de pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico; e também verificar o comportamento da pressão arterial durante o alongamento passivo de baixa e alta intensidade em adultos com a doença renal crônica sob tratamento hemodialítico.

## 2 OBJETIVOS

- Analisar reprodutibilidade da pressão arterial, da modulação autonômica cardíaca e periférica, bem como da sensibilidade barorreflexa em repouso de pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico.
- Verificar o comportamento da pressão arterial durante o alongamento passivo de baixa e alta intensidades em pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

##### 3.1.1 Função Renal e Definição da DRC

Os rins têm a função de filtrar, reabsorver, secretar e excretar os líquidos corporais. Filtrar e reabsorver nutrientes do plasma, como glicose, aminoácidos, sódio, potássio, cálcio e água. De forma geral, os rins saudáveis filtram 12 litros de sangue por minuto. Quando eles não estão em pleno funcionamento, excretam substâncias que deveriam ser reabsorvidas para a corrente sanguínea. Os rins também têm a função de secretar, metabolizar e excretar alguns hormônios, como eritropoítina, calcitriol, renina e antidiurético (GUYTON e HALL, 2011). E, no final do ciclo, excretam a urina. Mediante o equilíbrio entre água e eletrólitos é realizado a regulação da pressão arterial (GUYTON et al., 1972).

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em uma lesão renal com perda progressiva e irreversível das funções dos rins. É uma síndrome de múltiplos fatores etiológicos, com consequência sistêmica. A definição, segundo K/DOQI (2002) é baseada em três componentes: um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); um componente funcional (baseado na taxa de filtração glomerular - TFG) e um componente temporal.

A TFG é definida como a capacidade dos rins de eliminar uma substância do sangue e é expressa como o volume de sangue que é completamente depurado em uma unidade de tempo. Em condição normal, o rim filtra o sangue e elimina os produtos finais do metabolismo proteico, enquanto preserva solutos específicos, proteínas (particularmente albumina) e componentes celulares (BASTOS, 2011). Ela pode ser calculada ou estimada. Existem algumas equações que foram desenvolvidas para prever os valores da TFG em pacientes adultos e crianças, dentre elas as equações de Cockcroft-Gault (CG) ou do estudo Modification of Diet in Renal Disease (BREGMAN, 2007). Com base nessa definição (K/DOQI, 2002), seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ou a TFG  $> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria) presente há pelo menos 3 meses. A taxa de filtração glomerular em jovens adultos é

aproximadamente 125 ( $\pm$  20) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Com o avançar da idade, a TFG diminui cerca de 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por década (após os 40 anos) e este declínio é superior nos hipertensos, por isso um valor de 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pode ser normal, num idoso (GUIMARÃES et al., 2007).

K/DOQI (2002) sugeriu a classificação da DRC em estágios (tabela 1). O primeiro estágio é quando a doença renal se torna crônica, e o último é o estágio terminal.

Tabela 1. Estadiamento e classificação da Doença Renal Crônica, propostos pela National Kidney Foundation.

Estágio	Filtração Glomerular (ml/min)	Grau de Insuficiência Renal
0	> 90	Grupos de risco para DRC
1	> 90	Ausência de lesão renal Lesão renal com função renal normal
2	60 – 89	IR leve ou funcional
3	30 – 59	IR moderada ou laboratorial
4	15 – 29	IR severa ou clínica
5	< 15	IR terminal ou dialítica

IR - insuficiência renal; DRC - doença renal crônica.

### 3.1.2 Causas e Tratamentos da DRC

O declínio da função renal pode ser associado a outras doenças ou distúrbios (quadro 1). A principal causadora é a PA elevada não tratada. Mas outros fatores como inflamação dos glomérulos (glomerulonefrite), idade avançada, sobrepeso, fumo, dislipidemia, uso prolongado de antiinflamatórios não esteroidais e distúrbios autoimunes também são fortes fatores associados ao declínio da função renal (BREGMAN, 2007).

Quadro 1. Risco para DRC (ROMÃO JUNIOR, 2004)

<b>Risco para Doença Renal Crônica</b>	
<b>Elevado</b>	Hipertensão arterial Diabetes mellitus História familiar de DRC
<b>Médio</b>	Enfermidades sistêmicas Infecções urinárias de repetição Uropatias Crianças com < 5 anos Adultos com > 60 anos Mulheres grávidas

Existem alguns tratamentos para a DRC, mas no geral inicia-se com o tratamento conservador. Este método utiliza medicamentos e ajustes do estilo de vida e dieta. Com este tratamento é possível reduzir a velocidade da progressão ou, até mesmo, estabilizar a doença, reduzir os sintomas e ainda prevenir complicações ligadas à doença renal crônica (sbn.org.br). O tratamento para estágios mais avançados da doença (função renal em 15%) consiste em terapia substitutiva, que pode ser hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante do rim.

### 3.2 DISFUNÇÃO AUTONÔMICA, SENSIBILIDADE BARORREFLEXA E DRC

Algumas condições patológicas podem ser associadas, precipitantes ou mesmo decorrentes da DRC, sendo a disfunção autonômica um fator patogênico comum. O sistema autonômico, simpático e parassimpático, promove a regulação permanente em diversos órgãos, sistemas e aparelhos que integram o organismo, para que tenha um equilíbrio fisiológico interno e exerça suas funções adequadamente (JUNQUEIRA JR, 1998). A disfunção autonômica como um termo amplo refere-se principalmente a uma condição em que o controle tônico e reflexo das saídas autonômicas é alterado, favorecendo o aumento da atividade nervosa simpática e a função parassimpática deprimida (SALMAN, 2015).

As disfunções simpática e parassimpática podem tanto ser os fatores causais de diferentes condições clínicas e funcionais, como podem ser consequências secundárias de várias outras, como a doença renal crônica (JUNQUEIRA JR, 1998). Oliveira e colaboradores (2014), apontaram que a modulação autonômica cardíaca é deprimida em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador.

O sistema nervoso autônomo (SNA) tem um importante papel na fisiologia do coração, através das atividades simpáticas e parassimpáticas. A atividade simpática é facilitadora ou estimuladora de todas as propriedades do coração, como o aumento da frequência cardíaca, a diminuição do tempo de condução átrio-ventricular, a hiperexcitabilidade do tecido excito-condutor e das fibras contráteis miocárdicas, e o aumento da contratilidade. Em decorrência destes efeitos pode ser fator de instabilidade eletrofisiológica pró-arritmogênica (JUNQUEIRA JR, 1998).

Já a atividade parassimpática ou vagal, exerce efeitos inibidores ou depressores, traduzidos por bradicardia decorrente da inibição do nó sinusal,

depressão da condução átrio-ventricular, depressão da excitabilidade das fibras condutoras especializadas e do miocárdio, e depressão do inotropismo. Estes efeitos conferem relativa estabilidade eletrofisiológica ao coração e constituem-se em fatores anti-arritmogênicos (OLSHANSKY et al., 2008).

De fato, Makimoto e colaboradores (2015) verificaram que o balanço simpato-vagal obtido num período de 24 horas com pessoas portadoras da DRC fica comprometido em relação a um grupo de pessoas que não apresentam a DRC, mesmo após ajuste para idade e valores de hemoglobina. Corroborando, Carreira e colaboradores (2015) relataram que a VFC no Holter de 24 horas foi menor em pacientes com estágio terminal de doença renal, indicando uma função autonômica comprometida. A hiperatividade simpática é bem conhecida por aumentar o risco cardiovascular em pacientes com DRC e se configura como uma característica do estado hipertensivo essencial que ocorre no início da evolução clínica da doença (KIUCHI et al., 2017).

O desfecho de grande parte dos indivíduos acometidos pela DRC é a instabilidade cardiovascular com morte decorrente de complicações arritmicas, infarto agudo do miocárdio, doenças valvares, insuficiência cardíaca e doenças cerebrovasculares, como o acidente vascular hemorrágico por exemplo (CULLETON et al., 1999). Em comum, todas as condições mencionadas são precipitadas por alterações na modulação autonômica cardíaca e periférica, assim como o comprometimento da sensibilidade barorreflexa.

A frequência cardíaca (FC) e a sensibilidade barorreflexa (SBR) estão muito ligada ao controle neural e a modulação autonômica cardíaca. Sendo a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) um fidedigno indicador da modulação autonômica cardíaca, através da modulação simpática e parassimpática (domínio da frequência). Segundo Vanderlei e colaboradores (2009), mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde.

O barorreflexo arterial é um determinante importante da regulação neural do sistema cardiovascular (RANUCCI et al., 2017). Ele responde às alterações da pressão arterial. E os indicadores internos da SBR podem avaliar o estado de regulação do sistema nervoso autônomo (MENG et al., 2016). O Baro interfere nesta resposta de acordo com o SET POINT, que é o ponto onde o SNC considera a pressão arterial média (PAM) normal. Quando PAM ultrapassa tais limites (pontos) o Baro pode responder, aumentando ou diminuindo a FC, para tentar equilibrar o

sistema (PA, FC, DC). Quanto maior a SBR, melhor é para saúde cardiovascular. La Rovere e colaboradores (1998) afirmam que menores valores de SBR estão associados com maior mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares.

A sensibilidade reduzida do barorreflexo cardíaco tem sido amplamente relatada em pacientes com doença renal crônica em terapia de substituição renal. Banavandan e colaboradores (2005), constataram que a sensibilidade prejudicada do barorreflexo foi associada com a diminuição da taxa de filtração glomerular.

### 3.3 EXERCÍCIO FÍSICO E SEDENTARISMO EM DOENTES RENAIIS CRÔNICOS

Já se sabe que os pacientes em estágio terminal da DRC se exercitam em níveis abaixo dos consideráveis saudáveis. Segundo Johansen e colaboradores (2010), os pacientes em hemodiálise são menos ativos que sedentários saudáveis, isso foi detectado através de acelerômetro e questionário. Aconselhamentos e receios da equipe médica juntamente às barreiras psicológicas, barreiras físicas, barreiras econômicas, falta de tempo e comorbidades são alguns fatores detectados por Fiaccadori e colaboradores (2014) para não se exercitarem fisicamente. Mas a barreira de maior percentual foi a fadiga no dia da diálise, onde ficam entre 3 e 4 horas deitados, três dias na semana na maioria dos casos.

Baixos níveis de atividade física estão associados ao aumento de doenças cardiovasculares, e todas causam um aumento de mortalidade na população em geral (JOHANSEN et al., 2000). Dada a alta prevalência de hipertensão, diabetes e mortalidade cardiovascular na população de diálise, é possível que as intervenções destinadas a aumentar os níveis de atividade física nos pacientes possam resultar em redução da mortalidade neste grupo. Lu Zhang e colaboradores (2016) confirmam esta redução das taxas de morbidade ou mortalidade no grupo exercício, afirmando que o exercício pode ser benéfico para pacientes submetidos à hemodiálise. Neste estudo ainda, é verificado que mais da metade dos pacientes falecidos não fizeram qualquer exercício, e 52% dos pacientes sobreviventes realizaram atividades físicas.

Há uma ampla divulgação sobre os benefícios alcançados com o exercício físico regular. Benefícios à estrutura óssea, muscular, articular, órgãos vitais como o coração e os pulmões, dentre outros. Alguns tipos de exercícios vêm sendo disseminado aos doentes renais crônicos em estágio final, em sua maioria são

exercícios de força e resistência aeróbica. Existem certos riscos em manter esses pacientes em exercício, porém as evidências sugerem que o risco de permanecer inativo é maior.

O artigo de Moinuddim e Leehey (2008) mostrou a escassez de pesquisas com esta população. Eles observaram que já está bem definido alguns benefícios dos exercícios aeróbicos e de resistência muscular em alguns marcadores inflamatórios, TFG e PA em adultos sem a DRC, entretanto, em pacientes com a DRC não se pode afirmar muita coisa. Afirmam que há uma diminuição nos níveis dos marcadores inflamatórios em adultos sem a DRC pós exercícios aeróbicos, porém existem poucos dados em pacientes com a DRC. No mesmo sentido, não encontraram estudos que avaliaram a TFG em exercícios aeróbicos. Por fim, concluem, com escassos estudos, que a maioria das pessoas, seja com ou sem a DRC, tem uma diminuição da PA no exercício aeróbico.

### 3.3.1 Benefícios do Exercício Físico aos Portadores da DRC

É bem comum que pacientes em diálise sofram com alguma doença secundária. Algumas cardiovasculares, outras com disfunções hormonais, e ainda o diabetes mellitus ou anemia. O exercício pode auxiliar no tratamento destas doenças secundárias, já que para a DRC em estágio final o único tratamento é o substitutivo, como já citado acima.

Em geral, os exercícios podem ser divididos em exercícios aeróbicos e anaeróbicos. Exercícios de longa duração e baixa intensidade são categorizados como aeróbicos ou os que utilizam a via de oxigênio para obtenção de energia; já os de curta duração e alta intensidade são os anaeróbicos, que não utilizam a via oxidativa.

Os exercícios aeróbicos e anaeróbicos podem ser uma solução para diminuir o uso crônico de alguns medicamentos, assim como diminuir os efeitos colaterais das doenças e medicamentos utilizados nestes tratamentos. Como Henrique e colaboradores (2010) que aplicaram um treinamento aeróbico com um ciclo ergômetro por meia hora durante a hemodiálise. Houve uma pequena diminuição da PAS e da PAD. Concluíram que o exercício aeróbico se associou à melhora da capacidade funcional, do controle da hipertensão arterial e do quadro de anemia.

Em uma revisão realizada por Smart (2013), foram estabelecidas as “Diretrizes para prescrição de exercícios aeróbicos e resistidos em pacientes com DRC em estágio final realizando hemodiálise”. Nela pode-se verificar a similar prescrição de exercícios aeróbicos, de resistência muscular e flexibilidade à população com e sem a DRC, principalmente se realizado em dia não-dialítico.

Chen e colaboradores (2010) realizaram um treinamento de força de baixa intensidade intra-dialítico, e concluíram que houve um aumento de força dos extensores de joelho e da massa magra, enquanto a massa gorda diminuiu. A atividade física em tempo livre aumentou em pouco mais de 10%, e a pontuação resumida do componente físico do SF-36 (Medical Outcomes Survey Short Form) em 21%.

Um estudo realizado no Japão (KUTSUNA et al., 2009) afirma ser necessário 50 minutos de caminhada por dia aos pacientes em hemodiálise, para evitar a deterioração de sua capacidade de locomoção e manter uma boa aptidão física e qualidade de vida.

Porém, como já mencionado, muitos pacientes se encontram acamados ou em condição física inviável à realização desses exercícios. Uma alternativa a complementar, alternar ou mesmo substituir esses exercícios são os exercícios de alongamentos.

### 3.4 ALONGAMENTO

O alongamento é um exercício físico relacionado ao componente da aptidão física Flexibilidade. Este componente relaciona-se à capacidade de alcançar a máxima amplitude de movimento articular possível, sem o comprometimento da integridade músculo-tendíneo e articular (ALTER, 1999).

Principal objetivo do alongamento é o aumento da flexibilidade ou da amplitude articular. É muito utilizado para aquecimento e relaxamento muscular também. O alongamento pode ser executado em três diferentes intensidades: baixa, moderada e alta (SILVERTHORN, 2003). Qualquer que seja a intensidade, pode-se manter o alongamento na mesma ou diferentes angulações.

Existem alguns estudos que relacionam o alongamento à diminuição da rigidez arterial (YAMATO et al., 2016; NISHIWAKI et al., 2015) e muscular

(GUISARD et al., 2004; HERDA et al., 2012) durante algumas séries de alongamento estático de baixa intensidade.

Outros estudos (DREW et al., 2008a; KRUSE, SILETTE, SCHEUERMANN, 2016) realizaram o alongamento de intensidade moderada para analisar as respostas cardiovasculares.

Outro achado foi relacionado à diminuição do nível de glicose no sangue durante 20 minutos do exercício de alongamento passivo de alta intensidade (TAHERI et al., 2018). Identificaram uma diminuição significativa e repentina da glicose imediatamente após o alongamento, voltando a aumentar aos poucos, e permanecendo abaixo do nível basal após 1 hora.

Alguns estudos utilizam um maior tempo de permanência do alongamento que outros. Kruse, Silette, Scheuermann (2016) realizaram uma intervenção de alongamentos de tríceps sural por 240 segundos, enquanto que Hotta et al. (2013) uma intervenção com duração de apenas 2 séries de 30 segundos para cada postura de alongamento estático. Já no estudo de Kay e Blazevich (2009) houve uma intervenção de 180 segundos, também de alongamento estático, divididos em duas séries, com 1 minuto de intervalo entre elas.

As respostas fisiológicas ao alongamento podem se alterar em razão da intensidade, da quantidade de séries e do tempo de permanência.

#### 3.4.1 Alongamento Passivo

Embora tenha diferentes técnicas de alongamento, será empregado o alongamento passivo. Deve ser considerado alongamento passivo quando realizado com ajuda de forças externas, estando o praticante com descontração muscular e com boa posição do sistema musculoesquelético, independente da intensidade do alongamento (ACHOUR JR, 2009).

Por meio do alongamento passivo é possível ocorrer a inibição da contração voluntária do músculo antagonista. Além disso, é sugerido como ótimo exercício físico de baixa intensidade à população pouco ativa fisicamente, e com a saúde debilitada.

A técnica de alongamento passivo possibilita um maior fluxo sanguíneo no músculo, comparado ao alongamento estático ativo (GREY e STAUB, 1967). Desta forma, o alongamento passivo promove uma maior oxigenação da cadeia muscular a

ser alongada. Ainda, esta oxigenação parece permanecer maior em relação ao alongamento ativo mesmo considerando a hiperemia pós alongamento (GREY e STAUB, 1967).

### 3.4.2 Comportamento dos Proprioceptores

A tensão musculoesquelética gerada pelo alongamento passivo pode estimular terminações nervosas aferentes e determinar um reflexo cardiovascular, o mecanorreflexo (BELLI et al., 2010). O responsável por promover este reflexo são os proprioceptores musculares, ou mecanorreceptores, que são terminais nervosos especializados para gerenciar a informação sensorial relativa ao movimento (SONG et al., 2015).

As atividades nervosas simpáticas e parassimpáticas são moduladas pelos sinais originados pelo barorreceptores e mecanorreceptores. Em adultos saudáveis, as taxas de disparos dos mecanorreceptores tendem a se adaptar caso a tensão muscular seja mantida constante (BELLI et al., 2010).

Os principais mecanorreceptores que atuam durante o alongamento são os fusos musculares e os Órgãos Tendíneos de Golgi (OTG). Os primeiros se localizam entre as fibras musculares e respondem ao estiramento dessas fibras intrafusais pela alteração do comprimento ou da velocidade, ao qual envia o comando para contração muscular. Os OTGs são proprioceptores localizados próximos aos tendões e ligamentos e possuem função de proteção muscular, ou seja, eles reagem a uma contração muscular ou alta tensão de alongamento, fazendo o músculo relaxar, evitando assim rompimento de fibras (GUYTON e HALL, 2011). Ele informa instantaneamente o sistema nervoso sobre o grau de tensão de cada segmento do músculo. Enquanto o fuso muscular é considerado um sistema aferente excitatório, o OTG é considerado inibitório.

Os mecanorreceptores podem provocar uma vasoconstrição renal, dada ativação do mecanorreflexo via alongamento passivo. Segundo os principais achados de Drew e colaboradores (2018a), o alongamento passivo da musculatura do tríceps sural aumentou a resistência vascular renal e diminuiu a velocidade do fluxo sanguíneo batimento a batimento em humanos saudáveis.

Os sinais enviados pela ativação dos mecanorreceptores durante o alongamento passivo desativam ANPS no SNC. Essa desativação acarreta o

aumento da FC (KRUSE, SILETTE, SCHEUERMANN, 2016; CUI et al., 2006; DREW et al., 2008a; DREW et al., 2008b) e da PA (CUI et al., 2006; DREW et al., 2008a; DREW et al., 2008b; FISHER et al., 2005), e diminuição da sensibilidade barorreflexa espontânea e outros índices de tônus vagal (DREW et al., 2008a). O aumento tanto da PA como FC pode se intensificar quando o alongamento ocorre na presença de dor, detectado pela via nociceptiva (OKADA et al., 2001). Esses ajustes reflexos atribuíveis à ativação do mecanorreflexo muscular são componentes integrais da resposta cardiovascular ao exercício, mostrando as ligações neurais coordenadas entre o trabalho mecânico do músculo esquelético e o aumento do suprimento sanguíneo direcionado a essas áreas de demanda metabólica aumentada (OKADA et al. 2001).

#### 3.4.3 Alongamento e Pressão Arterial, Frequência Cardíaca, Modulação Autonômica e Sensibilidade Barorreflexa

Alguns estudos analisaram a relação entre o alongamento e as alterações da atividade nervosa autonômica, FC, PA e SBR. Inami e colaboradores (2014) identificaram que um protocolo de 5 séries com duração de 1 minuto em cada série de alongamento do tríceps sural foi capaz de aumentar significativamente tanto a PAS quanto a PAD durante os alongamentos estáticos. Identificaram ainda uma diminuição abaixo da linha basal após as séries do alongamento passivo. Em relação a atividade autonômica, houve uma dominância vagal durante as séries de alongamento. Entretanto, ocorreu um aumento da ativação do sistema nervoso simpático após o término das séries de alongamentos, contudo não alcançando valores basais. Por fim, apesar da diminuição significativa da FC após as 5 séries, durante os exercícios de alongamento não apresentou alteração significativa.

No mesmo sentido, um estudo realizado com homens apresentando restrição na amplitude de movimento dos músculos isquiotibiais, Farinatti e colaboradores (2011) identificaram uma dominância do SNS durante os alongamentos estáticos, apresentando dominância vagal após as séries de alongamentos. Outros estudos identificaram uma relação entre aumentos transitórios dos valores da PA e FC durante séries de alongamentos e atuação do barorreflexo. Especula-se que o Baro é ativado após a elevação destes parâmetros citados para neutralizar esta alteração, levando à normalização do SNA. Ainda, que o aumento da FC se deve à

estimulação dos mecanorreceptores (CUI et al., 2006; DREW et al., 2008b e 2017), inibindo a atividade vagal cardíaca e/ou ativando o SNS (GLADWELL et al., 2002; STEBBINS et al., 1988).

Com base nesses achados, espera-se uma maior elevação da PA e FC durante o alongamento com pacientes doentes renais crônicos, já que eles possuem o sistema do barorreflexo deprimido (LAL et al., 2017).

## 4 MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de um estudo de cunho experimental cruzado (THOMAS; NELSON & SILVERMAN, 2012).

### 4.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Este trabalho faz parte de um projeto maior intitulado “Efeito do treinamento de resistência muscular na aptidão neuromuscular de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise” que foi cadastrado na Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Estadual de Londrina e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da referida Instituição de Ensino Superior (CAAE: 61824916.0.0000.5231) (anexo 1), em consonância com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Após minuciosa explicação aos voluntários, todos aqueles que concordaram em participar da investigação assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice 3).

### 4.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Para o recrutamento dos voluntários com a doença renal foi realizado divulgação e entrevista com os pacientes em estado hemodialítico no Instituto do Rim de Londrina. A divulgação e a entrevista foram realizadas pela pesquisadora desse trabalho com ajuda da equipe médica para a seleção dos pacientes. Alguns dados foram escritos durante a entrevista para futura análise de inclusão.

Para o cálculo amostral foi considerado a análise para medidas repetidas. Adotou-se tamanho do efeito de 0,4; limite de erro (Alfa) igual a 0,05 e poder (Beta) igual a 0,80. Desta forma, chegou-se a um  $n$  amostral de 10 sujeitos. A ANOVA apresentou  $F = 2,44947$ .

O Instituto do Rim de Londrina subdivide os pacientes para a realização da hemodiálise em dias pares (segundas, quartas e sextas) e dias ímpares (terças, quintas e sábados). Existem três turnos ao dia, o terceiro turno tem início às 14 horas. Para nossa pesquisa, entrevistamos os pacientes liberados pela equipe médica do terceiro turno, em todos os dias, totalizando 67 pacientes (Fig. 1) entre os

que possuem plano de saúde, e os que são atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

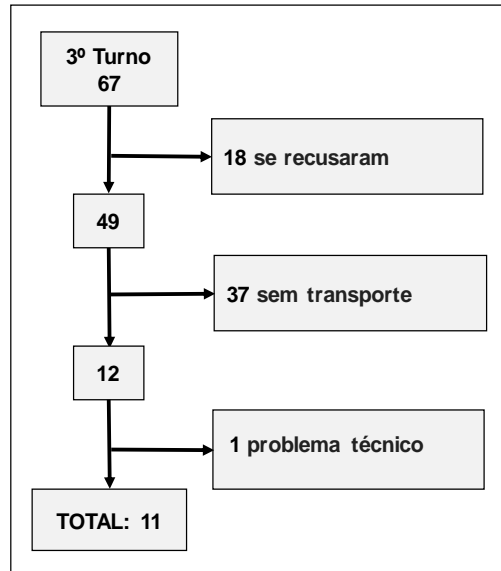


Figura 1. Fluxograma da seleção amostral.

A amostra foi composta por pacientes do terceiro turno que podiam chegar meia hora antes da diálise, já que a coleta foi pré-diálise. Foram selecionados apenas sujeitos não treinados fisicamente por ao menos seis meses, e que não apresentassem limitação clínica ou osteomioarticular dos segmentos corporais envolvidos. Foram incluídos também, voluntários que não utilizem betabloqueadores ou inibidores de canais de cálcio não-diidropiridínicos de forma contínua. No quadro 2 são apresentados, de forma sumarizada, os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Quadro 2. Sumário dos critérios de inclusão para participação no estudo.

<b>Inclusão</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ter a doença renal crônica no estágio 5;</li> <li>• Ter autorização da equipe médica;</li> <li>• Não ter limitações osteomioarticulares no membro inferior direito ou quadril;</li> <li>• Não estar treinados fisicamente;</li> <li>• Não utilizem betabloqueadores ou inibidores de canais de cálcio não-diidropiridínicos;</li> </ul>
<b>Exclusão</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitação física ao movimento durante as sessões;</li> <li>• Resultado negativo para o teste de Thomas;</li> <li>• Não comparecer em todas as sessões.</li> </ul>

#### 4.3 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Foram realizadas medidas de massa corporal total e estatura com o auxílio de uma balança digital plataforma de piso (DIGI-TRON, modelo Universal Line DG-N, Brasil) e uma fita métrica de 2 metros afixada na parede. Em seguida, foi calculado o índice de massa corporal por meio da razão dos valores obtidos de massa corporal total (kg) e o quadrado da estatura (m).

#### 4.4 MEDIDA DE AMPLITUDE MUSCULO ARTICULAR

Existem alguns testes para avaliar o comprimento dos músculos flexores de quadril. O teste de Thomas é um deles. Brevemente, este teste foi elaborado para descartar a presença de restrição de amplitude nos flexores de quadril. Leva este nome em homenagem ao ortopedista britânico Hugh Owen Thomas (1834–1891).

Este teste apresenta alta validade ( $r=0,98$ ) para avaliar extensão de quadril, quando há um controle da inclinação pélvica, ou retificação da coluna lombar durante o movimento (VIGOTSKY et al., 2016).

O teste de Thomas foi utilizado neste estudo para a caracterização da amostra com restrição em amplitude de movimento de flexão de quadril. Ele tem início com o avaliado em decúbito dorsal sobre uma maca, e o avaliador em pé ao lado. O avaliado, com ajuda de seus membros superiores (braços), eleva o membro inferior oposto ao que será avaliado em direção ao tronco, flexionando o quadril e o joelho até o ponto em que o avaliador possa identificar a retificação da lordose lombar. O membro avaliado deve continuar relaxado sobre a maca. Para o teste ser considerado positivo, ou seja, que se confirme a restrição de amplitude musculartoarticular, a coxa direita do avaliado deve-se deslocar da maca num ângulo mínimo de 10 graus (KENDALL, McCREARY, PROVANCE, 1995). Esse ângulo foi medido com um goniômetro de acrílico transparente.

## 4.5 AQUISIÇÃO E REGISTRO DE SINAIS BIOLÓGICOS

### 4.5.1 Pulso Cardíaco e Pressão Arterial

As ondas de pulso cardíaco e da pressão arterial foram obtidas pelo método de fotopleletismografia (Finapres Medical System, Finometer ®PRO, Amsterdam, Holanda, 2010), registrada e digitalizada, batimento a batimento no software de aquisição de sinais biológicos WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI-720-P) numa frequência de amostragem de 500 Hz por canal, para posterior análise da variabilidade da modulação autonômica cardíaca e vasomotora, respectivamente.

### 4.5.2 RESPIRAÇÃO

A onda respiratória foi obtida por meio do auxílio de uma cinta respiratória Piezoelétrica (Stoelting Co., Pneumotrace Respiration Sensor II, Wood Dale, IL 60191, Estados Unidos), que foi posicionada no tórax do voluntário. O sinal respiratório obtido por essa fita foi amplificado, digitalizado e registrado em um computador através do programa WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI-720-P), com uma frequência de amostragem de 500 Hz. Este registro foi utilizado para monitorar o ritmo respiratório durante o repouso e as séries de alongamento, como também para posterior análise da modulação autonômica cardíaca na banda de alta frequência.

### 4.5.3 Modulação Autonômica Cardíaca e Vasomotora

Os valores registrados das ondas de pulso cardíaco, da pressão arterial e da respiração, foram gravados pelo sistema WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI-720-P) numa frequência de 500 Hz por canal, e foram analisadas pelo programa PRE.EXE (Programa de Cálculo do Sinal da Variabilidade - versão 3.2), que fornece valores de intervalo de pulso, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e respiração a cada ciclo cardíaco.

Simultaneamente, a variabilidade desses dados foi analisada no domínio da frequência pelo método de análise Auto Regressiva (AR), utilizando-se o software LA (Programa de Análise Linear - versão 8.3). Após a conferência visual da

estacionaridade das respectivas séries temporais, os parâmetros autorregressivos foram estimados pelo recurso de Levingson-Durbin e a ordem do modelo foi escolhida pelo critério de Akaike. Esse procedimento permite o cálculo do poder espectral total e a quantificação da frequência central, bem como do poder de cada componente relevante do espectro, tanto em unidades absolutas quanto normalizadas (nu). O processo de normalização de cada banda de frequência foi realizado dividindo-se o valor de cada banda - baixa frequência (BF= 0,04 – 0,15 Hz) ou de alta frequência (AF= 0,15 – 0,5 Hz) - pelo valor total do espectro subtraído do valor da banda de muito baixa frequência (MBF= <0,04Hz). O resultado foi multiplicado por 100.

Para a interpretação dos resultados, todos os parâmetros acima foram avaliados em conjunto, porém, de forma geral, a banda de baixa frequência da variabilidade do pulso cardíaco em valores normalizados foi considerada como representativo, principalmente, da modulação simpática. Por outro lado, a banda de alta frequência, avaliada em valores normalizados, foi considerada como representativa da modulação parassimpática. Cabe ressaltar, no entanto, que as modulações simpáticas e parassimpáticas, representadas pelas bandas de baixa e a de alta frequência, respectivamente, foram somente consideradas quando houve coerência significativa entre a variabilidade do pulso cardíaco e da respiração na banda de alta frequência, mas não na de baixa frequência.

O balanço simpatovagal foi avaliado pelo quociente entre as bandas de baixa e alta frequência. Como indicativo da modulação vasomotora, foi considerada a variabilidade da pressão arterial sistólica e diastólica, determinada pelo poder espectral das bandas de baixa frequência.

#### 4.5.4 Sensibilidade Barorreflexa

Durante todo o procedimento, a sensibilidade barorreflexa foi avaliada por três técnicas que medem o barorreflexo espontâneo: sequencial, função de transferência X-AR e coeficiente  $\alpha$ . Todas essas técnicas levam em consideração a flutuação espontânea da pressão arterial e a variação do pulso cardíaco.

Em suma, o método sequencial avalia a sensibilidade barorreflexa por meio de sequências de três ou mais batimentos consecutivos com variação da pressão arterial e do pulso cardíaco no mesmo sentido, ou seja, aumento e/ou diminuição

concomitantes da pressão arterial sistólica e do pulso cardíaco. Foram consideradas para as sequências, apenas variações mínimas de 1 mmHg para a pressão arterial sistólica e 4 ms para o pulso cardíaco. Foram aceitas somente as sequências com correlação superior a 80%. Para cada sequência válida, foi calculada a reta de regressão linear. A sensibilidade barorreflexa foi determinada pelo valor médio das inclinações de todas as retas de regressão linear válidas.

Com o método da função de transferência (X-AR), a sensibilidade barorreflexa foi identificada pela maior magnitude da função de transferência entre o intervalo de pulso cardíaco e a pressão arterial sistólica na banda de baixa frequência. Esse parâmetro somente foi aceito quando a fase desta função foi negativa e a coerência entre o intervalo de pulso cardíaco e a pressão arterial sistólica foi superior a 50%.

No método do coeficiente alfa, a determinação da sensibilidade barorreflexa foi realizada por meio do cálculo da raiz quadrada do quociente entre os poderes das bandas de baixa frequência de pulso cardíaco e da pressão arterial sistólica. Esse método foi somente aplicado quando houve uma coerência superior a 0,50 entre os sinais.

#### 4.6 DELINEAMENTO GERAL DO ESTUDO

Após o recrutamento dos voluntários, eles foram informados detalhadamente sobre o estudo, e ao concordarem com os termos, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O Instituto disponibilizou uma sala para realização de todo o protocolo de coleta.

Na primeira visita, foram medidas a massa corporal total e a estatura. Em seguida aplicado um rápido questionário (APÊNDICE 2), na forma de entrevista face a face, com questões a respeito da etiologia da doença, uso corrente ou episódico recente de medicamentos, práticas atuais e pregressas de exercício físico, além de ser recomendado o não consumo de cafeína ou outro estimulante no dia da coleta de dados. Na sequência, os voluntários foram conduzidos à sessão de familiarização com o protocolo que consta do teste de Thomas, seguido de uma série de alongamento de flexores de quadril e extensores de joelho, com a duração de 90 segundos, na mesma posição e local do experimento, e com intensidade moderada. A sala de avaliação foi mantida em silêncio e temperatura controlada de 23 graus

Celsius durante toda a coleta de dados. Houve a presença de uma pessoa colaborando com as anotações da coleta.

Na sequência, os voluntários foram aleatorizados, para iniciarem a sessão de alongamento passivo de baixa intensidade (ABI) ou de alta intensidade (AAI), respeitando-se quarenta e oito horas de intervalo entre as sessões. As coletas foram sempre realizadas às quartas e sextas, ou quintas e sábados, momento antes da diálise, ou seja, entre 12h30 e 14h30.

Com o intuito de padronizar as intervenções (ABI e AAI) foi empregada uma escala visual numérica (0 a 10) e unidimensional de mensuração aguda de dor (DRUMMOND, 2000) (APENDICE 1). Para a manutenção do alongamento nas séries de baixa intensidade, foi considerado o ângulo alcançado pela forma subjetiva da escala de dor (DRUMMOND, 2000) de número 3 ou 4. E para as séries de alongamento de alta intensidade foi mantido a angulação referida entre 8 e 9 na escala de Drummond. Durante os 90 segundos de alongamento, os voluntários foram indagados sobre esta intensidade a cada 30 segundos para ajustes quando necessário. O goniômetro estará fixado na coxa a ser avaliada, podendo ser ajustado momento antes das anotações dos ângulos alcançados.

#### 4.7 DELINEAMENTO DA SESSÃO EXPERIMENTAL

Os voluntários foram submetidos ao teste de Thomas no início de todas as sessões. Na sequência, com o voluntário em decúbito dorsal na maca, foi realizado uma série de movimentos passivos no membro inferior direito (quadril e joelho) - movimentos de flexão/ extensão de quadril e joelho, e na sequência, circundação de quadril por um minuto de forma padrão.

A paramentação do voluntário, ou seja, o posicionamento da fita respiratória e dos manguitos de pressão arterial, para a calibração dos sinais biológicos foi realizada com o voluntário ainda em decúbito dorsal. Tais manguitos foram posicionados no braço oposto à fistula de hemodiálise.

Durante esta calibração, o voluntário permaneceu em repouso, respirando normalmente e sem falar. Após a correta calibração do Finometer, o voluntário recebeu ajuda para mudança de posicionamento, para decúbito lateral esquerdo, momento em que se iniciou a coleta e gravação dos dados de repouso da onda respiratória, frequência de pulso, pressão arterial sistólica e diastólica por cinco

minutos. Durante este período de repouso, foi solicitado ao voluntário que não falasse, não se mexesse e respirasse normalmente. Neste momento o goniômetro foi fixado na coxa direita do voluntário, e a régua transparente de 50 centímetros fixada na lateral direita do corpo, entre axila e coxa. Esta régua teve o único objetivo de manter a coxa direita do voluntário a 180 graus em relação ao tronco.

Finalizado o período de repouso, teve início o alongamento do quadríceps de forma passiva no membro direito, com registro concomitante dos parâmetros hemodinâmicos e autonômicos (figura 2). Os voluntários foram instruídos a não resistirem à intensidade do alongamento. O alongamento foi dividido em duas séries de um minuto e meio na mesma intensidade, com intervalo de um minuto entre elas. A articulação do quadril permaneceu estática, mantendo os 180 graus em relação ao tronco com ajuda da régua, enquanto a intensidade foi controlada pelo movimento de flexão/extensão de joelho. Os dados de alcance da amplitude de flexão de joelho direito e escala de dor foram anotados durante as séries de alongamento por um colaborador a cada 30 segundos.



Figura 2: Alongamento de quadríceps na sessão experimental.

Após 48 horas foi realizado a intensidade inversa com o mesmo voluntário. O delineamento da sessão experimental está apresentado na Figura 3.

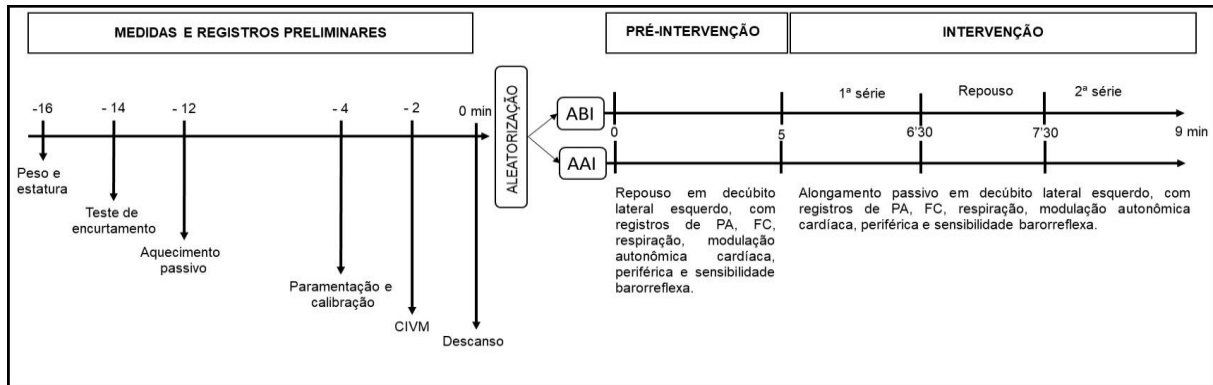


Figura 3: Delineamento da sessão experimental. CIVM: contração voluntária isométrica máxima. ABI: alongamento de baixa intensidade. AAI: alongamento de alta intensidade. Nota: repouso será deitado em decúbito lateral, em silêncio. No minuto entre séries os voluntários ficarão deitados o mais relaxado possível.

#### 4.8 TESTE, MEDIDAS E AVALIAÇÃO

Teste é um instrumento, procedimento ou técnica utilizado para se obter uma informação. Mediante os testes, são determinados valores das medidas, que podem proporcionar uma avaliação (PITANGA, 2008). Medida é o processo utilizado para coletar informações atribuindo um valor numérico aos resultados, tem maior objetividade e exatidão (KISS, 1987). Medir é quantitativo, enquanto avaliar pode ser mais subjetivo. Avaliar é julgar algo em relação a algum critério, é um julgamento de valores sobre algo que foi medido (PITANGA, 2008).

Foram obtidas as medidas de massa corporal e estatura em todos os dias de coleta de dados. Foi realizado sempre ao início da sessão, na mesma balança, com roupa de ginástica (bermuda e camiseta) e descalço.

O teste de amplitude musculartoarticular foi realizado sempre após aferir a massa corporal, com o voluntário já deitado na maca, com o intuito de avaliar a restrição da amplitude articular dos flexores de quadril.

O goniômetro utilizado foi da marca Carci de 18 centímetros. Ele é elaborado em acrílico transparente, e pode medir de 0 a 360 graus. Foi fixado na coxa direita do voluntário (deitado em decúbito lateral) com uma fita adesiva no local exato da medição, ou seja, o círculo do goniômetro no côndilo lateral do joelho.

Foi utilizado uma régua de acrílico transparente de 50 centímetros para a conferência e permanência da posição da articulação do quadril à 180 em relação ao tronco.

## **5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A análise estatística empregada para cada um dos artigos está descrita no próprio artigo, respectivamente.

## 6 RESULTADOS

A hipertensão arterial sistêmica (36,4%), a litíase renal (18,2%) e a síndrome nefrótica crônica (18,2%) se configuram como os fatores etiológicos mais prevalentes da DRC nesta população. Além disso, anemia, bexiga neurogênica, colelitíase, diabetes mellitos, glomeruloesclerose segmentar e focal, hiperparatireoidismo, hiperurcemia, lúpus, nefrite, nefropatia membranosa, pielonefrite obstrutiva crônica e rins policísticos perfizeram condições etiológicas subjacentes. É importante destacar que a agregação de dois ou mais fatores etiológicos acometeu 45,5% da amostra. A média de tempo em tratamento hemodialítico entre os voluntários do estudo foi de 88 meses, numa variação entre 27 e 208 meses.

As características amostrais dos participantes do estudo estão apresentadas na tabela 2. Conforme pode ser verificado, nenhuma alteração de massa corpórea ( $p=0,093$ ) ou mesmo do IMC ( $p=0,793$ ) foi verificada na comparação entre as sessões experimentais assim como quando comparadas às massa corporal e índice corporal seco previstos para cada um dos participantes.

Tabela 2. Caracterização da amostra estudada (n=11).

	Média ± dp
Idade (anos)	53 ± 7
Sexo, n (homens/mulheres)	4/7
Estatura (m)	1,59 ± 0,08
Massa corporal seca (kg)	67,0 ± 13,7
Massa corporal pré-sessão ABI (kg)	69,0 ± 14,4
Massa corporal pré-sessão AAI (kg)	68,7 ± 14,3
IMC seco (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 ± 3,4
IMC pré-sessão ABI (kg/m <sup>2</sup> )	27,0 ± 3,6
IMC pré-sessão AAI (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 5,7

Nota: ABI- alongamento de baixa intensidade; AAI- alongamento de alta intensidade; IMC- índice de massa corporal.

De acordo com os critérios do teste de Thomas, todos os voluntários foram categorizados com restrição de amplitude de movimento dos flexores de quadril. A angulação do quadril de todos os voluntários foi mantida a 180 graus em todas as séries e intensidades de alongamento, movimentando-se a articulação do joelho direito. A relação entre a escala de dor referida pelos voluntários em ambas as sessões experimentais (ABI = 3,0 ± 0,4 vs. AAI = 9,0 ± 0,5;  $p<0,05$ ), bem como a angulação da flexão de joelho alcançada nessas sessões (ABI = 110,0 ± 8,3 vs. AAI

=  $130,0 \pm 7,1$ ;  $p < 0,05$ ) não diferiram em relação às séries ( $p > 0,05$ ). Embora haja diferentes graus de sensibilidade à dor referida ao alongamento, a escala de dor foi bem explicada e treinada na sessão de familiarização, para que na sessão experimental fosse a mais fidedigna possível.

A aleatorização simples da ordem do início das sessões culminou numa distribuição de modo que 54,5% dos voluntários começaram com a sessão ABI (2 homens e 4 mulheres). O horário médio de início das sessões experimentais ABI e AAI foram às 13:36 h e às 13:51 h, ( $p = 0,192$ ), respectivamente.

A análise da reprodutibilidade da PA, da modulação autonômica cardíaca e periférica, bem como da sensibilidade barorreflexa em repouso de pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico está apresentada no artigo 1 desta dissertação.

A análise do comportamento da PA durante o alongamento passivo está compilado no artigo 2 desta dissertação.

## ARTIGO 1

### REPRODUCTIBILITY OF HEART AUTONOMIC MODULATION AND PERIPHERAL, AS ALSO BAROREFLEX SENSITIVITY AT REST IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDER HEMODIALYSIS TREATMENT

#### ABSTRACT

Autonomic dysfunction is a common pathogenic factor of several associated, precipitating or even resulting conditions of CKD. Among the several alterations, the tonic control and the reflex of the autonomic outputs are altered, favoring the increase of the sympathetic nervous modulation and the depression of the parasympathetic modulation. The evaluation of cardiac and peripheral autonomic modulation, and baroreflex are important and may aid in the evolutionary follow-up of CKD. In order to ensure that differences in conditions are not due to variations in volume, metabolic and humoral accumulation, the knowledge of the interdialytic reproducibility of these parameters presents an important applicability, since it allows to know how much the measurements obtained in these periods can be compared. Thus, the objective of this study was to evaluate the interdialytic reproducibility of cardiac and peripheral autonomic, as also sensitivity baroreflex indicators of CKD patients submitted to hemodialysis. None difference was detected between the both experimental session in body mass or body mass index. For the analysis of cardiac autonomic modulation, the present study demonstrated good reproducibility for iR-R values and autonomic balance between high and low frequency bands, but not for the information contained in the parameters of the total variance. For the vasomotor autonomic modulation, the LF of systolic blood pressure was the only variable with good reproducibility. In conclusion, the results of this study indicate a good reproductibility of heart autonomic modulation and peripheral, as also baroreflex sensitivity at rest in patients with chronic kidney disease under hemodialysis treatment.

**Keywords:** renal insufficiency, hemodialysis, autonomic nervous system, blood pressure, variability.

## REPRODUTIBILIDADE DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E PERIFÉRICA, E TAMBÉM DA SENSIBILIDADE BARORREFLEXA EM REPOUSO DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO HEMODIALÍTICO

### RESUMO

A disfunção autonômica é um fator patogênico comum de várias condições associadas, precipitantes ou mesmo decorrentes à DRC. Dentre as várias alterações, o controle tônico e o reflexo das saídas autonômicas estão alterados, favorecendo o aumento da modulação nervosa simpática e a depressão da modulação parassimpática. A avaliação da modulação autonômica cardíaca e periférica, e do barorreflexo são importantes e podem auxiliar no acompanhamento evolutivo da DRC. A fim de garantir que as diferenças nas condições não sejam devidas a variações de volume, acúmulo metabólico e humoral, o conhecimento da reprodutibilidade interdialítica desses parâmetros apresenta uma aplicabilidade importante, pois permite saber o quanto as medidas obtidas nesses períodos podem ser comparadas. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a reprodutibilidade interdialítica da modulação autonômica cardíaca e periférica, bem como os indicadores de sensibilidade barorreflexo de pacientes com DRC submetidos à hemodiálise. Para as variáveis massa corporal ou índice de massa corporal, nenhuma diferença foi detectada entre as duas sessões experimentais. Para a análise da modulação autonômica cardíaca, o presente estudo demonstrou boa reprodutibilidade para os valores de iR-R e para o balanço autonômico entre as bandas de alta e baixa frequência, mas não para as informações contidas nos parâmetros da variância total. Para a modulação autonômica vasomotora, o LF da pressão arterial sistólica foi a única variável com boa reprodutibilidade. Em conclusão, os resultados deste estudo indicam uma boa reprodutibilidade da modulação autonômica cardíaca e periférica, como também a sensibilidade do barorreflexo em repouso em pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico.

**Palavras-chave:** insuficiência renal, hemodiálise, sistema nervoso autônomo, pressão arterial, variabilidade.

## INTRODUCTION

Autonomic dysfunction is a common pathogenic factor of several associated, precipitating or even related conditions of CKD (Chronic Kidney Disease) (Oliveira et al., 2014). These changes promote permanent deregulation in various organs, systems and devices that integrate the organism, compromising its physiological balance (Junqueira Jr., 1998). In the sense of the term, it refers mainly to a condition in which the tonic control and the reflex of the autonomic outputs are altered, favoring the increase of the sympathetic nervous modulation and the depression of the parasympathetic modulation (Salman, 2015).

Makimoto et al. (2015) verified that the sympathetic vagal balance obtained in a 24-hour period with people with CKD is compromised in relation to a group of people who do not present CKD, even after adjusting for age and hemoglobin values. Corroborating, Carreira et al. (2015) reported that HRV at 24-hour Holter was lower in patients with terminal stage renal disease. In addition, the reduced sensitivity of the cardiac baroreflex has been widely reported in patients with chronic renal disease in renal replacement therapy or even in the progression of CKD. In fact, Banavandan et al. (2005) found that impaired baroreflex sensitivity was associated with decreased glomerular filtration rate. Thus, in view of such evidence, it is important to note that sympathetic hyperactivity increases cardiovascular risk in patients with CKD and is an independent marker of death or association with other pathologies (Kiuchi et al., 2017).

In view of the above, the evaluation of cardiac autonomic modulation and peripheral, as also baroreflex sensitivity are important and may aid in the evolutionary follow-up of CKD. These measures can be made feasible by analyzing the variability of the interval between the R waves of the electrocardiogram, the respiratory waves and the recording beat to beat of the blood pressure. However, in patients with CKD who are dependent on renal replacement therapy, acute hemodynamic and humoral changes occur in interdialytic intervals that are known to compromise heart rate, respiration and blood pressure values.

Although previous studies have demonstrated the relevance of the measurement of cardiac autonomic modulation and peripheral, as also baroreflex sensitivity in patients with CKD, including in the terminal phase, interdialytic reproducibility indicators are not known, thus ensuring that differences between the

conditions are not resulting from variations of the measure in function of the accumulation of volume, metabolic, humoral, among others. In addition, knowledge of the interdialytic reproducibility of these parameters also presents important applicability, since it allows to know how much the measurements obtained in these periods can be compared. Thus, the objective of this study was to evaluate the interdialytic reproducibility of cardiac autonomic indicators and peripheral, as also baroreflex sensitivity of CKD patients submitted to hemodialysis.

## METHODS

Patients with CKD (stage 5) who underwent to hemodialysis treatment by arteriovenous fistula (3x / wk, 4-5 hours), not engaged in physical training prior six months to the study, without beta-blockers or inhibitors of non-dihydropyridine calcium channels were engaged to study. A total of 05 participants completed all the steps of the study, according to the flow chart shown in figure 1.

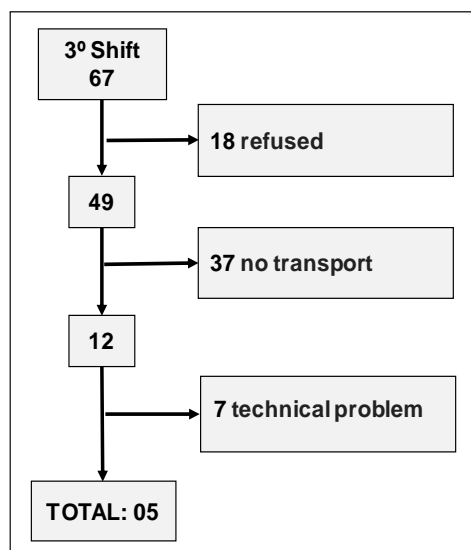


Figure 1 - Flowchart of the sample selection.

Before engaged, all subjects were informed in detail about the study and signed the informed consent form approved by the Committee on Ethics in Research Involving Human of the State University of Londrina (CAAE: 61824916.0.0000.5231), in accordance with Resolution 466/2012 and 582/18 of the Brazilian National Health Council.

At the beginning of each experimental session, measurements of total body mass (DIGI-TRON, Universal Line DG-N model, Brazil) and height (2-meter tape measure affixed to the wall) were performed. The body mass index was then calculated by the ratio between the values obtained for total body mass (kg) and the square of height (m).

Initially, a clinical anamnesis (face-to-face interview) was employed, involved questions about the etiology of kidney disease, use of medications and physical exercise. Absence of caffeine or other stimulants was recommended on the day of the experimental sessions.

During experimental session, the laboratory was kept in silence and at 23° C. All the experimental sessions were carried out in the afternoon, preceding the hemodialysis. Were observed an interval of 48 h between them experimental sessions. The first day of weekly dialysis was not considered for the experimental sessions.

The recording of the biological signs (BP, HR and respiration) started with the volunteer in left lateral decubitus for five minutes (rest). During this period, the volunteer was asked not to speak, not to move and to breathe normally. The experimental session design is shown in figure 2.

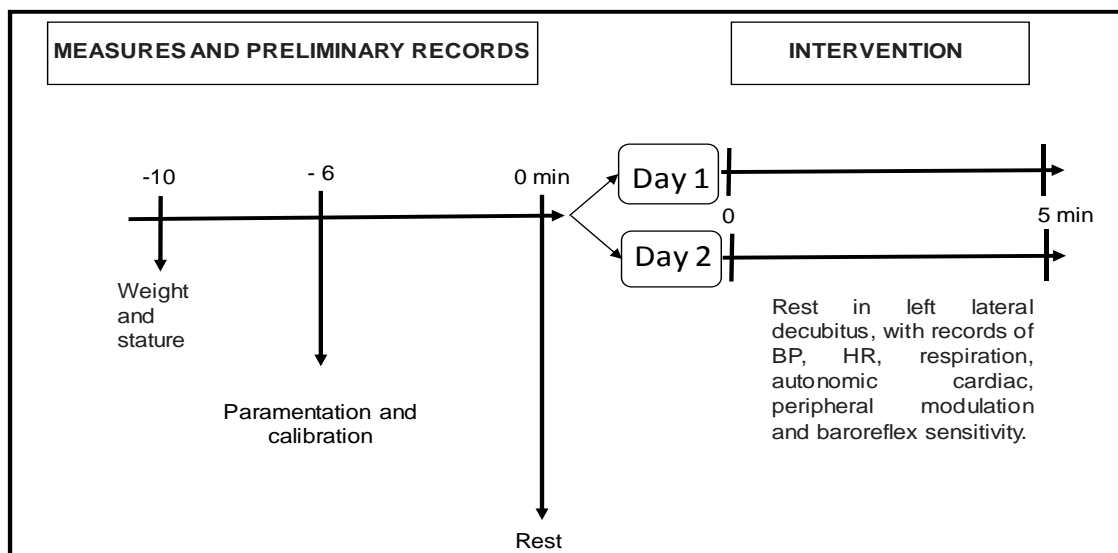


Figure 2 - Experimental session design.

Cardiac pulse and blood pressure waves were obtained by the recorded and digitized photoplethysmography method (Finapres Medical System, Finometer®PRO, Amsterdam, The Netherlands, 2010), beat-to-beat in the software

of acquisition of biological signals WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI-720-P) at a sampling frequency of 500 Hz per channel, for posterior analysis of the variability of autonomic and vasomotor modulation, respectively. Respiratory wave was obtained by a Piezoelectric Respiratory Sensor (Wood Dale, IL 60191, USA), which was placed in the volunteer's chest. The respiratory signal obtained by this tape was amplified, digitized and recorded on a computer through the WINDAQ program (DATAQ® Instruments, DI-720-P) with a sampling frequency of 500 Hz. This record was used to monitor respiratory rhythm during rest and stretching series, as well as for later analysis of cardiac autonomic modulation in the high frequency band. The recorded values of cardiac pulse, blood pressure and respiration waves were recorded by the WINDAQ system (DATAQ® Instruments, DI-720-P) at a frequency of 500 Hz per channel and analyzed by the program PRE.EXE of Variability Signal Calculus - version 3.2), which provides values of pulse interval, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and respiration at each cardiac cycle.

Simultaneously, the variability of these data was analyzed in the frequency domain by the Auto Regressive (AR) method, using the software LA (Linear Analysis Program - version 8.3). After visual conferencing of the stationarity of the respective time series, the autoregressive parameters were estimated by the Levingson-Durbin feature and the order of the model was chosen by the Akaike criterion. This procedure allows the calculation of the total spectral power and the quantification of the central frequency, as well as the power of each relevant component of the spectrum, both in absolute and normalized (nu) units. The normalization process of each frequency band was performed by dividing the value of each band - low frequency (BF = 0.04 - 0.15 Hz) or high frequency (AF = 0.15 - 0.5 Hz) - by the total spectrum value subtracted from the very low frequency bandwidth (MBF = <0.04Hz). The result was multiplied by 100.

All the parameters were evaluated together, however, in general, the low frequency band of cardiac pulse variability in normalized values was considered to be representative, mainly, of sympathetic modulation. On the other hand, the high frequency band, evaluated in normalized values, was considered as representative of the parasympathetic modulation. It should be noted, however, that the sympathetic and parasympathetic modulations represented by the low and high frequency bands, respectively, were only considered when there was significant coherence between heart rate and respiration variability in the high frequency band, but not low

frequency. The sympathovagal balance was evaluated by the quotient between the low and high frequency bands. As indicative of vasomotor modulation, the variability of systolic and diastolic blood pressure, determined by the spectral power of low frequency bands, was considered.

Throughout the procedure, baroreflex sensitivity was evaluated by the sequential method, which considers spontaneous blood pressure fluctuation and cardiac pulse variation, by means of sequences of three or more consecutive beats with variation of blood pressure and cardiac pulse in the same direction, i.e., concomitant increase and / or decrease in systolic blood pressure and heart rate. For the sequences, only minimum variations of 1 mmHg for systolic blood pressure and 4 ms for the cardiac pulse were considered. Only sequences with correlation higher than 80% were accepted. For each valid sequence, the linear regression line was calculated. Baroreflex sensitivity was determined by the mean slope value of all valid linear regression.

## **STATISTICAL ANALISYS**

Data analysis was performed in Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21.0. Shapiro-Wilk test was employed as normality test. Data are shown as mean and standard deviation.

Pearson coefficient correlation was employed to test the correspondence of data between the days. Intraclass coefficient interval was used to test the reproducibility of datas. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

## **RESULTS**

The sample of the study was composed by three women and two man. None difference was detected between the both experimental session in body mass (Day 1 =  $87.20 \pm 7.74$  vs. Day 2 =  $86.50 \pm 7.42$ ,  $p = 0.027$ ) or body mass index (Day 1 =  $32.03 \pm 3.79$  vs. Day 2 =  $31.77 \pm 3.71$ ,  $p = 0.029$ ). Therefore, compiled data of body mass and body mass index, added with other characteristics of the sample are presented in Table 1.

Table 1. Characterization of the sample (n = 5).

	<b>Values (mean ± sd)</b>
Age (years)	57 ± 8
Height (m)	1.62 ± 0.05
Dry Body mass (kg)	84.00 ± 6.88
Dry BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.85 ± 3.63
Body mass (kg)	86.85 ± 7.58
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.90 ± 3.75

BMI - body mass index.

In the table 2 are shown the Index of reliability of the marker parameters of the variability of the R-R interval of ECG waves. As observed, none difference was detected to cardiac autonomic modulation between the sessions.

Table 2. Index of reliability of the marker parameters of the variability of the R-R interval of ECG waves (n = 05).

	<b>Day 1 (mean ± sd)</b>	<b>Day 2 (mean ± sd)</b>	<b>Test t</b>	<b>Intraclass Correlation</b>		
				<b>Single measures</b>	<b>Average measures</b>	<b>Significance</b>
Segment (points)	225 ± 62	198 ± 38	0.274	0.801	0.889	0.280
iR-R (s)	0.834 ± 0.052	0.789 ± 0.076	0.066	0.897	0.946	0.008
TV <sub>iR-R</sub> (ms <sup>2</sup> )	21762 ± 17315	21571 ± 11043	0.987	0.110	0.199	0.418
LF <sub>iR-R</sub> , nu	43.55 ± 19.94	38.23 ± 19.94	0.732	0.74	0.138	0.445
HF <sub>iR-R</sub> , nu	38.48 ± 23.49	27.52 ± 9.61	0.489	-0.10	-0.20	0.507
LF/HF <sub>iR-R</sub>	2.65 ± 2.17	2.11 ± 1.52	0.832	0.877	0.935	0.025

iR-R - interval between electrocardiographic R waves; TV – total variance; LF - low frequency; HF - high frequency; nu – normalized units.

The index of reliability of the marker parameters of the vasomotor variability was shown in the Table 3. As observed, none difference was detected to peripheral vasomotor autonomic modulation between the sessions.

Table 3. Index of reliability of the marker parameters of the vasomotor variability.

	Day 1 (mean ± sd)	Day 2 (mean ± sd)	Test t	Intraclass Correlation		
				Single measures	Avarage measures	Significance
SBP (mmHg)	160 ± 29	134 ± 14	0.105	0.540	0.701	0.134
TV <sub>SBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	42 ± 30	17 ± 14	0.129	0.580	0.734	0.114
LF <sub>SBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	14 ± 14	12 ± 11	0.686	0.878	0.935	0.011
DBP (mmHg)	132 ± 28	113 ± 12	0.213	0.451	0.622	0.185
TV <sub>DBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	34 ± 23	16 ± 11	0.199	0.271	0.426	0.302
LF <sub>DBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	9 ± 7	15 ± 11	0.534	0.043	0.082	0.468

SBP - systolic blood pressure; TV – total variance; LF - low frequency; DBP - diastolic blood pressure.

The index of reliability of the marker parameters of baroreflex sensitivity was shown in the Table 4.

Table 4. Index of reliability of the marker parameters of the baroreflex sensitivity.

	Day 1 (mean ± sd)	Day 2 (mean ± sd)	Test t	Intraclass Correlation		
				Single measures	Avarage measures	Significance
BRS sequential (ms.mmHg-1)	4.800 ± 5.760	3.002 ± 3.602	0.195	0.889	0.941	0.009
Gain+ (ms.mmHg-1)	6.100 ± 5.356	6.246 ± 2.992	0.957	0.460	0.630	0.180
Gain- (ms.mmHg-1)	4.108 ± 4.929	3.022 ± 3.626	0.194	0.952	0.975	0.002

BRS - baroreflex sensitivity; Gain + - positive sequence of baroreflex sensitivity; Gain- - negative sequence of baroreflex sensitivity.

## DISCUSSION

The main results of this study were that the markers of heart autonomic modulation and peripheral, and baroreflex sensitivity at rest shows good reliabilities to patients with chronic kidney disease under hemodialysis treatment.

Patients with CKD under hemodialysis have a marked gain in body weight between dialysis sessions. This weight gain results mainly from the retention of body fluids, combined with uremia and the severe inflammatory impairment characteristic of this condition. All these conditions increase the patient's sympathetic hyperactivity and put him at greater risk of a cerebro-cardiovascular event, which by the way, is the main cause of death in this population.

It is noteworthy that the analysis of cardiac and peripheral autonomic modulation as well as baroreflex sensitivity contributes to the assessment of the

patient's severity, as well as to assist in the monitoring of different treatment strategies, be it drug or non-drug treatment, as is the case with physical exercise. For the analysis of cardiac autonomic modulation, the present study demonstrated good reproducibility for iR-R values and autonomic balance between high and low frequency bands, but not for the information contained in the parameters of the total variance. This may have important technical implications to evaluate the effect of interventions in this population, which highlights the analysis of variability in the frequency domain and not in the time domain. For the vasomotor autonomic modulation, the LF of systolic blood pressure was the only variable with good reproducibility, which can be partially explained by the characteristic of edema between the dialytic sessions. In fact, the corresponding edema appears to be start in the microcirculation, so that the impact of this affects mainly the vasomotor modulation of diastolic blood pressure. But, there is no correlation for the parameters of the vasomotor autonomic modulation to diastolic blood pressure.

In the present scientific investigation, it was verified a cardiac and peripheral autonomic modulation coherent with populations of similar gravity as is the case of the patients with Congestive Heart Failure (Triposkiadis et al., 2009).

These populations show sympathetic hyperactivity that can be explained by the reduction of the baroreflex sensitivity and cardiopulmonary reflex, and also by the increase in the sensitivity of the chemoreflexes (Negrão and Barreto, 2010; Oliveira et al., 2014). This increased ANS, together with low levels of physical activity, is associated with an increase in the rate of cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality (Culleton et al., 1999; Johansen et al., 2000) that constitute the main cause of death in these populations

It has been described that this set of alterations can be minimized when the patient performs regular physical exercises, thus increasing his/her functional capacity. In the study by Henrique and collaborators (2010), the increase in strength was associated with a decrease in SBP and DBP. Other scientific researchers have associated the practice of stretching with the improvement of cardiovascular responses (Drew et al., 2008a; Farinatti et al., 2011; Gladwell et al., 2002; Hotta et al., 2013; Kruse, Silette, Scheuermann, 2016; Lima et al., 2015; McCully, 2010; Otsuki et al., 2011; Otsuki et al., 2016; Yamato et al., 2016).

Sympathetic hyperactivation can reach such a point where the the baro, as well as cardiopulmonary and chemoreflexes no longer respond to external stimuli.

This saturation of ANS may influence the reproducibility of modulation. In the present study, a good correlation was observed ( $R = 0.805$ ) that corroborate with Gao et al. (2005), also performed with chronic renal in hemodialysis stage, had the correlation coefficients of concordance of the intra variability of SBR between 0.74 and 0.83.

As limitations of this study, it is noteworthy that the collections were performed only during rest, moments before hemodialysis. Thus, it cannot be compared to other moments, especially to this population that has its body weight and metabolites altered at all times by the decrease or absence of glomerular filtration, mainly. The results are also circumscripts for patients with chronic renal disease in a hemodialytic state.

In conclusion, the results of this study indicate a good reproductibility of heart autonomic modulation and peripheral, as also baroreflex sensitivity at rest in patients with chronic kidney disease under hemodialysis treatment.

## ARTIGO 2

### BLOOD PRESSURE INCREASES DURING PASSIVE STRETCHING IN SUBJECTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE UNDER HEMODIALYSIS TREATMENT

#### Abstract

Physical exercise is recommended as an adjunctive treatment for CKD, but end-stage patients may not tolerate aerobic or resistance exercise demands. In order hands, stretching exercise is an afferent mechanical and sensorial stimuli that may managed according to intensity and comes up as alternative exercise to health of CKD patients. The aim of this study was to describe and compare the blood pressure responses during passive stretching into low and high intensities. A total of 11 participants completed all the steps of the study. Experimental sessions, low or high intensity stretching, were performed randomly with a 48-hour interval. The recording of the biological signs (BP, HR and respiration) started with the volunteer in left lateral decubitus for five minutes (rest). In the sequence began the passive stretching quadriceps in the right limb, with a concomitant register of the biological signs. This stretching was divided into two series of one-and-a-half-minute at the same intensity, with a one-minute interval between them. In regardless to intensity (LIS or HIS) or sets (S1 or S2), SBP responses shows a significant increase over the time (net effect:  $27 \pm 2$  mmHg, variation rate:  $0.6 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$  and slope:  $28^\circ$ ,  $p < 0.05$ ). Analogically, DBP responses also increases over time (net effect:  $14 \pm 2$  mmHg, variation rate:  $0.4 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$  and slope:  $17^\circ$ ,  $p < 0.05$ ). The peak value of BP was achieved as 57s from start of passive stretching. Furthermore, a positive and significant correlation between baroreflex sensitivity with slope to systolic ( $R= 0.663$ ,  $R^2= 0,439$ ) and diastolic ( $R= 0.646$ ,  $R^2= 0,417$ ) were observed. A significant reduction of BP was verified during interval between the series, especially to DBP ( $-3 \pm 2$  mmHg,  $p = 0.03$ ). In conclusion, BP increases during passive stretching in subjects with CKD under hemodialysis treatment.

**Keywords:** flexibility, renal insufficiency, mechanoreceptor, mechanoreflex.

## AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O ALONGAMENTO PASSIVO EM SUJEITOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO HEMODIALÍTICO

### Resumo

O exercício físico é recomendado como um tratamento adjuvante para a DRC, porém os pacientes em fase final podem não tolerar as demandas de exercícios aeróbicos ou de resistência. A priori, o exercício de alongamento é um estímulo aferente, mecânico e sensorial, que pode ser gerenciado de acordo com a intensidade e surge como exercício alternativo para a saúde de pacientes com DRC. O objetivo deste estudo foi descrever e comparar as respostas da pressão arterial durante o alongamento passivo de baixa e alta intensidades. Um total de 11 participantes completou todas as etapas do estudo. As sessões experimentais, alongamento de baixa ou alta intensidade, foram realizadas aleatoriamente com intervalo de 48 horas. O registro dos sinais biológicos (PA, respiração e FC) iniciou-se com o voluntário em decúbito lateral esquerdo por cinco minutos (repouso). Na sequência, iniciou-se o alongamento do quadríceps passivo do membro direito, com registro concomitante dos sinais biológicos. Esse alongamento foi dividido em duas séries de um minuto e meio na mesma intensidade, com intervalo de um minuto entre elas. Independentemente da intensidade (ABI ou AAI) ou séries (S1 ou S2), as respostas da PAS mostram um aumento significativo ao longo do tempo (efeito líquido:  $27 \pm 2$  mmHg, taxa de variação:  $0,6$  mmHg.seg<sup>-1</sup> e inclinação:  $28^\circ$ ,  $p < 0,05$ ). Analogicamente, as respostas da PAD também aumentam com o tempo (efeito líquido:  $14 \pm 2$  mmHg, taxa de variação:  $0,4$  mmHg.s<sup>-1</sup> e inclinação:  $17^\circ$ ,  $p < 0,05$ ). O valor de pico da PA foi alcançado em 57s do início do alongamento passivo. Além disso, foi observada uma correlação positiva e significativa entre a sensibilidade barorreflexa com inclinação para sistólica ( $R = 0,663$ ,  $R^2 = 0,439$ ) e diastólica ( $R = 0,646$ ,  $R^2 = 0,417$ ). Uma redução significativa da PA foi verificada durante o intervalo entre as séries, principalmente para a PAD ( $-3 \pm 2$  mmHg,  $p = 0,03$ ). Em conclusão, a PA aumenta durante o alongamento passivo em indivíduos com DRC em tratamento hemodialítico.

**Palavras chave:** flexibilidade, insuficiência renal, mecanorreceptor, macanorreflexo.

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease is a set of clinical and laboratory abnormalities caused by persistent and irreversible damage to the kidney, with systemic repercussions to the body (Romão Junior, 2004). It is a worldwide public health problem due to its high prevalence (~10% of the world population), unfavorable prognosis and high cost (K/DOQI, 2002). Although physical exercise is recommended as an adjunctive treatment for CKD some of these patients, especially in the more advanced stages, do not tolerate the metabolic and hemodynamic challenges required for aerobic or strength physical exercises, due to the impact of disease progression or even hemodialysis on the physical fitness. In this sense, other physical exercise modalities, especially those with lower metabolic and hemodynamic impact, need to be tested.

Stretching is a physical exercise related to flexibility, which in turn is one of the physical fitness related to health. Different techniques are employed to perform muscle stretching. However, passive stretching performed on the relaxed subject and with the help of external forces, allows a greater blood flow in the target muscle region compared to active static stretching (Grey e Staub, 1967).

Inami et al. (2014) verified a significant increase of SBP and DBP during the five sets of stretching in the triceps sural with duration of one minute each. Other researchers attest that neural mechanical and nociceptive afferents activate the baroreflex that mitigate the increases of blood pressure during this stimulus. However, it is known that patients with CKD have a decrease in both, set point and baroreflex sensitivity, such that the regulation of blood pressure during passive stretching may be impaired in patients with CKD. In this sense, it is necessary to know the hemodynamic responses during the passive stretching in patients with CKD.

In addition, the mechanical and sensory stimuli arising during passive stretching can be managed according to the intensity that which the passive stretching is performed. For the purpose of flexibility gain, it is recommended that the stretching may be lasting (over 60 s) and in the presence of discomfort, i.e., in the presence of a slight sensation of muscular pain. This recommendation may potentiate mechanical and nociceptive afferents and, consequently, generate a greater increase when compared to the passive low intensity stretching, which,

especially in patients with chronic renal disease, can be considered a hemodynamic risk. Therefore, the purpose of this study was to describe and compare the effect of two passive stretching intensities on blood pressure responses during its performance.

## METHODS

Patients with CKD (stage 5) released by medical staff, who underwent to hemodialysis treatment by arteriovenous fistula (3x / wk, 4-5 hours), not engaged in physical training prior six months to the study, with no osteomioarticular limitations in the lower right or hip limb and without beta-blockers or inhibitors of non-dihydropyridine calcium channels were engaged to study, according to the flow chart shown in figure 1.

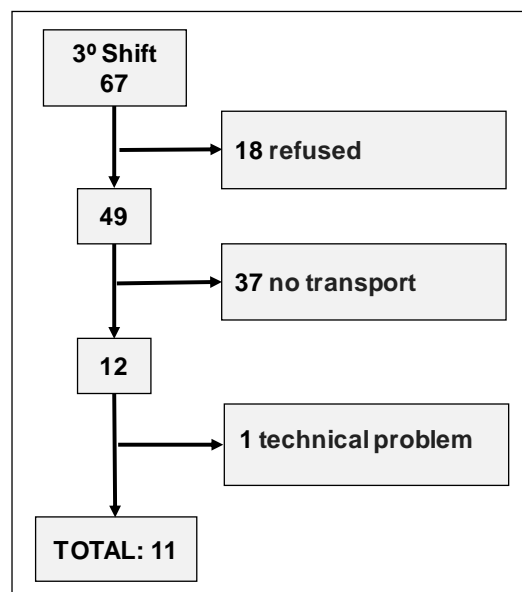


Figure 1 - Flowchart of the sample selection.

A total of 11 participants completed all the steps of the study, overcoming the minimal sample (10 subjects) to analysis of variance for repeated measures, that considerer an effect size of 0.4 with alpha error limit of 5% and power of 0.80, with critical F value of 2.44947. Before engaged, all subjects were informed in detail about the study and signed the informed consent form approved by the Committee on Ethics in Research Involving Human of the State University of Londrina (CAAE:

61824916.0.0000.5231), in accordance with Resolution 466/2012 and 582/18 of the Brazilian National Health Council.

At the beginning of each experimental session, measurements of total body mass (DIGI-TRON, Universal Line DG-N model, Brazil) and height (2-meter tape measure affixed to the wall) were performed. The body mass index was then calculated by the ratio between the values obtained for total body mass (kg) and the square of height (m).

Initially, a clinical anamnesis (face-to-face interview) was employed, involved questions about the etiology of kidney disease, use of medications and physical exercise. Absence of caffeine or other stimulants was recommended on the day of the experimental sessions. The volunteers were then taken to the familiarization session consisting of the Thomas (Kendall, McCreary, Provance, 1995) test, followed by a series of 90-second hip flexors stretching in the same position and location of the experiment, and moderate intensity.

During experimental session, the laboratory was kept in silence and at 23° C. All the experimental sessions were carried out in the afternoon, preceding the hemodialysis. Experimental sessions (low or high intensity stretching) were electronic, blind and simple randomly, and were observed an interval of 48 h between them. The first day of weekly dialysis was not considered for the experimental sessions. In order to standardize the interventions (LIS and HIS) a numerical (0 to 10) and one-dimensional scale of acute pain measurement (Drummond, 2000) was employed. For the maintenance of the stretching in the low intensity series, it was considered the angle reached by the subjective form of the pain scale (Drummond, 2000) in a range among 3 to 4 points. For the series of high intensity stretching, the referred angulation was maintained between 8 and 9 points on the Drummond scale with the aid of a goniometer fixed on the assessed thigh. During the 90 seconds of intervention, the passive stretching of both experimental sessions was managed in order to maintain constant intensity. To do so, volunteers were asked about this intensity every 30 seconds for adjustments when needed.

The recording of the biological signs (BP, respiration and HR) started with the volunteer in left lateral decubitus for five minutes (rest). During this period, the volunteer was asked not to speak, not to move and to breathe normally. At this moment the goniometer was fixed in the right thigh of the volunteer, and the transparent rule of 50 centimeters fixed on the right side of the body, affixed in the

axillary midline, on the border of the iliac crest, with the intention of maintaining the right thigh of the volunteer 180 degrees in relation to the trunk. Then, the passive stretching started, with a concomitant record of the biological signs. This passive stretching was divided into two series of one and a half minutes in the same intensity, with a one-minute interval between them. The volunteers were instructed not to resist the mechanics of stretching. The hip joint remained static, maintaining as much as 180 degrees relative to the trunk, while the intensity was controlled by the knee flexion / extension movement. The range of knee flexion amplitude and pain scale were recorded during the stretching series by one collaborator every 30 seconds. The experimental session design is shown in figure 2.

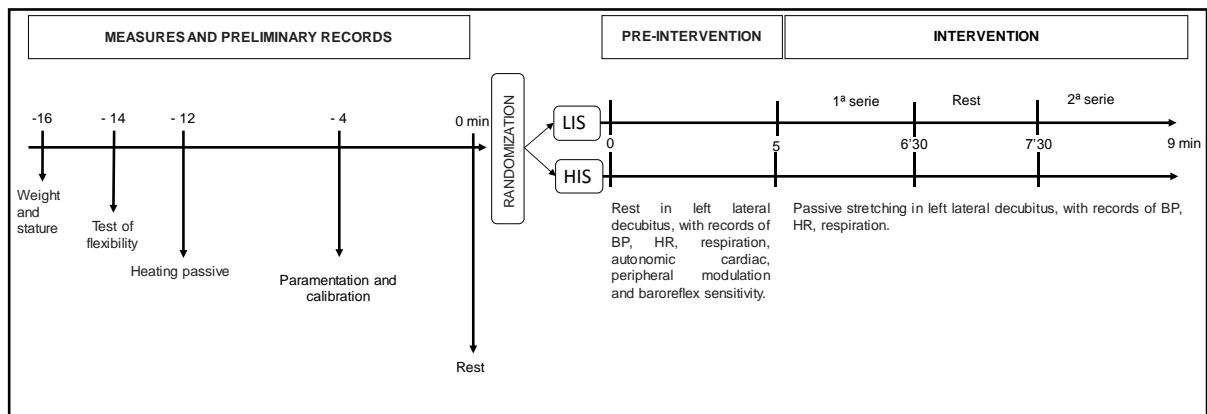


Figure 2 - Experimental session design. HIS - high intensity stretching; LIS – low intensity stretching.

Cardiac pulse and blood pressure waves were obtained by the recorded and digitized photoplethysmography method (Finapres Medical System, Finometer®PRO, Amsterdam, The Netherlands, 2010), beat-to-beat in the software of acquisition of biological signals WINDAQ (DATAQ® Instruments, DI-720-P) at a sampling frequency of 500 Hz per channel, for posterior analysis of the variability of autonomic and vasomotor modulation, respectively. Respiratory wave was obtained by a Piezoelectric Respiratory Sensor (Wood Dale, IL 60191, USA), which was placed in the volunteer's chest. The respiratory signal obtained by this tape was amplified, digitized and recorded on a computer through the WINDAQ program (DATAQ® Instruments, DI-720-P) with a sampling frequency of 500 Hz. This record was used to monitor respiratory rhythm during rest and stretching series, as well as for later analysis of cardiac autonomic modulation in the high frequency band. The recorded values of cardiac pulse, blood pressure and respiration waves were

recorded by the WINDAQ system (DATAQ® Instruments, DI-720-P) at a frequency of 500 Hz per channel and analyzed by the program PRE.EXE of Variability Signal Calculus - version 3.2), which provides values of pulse interval, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and respiration at each cardiac cycle.

Simultaneously, the variability of these data was analyzed in the frequency domain by the Auto Regressive (AR) method, using the software LA (Linear Analysis Program - version 8.3). After visual conferencing of the stationarity of the respective time series, the autoregressive parameters were estimated by the Levingson-Durbin feature and the order of the model was chosen by the Akaike criterion. This procedure allows the calculation of the total spectral power and the quantification of the central frequency, as well as the power of each relevant component of the spectrum, both in absolute and normalized (nu) units. The normalization process of each frequency band was performed by dividing the value of each band - low frequency (BF = 0.04 - 0.15 Hz) or high frequency (AF = 0.15 - 0.5 Hz) - by the total spectrum value subtracted from the very low frequency bandwidth (MBF = <0.04Hz). The result was multiplied by 100.

All the parameters were evaluated together, however, in general, the low frequency band of cardiac pulse variability in normalized values was considered to be representative, mainly, of sympathetic modulation. On the other hand, the high frequency band, evaluated in normalized values, was considered as representative of the parasympathetic modulation. It should be noted, however, that the sympathetic and parasympathetic modulations represented by the low and high frequency bands, respectively, were only considered when there was significant coherence between heart rate and respiration variability in the high frequency band, but not low frequency. The sympatovagal balance was evaluated by the quotient between the low and high frequency bands. As indicative of vasomotor modulation, the variability of systolic and diastolic blood pressure, determined by the spectral power of low frequency bands, was considered.

Throughout the procedure, baroreflex sensitivity was evaluated by the sequential method, which considers spontaneous blood pressure fluctuation and cardiac pulse variation, by means of sequences of three or more consecutive beats with variation of blood pressure and cardiac pulse in the same direction, i.e., concomitant increase and / or decrease in systolic blood pressure and heart rate. For the sequences, only minimum variations of 1 mmHg for systolic blood pressure and 4

ms for the cardiac pulse were considered. Only sequences with correlation higher than 80% were accepted. For each valid sequence, the linear regression line was calculated. Baroreflex sensitivity was determined by the mean slope value of all valid linear regression.

## **STATISTICAL ANALISYS**

Data analysis was performed in Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21.0. Normality and homogeneity were confirmed with Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. Data are presented in mean and standard deviation.

The changes in blood pressure during the set and intervals were analyzed employing three-way ANOVA for repeated measures (factors: sessions, sets and moment). The Newman-Keuls post hoc test was employed when necessary. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

A Pearson Binary correlation was used to test the correlation between cardiac and peripheral autonomic modulation and baroreflex sensitivity with the variation and slope of the BP during series 1 and 2 of low (LIS) and high (HIS) intensities of passive stretching.

## **RESULTS**

The characteristics of the sample are presented in Table 1. The etiological factors of CKD were hypertension (36.4%), renal lithiasis (18.2%), chronic nephrotic syndrome (18.2%), anemia, neurogenic bladder, cholelithiasis, diabetes mellitus, segmental and focal glomerulosclerosis, hyperparathyroidism, hyperurcemia, lupus, nephritis, membranous nephropathy, chronic obstructive pneumonia and polycystic kidneys (9.09%). The aggregation of two or more etiological factors accounted for 45.5% of the sample and the mean time of hemodialysis treatment preceding the study ranged from 27 to 208 months (mean values: 88 months).

Table 1. Characterization of the sample (n = 11).

	Values (mean $\pm$ sd)
Age (years)	53 $\pm$ 7
Sex (men / women)	4/7
Height (m)	1.59 $\pm$ 0.08
Dry body mass (kg)	67.0 $\pm$ 13.7
Body mass pre-session ABI (kg)	69.0 $\pm$ 14.4
Body mass pre-session AAI (kg)	68.7 $\pm$ 14.3
Dry BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 $\pm$ 3.4
BMI pre-session LIS (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 $\pm$ 3.6
BMI pre-session HIS (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 $\pm$ 5.7

HIS - high intensity stretching; LIS – low intensity stretching; BMI - body mass index.

The characterization of the cardiac and peripheral autonomic modulation as well as the spontaneous baroreflex sensitivity of the study participants is presented in table 2. It is important to highlight that for these data there was impairment in the analysis of one of the subjects, totaling 10 participants.

Table 2. Characterization of cardiac and peripheral autonomic modulation, as well as spontaneous baroreflex sensitivity of the sample (n = 10).

	Values (mean $\pm$ sd)
Points	187 $\pm$ 49
iR-R (ms)	0.834 $\pm$ 0.085
TV <sub>iR-R</sub> (ms <sup>2</sup> )	6235 $\pm$ 7626
LF <sub>iR-R, nu</sub>	42.32 $\pm$ 11.53
HF <sub>iR-R, nu</sub>	33.61 $\pm$ 8.31
LF/HF <sub>iR-R</sub>	2.08 $\pm$ 1.20
SBP (mmHg)	136 $\pm$ 19
TV <sub>SBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 18
LF <sub>SBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	34 $\pm$ 49
DBP (mmHg)	111 $\pm$ 16
TV <sub>DBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	31 $\pm$ 27
LF <sub>DBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	9 $\pm$ 7
BRS sequential (ms.mmHg <sup>-1</sup> )	2.424 $\pm$ 3.394
Gain+ (ms.mmHg <sup>-1</sup> )	5.373 $\pm$ 3.660
Gain- (ms.mmHg <sup>-1</sup> )	2.816 $\pm$ 3.379

iR-R - interval between electrocardiographic R waves; TV – total variance; LF - low frequency; HF - high frequency; nu – normalized units; SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure; BRS - baroreflex sensitivity; Gain + - positive sequence of baroreflex sensitivity; Gain- - negative sequence of baroreflex sensitivity.

SBP responses during the interventions of each of the experimental sessions is presented in figure 2. The 3-way ANOVA identified significance at the time, i.e., regardless of the experimental session (ABI or AAI) and the series (first or second series), SBP increased significantly ( $p < 0.001$ ), reaching a net change of  $27 \pm 2$  mmHg. The increase rate of SBP over time was  $0.6 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$  at a slope of  $28^\circ$ . In addition, it was found that in the interval between the series the SBP reduced to values below rest compared to the beginning of the serie 1 ( $p = 0.024$ ), however, it did not differ from the rest values of serie 2 ( $p > 0.05$ ).

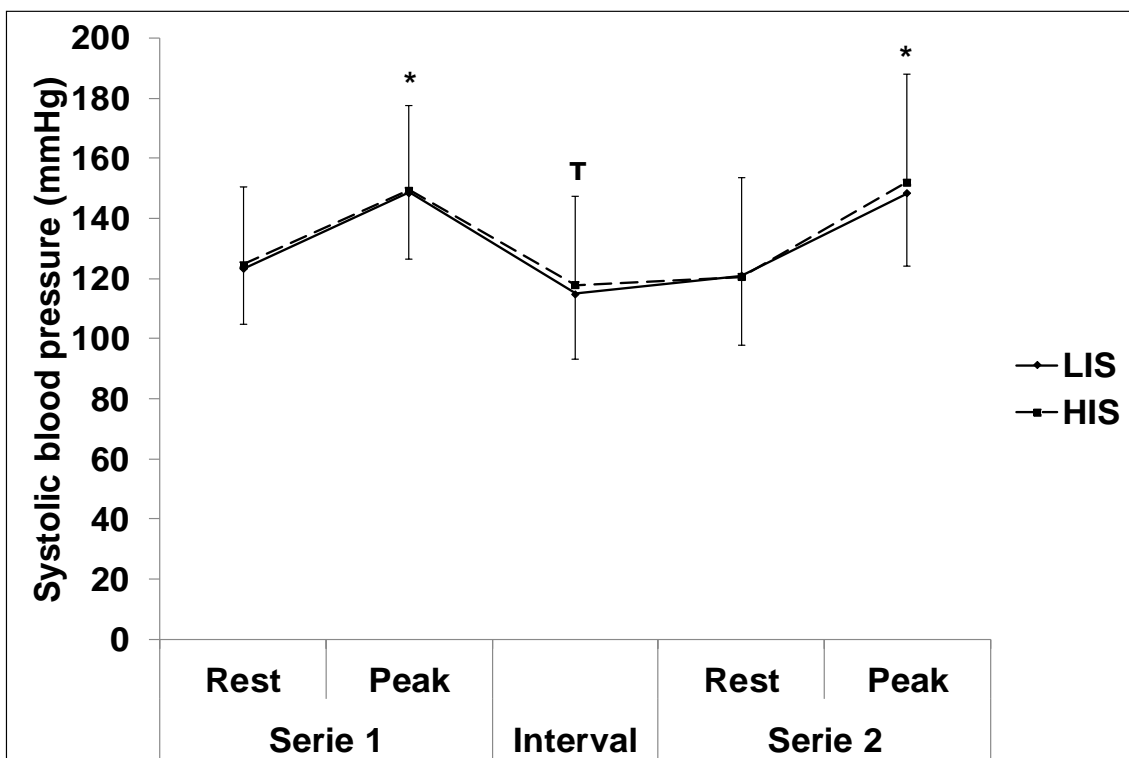


Figure 3 – Systolic blood pressure responses during two series and intensities (LIS - low intensity stretching and HIS - high intensity stretching) of passive stretching. \* Statistically significant in relation to the rest values;  $\tau$  statistically significant in relation to the rest of the serie 1,  $p < 0.05$ .

Similarly to SBP, DBP increases over time ( $p < 0.001$ ), regardless of the experimental session (ABI or AAI) or the series (first or second series), reaching a net change of  $14 \pm 2$  mmHg (Figure 3). The rate of increase of DBP over time was  $0.35 \text{ mmHg}\cdot\text{sec}^{-1}$ , at an inclination of  $17^\circ$ . In addition, the DBP value in the interval between the series was significantly lower than when compared to the resting moments of series 1 and 2 ( $p = 0.030$ ).

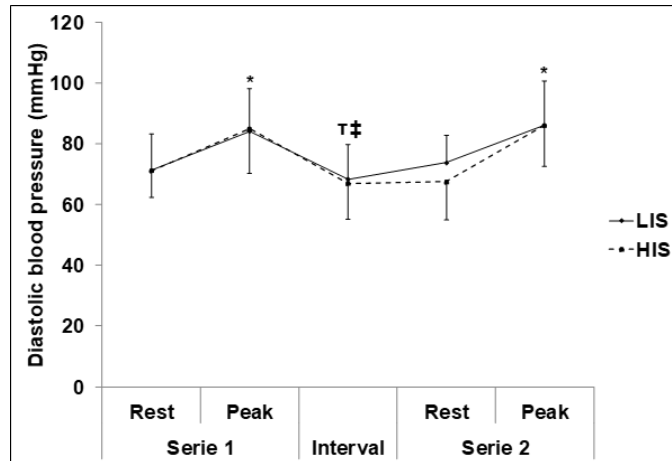


Figure 4 – Diastolic blood pressure responses during two series and intensities (LIS - low intensity stretching and HIS - high intensity stretching) of passive stretching. \* Statistically significant in relation to the rest values; † statistically significant in relation to the rest of the serie 1; ‡ statistically significant in relation to rest of the serie 2,  $p < 0.05$ .

The binary correlation between cardiac and peripheral autonomic modulation and baroreflex sensitivity with the variation and slope of the PA of series 1 and 2 of passive stretching exercises of low and high intensity are presented in table 3.

Table 3. Binary correlation between cardiac and peripheral autonomic modulation and baroreflex sensitivity with the variation and slope of the BP during series 1 and 2 of low (LIS) and high (HIS) intensities of passive stretching ( $n = 10$ ,  $r$ -critical: 0.549).

	MPG	MNG	MNPG	LF/HF	LF <sub>nu</sub>	HF <sub>nu</sub>	SBP <sub>LF</sub>	DBP <sub>LF</sub>
<b>Session LIS</b>								
$\Delta$ SBP-S <sub>1</sub>	-	-	-	0.615	-	-0.640	-	-
$\Delta$ DBP-S <sub>1</sub>	-	-	-	0.561	-	-	-0.638	0.606
$\Delta$ SBP-S <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	0.764	-
$\Delta$ DBP-S <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\hat{a}$ SBP-S <sub>1</sub>	0.629	0.579	0.663	0.787	-	-	-	0.692
$\hat{a}$ DBP-S <sub>1</sub>	0.563	-	0.646	0.827	-	-	-	0.777
$\hat{a}$ SBP-S <sub>2</sub>	-	0.623	-	-	0.579	-	-	-
$\hat{a}$ DBP-S <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Session HIS</b>								
$\Delta$ SBP-S <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\Delta$ DBP-S <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\Delta$ SBP-S <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\Delta$ DBP-S <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\hat{a}$ SBP-S <sub>1</sub>	-	0.666	-	-	-	-	-	-
$\hat{a}$ DBP-S <sub>1</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\hat{a}$ SBP-S <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-
$\hat{a}$ DBP-S <sub>2</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-

MPG - magnitude of positive gain; MNG - magnitude of negative gain; MNPG - baroreflex sensitivity; LF / HF - high and low frequency ratio; LF - low frequency; HF - high frequency; nu – normalized units;  $\Delta$  - variation between peak values subtracted from the beginning values;  $\hat{a}$  – slope, ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

The main results of this study were: (i) during passive stretching there was a significant increase of BP; (ii) The increase in BP during passive stretching was similar between the series and the intensities; (iii) Autonomic parameters and baroreflex sensitivity correlate with BP responses during passive stretching.

The results of the present study indicated increases of BP during passive stretching, which corroborate with some studies (Inami et al., 2014 e 2015; Cui et al., 2006; Fisher et al., 2005; Drew et al., 2008a e 2008b and 2017; Lima et al., 2015; Amano et al., 2014) and disagree with other (Venturelli et al., 2017). Compiled data from literature shown an increase of ~ 4 mmHg for MBP during passive stretching. In the present study, there was a greater increase of ~ 27 and ~ 14 mmHg for SBP and DBP, respectively, possibly justified by permanent metabolic stress coexisting in patients with CKD.

Drew et al. (2008a) examining the effects of muscle mechanoreflex stimulation by passive calf muscle stretch, at rest and during concurrent muscle metaboreflex activation in twelve healthy subjects concluded that metabolite sensitization of stretch-sensitive muscle mechanoreceptive afferents modulates baroreflex control of heart rate but not blood pressure. Contrasting, in the present study was verified a positive and significant correlation between baroreflex sensitivity with slope to systolic ( $R= 0.663$ ,  $R^2= 0,439$ ) and diastolic ( $R= 0.646$ ,  $R^2= 0,417$ ) blood pressure variations, respectively. Thus, unlike the blood pressure response observed in young and healthy adults, the results of the present study indicate that the coexistence of permanent metabolic stress, which is characteristic of the patient with CKD in the terminal phase, perhaps modulate the blood pressure response during passive stretching.

It is important to mention that no change was verified in the comparison between the intensities employed, or even in relation to the number of series performed. In the initial hypothesis, it was speculated that high-intensity stretching could affect an exacerbated hemodynamic response due to this modality activating not only the mechanoreflex afference, but also the nociceptive afference, since it has long been known that nociceptive afferent increases sympathetic activation (Schlereth e Birklein, 2008). Thus, two conjectures are possible: i) nociceptive activation does not participate in the hemodynamic response induced by passive

stretching; or ii) sympathetic activation mediated by afferent stimuli, even in the LIS session, are sufficient to saturate the autonomic regulation of blood pressure.

The exposure to passive stretching is justified, mainly, for two purposes: i) reduction of musculotendinous tension; and, ii) gain in flexibility. This is especially important in patients with CKD, since they undergo major hydroelectrolytic changes and in the metabolism of calcium and phosphorus, such that one of the undesirable outcomes that accompanies the evolution of CKD is the increase of the calcium-phosphorus product, which promotes soft tissue stiffening, among them the smooth muscle of blood vessels, tendons and skeletal muscle. In practical terms, it is important to mention that the blood pressure peak, in all experimental conditions was reached at 57 s, and from the start of the passive stretching until peak of both, systolic and diastolic arterial pressures, had a linear increase with acceleration of 0.6 mmHg /s.

In view of the intention to attenuate the musculotendinous tension, it is possible that this is achieved with the stretching maintained for a shorter time (between 30 and 40 s) and, consequently, results in a lower elevation of blood pressure. However, given the need for a longer time, at least from the hemodynamic point of view, little relevance would have been whether the purpose of the stretching would be to reduce the musculotendinous tension or to increase flexibility, since the blood pressure value would be the same.

A significant reduction in blood pressure values, especially for diastolic blood pressure, was verified between the series of both experimental sessions (LIS and HIS), with a magnitude of -3 mmHg. This phenomenon has been described in the literature as a cause related to reactive hyperemia motivated by shear stress after the completion of passive stretching. This effect seems to be dependent on the number of series, since in the study by Inami et al. (2014), verified in five sets of stretching that only from the third interval is that the BP falls below the rest values. And of Kruse et al. (2016) had no significant difference in MAP during the 4 sets of static stretching of the triceps sural, but there was a post-stimulation hyperemia that lasted for at least 10 minutes. Otherwise, it is important to understand the clinical significance of this reduction in blood pressure in the interval between series, which may represent, among other things, the CKD patient's responsiveness to the hemodynamic effects of passive stretching, but not post-exercise hypotension, since for HPE to occur it must

have significant magnitude and prolonged duration. In this case, the passive stretching contributes only to the triggering of the magnitude, but not the duration.

Some strengths of the present study need to be highlighted, starting with the investigated population that historically has been neglected as result of their physical and health limitations. Thus, even for patients who are no longer physically able to engage in practices such as aerobic exercise or resistive exercise, this study points to a new possibility of practice that may contribute to overall physical fitness, as well as empowerment and autonomy related to own health or quality of life.

In conclusion, the results of this study indicate that exposure to passive stretching results in a significant increase in BP in patients with CKD, in regardless to sets or intensity of passive stretching.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo objetivou analisar reprodutibilidade da pressão arterial, da modulação autonômica cardíaca e periférica, bem como da sensibilidade barorreflexa em repouso de pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico; e também verificar o comportamento da pressão arterial durante o alongamento passivo de baixa e alta intensidades em pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico.

Para tanto, inicialmente foi testada a reprodutibilidade das informações coletadas e os principais resultados apontaram uma boa reprodutibilidade da modulação autonômica cardíaca e periférica, como também da sensibilidade do barorreflexo em repouso em pacientes com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. Na sequência, procedeu-se a análise do comportamento da pressão arterial durante o alongamento passivo e foi possível verificar que a exposição ao alongamento passivo resulta em um aumento significativo da PA em pacientes com DRC, independentemente das séries ou intensidades do alongamento passivo.

As principais contribuições desta dissertação aumentam a visibilidade científica por parte dos efeitos do exercício físico, precisamente do alongamento passivo, à população investigada que, historicamente, tem sido negligenciada como resultado de suas limitações físicas e de saúde. Assim, mesmo para pacientes que já não são fisicamente aptos às práticas como o exercício aeróbico ou o exercício resistido, este estudo aponta para uma nova possibilidade de exercício que pode contribuir para a aptidão física global, bem como empoderamento e autonomia relacionados à própria saúde ou qualidade de vida.

Diante do exposto, é possível sugerir que novos estudos atentem para a análise dos efeitos crônicos do alongamento passivo nesta população, assim como outras técnicas de alongamento. Sugere-se ainda o teste de outros tempos de permanência em alongamento e o exercício com outros grupos musculares.

## **8 CONCLUSÃO**

Em conclusão, foi possível verificar que a exposição ao alongamento passivo resulta em um aumento significativo da PA em pacientes com DRC, independentemente do número de séries ou da intensidade com que o alongamento passivo é realizado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHOUR JUNIOR, A. **Exercícios de alongamento: anatomia e fisiologia**. 3ed. Barueri: SP, Manole, 2009.

ALTER, M.J. **Ciência da Flexibilidade**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 1999.

AMANO, T.; ICHINOSE, M.; NISHIYASU, T.; INOUE, Y.; KOGA, S.; MIWA, M.; KONDO, N. Sweating response to passive stretch of the calf muscle during activation of forearm muscle metaboreceptors in heated humans. **American Journal Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology** 306: R728–R734, 2014.

BAGRICHEVSKY, M. O desenvolvimento da flexibilidade: uma análise teórica de mecanismos neurais intervenientes. **Revista Brasileira de Ciência do Esporte**, Campinas, v. 24, n. 1, p. 199-210, set. 2002.

BASMAJIAN, J. V.; DE LUCA, C. J. **Muscle alive: their function revealed by electromyography**. 5. ed.: Baltimore, Williams & Wilkins, 1985.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. ARTIGO DE REVISAO. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 33(1): 93-108, 2011.

BAVANANDAN, S.; AJAYI, S.; FENTUM, B.; PAUL, S. K.; CARR, S. J.; ROBINSON, T. G. Cardiac baroreceptor sensitivity: a prognostic marker in predialysis chronic kidney disease patients? **Kidney International**, v. 67, n. 3, p. 1019-27, 2005.

BELLI, J. F. C.; BACAL, F.; BOCCHI, E. A.; GUIMARÃES, G. V. Comportamento do Ergorreflexo na Insuficiência Cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 97(2): 171-178, 2011.

BOUTOUYRIE, P.; LACOLLEY, P.; GIRERD, X.; BECK, L.; SAFAR, M.; LAURENT, S. Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. **American Journal of Physiology**, 267:H1368-76, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS - TABNET Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). **Produção ambulatorial do SUS – Brasil – por local de atendimento**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def>>. Acesso em: 16 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal Brasil. **Doença renal crônica atinge 10% da população mundial**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2015/03/doenca-renal-cronica-atinge-10-dapopulacao-mundial>>. Acesso em: 25 set. 2015.

BREGMAN, R. Otimização da prevenção da doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 29(1): 24-27, março, 2007.

CARREIRA, M. A.; NOGUEIRA, A. B.; PENA, F. M.; KIUCHI, M. G.; RODRIGUES, R. C.; RODRIGUES, R. R.; MATOS, J. P.; LUGON, J. R. Detection of autonomic dysfunction in hemodialysis patients using the exercise treadmill test: the role of the chronotropic index, heart rate recovery, and R-R variability. **PLoS One**, v. 10, 2015.

CHEN, J. L.; GODFREY, S.; NG, T. T.; MOORTHI, R.; LIANGOS, O.; RUTHAZER, R.; JABER, B. L.; LEVEY, A. S.; CASTANEDA-SCEPPA, C. Effect of intra-dialytic, low-intensity strength training on functional capacity in adult hemodialysis patients: a randomized pilot trial. **Nephrology Dialise Transplantation**, 25: 1936–1943, 2010.

CUI, J.; BLAHA, C.; MORADKHAN, R.; GRAY, K. S.; SINOWAY, L. I. Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. **Journal of Physiology**, 576(Pt 2):625–34, 2006.

CULLETON, B. F.; LARSON, M. G.; WILSON, P. W. F.; EVANS, J. C.; PARFREY, P. S.; LEVY, D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. **Kidney International**, v. 56, p. 2214–2219, 1999.

DREW R. C.; BELL, M. P.; WHITE, M. J. Modulation of spontaneous baroreflex control of heart rate and indexes of vagal tone by passive calf muscle stretch during graded metaboreflex activation in humans. **Journal of Applied Physiology**, 104(3):716–23, 2008a.

DREW, R. C.; McINTYRE, D. B.; RING, C.; WHITE, M. J. Local metabolite accumulation augments passive muscle stretch-induced modulation of carotid-cardiac but not carotid-vasomotor baroreflex sensitivity in man. **Experimental Physiology**, 93: 1044–1057, 2008b.

DREW, R. C.; BLAHA, C. A.; HERR, M. D.; CUI, R.; SINOWAY, L. I. Muscle mechanoreflex activation via passive calf stretch causes renal vasoconstriction in healthy humans. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, 312: R956–R964, 2017.

DRUMMOND, J. P. **Dor Aguda - Fisiopatologia, Clínica e Terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 2000.

FARINATTI, P. T.; BRANDÃO, C.; SOARES, P. P.; DUARTE, A. F. Acute effects of stretching exercise on the heart rate variability in subjects with low flexibility levels. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, 25(6), p. 1579-1585, 2011.

FIACCADORI, E.; SABATINO, A.; SCHITO, F.; ANGELLA, F.; MALAGOLI, M.; TUCCI, M.; CUPISTI, A.; CAPITANINI, A.; REGOLISTI, G. Barriers to Physical Activity in Chronic Hemodialysis Patients: A Single-Center Pilot Study in an Italian Dialysis Facility. **Kidney Blood Pressure Research**, 39:169-175, 2014.

FISHER, J.P.; BELL, M. P.; WHITE, M. J. Cardiovascular responses to human calf muscle stretch during varying levels of muscle metaboreflex activation. **Experimental Physiology**, 90(5):773–81, 2005.

GAJDOSIK, R. L. Passive extensibility of skeletal muscle: a review of the literature with clinical implications. **Clinical Biomechanics**, v.16, p.87-101, 2001.

GAO, S. A.; JOHANSSON, M.; HAMMARÉN, A.; NORDBERG, M.; FRIBERG, P. Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity and temporal QT variability in end-stage renal disease and healthy subjects. **Clinical Autonomic Research**. 15(1):21-8, 2005.

GLADWELL, V. F.; COOTE, J. H. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. **Journal of Physiology**, 540(Pt 3):1095–102, 2002.

GLADWELL, V. F.; FLETCHER, J.; PATEL, N.; ELVIDGE, L. J.; LLOYD, D.; CHOWDHARY, S.; COOTE, J. H. The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. **Journal of Physiology**, 567(Pt 2):713–21, 2005.

GONÇALVES, A. R. R. As fases da doença renal e seu manejo clínico. In: RIELLA, M. C. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GRAY, S. D.; STAUB, N. C. Resistance to blood flow in leg muscles of dog during tetanic isometric contraction. **American Journal of Physiology**, 213(3), 677-682, 1967.

GUIMARÃES, J.; BASTOS, M.; MELO, M.; CARVALHEIRO, M. NEFROPATIA DIABÉTICA. Taxa de Filtração Glomerular Calculada e Estimada. **Acta Médica Portuguesa**, 20: 145-150, 2007.

GUSSARD, N.; DUCHATEAU, J. Effect of static stretch training on neural and mechanical properties of the human plantar-flexor muscles. **Muscle Nerve**, 29(2):248–55, 2004.

GUSSARD, N.; DUCHATEAU, J. Neural aspects of muscle stretching. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, 34(4):154–8, 2006.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

GUYTON, A. C.; COLEMAN, T. G.; COWLEY, A. W.; SCHEEL, K. W.; MANNING, R. D.; NORMAN, R. A. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys is long-term regulation and hypertension. **American Journal Medicine** 52: 584-594, 1972.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, 93(5):1043–65, 1996.

HENRIQUE, D. M. N.; REBOREDO, M. M.; CHAOUBAH, A.; PAULA, R. B. Treinamento Aeróbico Melhora a Capacidade Funcional de Pacientes em Hemodiálise Crônica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.94, n.6, São Paulo, June 2010.

HERDA, T. J.; COSTA, P. B.; WALTER, A. A.; RYAN, E. D.; CRAMER, J. T. The time course of the effects of constant-angle and constant-torque stretching on the muscle-tendon unit. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 24, n. 1, p. 62-67, 2014.

HERMENS, H.; FRERIKS, B.; DISSELHORST-KLUG, C.; RAU, G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v.10, p. 361–374, 2000.

HOTTA, K.; KAMIYA, K.; SHIMIZU, R.; YOKOYAMA, M.; NAKAMURA-OGURA, M.; TABATA, M.; KAMEKAWA, D.; AKIYAMA, A.; KATO, M.; NODA, C.; MATSUNAGA, A.; MASUDA, T. Stretching exercises enhance vascular endothelial function and improve peripheral circulation in patients with acute myocardial infarction. **International Heart Journal**, 54(2):59–63, 2013.

INAMI, T.; SHIMIZU, T.; BABA, R.; NAKAGAKI, A. Acute Changes in Autonomic Nerve Activity during Passive Static Stretching. **American Journal of Sports Science and Medicine**, v.2, n.4, 166-170, 2014.

INAMI, T.; SHIMIZU, T.; BABA, R.; NAKAGAKI, A. Acute Changes in Peripheral Vascular Tonus and Systemic Circulation during Static Stretching. **Research in Sports Medicine**, 23:167–178, 2015.

JOHANSEN, K. L.; CHERTOW, G. M.; ALEXANDER, V. N. G; MULLIGAN, K.; CAREY, S.; SCHOENFELD, P. Y.; KENT-BRAUN, J. A. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. **Kidney International**, v. 57, 2564–2570, 2000.

JUNQUEIRA JR, L. F. **Doenças do Coração -Tratamento e Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, Cap. 58, p. 306-311, 1998.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **American Journal Kidney Disease**. 39:(Suppl 2): S1-S246, 2002.

KATO, M.; MASUDA, T.; OGANO, M.; HOTTA, K.; TAKAGI, H.; TANAKA, S.; KAMADA, Y.; AKIYAMA, A.; KAMEKAWA, D.; SHIMIZU, R.; TABATA, M.; TANABE, J.; UMEMOTO, T. Stretching exercises improve vascular endothelial dysfunction through attenuation of oxidative stress in chronic heart failure patients with an implantable cardioverter defibrillator. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**. 37(2):130–8, 2017.

KAY, A. D.; BLAZEVICH, A. J. Moderate-duration static stretch reduces active and passive plantar flexor moment but not Achilles tendon stiffness or active muscle length. **Journal of Applied Physiology**. 106: 1249–1256, 2009.

KENDALL, F. P.; McCREARY, E. K.; PROVANCE, P. G. **Músculos, Provas e Funções**. 4ª ed., São Paulo: Manole, 1995.

KIM, C.S.; KIM, M. K.; JUNG, H. Y.; KIM, M.J. Effects of exercise training intensity on cardiac autonomic regulation in habitual smokers. **Annals of Noninvasive**

**Electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology**, v.1, 2017.

KISS, M. A. P. D. **Avaliação em educação física: aspectos biológicos e educacionais**. São Paulo: Manole, 1987.

KIUCHI, M. G.; CHEN, S.; HOYE, N. A. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate variability in uncontrolled hypertensive patients with chronic kidney disease. **IJC Metabolic & Endocrine**, v. 14, p. 29–32, 2017.

KRUSE, N. T.; SCHEUERMANN, B. W. Effect of self-administered stretching on NIRS-measured oxygenation dynamics. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, 36(2):126–33, 2016.

KRUSE, N. T.; SILETTE, C. R.; SCHEUERMANN, B. W. Influence of passive stretch on muscle blood flow, oxygenation and central cardiovascular responses in healthy young males. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, 310(9):H1210–21, 2016.

KRUSE, N. T.; SCHEUERMANN, B. W. Cardiovascular Responses to Skeletal Muscle Stretching: “Stretching” the Truth or a New Exercise Paradigm for Cardiovascular Medicine? **Sports Medicine**, 2017.

KUTSUNA, T.; MATSUNAGA, A.; MATSUMOTO, T.; ISHII, A.; YAMAMOTO, K.; HOTTA, K.; AIBA, N.; TAKAGI, Y.; YOSHIDA, A.; TAKAHIRA, N.; MASUDA, T. Physical Activity Is Necessary to Prevent Deterioration of the Walking Ability of Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. **Therapeutic Apheresis and Dialysis** 14(2):193–200, 2009.

LA ROVERE, M. T.; BIGGER, J. T. JR.; MARCUS, F. I.; MORTARA, A.; SCHWARTZ, P. J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. **Lancet**, v. 14, n. 351, p. 478–84, 1998.

LAL, C.; KAUR, M.; JARYAL, A. K.; DEEPAK, K. K.; BHOWMIK, D.; AGARWAL, S. K. . Reduced Baroreflex Sensitivity, Decreased Heart Rate Variability with Increased Arterial Stiffness in Predialysis. **Indian Journal of Nephrology**, 27(6): 446–451, nov-dez, 2017.

LIMA, T. P.; FARINATTI, P. T. V.; RUBINI, E. C.; SILVA, E. B.; MONTEIRO, W. D. Hemodynamic responses during and after multiple sets of stretching exercises performed with and without the Valsalva maneuver. **Clinical Science**, 70(5):333-338, 2015.

MAKIMOTO, H.; FUJII, K.; SHIMIZU, K.; LIN, T.; AMIYA, E.; ASADA, K.; KOJIMA, T.; DAIMON, M.; MEYER, C.; KOMURO, I. Impaired heart rate variability in patients with non-diabetic chronic kidney disease — Prominent disruption of vagal control and daily fluctuation. **IJC Metabolic & Endocrine**, v. 9, p. 22–27, 2015.

MALIK, M. Guidelines Heart rate variability. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996.

MCCULLY K. K. The influence of passive stretch on muscle oxygen saturation. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 662:317–22, 2010.

MENG, Y.; HUANG, Z.; WU, J.; CAI, X. A model-based method to measure baroreflex sensitivity. **Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), IEEE 38th Annual International Conference of the**, 2016.

MOINUDDIN, I.; LEEHEY, D. J. A Comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 15, n. 1, p. 83-96, January 2008.

MUNTNER, P.; HE, J.; HAMM, L.; LORIA, C.; WHELTON, P. K. Renal Insufficiency and Subsequent Death Resulting from Cardiovascular Disease in the United States. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.13, p. 745–753, 2002.

NEGRÃO, C. E.; BARRETO, A. C. P. **Cardiologia do exercício – do atleta ao cardiopata**. 3º ed. Barueri (SP) Manole, 2010.

NISHIWAKI, M.; YONEMURA, H.; KUROBE, K.; MATSUMOTO, N. Four weeks of regular static stretching reduces arterial stiffness in middle-aged men. **SpringerPlus**. 4:555, 2015.

OLIVEIRA, C. A.; BRITO JUNIOR, H.L.; BASTOS, M. G.; OLIVEIRA, F. G.; CASALI, T. G.; BIGNOTO, T. C.; FERNANDES, N. M. S.; BERALDO, A. F. C. A.; PAULA, R. B. Depressão da modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença renal crônica diagnosticada pela análise espectral da variabilidade da frequência. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 2, p. 155-162, 2014.

OLSHANSKY, B.; SABBAH, H. N.; HAUPTMAN, P. J.; COLUCCI, W. S. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure: Pathophysiology and Potential Implications for Therapy. **Circulation**. 118:863-871, 2008.

OTSUKI, A.; FUJITA, E.; IKEGAWA, S.; KUNO-MIZUMURA, M. Muscle oxygenation and fascicle length during passive muscle stretching in ballet-trained subjects. **International Journal of Sports Medicine**, 32(7), p. 496–502, 2011.

OTSUKI, A.; MURAOKA, Y.; FUJITA, E.; KUBO, S.; YOSHIDA, M.; KOMURO, Y.; IKEGAWA, S.; OHTA, Y.; KUNO-MIZUMURA, M. Gender differences in muscle blood volume reduction in the tibialis anterior muscle during passive plantarflexion. **Clinical Physiology and Functional Imaging**. 36(5):421–5, 2016.

PALMER, T. B. Acute Effects of Constant-Angle and Constant-Torque Static Stretching on Passive Stiffness of the Posterior Hip and Thigh Muscles in Healthy, Young and Old Men. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v.24, Jul, 2017.

PITANGA, F. J. G. **Testes, medidas e avaliação em educação física e esportes**. 5. ed. São Paulo: Phorte, 2008.

QUIROGA, B.; VERDALLES, U.; REQUE, J.; VINUESA, S. G.; GOICOECHEA, M.; LUÑO, J. Cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease (stages I-IV).

**Revista Nefrología.** Official Publication of the Spanish Nephrology Society. *Nefrologia* 33(4):539-45, 2013.

RANUCCI, M.; PORTA, A.; BARI, V.; PISTUDDI, V.; LA ROVERE, M. T. Baroreflex sensitivity and outcomes following coronary surgery. **PLoS ONE**, v. 12(4), 2017.

ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.26, n.3, suppl. 1, p.1–3, 2004.

SALMAN, M. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review Ibrahim. **Current Hypertension Reports**, 17:59, 2015.

SCHLERETH, T.; BIRKLEIN, F. The sympathetic nervous system and pain. **NeuroMolecular Medicine**, 10(3):141-7, 2008.

SHINNO, H.; KUROSE, S.; YAMANAKA, Y.; HIGURASHI, K.; FUKUSHIMA, Y.; TSUTSUMI, H.; KIMURA, Y. Evaluation of a static stretching intervention on vascular endothelial function and arterial stiffness. **European Journal of Sport Science**, 17(5):586–92, 2017.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana – uma abordagem integrada**. 2 ed. Barueri (SP) Manole, 2003.

SMART, N. A.; WILLIAMS, A. D.; LEVINGER, I.; SELIG, S.; HOWDEN, E.; COOMBES, J. S.; FASSETT, G. R. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. **Journal of Science and Medicine in Sport**, 16, 406–411, 2013.

SONG, Z.; BANKS, R. W.; BEWICK, G. S. Modelling the mechanoreceptor's dynamic behavior. **Journal of Anatomy**, 227, pp243—254, 2015.

STEBBINS, C. L.; BROWN, B.; LEVIN, D.; LONGHURST, J. C. Reflex effect of skeletal muscle mechanoreceptor stimulation on the cardiovascular system. **Journal Applied Physiology**, 65(4):1539–47, 1988.

STUCKEY, M. I.; TORDI, N.; MOUROT, L.; GURR, L. J.; RAKOBOWCHUK, M.; MILLAR, P. J.; TOTH, R.; MACDONALD, M. J.; KAMATH, M. V. Autonomic recovery following sprint interval exercise. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 22, p. 756–763, 2011.

TAHERI, N.; MOHAMMADI, H. K.; ARDAKANI, G. J.; HESHMATIPOUR, M. The effects of passive stretching on the blood glucose levels of patients with type 2 diabetes. **Journal of Bodywork & Movement Therapies xxx**, 1-5, 2018.

TATSUMI, R.; HATTORI, A.; IKEUCHI, Y.; ANDERSON, J. E.; ALLEN, R. E. Release of hepatocyte growth factor from mechanically stretched skeletal muscle satellite cells and role of pH and nitric oxide. **Molecular Biology of the Cell**. 13(8):2909–18, 2002.

THOMAS, H. O. **Diseases of the hip, knee, and ankle joints: with their deformities, treated by a new and efficient method**. London: HK Lewis, 1878.

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. 6 eds. Porto Alegre/RS: Artmed. 2012.

TRIPOSKIADIS, F.; KARAYANNIS, G.; GIAMOUZIS, G.; SKOULARIGIS, J.; LOURIDAS, G.; BUTLER, J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. **Journal American College Cardiology**. Nov 3;54(19):1747-62, 2009.

VANDERLEI, L. C. M; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205-217, 2009.

VENTURELLI, M.; CÈ, E.; LIMONTA, E.; BISCONTI, A. V.; DEVOTO, M.; RAMPICHINI, S.; ESPOSITO, F. Central and peripheral responses to static and dynamic stretch of skeletal muscle: mechano-and metaboreflex implications. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 1, p. 112-120, 2017.

VIGOTSKY, A. D.; LEHMAN, G. J.; BEARDSLEY, C.; CONTRERAS, B.; CHUNG, B.; FESER, E. H. The modified Thomas test is not a valid measure of hip extension unless pelvic tilt is controlled. **Peer J.**, 11;4: e2325, Aug 2016.

YAMATO, Y.; HASEGAWA, N.; FUJIE, S.; OGOH, S.; IEMITSU, M. Acute effect of stretching one leg on regional arterial stiffness in young men. **European Journal of Applied Physiology**, 117(6):1227–32, 2017.

YAMATO, Y.; HASEGAWA, N.; SATO, K.; HAMAOKA, T.; OGOH, S.; IEMITSU, M. Acute effect of static stretching exercise on arterial stiffness in healthy young adults. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, 95(10):764–70, 2016.

ZHANG, L.; LUO, H.; KANG, G.; WANG, W.; HU, Y. The association between physical activity and mortality among patients undergoing maintenance hemodialysis. **International Journal of Nursing Practice**, 23: e12505, 2017.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE 1: ANAMNESE CLÍNICA

**TÍTULO DA PESQUISA:** COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O ALONGAMENTO PASSIVO DE BAIXA E ALTA INTENSIDADES EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO HEMODIALÍTICO.

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

Nome Completo: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Raça: ( ) branco ( ) preto ( ) pardo ( ) indígena ( ) amarelo ( ) desconhecido

Telefone residencial: ( ) \_\_\_\_\_ celular: ( ) \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Convênio ou SUS: \_\_\_\_\_

Data do início do tratamento hemodialítico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Dia de hemodiálise: ( ) Par ( ) Ímpar

Etiologia: \_\_\_\_\_

Alguma lesão osteomioarticular: \_\_\_\_\_

Prática de exercícios físicos atuais: \_\_\_\_\_

Prática pregressa de exercício/esporte de alta performance: \_\_\_\_\_

Uso de cafeína e outros medicamentos além do habitual: \_\_\_\_\_

### **Informações sobre o meio de transporte para o Instituto do Rim.**

Como você vem para sessão de hemodiálise?

( ) Veículo próprio ( ) Transporte coletivo

( ) Transporte oferecido pela Prefeitura ( ) Se sim, de qual cidade:  
\_\_\_\_\_

Outro, qual? \_\_\_\_\_

Que horas você chega para sessão de hemodiálise?  
\_\_\_\_\_



## APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa:  
**“COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O ALONGAMENTO PASSIVO DE BAIXA E ALTA INTENSIDADES EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO HEMODIALÍTICO”.**

Prezado(a) senhor(a): \_\_\_\_\_

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa “COMPORTAMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O ALONGAMENTO PASSIVO DE BAIXA E ALTA INTENSIDADES EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SOB TRATAMENTO HEMODIALÍTICO”, realizada no Instituto do Rim de Londrina. O objetivo da pesquisa é “Verificar o comportamento da pressão arterial durante o alongamento passivo de baixa e alta intensidades em pacientes com doença renal crônica sob tratamento hemodialítico”. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: Você terá que chegar meia hora antes da hemodiálise por dois dias, para realizar os exercícios de alongamento, que serão realizados no próprio Instituto do Rim/Histocom. Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. **Os benefícios esperados são:** Aos voluntários da pesquisa, propõem-se uma avaliação da atividade autonômica cardíaca e periférica de repouso, como também o aprendizado de alguns exercícios de alongamento. Além disso, o incentivo ao treinamento físico pode colaborar para a diminuição do comportamento sedentário provocado pelas sessões de hemodiálise e poderá aumentar a prática de atividade física fora do ambiente hospitalar. No que tange aos aspectos científicos, é previsto a produção de trabalhos de iniciação científica e de conclusão de curso de graduação, disseminação do conhecimento na forma de publicação de artigos em periódicos científicos indexados com circulação nacional e internacional e na forma de apresentação de trabalhos em eventos científicos nacionais e internacionais. Do ponto de vista social, espera-se estabelecer novas ações ou condutas para a prevenção de condições que assolam a saúde do paciente com insuficiência renal crônica promovendo, por meio da pesquisa científica, a oportunidade de modificação comportamental em favor de uma vida fisicamente mais ativa e ampliando a integração social dos participantes. Na esfera econômica, espera-se possibilitar alternativas de tratamento não farmacológico para mitigar as consequências negativas associadas às estratégias de terapia renal substitutiva. Considerando a gravidade da doença renal crônica, **os riscos envolvidos** com a presente proposição científica são diversos. Contudo, é importante mencionar que a prudência de se realizar as intervenções de forma intra-hospitalar, com todo o suporte de socorro de urgência no caso de uma necessidade, está garantida. Em menor escala, é possível que os voluntários sintam queixas de

dores nos segmentos corporais exercitados. Em síntese, é importante mencionar que: i) O estudo será desenvolvido dentro de um hospital com equipe médica permanente; ii) Não há evidências científicas que esta modalidade de exercício seja prejudicial à pacientes com insuficiência renal crônica. Diante disto, acredita-se que não haverá riscos adicionais além daqueles inerentes a doença para os voluntários desta pesquisa. Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar (CRIVALDO GOMES CARDOSO JUNIOR, Rod. Celso Garcia Cid, km 380 - Campus Universitário - Cx Postal 6001 - Londrina - PR CEP 86051-990, TELEFONE (43) 96784527, (43) 33715840), ou procurar o **Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina** (LABESC - Laboratório Escola "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP/UEL - Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR 445) Campus Universitário - ao lado do Banco Itaú - Londrina- PR - CEP: 86057-970). Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida, assinada e entregue a você. Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_. Pesquisador Responsável: Crivaldo Gomes Cardoso Junior RG: 23.241.199-2.

---

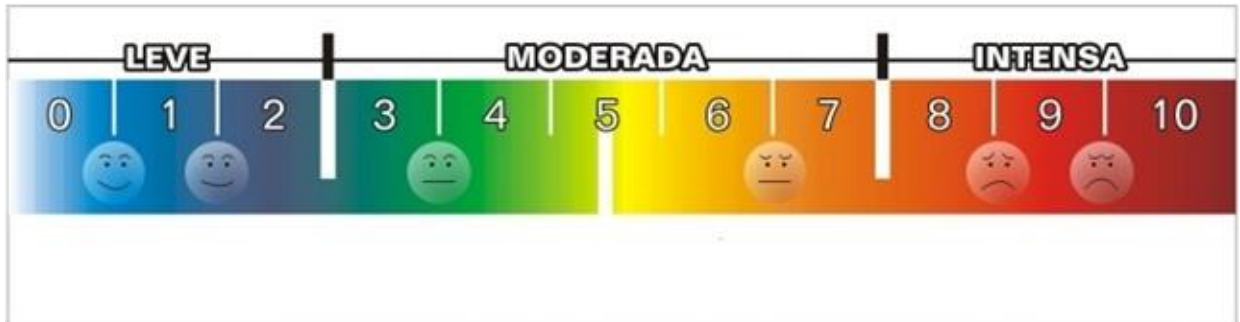
(nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima. Assinatura (ou impressão dactiloscópica):

---

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

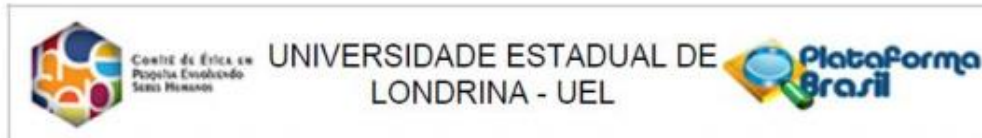
Obs: Caso o participante da pesquisa seja menor de idade, deve ser incluído o campo para assinatura do menor e do responsável.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1: ESCALA VISUAL NUMÉRICA DE DOR**

DRUMMOND, J. P. **Dor Aguda - Fisiopatologia, Clínica e Terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 2000.

## ANEXO 2: PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO DO TREINAMENTO DE RESISTÊNCIA MUSCULAR NA APTIDÃO NEUROMUSCULAR DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE

**Pesquisador:** Crivaldo Gomes Cardoso Junior

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 61824916.0.0000.5231

**Instituição Proponente:** CEFE - Departamento de Educação Física

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.863.432


**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

LONDRINA, 13 de Dezembro de 2016

Assinado por:   
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli  
(Coordenador)