

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Mestrado em Ciências da Saúde - Área de Concentração Saúde Brasileira

Livia Victorino de Souza

**DISFUNÇÃO VASODILATADORA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO
EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM HISTÓRICO FAMILIAR DE DOENÇA
RENAL CRÔNICA**

Juiz de Fora
2012

Livia Victorino de Souza

**DISFUNÇÃO VASODILATADORA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO
EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM HISTÓRICO FAMILIAR DE DOENÇA
RENAL CRÔNICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

Juiz de Fora

2012

Souza, Livia Victorino de.

Disfunção vasodilatadora durante o exercício físico em indivíduos saudáveis com histórico familiar de doença renal crônica / Livia Victorino de Souza. – 2012.

120 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira)–Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Exercício físico. 3. Vasodilatação. I. Título.

CDU 616.61

Livia Victorino de Souza

**DISFUNÇÃO VASODILATADORA DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO
EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS COM HISTÓRICO FAMILIAR DE DOENÇA
RENAL CRÔNICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wallace David Monteiro
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza
Universidade Federal de Juiz de Fora

Agradeço a Deus por ter colocado no meu caminho todas as pessoas que de uma maneira ou outra me ajudaram a crescer e a ser exatamente o que sou hoje.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo, pela minha fé, por ser sempre realmente onipresente em minha vida, por me mostrar que todos os momentos tem o seu propósito e sempre me levam a algo melhor. E, por colocar na minha vida tantos anjos que me protegem diariamente.

Aos meus pais, Luiz e Lúcia, por todo apoio e incentivo que sempre me deram. Pelo amor infinito que me proporcionam sempre. São a minha base e responsáveis por tudo que sou hoje.

Ao melhor irmão do mundo, Júnior, pela amizade, pelo carinho, pelo companheirismo, pelos cuidados e por ser sempre o meu Farol.

As minhas avós queridas, Lele e Marília, por todo amor e pelas sábias palavras sempre ditas na hora certa.

Ao meu orientador, Prof. Mateus Laterza, pela confiança em mim depositada, pelas oportunidades a mim oferecidas, pela paciência e por todo o conhecimento compartilhado.

Ao Prof. Jorge de Lima, pelo apoio e reconhecimento e pelas palavras de incentivo nos momentos de dificuldade.

Ao Prof. Marcus Gomes Bastos e ao NIEPEN, por acreditar desde o início e contribuir para a realização desse projeto.

Ao Prof. Henrique Mansur, pelo auxílio e incentivo durante esse desafio.

Ao Dr. Moisés Carminati pelo suporte dado durante execução do projeto.

Aos irmãos “Renais”, Isabelle Guedes e Pedro Augusto Mira, parceiros do dia-a-dia, sempre presentes nos momentos de dificuldades e nas comemorações de cada vitória. Uma grande equipe sempre.

Aos alunos de Iniciação Científica, Leonardo Barbosa e Maria Fernanda Falci, pela ajuda, pelo empenho demonstrado durante as coletas de dados e pela oportunidade de ensinar e aprender.

Aos secretários do Hospital Universitário, Ludmila e Paulo, que sempre auxiliaram na coleta de dados e que, muitas vezes, tiveram paciência para me esperar além do horário do expediente.

Às amigas pesquisadoras Josi Miranda e Vanessa Oliveira, essa vitória divido especialmente com vocês, que sempre acreditaram na minha capacidade, me apoiaram em todos os momentos, não deixaram que eu desistisse. Sem vocês eu não estaria onde estou. Verdadeiras amigas, obrigada por todas as palavras, todo o apoio, por estarem sempre ao meu lado.

Aos amigos, agora Mestres, Eliza Prodel, Tiago Peçanha, Paulo Castro, Leonardo Pertence e muitos outros, pelo aprendizado e pela amizade nesses anos.

Aos queridos amigos Isabela Pécora, Davi Martins, Thales Metre, Gustavo Natalicio, Rafael e Mariana Ramos, Rodrigo Villela, Marianna Paiva, que longe ou perto foram sempre presentes, me apoiando nos melhores e piores momentos.

A todos os voluntários que participaram da pesquisa, pela disponibilidade e pela confiança, esse trabalho não poderia se concretizar sem a ajuda de vocês.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior **(CAPES)**, pelo apoio financeiro.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira por todo suporte oferecido nesses últimos anos.

E, a todos que torcem por mim, confiam e acreditam naquilo que sou.

Muito obrigada!

RESUMO

INTRODUÇÃO: Indivíduos com histórico familiar positivo para doença renal crônica (HF+DRC) apresentam alterações hemodinâmicas que influenciam diretamente no surgimento e desenvolvimento dessa doença. Porém, ainda não está claro se há prejuízo na vasodilatação em indivíduos HF+DRC, durante o exercício físico. **OBJETIVOS:** Testar a hipótese de que indivíduos saudáveis com HF+DRC apresentam vasodilatação muscular diminuída durante o exercício físico. **MÉTODOS:** Foram avaliados 9 indivíduos saudáveis com HF+DRC e 17 indivíduos saudáveis sem histórico familiar para doença renal crônica (Grupo HF-DRC), pareados por idade (27 ± 2 vs. 26 ± 1 anos, $p=0,67$, respectivamente). A pressão arterial (oscilométrico - *DIXTAL*[®] 2023), a frequência cardíaca (*DIXTAL*[®] 2023) e o fluxo sanguíneo do antebraço (pletismografia de oclusão venosa - *Hokanson*[®]) foram aferidos durante 3 minutos basais seguidos de 3 minutos de exercício físico isométrico de preensão de mão a 30% da contração voluntária máxima. A vasodilatação muscular foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo do antebraço pela pressão arterial média, multiplicada por 100. A creatinina sérica foi medida para estimativa da taxa de filtração glomerular. Foi aplicada ANOVA *two-way* seguida pelo *post hoc* de Tukey, adotando significativo $p<0,05$. Os resultados são expressos como média \pm EP. **RESULTADOS:** A Creatinina sérica ($p=0,74$), a taxa de filtração glomerular estimada ($p=0,90$), a pressão arterial sistólica ($p=0,11$), diastólica ($p=0,82$), média ($p=0,44$) e a frequência cardíaca ($p=0,86$) foram semelhantes entre os grupos. E, todos os voluntários apresentaram ausência de proteinúria e hematúria. No basal, o fluxo sanguíneo do antebraço foi semelhante entre os grupos HF+DRC e HF-DRC ($2,51\pm 0,37$ vs. $2,85\pm 0,18$ mL/min/100mL, $p=0,06$), porém aumentou significativamente durante o exercício físico apenas no grupo HF-DRC ($p=0,03$). No basal, a vasodilatação muscular foi semelhante entre os grupos ($2,85\pm 0,37$ vs. $3,41\pm 0,21$ unidades, respectivamente, $p=0,78$). Durante o exercício físico o grupo HF+DRC não apresentou mudanças significativas durante o primeiro, segundo e terceiro minutos de exercício físico em relação ao basal ($3,19\pm 0,54$, $2,91\pm 0,30$ e $2,45\pm 0,24$ unidades, respectivamente). Porém, foi observado aumento significativo da vasodilatação muscular em relação ao exercício físico no grupo

HF-DRC ($4,06 \pm 0,36$, $4,30 \pm 0,34$ e $4,55 \pm 0,48$ unidades, respectivamente).

CONCLUSÃO: Indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para DRC apresentam disfunção vasodilatadora durante o exercício físico.

Descritores: Histórico familiar, doença renal crônica, vasodilatação e exercício físico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Individuals with positive family history of chronic kidney disease (CKD+FH) present hemodynamic changes that directly influence the emergence and development of this disease. However it is unclear whether there is impairment of vasodilatation in CKD+FH individuals during the exercise.

OBJECTIVES: To test the hypothesis that healthy subjects with CKD+FH have diminished muscle vasodilatation during exercise.

METHODS: We study nine healthy subjects with CKD+FH and 17 healthy individuals without family history of chronic disease (CKD-FH) matched for age (27 ± 2 vs. 26 ± 1 years, $p=0,67$, respective). Blood pressure (oscilometric - *DIXTAL*[®] 2023) heart rate (*DIXTAL*[®] 2023) and forearm blood flow (venous occlusion pletysmography - *Hokanson*[®]) were measured for 3 minutes baseline followed by 3 minutes isometric handgrip exercise 30% of maximum voluntary contraction. Vasodilatation muscle was calculated by dividing the forearm blood flow by the blood pressure mean multiplied by 100. Serum creatinina was measure to estimate glomerular filtration rate. Was applied ANOVA two-way followed by post hoc Tukey, adopting $p<0,05$. The results are expressed as mean \pm SE.

RESULTS: Serum creatinina ($p=0,74$), the estimate glomerular filtration rate ($p=0,90$), systolic blood pressure ($p=0,11$), diastolic blood pressure ($p=0,82$), mean blood pressure ($p=0,44$) and heart rate ($p=0,86$) were similar between groups. And all the volunteers showed no proteinuria and hematuria. At baselina forearm blood flow was similar between the groups CKD+FH and CKD-FH ($2,51\pm 0,37$ vs. $2,85\pm 0,18$ mL/min/100mL, $p=0,06$), but increased significantly during exercise only in CKD-FH group ($p=0,03$). At baseline, muscle vasodilatation was similar between groups ($2,85\pm 0,37$ vs. $3,41\pm 0,21$ units, respectively, $p=0,78$). During exercise the CKD+FH group showed no significant changes during the first, second and third minute of exercise in relation to baseline ($3,19\pm 0,54$, $2,91\pm 0,30$ e $2,45\pm 0,24$ units, respectively). However we observed a significant increased in muscle vasodilatation in relation to physical exercise in CKF-FH group ($4,06\pm 0,36$, $4,30\pm 0,34$ e $4,55\pm 0,48$ units, respectively).

CONCLUSION: In

healthy subjects with positive family history of chronic kidney disease have vasodilator dysfunction during exercise.

Keywords: Family history, chronic kidney disease, exercise and vasodilatation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismos envolvidos nos ajustes cardiovasculares induzidos pelo exercício físico.....	28
Figura 2 – Avaliação antropométrica.....	35
Figura 3 - Registro da pressão arterial e frequência cardíaca.....	37
Figura 4 - Método de pletismografia de oclusão venosa.....	38
Figura 5 - Exercício físico isométrico de preensão de mão.....	39
Figura 6 - Protocolo experimental.....	43
Figura 7 - Fluxo sanguíneo do antebraço de repouso entre os grupos HF+DRC e HF-DRC.....	47
Figura 8 - Condutância vascular do antebraço de repouso.....	47
Figura 9 - Pressão arterial sistólica durante o exercício físico passivo.....	49
Figura 10 - Pressão arterial diastólica durante o exercício físico passivo.....	50
Figura 11 - Pressão arterial média durante o exercício físico passivo.....	50
Figura 12 - Frequência cardíaca durante o exercício físico passivo.....	51
Figura 13 - Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico passivo.....	51
Figura 14 - Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico passivo.....	52
Figura 15 - Pressão arterial sistólica durante o exercício físico de leve intensidade.....	54
Figura 16 - Pressão arterial diastólica durante o exercício físico de leve intensidade.....	55
Figura 17 - Pressão arterial média durante o exercício físico de leve intensidade.....	56
Figura 18 - Frequência cardíaca durante o exercício físico de leve intensidade.....	56
Figura 19 - Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico de leve intensidade.....	57
Figura 20 - Condutância vascular durante o exercício físico de leve intensidade.....	57

Figura 21 - Pressão arterial sistólica durante o exercício físico de moderada intensidade.....	59
Figura 22 - Pressão arterial diastólica durante o exercício físico de moderada intensidade.....	60
Figura 23 - Pressão arterial média durante o exercício físico de moderada intensidade.....	61
Figura 24 - Frequência cardíaca durante o exercício físico de moderada intensidade.....	62
Figura 25 - Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico de moderada intensidade.....	63
Figura 26 - Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico de moderada intensidade.....	63
Figura 27 - Pressão arterial sistólica durante a oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade.....	64
Figura 28 - Pressão arterial diastólica durante a oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade.....	65
Figura 29 - Pressão arterial média durante a oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade.....	66
Figura 30 - Possíveis mecanismos responsáveis pela diminuição da condutância vascular durante o exercício físico.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação da doença renal crônica.....	20
Tabela 2 - Características físicas, metabólicas e hemodinâmicas entre os Grupos HF+ DRC e HF-DRC	46
Tabela 3 - Características bioquímicas dos pais dos indivíduos dos grupos HF+DRC e HF-DRC.....	76

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Doença renal crônica.....	18
1.2 Histórico familiar de doença renal crônica.....	23
1.3 Reflexo cardiovascular ao exercício físico.....	26
2 OBJETIVOS.....	31
3 HIPÓTESES.....	32
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1 Amostra.....	33
4.2 Medidas e procedimentos.....	34
4.2.1 Entrevista.....	34
4.2.2 Avaliação do nível de atividade física.....	34
4.2.3 Avaliação antropométrica.....	35
4.2.4 Avaliação bioquímica e filtração glomerular estimada.....	36
4.2.5 Pressão arterial e frequência cardíaca.....	36
4.2.6 Fluxo sanguíneo do antebraço.....	37
4.2.7 Protocolo de exercício físico passivo.....	38
4.2.8 Protocolo de exercício físico isométrico de preensão de mão.....	39
4.2.8.1 Exercício físico isométrico de leve intensidade.....	40
4.2.8.2 Exercício físico de isométrico moderada intensidade.....	40
4.2.9 Oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade.....	41
4.3 Protocolo experimental.....	41
4.4 Análise estatística.....	44
5 RESULTADOS.....	45
5.1 Características basais.....	45
5.2 Exercício físico passivo.....	48
5.3 Exercício físico isométrico de leve intensidade.....	53
5.4 Exercício físico isométrico de moderada intensidade.....	58
5.5 Oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade.....	64
6 DISCUSSÃO.....	67
6.1 Hemodinâmica no repouso.....	67
6.2 Hemodinâmica durante o exercício físico.....	70
6.3 Implicações clínicas.....	75

6.4 Limitação do estudo.....	76
7 CONCLUSÃO.....	77
8 REFERÊNCIAS.....	78

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica é caracterizada por lesão com perda progressiva e irreversível das funções renais. É definida por presença de lesão renal, caracterizada por anormalidades estruturais e/ou funcionais, por período maior que três meses, com ou sem queda na filtração glomerular ou ainda se a filtração glomerular for inferior a 60 mL/min/1,73m² independente de lesão (K/DOQI, 2002). Clinicamente, a presença de proteinúria, albuminúria e/ou excesso de creatinina no sangue e/ou na urina são indicativos de disfunção renal (K/DOQI, 2002). As principais causas da doença renal crônica são hipertensão arterial sistêmica, diabetes, glomerulonefrites, nefrite intersticial, doença policística do adulto, vasculites, neoplasias e causas desconhecidas (K/DOQI, 2002). Além disso, são considerados grupos de alto risco para desenvolvimento da DRC, os idosos, pacientes em uso de medicação nefrotóxica e familiares de pacientes com DRC. Com relação a esse último grupo, tem sido demonstrado que indivíduos, mesmo saudáveis, com histórico familiar positivo para DRC estão mais propensos a desenvolver hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e proteinúria (BASTOS, BREGMAN e KIRSTAJN, 2010).

A classificação do indivíduo com doença renal crônica é dividida em 6 estágios. Cada estágio considera o valor da taxa de filtração glomerular e a

presença ou ausência de proteinúria (Tabela 1). Nos estágios 1 e 2, embora haja leve diminuição da função renal e presença de proteinúria, o balanço hidroeletrólítico e a uréia plasmática ainda são mantidos relativamente adequados por meio de aumento do processo funcional adaptativo dos néfrons remanescentes (K/DOQI, 2002). Nos estágios 3A e 3B, a redução da função renal é maior e os rins não conseguem manter adequadamente as suas principais funções, ocorrendo anemia e aumento da uréia plasmática (CROWE, HALPIN STEVENS, 2008). No estágio 4, o comprometimento da função renal torna as alterações mais persistentes, ocorrendo além da anemia, uremia, acidose metabólica e distúrbios hidroeletrólíticos (K/DOQI, 2002). Vários fatores interagem para produzir esclerose glomerular progressiva e fibrose intersticial como hipertensão intraglomerular, deposição de lipídios, fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias, angiotensina II e endotelina (HAND, HAYNES, WEBB 1999; BOLTON, DOWNS, VICTORY *et al.*, 2001; STAM, VAN GULDENER, BECKER *et al.*, 2003; YILMAZ, STENVINKEL, SONMEZ *et al.*, 2011). As alterações histológicas são acompanhadas de aumento progressivo de proteinúria e uremia.

Na maioria dos casos, os indivíduos que apresentam critérios para classificação nos estágios 1 ao 4 recebem tratamento conservador, que consiste em mudanças nos hábitos de vida, uso de medicamentos para controle dos fatores de risco para progressão da doença renal crônica e controle das complicações da doença (K/DOQI, 2002). Na presença de falência funcional renal, observada no estágio 5, há predomínio de sinais e sintomas de uremia, caracterizando a síndrome urêmica. Nesse estágio, o paciente é

encaminhado para a terapia renal substitutiva na forma de diálise ou de transplante renal (K/DOQI, 2002).

Tabela 1 - Classificação da doença renal crônica

Estágios da DRC	TFG	Proteinúria
1	>90	Presente
2	60-89	Presente
3A	45-59	Presente ou ausente
3B	30-44	Presente ou ausente
4	15-29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

TFG = Taxa de filtração glomerular, em mL/min/1,73m². Adaptado de: Crowe *et al.*, (2008).

Estima-se que a DRC afeta 15% da população dos Estados Unidos da América (COLLINS, FOLEY, GILBERTSON *et al.*, 2012). No Brasil, apesar das informações sobre a prevalência da doença renal crônica ainda serem pouco consistentes em âmbito nacional, dados recentemente publicados no Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia estimam que aproximadamente 90 mil pessoas estejam em tratamento dialítico (SESSO, LOPES, TOMÉ *et al.*, 2011).

Apesar da evolução ocorrida nas últimas décadas no tratamento da DRC, a taxa de mortalidade desses pacientes ainda é extremamente elevada. Por exemplo, nos Estados Unidos da América, de cada 1000 pacientes em falência funcional renal, com idade acima de 65 anos, aproximadamente 150 morrem em 1 ano de acompanhamento (USRDS, 2011). Sendo as doenças cardiovasculares responsáveis por 40 a 50% dessas mortes (SCHIFFRIN, LIPMAN, MANN, 2007). O mais alarmante é que, em cinco anos de seguimento a probabilidade de morte cardiovascular nesses pacientes aumenta para 80% (HAYANO, TAKAHASHI, TORIYAMA *et al.*, 1999). E mais, dependendo da faixa

etária essa taxa de prevalência pode chegar até dez vezes à taxa de prevalência observada na população em geral (SARNAK, LEVEY, SCHOOLWERTH *et al.*, 2003; SCHIFFRIN, LIPMAN, MANN, 2007; WRIGHT, HUTCHISON, 2009).

Há claras evidências de que essa alta mortalidade de origem cardiovascular esteja relacionada com a disfunção autonômica. Na doença renal crônica, mudanças ocorridas no parênquima renal, à ativação inapropriada do sistema renina angiotensina, o acúmulo de toxinas urêmicas e metabólitos isquêmicos levam, por meio de sinalização aferente, a hiperatividade do sistema nervoso simpático (KLEIN, LIGTENBERG, NEUMMANN *et al.*, 2003). Penne e colaboradores (2009) evidenciaram em indivíduos com DRC que a hiperatividade simpática, característica desta patologia (GRASSI, ARENARE, PIERUZZI *et al.*, 2009), foi associada à ocorrência de eventos cardíacos (KLEIN, LIGTENBERG, NEUMMANN *et al.*, 2003). Nesse estudo, a elevada atividade nervosa simpática, medida de forma direta pela técnica de microneurografia, foi diretamente associada ao desenvolvimento do infarto agudo do miocárdio (PENNE, NEUMMAN, KLEIN *et al.*, 2009). Utilizando o método indireto para avaliação da modulação autonômica, Fukuta e colaboradores (2003) demonstraram que em pacientes submetidos à diálise a variabilidade da frequência cardíaca estava inversamente relacionada com a probabilidade de sobrevivência em quatro anos de acompanhamento. E mais, esses autores demonstraram que a banda espectral de alta frequência, variável que indica a modulação vagal, estava significativamente menor nos pacientes que tiveram morte de origem

cardiovascular quando comparados aos pacientes que sobreviveram ao longo desse período (FUKUTA, HAYANO, ISHIHARA *et al.*, 2003).

Assim como a disfunção autonômica, outro importante mecanismo associado às complicações cardiovasculares na doença renal crônica é a piora da função vascular (SCHIFFRIN, LIPMAN, MANN, 2007). Em estudo de coorte, avaliando aproximadamente 600 pessoas com idade entre 50 e 75 anos, a disfunção endotelial foi diretamente associada à função renal. Diretamente em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador, recentemente demonstramos que a piora da vasodilatação periférica foi diretamente associada a menor taxa de filtração glomerular estimada (FREITAS, 2012). Como consequência clínica nesses pacientes, parte da elevação da pressão arterial é explicada pelo prejuízo na vasodilatação fluxo-dependente (SCHMIDT e BAYLIS, 2000). Todas essas evidências demonstram que a disfunção autonômica e hemodinâmica estão envolvidas na patogênese da doença renal crônica.

1.2 Histórico Familiar de Doença Renal Crônica

Muitos fatores estão envolvidos nas causas da doença renal crônica, dentre eles o histórico familiar positivo possui grande importância (CROOK, WASHINGTON, FLACK, 2002). Apesar de não ter sido identificado o genótipo específico, parece que há uma predisposição genética associada ao desenvolvimento da doença renal crônica ou seja, filhos de pai e/ou mãe com DOENÇA RENAL CRÔNICA possuem maior chance de desenvolvimento dessa doença (FREEDMAN, SOUCIE, McCLELLAN, 1997; McCLELLAN, SPECKMAN, McClure *et al.*, 2007; SONG, McCLELLAN, McCLELLAN *et al.*, 2009). Para algumas etiologias da doença renal crônica, como a doença renal policística do adulto, essa relação entre o histórico familiar e o surgimento da doença está bem claro (BARUA, CIL, PATERSON *et al.*, 2009). Porém, estudos tem relatado a influencia do histórico familiar da doença renal crônica, no desenvolvimento e progressão dessa patologia, independente de sua etiologia (DIMITROV, SIMEONOV, TSOLOVA *et al.*, 2006; THOMPSON, SIMMONS, COLLINS *et al.*, 2001).

Nesse sentido, foi demonstrado que indivíduos saudáveis, porém filhos de pacientes com doença renal crônica apresentam, mesmo dentro de limites de normalidade, valores significativamente maiores de razão albumina/creatinina, pressão arterial sistólica e glicose sanguínea, quando comparados aos indivíduos saudáveis filhos de indivíduos também saudáveis (THOMPSON, SIMMONS, COLLINS *et al.*, 2001). Além disso, constatou-se que filhos de pacientes com doença renal endêmica, patologia que ocorre na região dos Balkans e que leva a falência funcional renal, independentemente

do fator de risco associado, apresentaram elevação dos níveis pressóricos e redução do córtex renal após um ano de acompanhamento, fato que não foi observado nos filhos de pais saudáveis (DIMITROV, SIMEONOV, TSOLOVA *et al.*, 2006). Em outro estudo, foi observado que filhos de pacientes com doença renal endêmica apresentavam níveis elevados de proteína C-reativa quando comparados aos filhos de pais sem essa patologia, sugerindo o início do processo inflamatório mesmo antes do surgimento da doença. Nesse mesmo trabalho, após três anos de acompanhamento, os filhos de pacientes com doença renal endêmica estavam mais predispostos a pielonefrites do que os indivíduos sem histórico de doença renal endêmica (KARMAUS, DIMITROV, SIMEONOV *et al.*, 2009).

Quando foram avaliados familiares de pacientes com falência funcional renal, foi observado que 14% dos indivíduos avaliados apresentavam clearance de creatinina menor do que 60 ml/min (JURKOVITZ, FRANCH, SHOHAM *et al.*, 2002). Em trabalho semelhante, foi observado que indivíduos com histórico familiar positivo para falência funcional renal, apresentavam elevada glicemia e pressão arterial (McCLELLAN, SPECKMAN, McCLURE *et al.*, 2007). Já na presença da doença renal crônica, pacientes que possuem histórico familiar positivo para a doença renal crônica possuem maior probabilidade de atingir a falência funcional renal do que pacientes com histórico familiar negativo (LEI, PERNEGER, KLAG *et al.*, 1998; FREEDMAN, SOUCIE, McCLELLAN, 1997). E mais, quanto maior o número de parentes com doença renal crônica, as chances de ter pior prognóstico aumentam (LEI, PERNEGER, KLAG *et al.*, 1998).

Dessa forma, fica claro que, a hereditariedade possui grande influência no desenvolvimento e na piora do prognóstico dessa patologia. Porém, até o momento, não é conhecido se o indivíduo saudável filho de paciente com doença renal crônica apresenta disfunção autonômica e/ou vascular. E, Isso é extremamente importante para que possamos intervir e reduzir o risco de desenvolvimento dessa patologia.

1.3 Reflexo cardiovascular ao exercício físico

Durante o exercício físico, ocorre aumento dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca. Esses ajustes hemodinâmicos promovem o aumento do débito cardíaco e da pressão de perfusão, possibilitando maior aporte sanguíneo para a musculatura exercitada (LIND e MCNICOL, 1967; MARTIN, SHAVER, LEON *et al.*, 1974; IELLAMO, PIZZINELLI, MASSARO *et al.*, 1999; MURPHY, MIZUNO, MITCHELL *et al.*, 2011). Esse fenômeno fisiológico acontece em resposta final ao aumento da atividade nervosa simpática e à redução da atividade nervosa parassimpática (MARTIN, SHAVER, LEON *et al.*, 1974; IELLAMO, PIZZINELLI, MASSARO *et al.*, 1999). O referido ajuste autonômico é mediado pelo conjunto de eferências centrais e aferências periféricas (HELLSTEN, MACLEAN, RADEGRAN *et al.*, 1998; GLADWELL e COOTE, 2002; KIM, HAYES, KAUFMAN *et al.*, 2007; TSUCHIMOCHI, HAYES, McCORD *et al.*, 2009; AMANN, BLAIN, PROCTOR *et al.*, 2010; MURPHY, MIZUNO, MITCHELL *et al.*, 2011). Centralmente, como resposta antecipatória, o comando central, localizado na região alta do córtex, envia para região bulbar sinais para aumento do tônus simpático e redução do tônus parassimpático preparando o organismo para possível ação (TSUCHIMOCHI, HAYES, McCORD *et al.*, 2009). Com o iniciar do exercício físico, o comando central permanece estimulando a região bulbar, mantendo o tônus simpático aumentado e o tônus parassimpático diminuído. Paralelamente a isso, pela contração muscular ocorre o acionamento de terminações nervosas livres, localizadas na musculatura esquelética, sensíveis à deformação mecânica. Essas terminações, quando estimuladas, carregam sinais elétricos via fibras

aferentes do grupo III até a região bulbar, informando ao sistema nervoso central que está ocorrendo contração muscular. Em resposta, a região bulbar aumenta ainda mais a atividade nervosa simpática e diminui ainda mais a atividade nervosa parassimpática, esse arco é denominado de mecanorreflexo (GLADWELL e COOTE, 2002; KIM, HAYES, KAUFMAN *et al.*, 2007; AMANN, BLAIN, PROCTOR *et al.*, 2010; MURPHY, MIZUNO, MITCHELL *et al.*, 2011).

Com o processo progressivo do exercício físico e dependendo da intensidade na qual ele é realizado, ocorre acúmulos de metabólitos na região exercitada, esses metabólitos estimulam de alguma forma, ainda não totalmente conhecida, fibras aferentes do grupo IV que informam a região bulbar sobre a atividade metabólica muscular. Em resposta, mais uma vez, a região bulbar promove o aumento da atividade simpática e a retirada da atividade parassimpática, esse arco é denominado de metaborreflexo (IELLAMO, PIZZINELLI, MASSARO *et al.*, 1999; AMANN, BLAIN, PROCTOR *et al.*, 2010; MURPHY, MIZUNO, MITCHELL *et al.*, 2011). Todos esses mecanismos objetivam a redistribuição do débito cardíaco, principalmente para atender a musculatura ativa. Isso é possível porque a atividade simpática aumentada para os vasos viscerais promove vasoconstrição (KOBAYASHI, YOSHIDA, HAYASHI *et al.*, 2006; STEWART, MONTGOMERY, GLOVER *et al.*, 2007), porém, nos vasos que irrigam a musculatura, a vasoconstrição provocada pela atividade nervosa simpática é superada pela vasodilatação provocada pelos metabólitos locais, permitindo então maior aporte sanguíneo para a musculatura esquelética (LIND e MCNICOL, 1967; HELLSTEN, MACLEAN, RADEGRAN *et al.*, 1998; ROSENMEIER, HANSEN, GONZALEZ-

ALONSO *et al.*, 2004; STEWART, MONTGOMERY, GLOVER *et al.*, 2007; MURPHY, MIZUNO, MITCHELL *et al.*, 2011) (Figura 1).

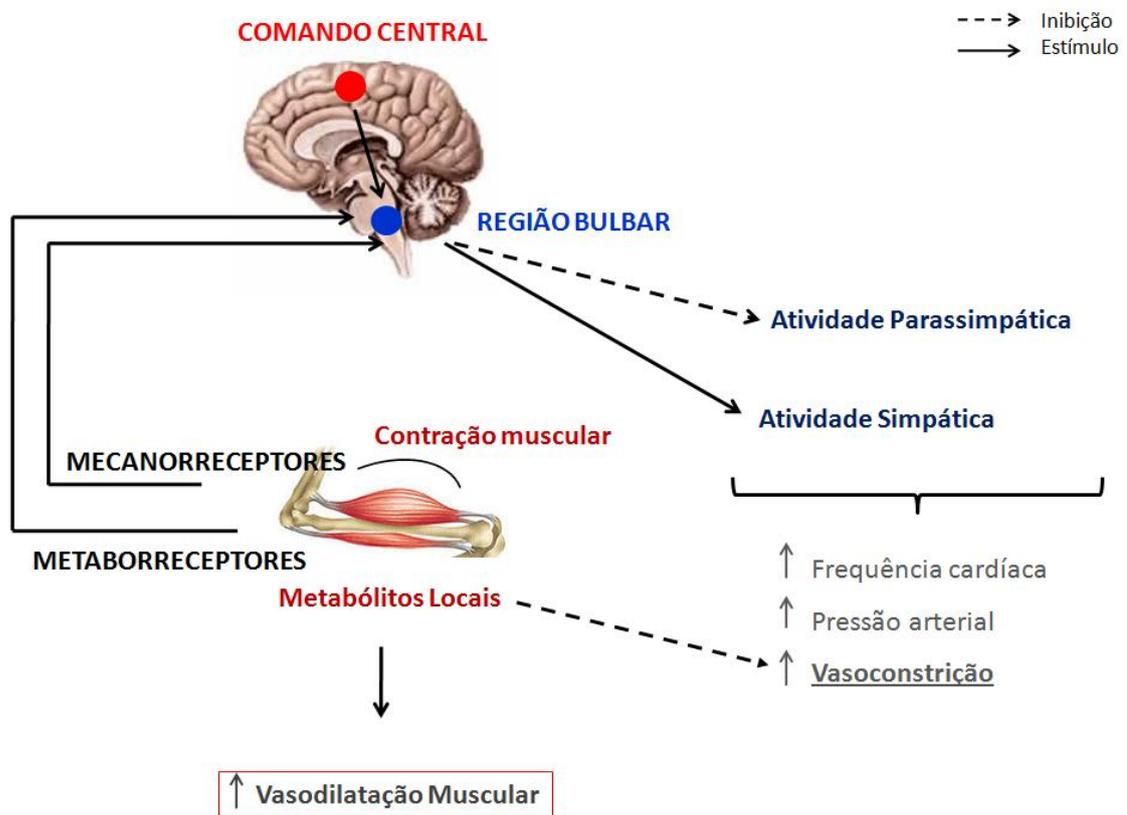


Figura 1. Mecanismos envolvidos nos ajustes cardiovasculares induzidos pelo exercício físico. Durante o exercício físico, o comando central estimula a região bulbar juntamente com os mecanorreceptores e metaborreceptores. Essa região promove modulações do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular, resultando em aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e vasoconstrição. A produção aumentada de metabólitos locais gerados pelo exercício físico resulta em vasodilatação muscular.

Fonte: Freitas (2012).

Na doença renal crônica, além das alterações observadas no repouso, durante o exercício físico também é verificado comprometimento do sistema cardiovascular. De fato, pacientes com doença renal crônica, independentemente do estágio ou do tratamento vigente possuem intolerância aos esforços físicos (JOHANSEN, 2007; PADILLA, KRASNOFF, Da SILVA *et al.*, 2008; PAINTER, 2009; PAINTER, KRASNOFF, KUSKOWISK *et al.*, 2011;

JOHANSEN e PAINTER, 2012). Assim, é plausível pensarmos que essas respostas hemodinâmicas e, conseqüentemente os mecanismos fisiológicos, não estejam funcionando de forma tão integrada. Comportamentos hemodinâmicos inesperados durante manobras fisiológicas também estão envolvidos na morte súbita de origem cardiovascular (LIMA, 1999; WILLICH, LEWIS, LOWEL, 1993; GABBAY, KRANTZ, KOP, 1996). A hiperreatividade pressórica, em resposta ao exercício físico intenso, promove importantes lesões vasculares, como a ruptura da placa aterosclerótica e, conseqüentemente, o evento isquêmico agudo do miocárdio (WILLICH, LEWIS, LOWEL, 1993; GABBAY, KRANTZ, KOP, 1996).

Nos pacientes com falência funcional renal, a resposta da pressão arterial sistólica, durante o exercício físico isométrico de preensão de mão, está significativamente maior quando comparada a resposta dos indivíduos saudáveis (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUF, 2008). Nesse estudo, os níveis elevados da atividade nervosa simpática justificaram, pelo menos em parte, os valores exacerbados da pressão arterial durante o exercício físico (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUF, 2008). Freitas e colaboradores (2012), observaram em pacientes na pré-dialise, que as respostas vasodilatadoras estavam prejudicadas tanto para o exercício físico de intensidade leve como para o exercício físico de moderada intensidade. E, que os níveis pressóricos foram maiores durante todo o exercício físico nesse pacientes. Esses resultados mostram que mesmo em estágios iniciais da doença renal crônica, já é possível observar prejuízo nas respostas cardiovasculares ao exercício físico o que sugere, pelo menos em parte, pior prognóstico para esses pacientes. Considerando que as alterações hemodinâmicas e funcionais, observadas

precocemente nos filhos dos pacientes com doença renal crônica (THOMPSON, SIMMONS, COLLINS, 2001; DIMITROV, SIMEONOV, TSOLOVA, 2006), representam o efeito do histórico familiar positivo nesses indivíduos, fica claro a relevância de avaliar o controle hemodinâmico, frente ao exercício físico de diferentes intensidades, em indivíduos saudáveis filhos de pacientes com doença renal crônica.

2 OBJETIVOS

2.1 Avaliar a modulação autonômica cardíaca em indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para a doença renal crônica.

2.2 Avaliar a vasodilatação periférica em indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para a doença renal crônica.

2.2 Avaliar o comportamento da vasodilatação periférica durante o exercício físico em indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para a doença renal crônica.

3 HIPÓTESES

Testar as hipóteses de que:

3.1 A modulação autonômica cardíaca no repouso estará prejudicada indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para a doença renal crônica quando comparados aos indivíduos saudáveis sem histórico familiar para a doença renal crônica. Essa hipótese está demonstrada no manuscrito submetido para publicação (ANEXO 1).

3.2 A vasodilatação periférica no repouso estará diminuída indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para a doença renal crônica quando comparados aos indivíduos saudáveis sem histórico familiar para a doença renal crônica.

3.2 O comportamento da vasodilatação periférica estará prejudicado durante o exercício físico em indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para a doença renal crônica quando comparados aos indivíduos saudáveis sem histórico familiar para a doença renal crônica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

Pelo cálculo amostral de variável com distribuição normal, adotando erro alfa de 95% e erro beta de 80%, deveriam ser recrutados no mínimo nove indivíduos em cada grupo. Assim, foram consecutivamente recrutados para o estudo nove indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, idade entre 20 e 40 anos, filhos de pais com doença renal crônica (Grupo HF+DRC). E, dezessete indivíduos saudáveis, pareados por idade, gênero, IMC, pressão arterial, e creatinina sérica sem histórico familiar positivo para a doença renal crônica (HF-DRC).

Todos os voluntários, Grupo HF+DRC e Grupo HF-DRC, deveriam ter clinicamente pressão arterial sistólica e diastólica inferior a 140 e 90 mmHg, respectivamente, índice de massa corporal entre 20 e 29,9 kg/m², creatinina sérica abaixo de 1,4 mg/dL e taxa de filtração glomerular estimada superior a 60 ml/min/1,73m². Além disso, foram excluídos os voluntários que praticassem atividade física regularmente nos últimos seis meses e/ou estivessem em vigência de qualquer tipo de medicamento.

Para caracterização dos grupos, seguimos os seguintes critérios:

Grupo HF+DRC

O voluntário deveria ser filho de pai e/ou mãe diagnosticado(s) com doença renal crônica de qualquer etiologia com exceção da nefrosclerose hipertensiva, nefropatia diabética ou doença renal policística do adulto. Para verificação dessa patologia foi analisado o prontuário desses pacientes junto ao

Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN).

Grupo HF-DRC

O voluntário deveria ser filho de pai e mãe sem diagnóstico de DRC.

Todos os voluntários receberam esclarecimentos sobre a pesquisa e somente após lerem, concordarem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2 e 3) foram incluídos como voluntários. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF, parecer nº. 0119/2010), (Anexo 4) e desenvolvida no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF).

4.2 Medidas e procedimentos

4.2.1 Entrevista

Foram realizadas perguntas para conhecimento dos hábitos de vida e do estado de saúde dos voluntários (Anexo 5). Os voluntários foram questionados em relação ao consumo de álcool e tabagismo, histórico familiar e pessoal de patologias e uso de medicamentos.

4.2.2 Avaliação do nível de atividade física

O nível de atividade física dos voluntários será avaliado por meio do questionário de Baecke (Anexo 6). Este é dividido em três partes: atividade física ocupacional (AFO), exercício físico nas horas de lazer (EFL) e atividades

físicas de lazer e locomoção (ALL), sendo essas mensuradas através de escores específicos. O nível de atividade física nos últimos seis meses será investigado quanto ao tipo, intensidade, duração e frequência (FLORINDO e LATORRE, 2003).

4.2.3 Avaliação antropométrica

A massa corporal e a estatura foram avaliadas com os voluntários usando roupas leves e sem calçados, por meio da balança da marca Líder[®], com precisão de 0,1 kg e estadiômetro de mesma marca, acoplado à balança, com precisão de 0,1 cm (Figura 2). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela divisão do peso corporal em quilogramas pela altura em metros ao quadrado.



Figura 2. Avaliação antropométrica: Balança e estadiômetro.

Fonte: A autora (2012).

4.2.4 Avaliação bioquímica e taxa de filtração glomerular estimada

Após jejum de 12 horas os voluntários foram submetidos à coleta de sangue para obtenção dos dados de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicose e creatinina. A taxa de filtração glomerular foi estimada considerando os níveis séricos de creatinina (CKD-EPI) (LEVEY, STEVENS, SCHIMID *et al.*, 2009). Adicionalmente foi realizado um exame de urina simples (EAS), para verificação de ausência de proteína e hemoglobina na urina.

4.2.5 Pressão arterial e frequência cardíaca

Para aferição da pressão arterial e da frequência cardíaca, o voluntário foi posicionado em repouso em decúbito dorsal. A pressão arterial não invasiva foi aferida automaticamente, no membro inferior direito, pelo método oscilométrico por meio do monitor multiparamétrico DIXTAL[®], modelo 2023 (TROMBETTA, BATALHA, RONDON *et al.*, 2005; RONDON, LATERZA, MATOS *et al.*, 2006) (Figura 3). A frequência cardíaca foi registrada continuamente por meio de cinco eletrodos cutâneos, posicionados de acordo com a derivação padrão fornecida pelo cabo de cinco vias do mesmo monitor multiparamétrico (TROMBETTA, BATALHA, RONDON *et al.*, 2005; RONDON, LATERZA, MATOS *et al.*, 2006).



Figura 3. Registro da pressão arterial e frequência cardíaca. Monitor DIXTAL[®] 2023. Fonte: A autora (2012).

4.2.6 Fluxo sanguíneo do antebraço

O fluxo sanguíneo do antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (Figura 4). O voluntário foi posicionado em

decúbito dorsal com o braço não dominante elevado acima do nível do coração, garantindo adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido por mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial. Um manguito foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi inflado em nível de pressão supra sistólica (200 mmHg) antes de iniciarem as medidas e mantido insuflado durante todo o procedimento. Em períodos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi inflado em nível de pressão supra venosa (60 mmHg) pelo período de 7 a 8 segundos e, em seguida, foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo tempo. Esse procedimento totalizou 4 ciclos por minuto. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, o aumento no fluxo sanguíneo do antebraço, avaliado em ml/min/100ml. O sinal da onda de fluxo sanguíneo do antebraço foi adquirido em tempo real em um computador pelo programa NIVP3. A condutância vascular do antebraço foi calculada como fluxo sanguíneo do antebraço dividido pela pressão arterial média multiplicado por 100 e reportada em unidades (TROMBETTA, BATALHA, RONDON *et al.*, 2005; RONDON, LATERZA, MATOS *et al.*, 2006).

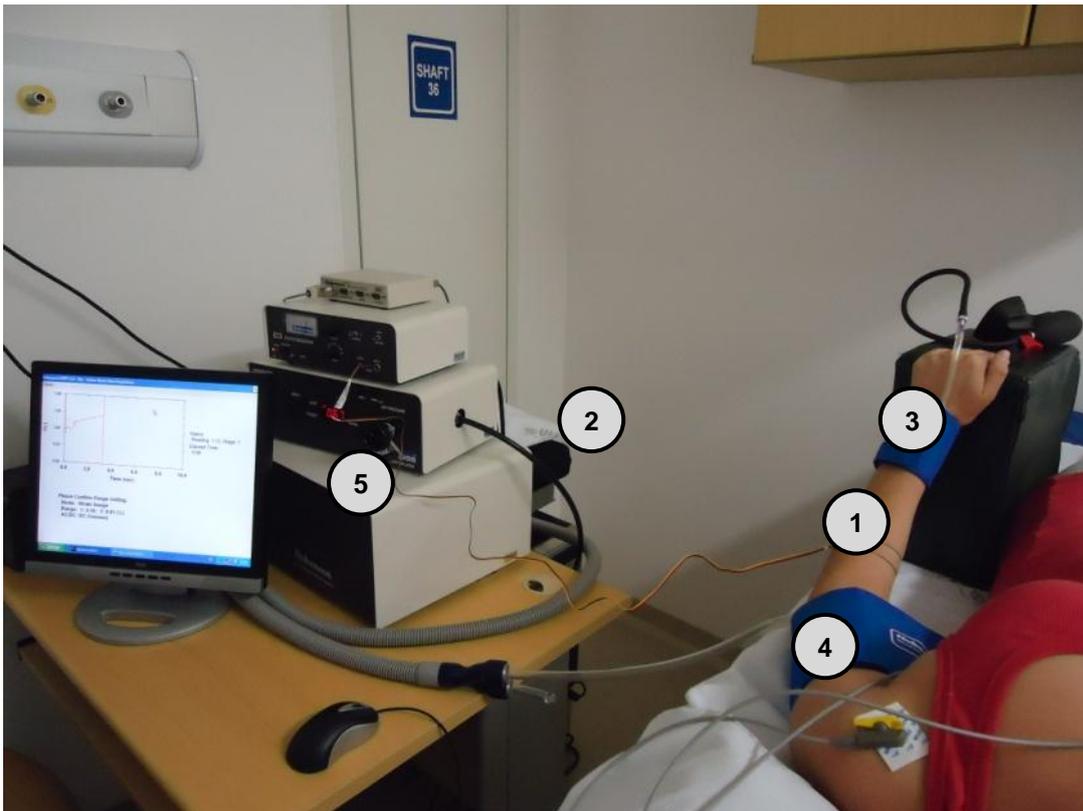


Figura 4. Método de pletismografia de oclusão venosa. Tubo silástico preenchido por mercúrio (1); Pletismógrafo (2); Manguito do punho (3); Manguito do braço (4); Monitor com o sinal da onda de fluxo sanguíneo do antebraço (5).

Fonte: A autora (2012).

4.2.7 Protocolo de exercício físico passivo

O objetivo desta manobra foi determinar a magnitude das respostas hemodinâmicas durante a ativação isolada dos mecanorreceptores musculares. A frequência cardíaca, pressão arterial minuto a minuto e o fluxo sanguíneo do antebraço foram registrados simultaneamente durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de exercício físico passivo. O exercício físico passivo foi realizado no braço dominante do voluntário, sendo o punho flexionado e estendido passivamente em frequência de 1 flexão a cada 2 segundos (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUFF *et al.*, 2008).

4.2.8. Protocolo de exercício isométrico de prensão de mão

Foi realizado com dinamômetro de prensão de mão, modelo JAMAR[®] (Figura 5). Primeiramente, foram realizadas três tentativas de contração voluntária máxima do braço dominante. A força de contração voluntária máxima foi determinada pela média aritmética das três tentativas.

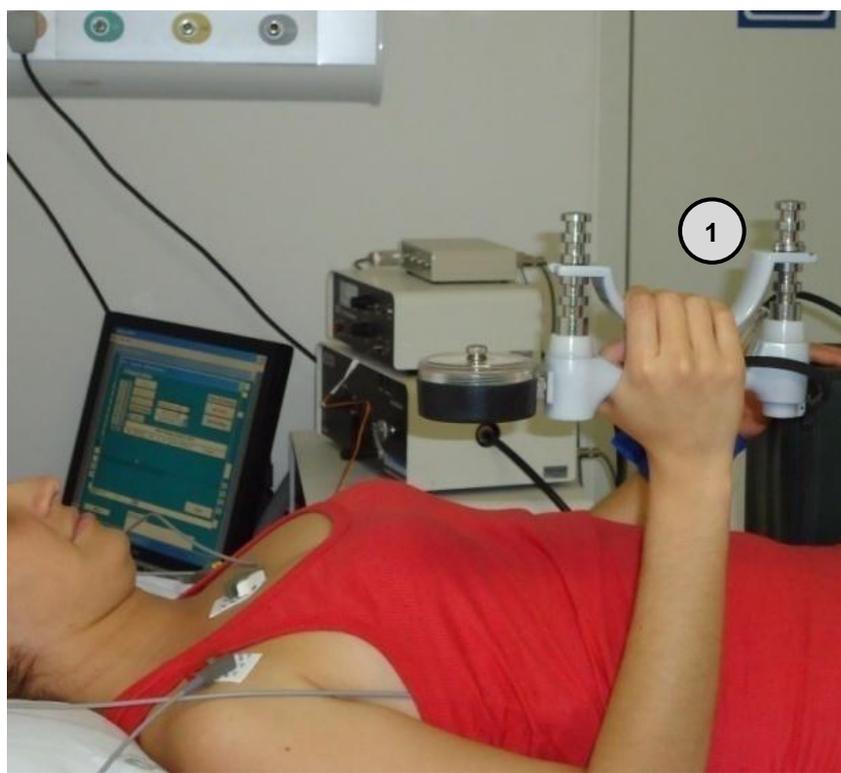


Figura 5. Exercício físico isométrico de prensão de mão. Dinamômetro (1).
Fonte: A autora (2012).

4.2.8.1 Exercício físico isométrico de leve intensidade

O objetivo desta manobra foi determinar a magnitude das respostas hemodinâmicas durante a ativação do comando central e dos mecanorreceptores musculares. A frequência cardíaca, a pressão arterial minuto a minuto e o fluxo sanguíneo do antebraço foram registrados

simultaneamente durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de exercício físico isométrico, realizado com intensidade de 10% calculada a partir da força de contração voluntária máxima (RONDON, LATERZA, MATOS *et al.*, 2006).

4.2.8.2 Exercício físico isométrico de moderada intensidade

O objetivo desta manobra foi determinar a magnitude das respostas hemodinâmicas durante a ativação do comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores musculares. A frequência cardíaca, a pressão arterial minuto a minuto e o fluxo sanguíneo do antebraço foram registrados simultaneamente durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de exercício físico isométrico, realizado com intensidade de 30% calculada a partir da força de contração voluntária máxima (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUFF *et al.*, 2008).

4.2.9 Oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade

O objetivo desta manobra foi aprisionar, no antebraço, os metabólitos gerados pelo exercício físico e determinar a magnitude das respostas hemodinâmicas durante a ativação seletiva dos metaborreceptores musculares. Para isso, dez segundos antes do término do exercício físico isométrico a 30% da força de contração voluntária máxima, foi realizada a oclusão circulatória do antebraço por um manguito posicionado no braço e inflado à pressão supra sistólica (240 mmHg) e mantido insuflado durante 2 minutos (PARK, CAMPESE, MIDDLEKAUFF *et al.*, 2008).

4.3 Protocolo experimental

Todas as avaliações descritas foram realizadas, no período da tarde, entre 13:00 e 18:00 horas, na Unidade de Avaliação Física do HU/UFJF.

Inicialmente, foi realizada entrevista para conhecimento dos hábitos de vida e do estado de saúde do voluntário seguida da avaliação antropométrica. Após 10 minutos de repouso na posição supina, foi registrada simultaneamente a pressão arterial minuto a minuto, a frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo do antebraço durante 3 minutos basais. O protocolo de exercício físico passivo foi realizado. Em seguida, a força de contração voluntária máxima foi determinada. Após 15 minutos de intervalo, o exercício físico isométrico de preensão de mão de leve e moderada intensidade foram então aplicados com intervalos de 15 minutos entre eles, sendo registrada simultaneamente a

pressão arterial minuto a minuto, a frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo do antebraço (Figura 6A e B).

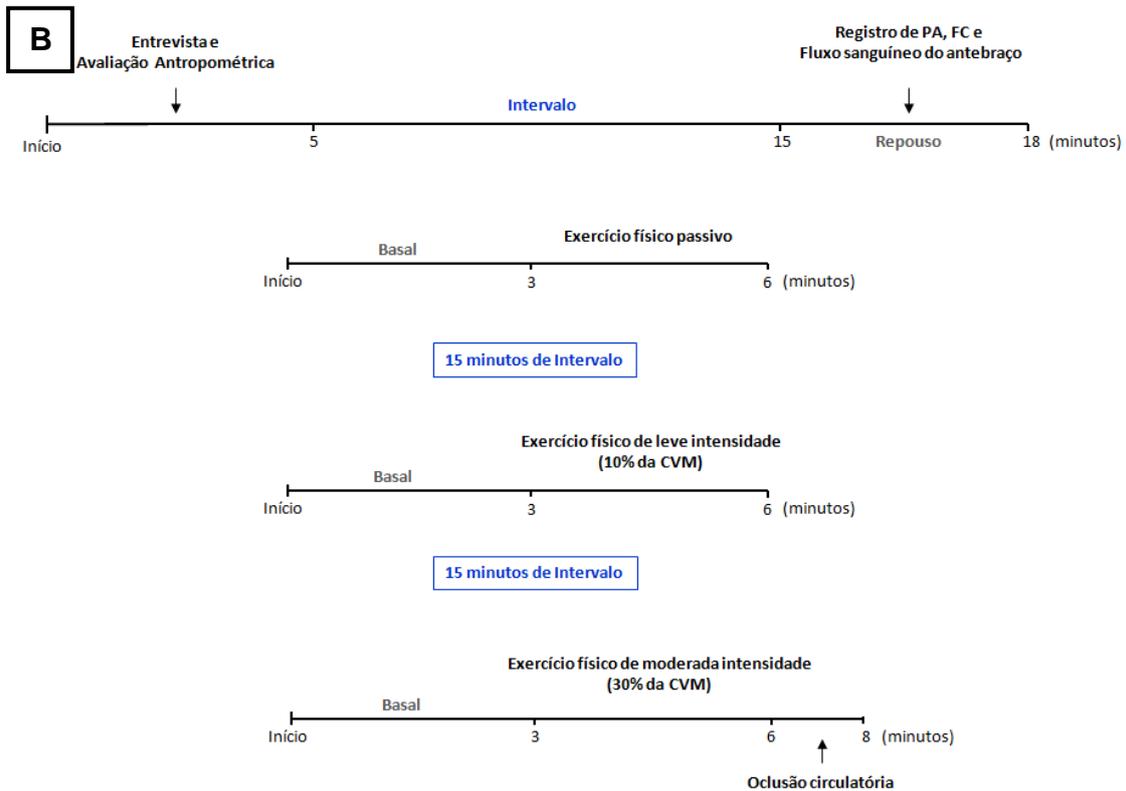
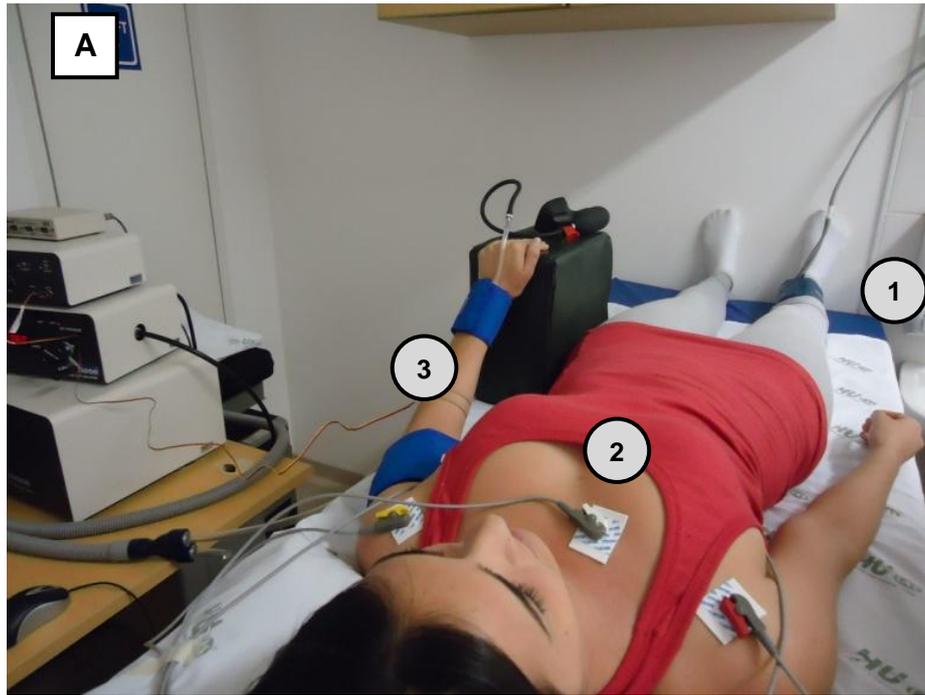


Figura 6. Protocolo experimental. (A) Ilustração do protocolo experimental: Pressão arterial (PA) não invasiva pelo método oscilométrico (1), frequência cardíaca (FC) por monitorização do eletrocardiograma (2) e fluxo sanguíneo do antebraço pelo método de plethysmografia de oclusão venosa (3). (B) Esquema temporal do protocolo experimental. CVM = contração voluntária máxima.

Fonte: A autora (2012).

4.4 Análise estatística

Os dados são apresentados como valor médio \pm erro padrão do valor médio. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para testar as possíveis diferenças entre as características basais dos grupos HF+DRC e HF-DRC foi utilizado o Teste *t* de *Student* para amostras independentes. A possível diferença entre os grupos para a variável gênero foi verificada pelo Teste qui-quadrado. A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas (ANOVA *two-way*) foi utilizada para testar as possíveis diferenças entre os grupos durante os protocolos de exercício físico. Em caso de diferença significativa, foi utilizado o *post hoc* de Tukey. Para todos os testes estatísticos foi considerada diferença significativa quando $p < 0,05$ e utilizado o programa STATISTICA versão 5.0 (Statsoft, USA).

5 RESULTADOS

Os pais com diagnóstico de doença renal crônica apresentaram como etiologia da doença, Glomerulonefrite (n=3), Nefropatia de refluxo (n=2) e indeterminada (n=4). Sendo que três estavam em terapia renal substitutiva e seis em tratamento convencional.

5.1 Características Basais

As características basais dos grupos HF+DRC e HF-DRC são apresentadas na tabela 2. Os grupos foram semelhantes em relação às características físicas, metabólicas e hemodinâmicas. Além disso, no repouso os grupos HF+DRC e HF-DRC apresentaram fluxo sanguíneo do antebraço (Figura 7) e condutância vascular do antebraço (Figura 8) semelhantes.

Tabela 2. Características físicas, metabólicas e hemodinâmicas entre os grupos HF+DRC e HF-DRC.

	HF+DRC (n = 9)	HF-DRC (n = 17)	p
Características Físicas			
Gênero (homem/mulher)	2/7	6/11	0,49
Idade (anos)	27 ± 2	26 ± 1	0,68
IMC (kg/m ²)	25 ± 1	24 ± 1	0,24
CVM (kgf)	36 ± 3	39 ± 3	0,44
Nível de atividade física	7 ± 0,33	7 ± 0,33	0,82
Perfil Metabólico			
Proteinúria	Ausente	Ausente	----
Hematúria	Ausente	Ausente	----
Creatinina (mg/dL)	0,92 ± 0,05	0,94 ± 0,06	0,75
Clearance de Creatinina (mL/min)	106 ± 8	112 ± 10	0,69
Glicose (mg/dL)	81 ± 1	81 ± 2	0,92
Colesterol Total (mg/dL)	170 ± 11	189 ± 10	0,23
HDL Colesterol (mg/dL)	56 ± 3	50 ± 3	0,15
LDL Colesterol (mg/dL)	102 ± 10	117 ± 9	0,30
Triglicérides (mg/dL)	89 ± 18	115 ± 16	0,33
Perfil Hemodinâmico			
PAS (mmHg)	116 ± 3	112 ± 2	0,24
PAD (mmHg)	70 ± 2	67 ± 2	0,19
PAM (mmHg)	86 ± 2	82 ± 1	0,15
FC (bpm)	70 ± 3	71 ± 3	0,86

Resultados apresentados como valor médio ± erro padrão do valor médio. IMC = índice de massa corporal; CVM = contração voluntária máxima; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca.

Fonte: A autora (2012).

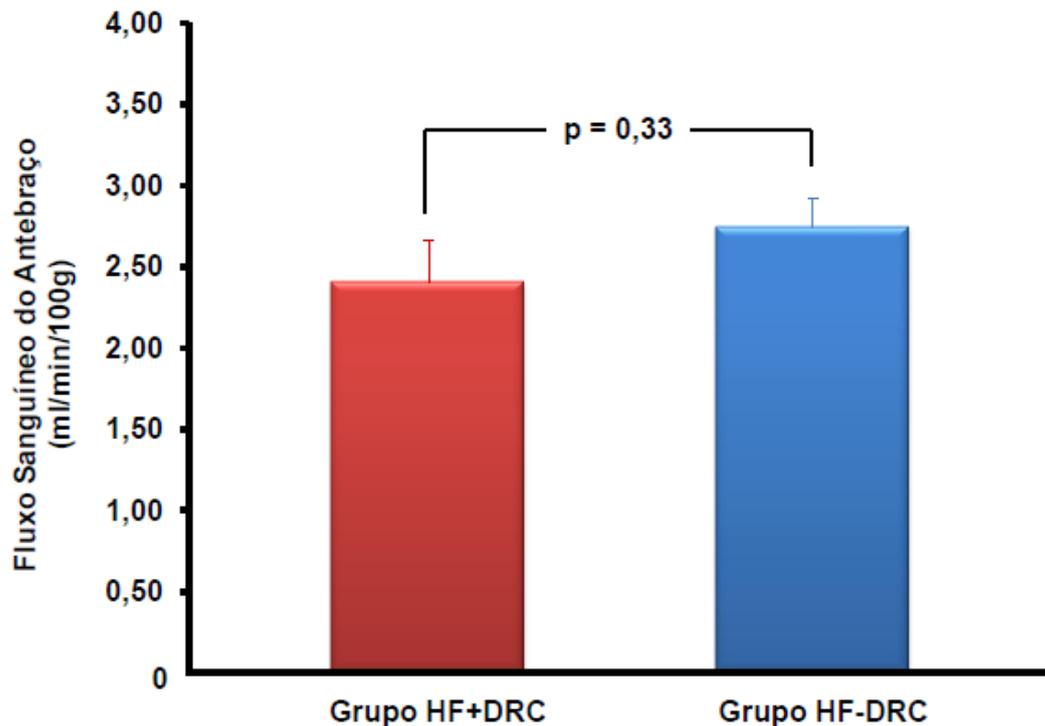


Figura 7. Fluxo sanguíneo do antebraço de repouso entre os grupos HF+DRC e HF-DRC. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

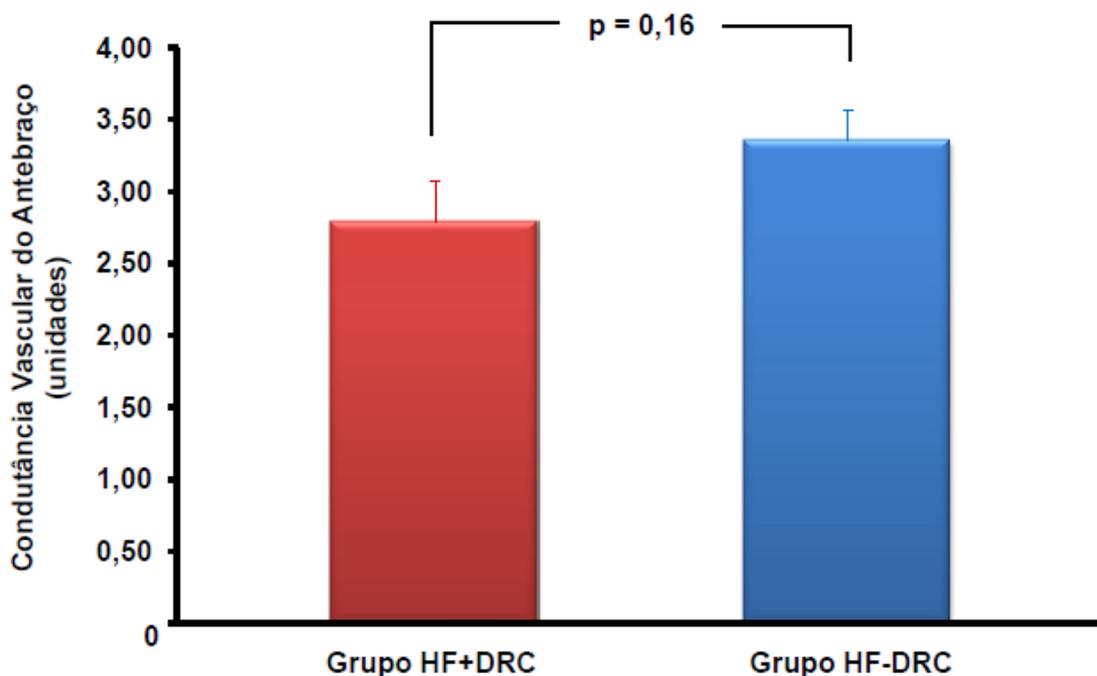


Figura 8. Condutância vascular do antebraço de repouso entre os grupos HF+DRC e HF-DRC. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

4.2 Exercício Físico Passivo

Durante todo o protocolo de exercício físico passivo, não houve diferenças significativas entre os grupos HF+DRC e HF-DRC nos níveis de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço (efeito grupo: $p=0,150$, $p=0,353$, $p=0,209$, $p=0,918$, $p=0,326$ e $p=0,161$, respectivamente).

Em relação ao basal, os valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média reduziram significativamente (efeito tempo: $p<0,001$, $p=0,002$ e $p<0,001$, respectivamente) e similarmente (efeito interação: $p=0,616$, $p=0,725$ e $p=0,814$, respectivamente) em ambos os grupos, HF+DRC e HF-DRC (Figuras 9, 10 e 11). Os níveis de frequência cardíaca aumentaram significativamente (efeito tempo: $p<0,001$) e similarmente (efeito interação: $p=0,456$) entre os grupos HF+DRC e HF-DRC, quando comparados aos níveis basais (Figura 12). O fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço não apresentaram alterações significativas (efeito tempo: $p>0,050$, $p>0,050$, respectivamente) e tiveram comportamento similar (efeito interação: $p=0,280$, $p=0,351$, respectivamente) em ambos os grupos durante todo o protocolo de exercício físico passivo (Figuras 13 e 14).

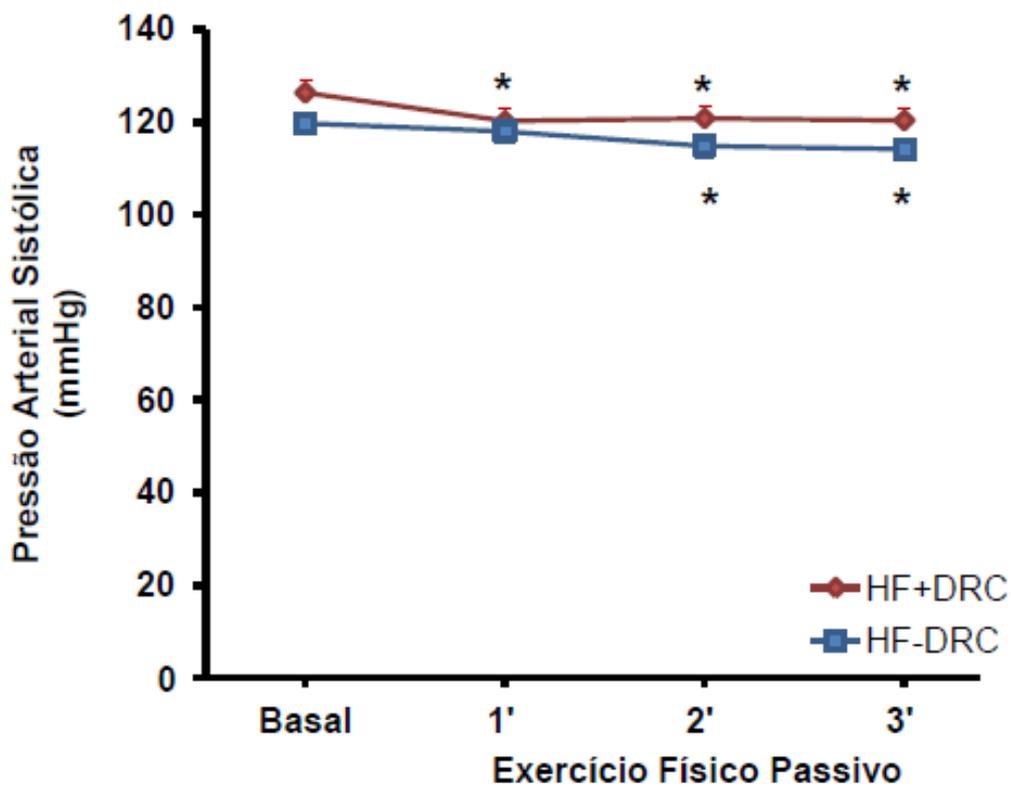


Figura 9. Pressão arterial sistólica durante o exercício físico passivo. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica.

Fonte: A autora (2012).

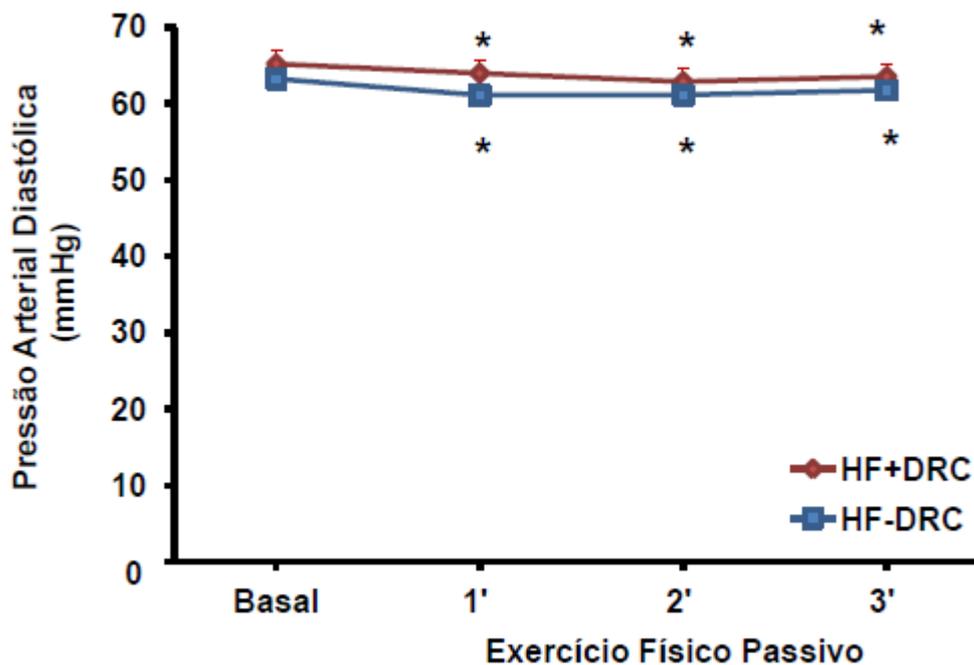


Figura 10. Pressão arterial diastólica durante o exercício físico passivo. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica.

Fonte: A autora (2012).

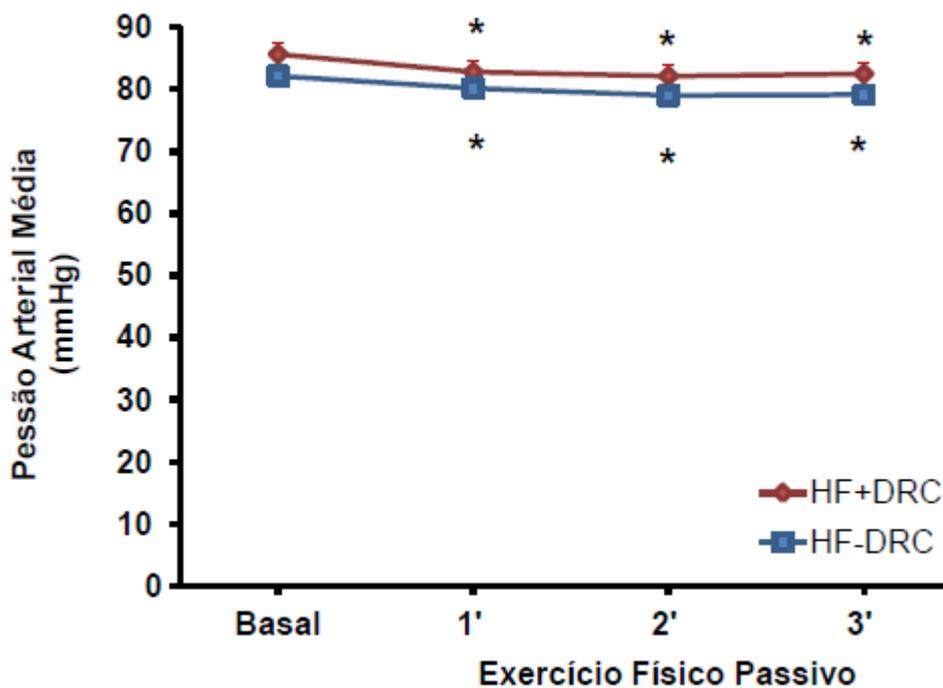


Figura 11. Pressão arterial média durante o exercício físico passivo. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

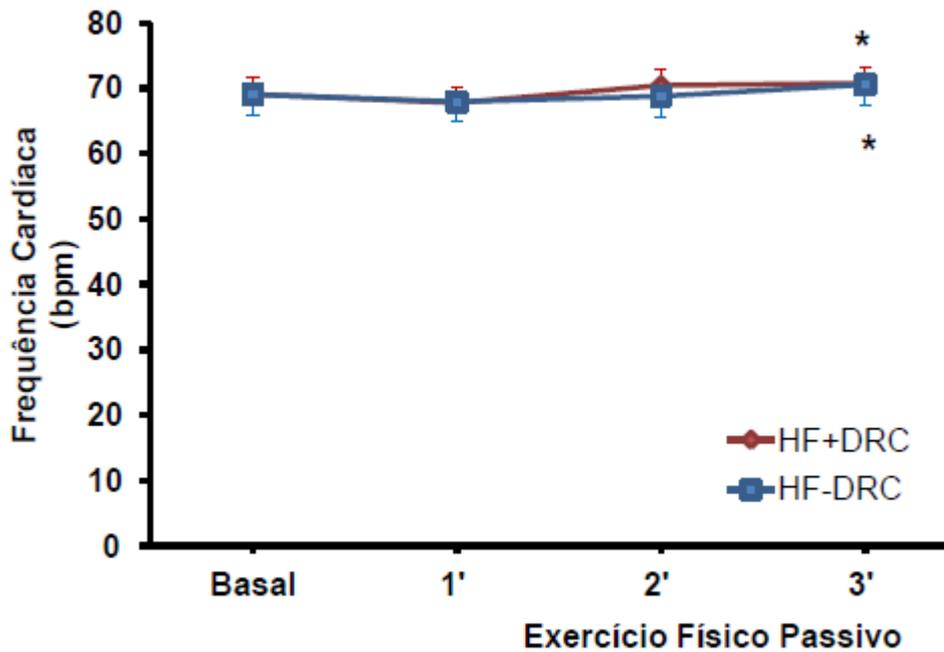


Figura 12. Frequência cardíaca durante o exercício físico passivo. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica.

Fonte: A autora (2012).

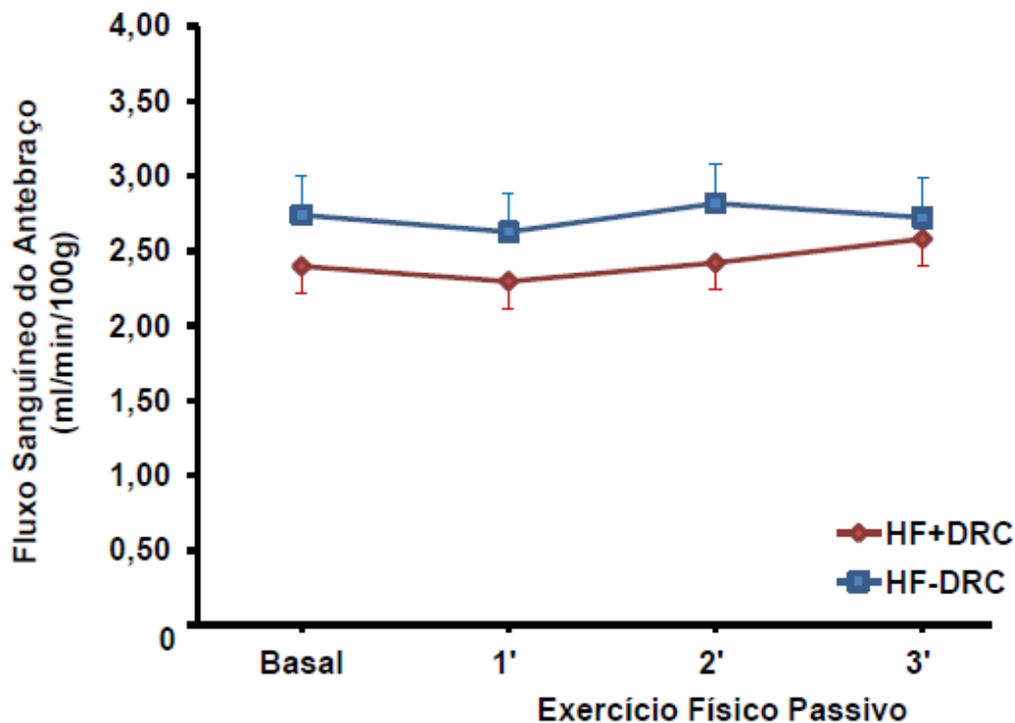


Figura 13. Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico passivo. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

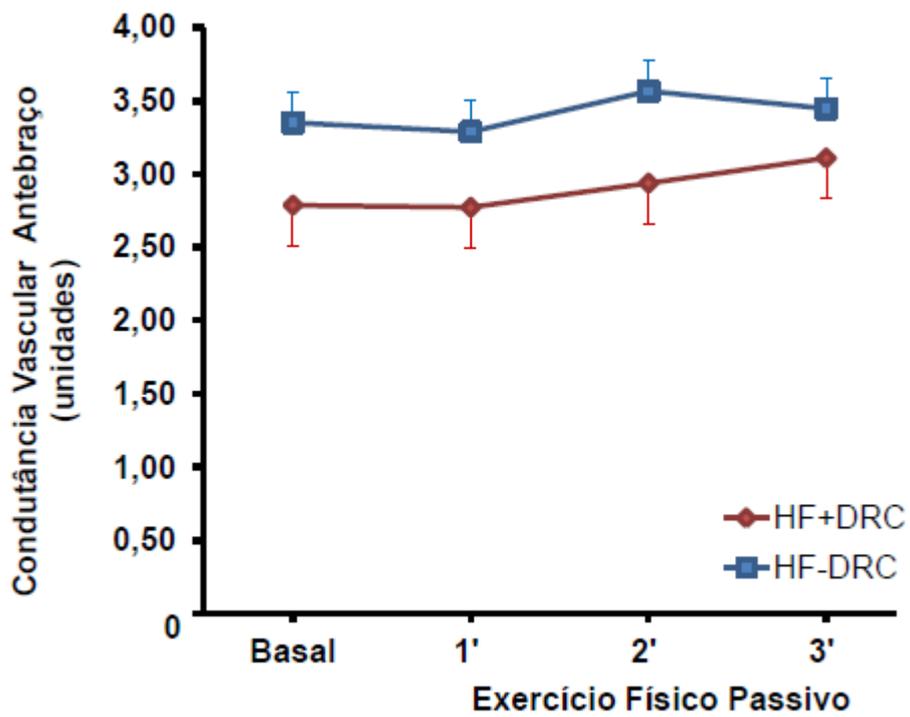


Figura 14. Condutância Vascular do antebraço durante o exercício físico passivo. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

5.3 Exercício físico isométrico de leve intensidade

Durante todo o protocolo de exercício físico isométrico de leve intensidade, realizado a 10% da CVM, não houve diferenças significativas entre os grupos HF+DRC e HF-DRC nos níveis de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço (efeito grupo: $p=0,090$, $p=0,348$, $p=0,158$, $p=0,981$, $p=0,153$ e $p=0,060$, respectivamente).

Em relação ao basal, os valores de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média não apresentaram alterações significativas (efeito tempo: $p>0,050$, $p=0,114$ e $p>0,050$, respectivamente) e tiveram comportamentos semelhantes (efeito interação: $p=0,643$, $p=0,688$ e $p=0,557$, respectivamente) durante o exercício físico isométrico de leve intensidade, em ambos os grupos, HF+DRC e HF-DRC (Figuras 15, 16 e 17, respectivamente). Já a frequência cardíaca aumentou significativamente (efeito tempo: $p<0,001$) e similarmente (efeito interação: $p=0,976$) em ambos os grupos (Figura 18).

Quando comparado aos valores basais, o fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço aumentaram significativamente (efeito tempo: $p<0,001$, $p=0,004$, respectivamente) e tiveram comportamentos semelhantes (efeito interação: $p=0,447$, $p=0,309$, respectivamente) durante o exercício físico isométrico de leve intensidade, em ambos os grupos HF+DRC e HF-DRC (Figuras 19 e 20, respectivamente).

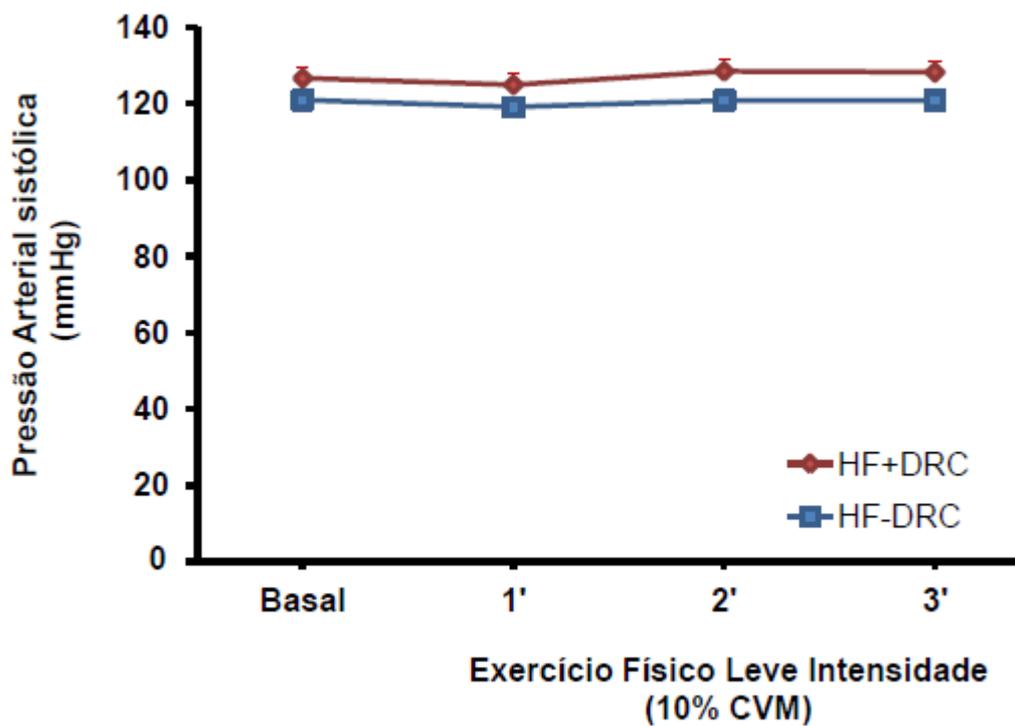


Figura 15. Pressão arterial sistólica durante o exercício físico isométrico de leve intensidade. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC histórico familiar negativo para doença renal crônica.

Fonte: A autora (2012).

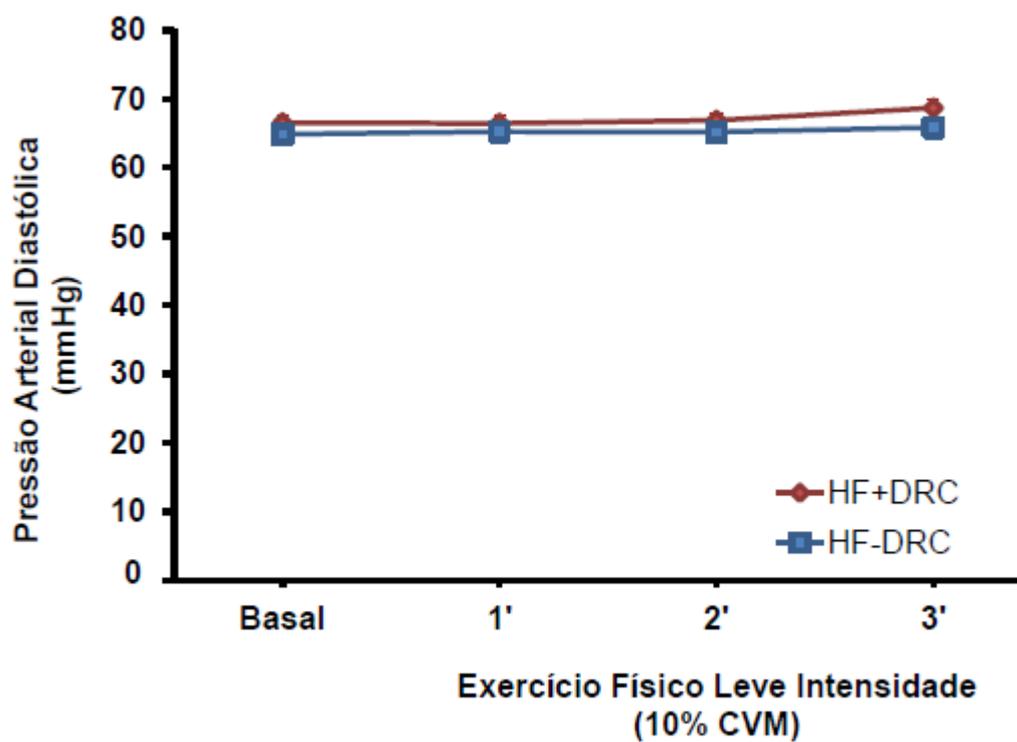


Figura 16. Pressão arterial diastólica durante p exercício físico isométrico de leve intensidade. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

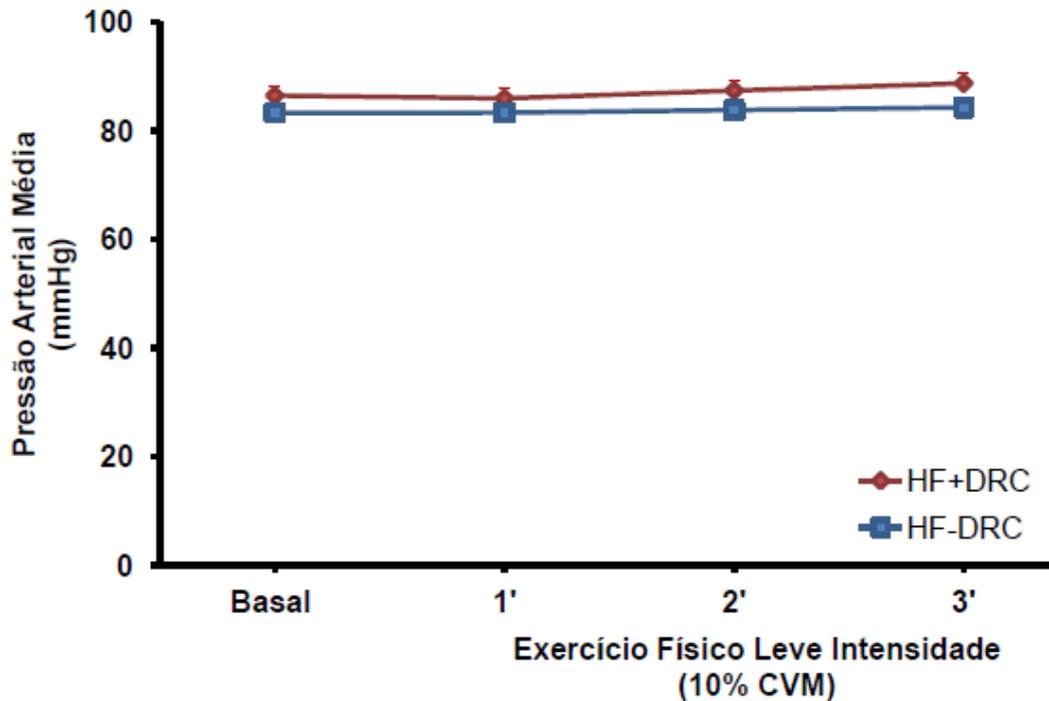


Figura 17. Pressão arterial média durante o exercício físico isométrico de leve intensidade. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

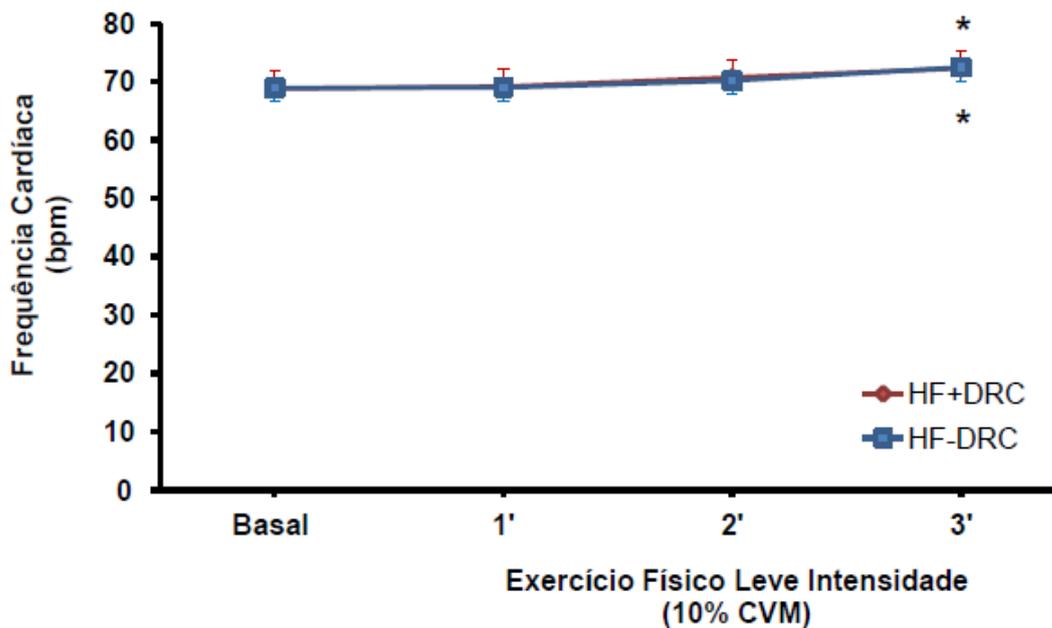


Figura 18. Frequência cardíaca durante o exercício físico isométrico de leve intensidade. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

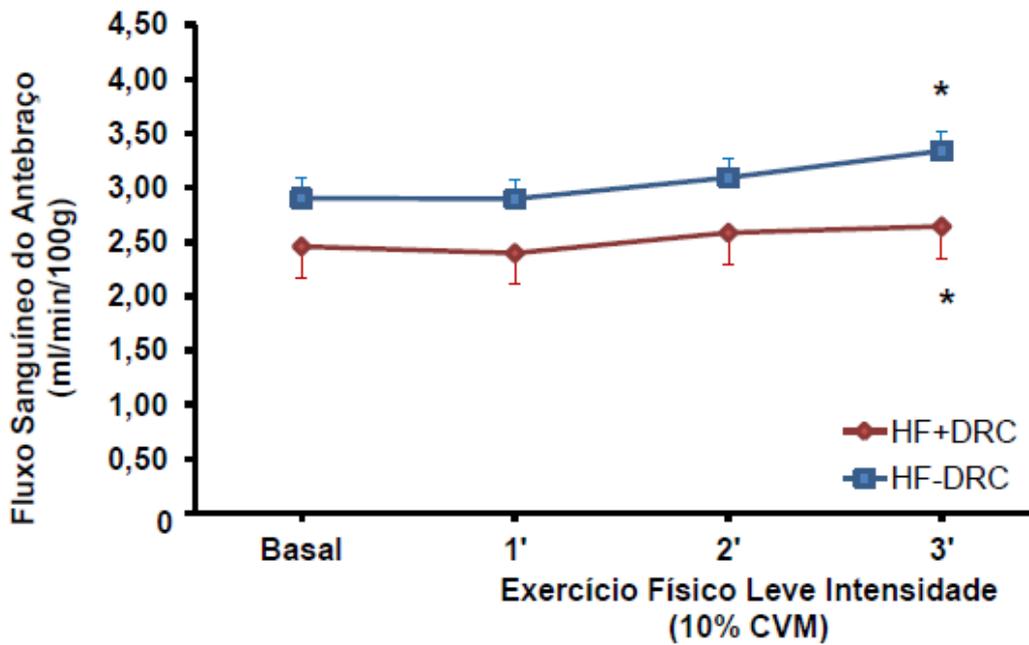


Figura 19. Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico isométrico de leve intensidade. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

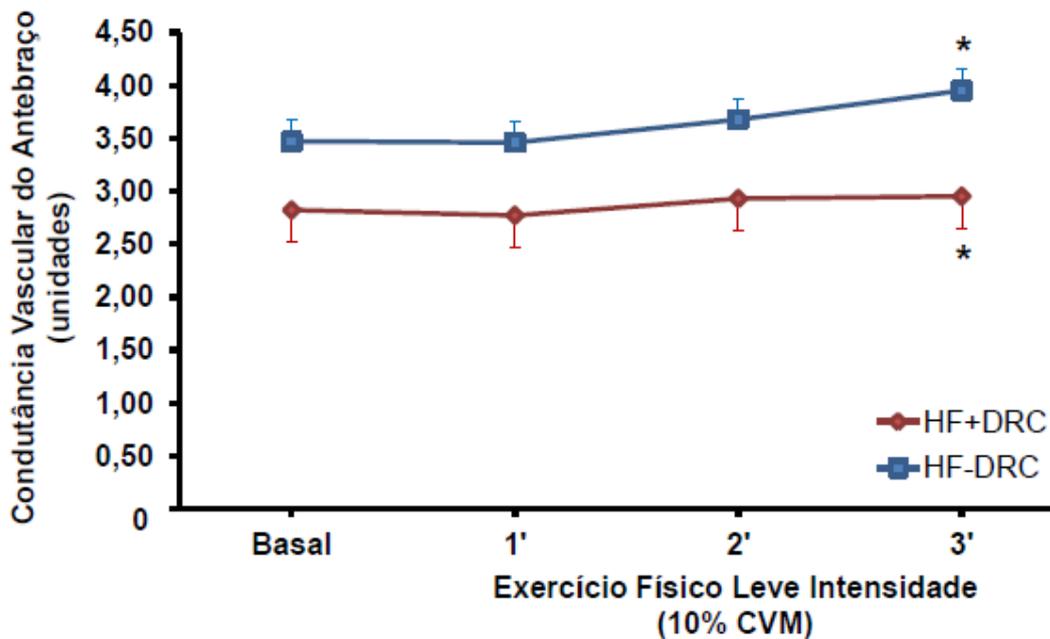


Figura 20. Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico isométrico de leve intensidade. * = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

5.4 Exercício físico isométrico de moderada intensidade

Durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade, realizado a 30% da CVM, os valores de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média aumentaram significativamente (efeito tempo: $p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e similarmente (efeito interação: $p = 0,205$, $p = 0,078$ e $p = 0,074$, respectivamente) em relação ao basal, em ambos os grupos HF+DRC e HF-DRC. Além disso, no basal e durante os três minutos de exercício físico os níveis de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média foram semelhantes entre os grupos, HF+DRC e HF-DRC (efeito grupo: $p = 0,111$, $p = 0,085$ e $p = 0,086$, respectivamente) (figuras 21, 22 e 23, respectivamente). Em relação ao basal, a frequência cardíaca aumentou significativamente (efeito tempo: $p < 0,001$) e similarmente (efeito interação: $p = 0,676$) em ambos os grupos, HF+DRC e HF-DRC, não sendo verificada diferença significativa nos valores de frequência cardíaca entre os grupos HF+DRC e HF-DRC durante todo esse protocolo de exercício físico (efeito grupo: $p = 0,514$) (Figura 24).

Apesar de ser semelhante no basal ($p = 0,985$), o comportamento do fluxo sanguíneo do antebraço foi significativamente diferente entre os grupos HF+DRC e HF-DRC durante todo o exercício físico isométrico de moderada intensidade (efeito interação: $p = 0,036$). Enquanto, o grupo HF+DRC não apresentou mudanças significativas, o grupo HF-DRC aumentou significativamente o fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico em relação aos valores basais. E mais, no terceiro minuto de exercício físico o grupo HF+DRC apresentou fluxo sanguíneo do antebraço significativamente

inferior ao grupo HF-DRC ($p < 0,001$) (Figura 25). De forma semelhante aos resultados do fluxo sanguíneo do antebraço, a condutância vascular do antebraço foi semelhante no basal ($p = 0,781$) e o comportamento da condutância vascular do antebraço foi significativamente diferente entre os grupos HF+DRC e HF-DRC durante todo o exercício físico isométrico de moderada intensidade (efeito interação: $p = 0,021$). Enquanto, o grupo HF+DRC não apresentou mudanças significativas, o grupo HF-DRC aumentou significativamente a condutância vascular do antebraço durante o exercício físico em relação aos valores basais. Além disso, nos segundo e terceiro minutos de exercício físico o grupo HF+DRC apresentou condutância vascular do antebraço significativamente menor ao grupo HF-DRC ($p = 0,006$ e $p < 0,001$, respectivamente) (Figura 26).

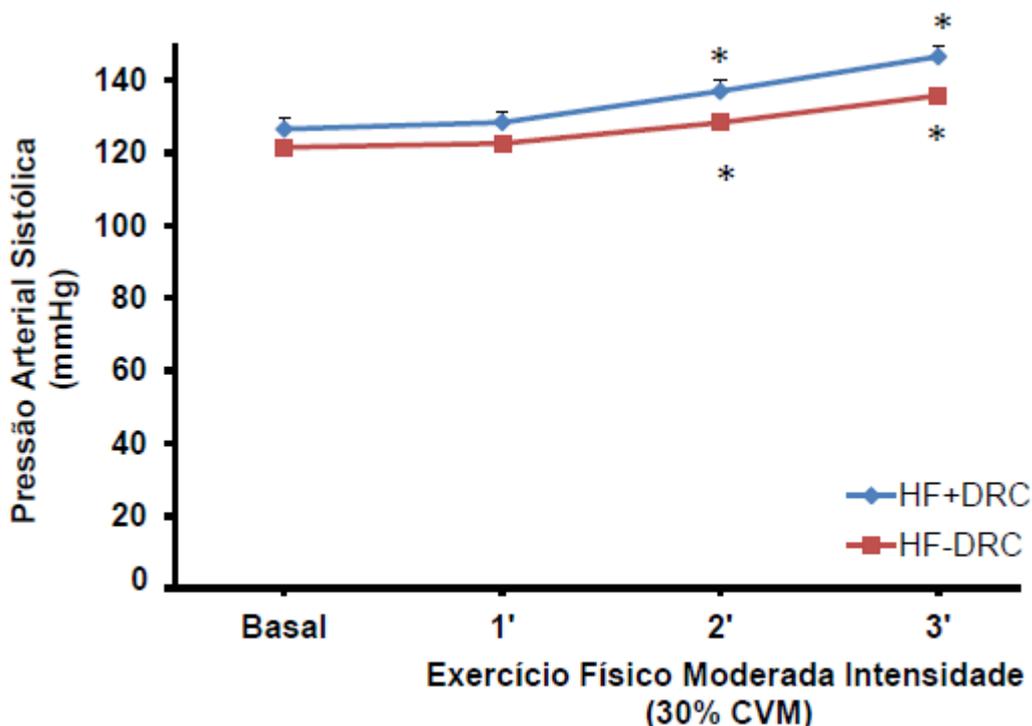


Figura 21. Pressão arterial sistólica durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença significativamente em relação ao basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

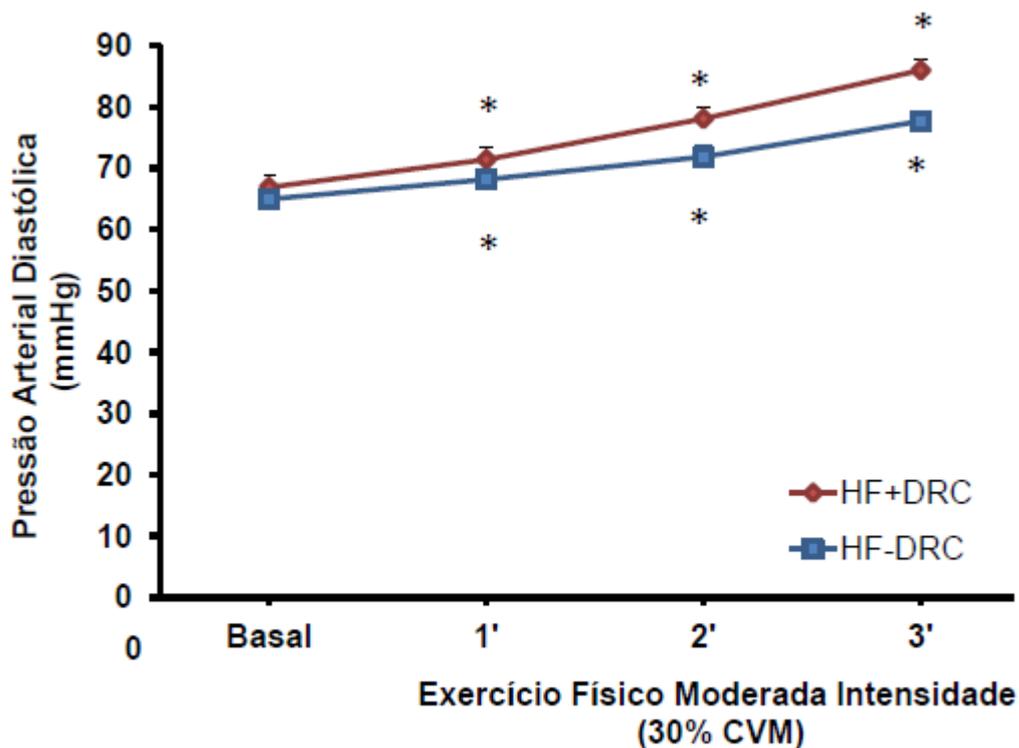


Figura 22. Pressão arterial diastólica durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença significativamente em relação ao basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica.
 Fonte: A autora (2012).

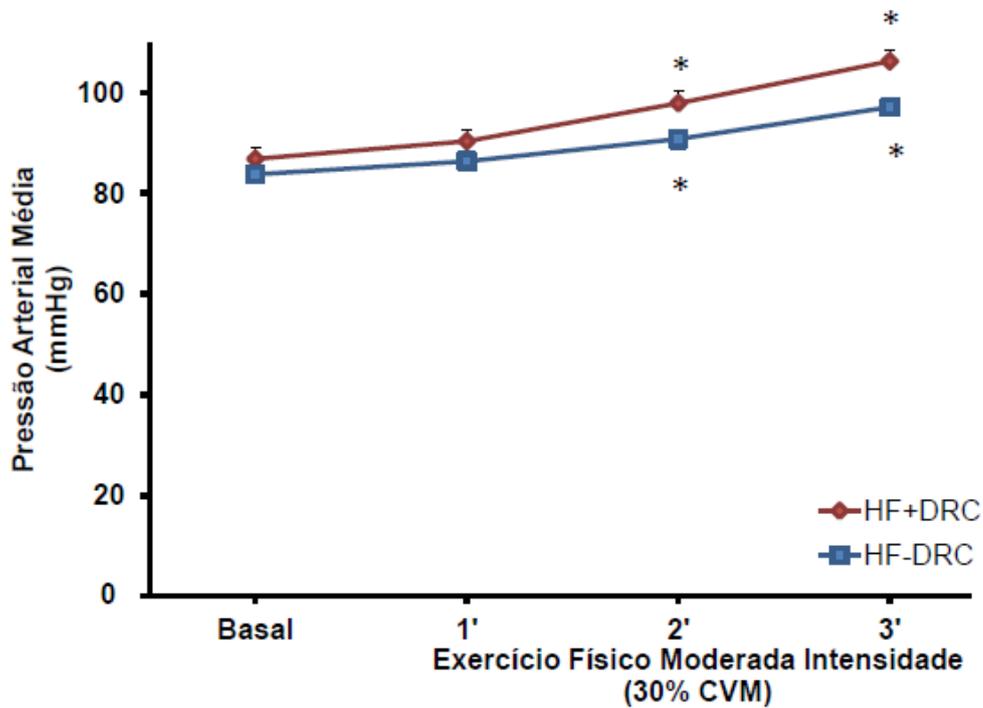


Figura 23. Pressão arterial média durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença significativamente em relação ao basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica.
 Fonte: A autora (2012).

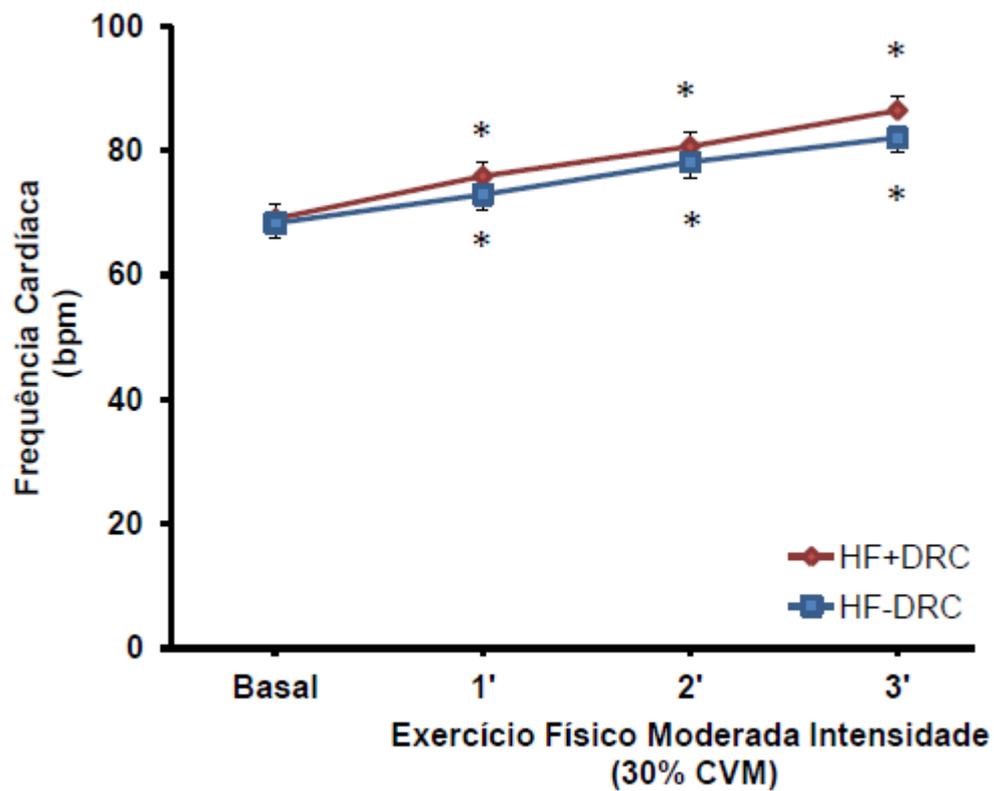


Figura 24. Frequência cardíaca durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença significativamente em relação ao basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica.
 Fonte: A autora (2012).

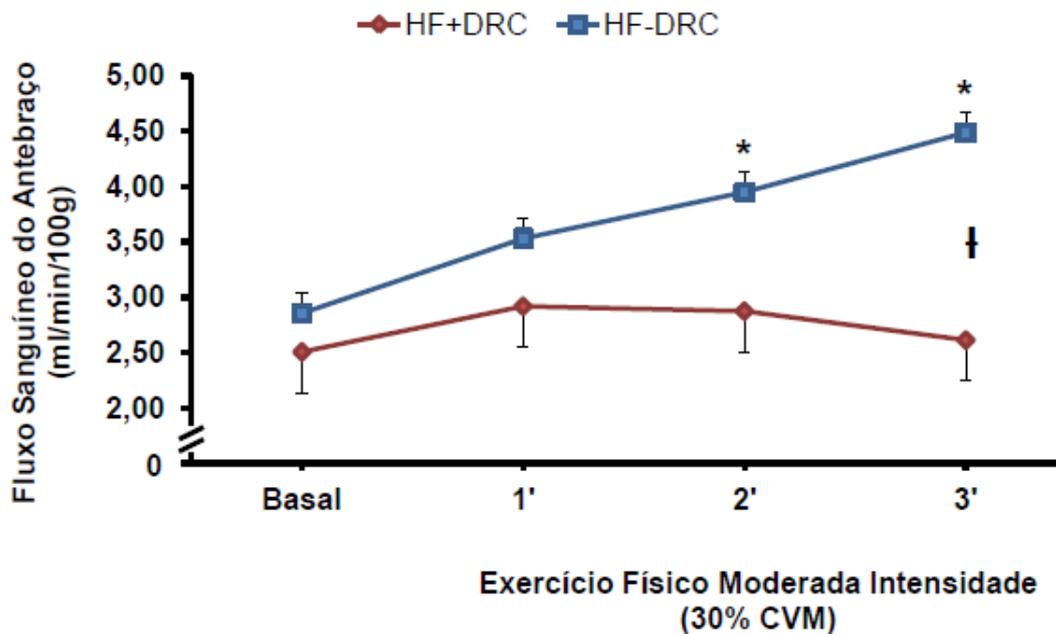


Figura 25. Fluxo sanguíneo do antebraço durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$). † = diferença significativa em relação ao grupo HF-DRC. HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

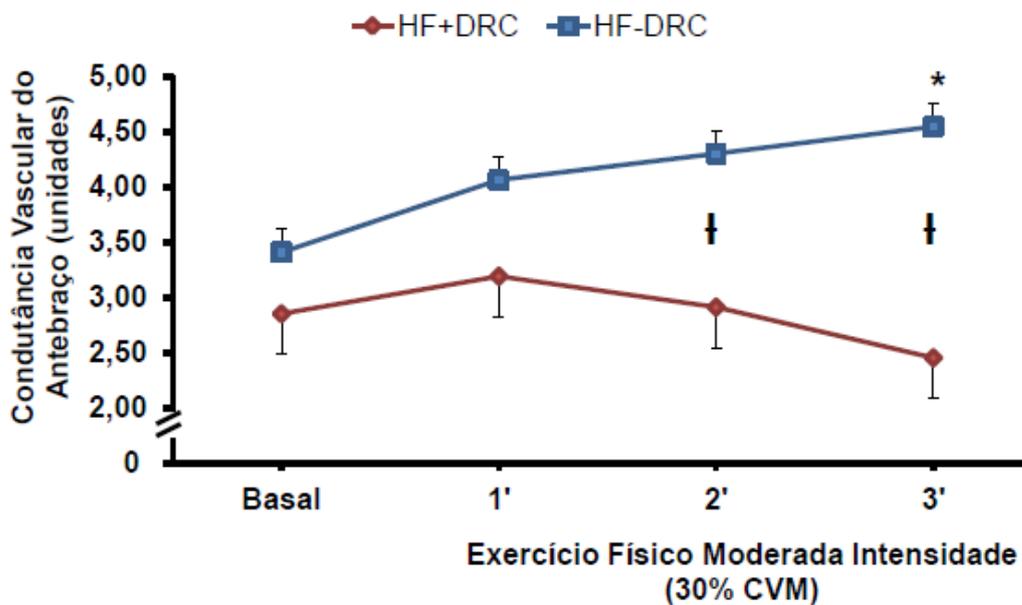


Figura 26. Condutância vascular do antebraço durante o exercício físico isométrico de moderada intensidade.* = Diferença significativa em relação ao Basal ($p < 0,05$). † = Diferença significativa em relação ao grupo HF-DRC ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

5.5 Metaborreflexo da Pressão Arterial

Durante a oclusão circulatória, em ambos os grupos, os valores de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média aumentaram significativamente (efeito tempo: $p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e similarmente (efeito interação: $p = 0,510$, $p = 0,189$ e $p = 0,266$, respectivamente), em relação ao basal. A análise da pressão arterial mostrou que ambos os grupos HF+DRC e HF-DRC apresentaram valores de pressão sistólica, diastólica e média, semelhantes entre si (efeito grupo: $p = 0,186$, $p = 0,197$ e $p = 0,167$, respectivamente) (Figuras 27,28 e 29, respectivamente).

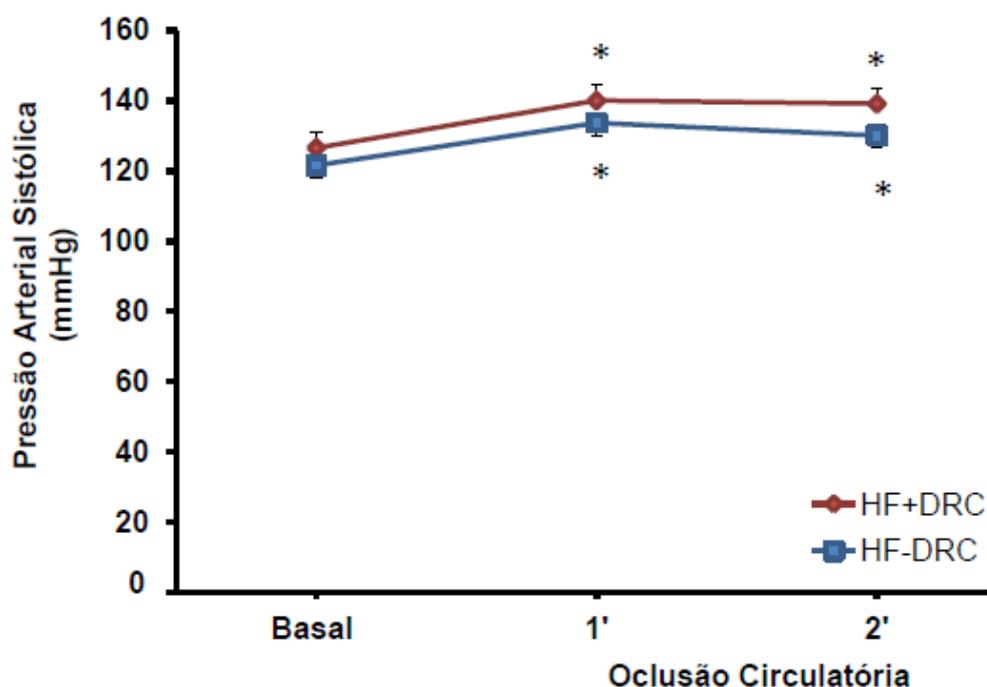


Figura 27. Pressão arterial sistólica durante oclusão circulatória pós – exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica.

Fonte: A autora (2012).

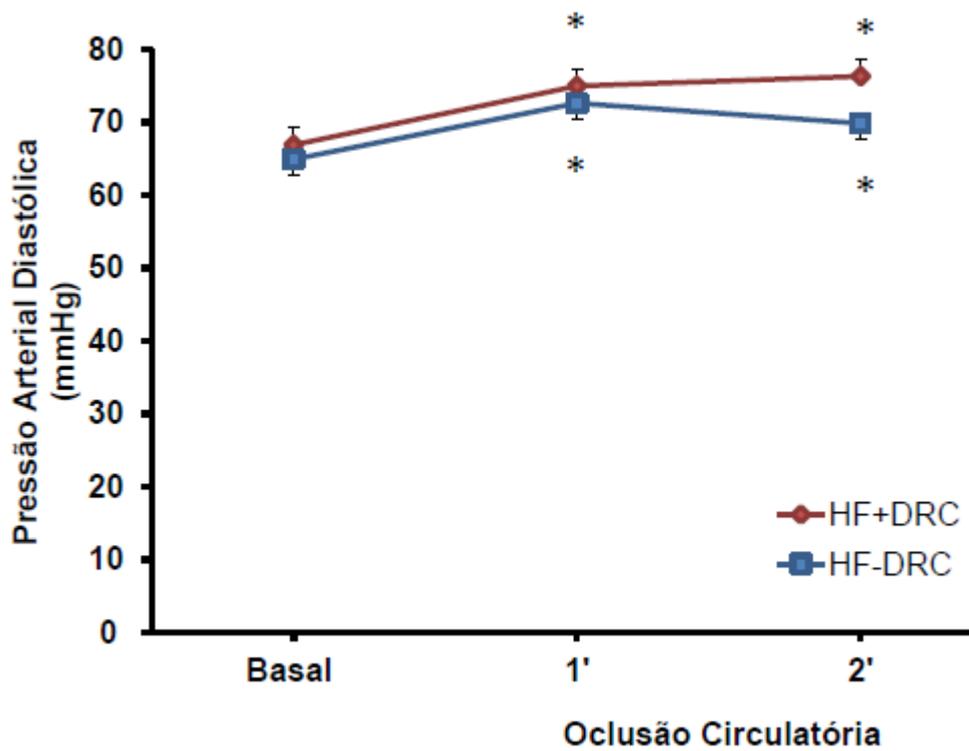


Figura 28. Pressão arterial diastólica durante oclusão circulatória pós – exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

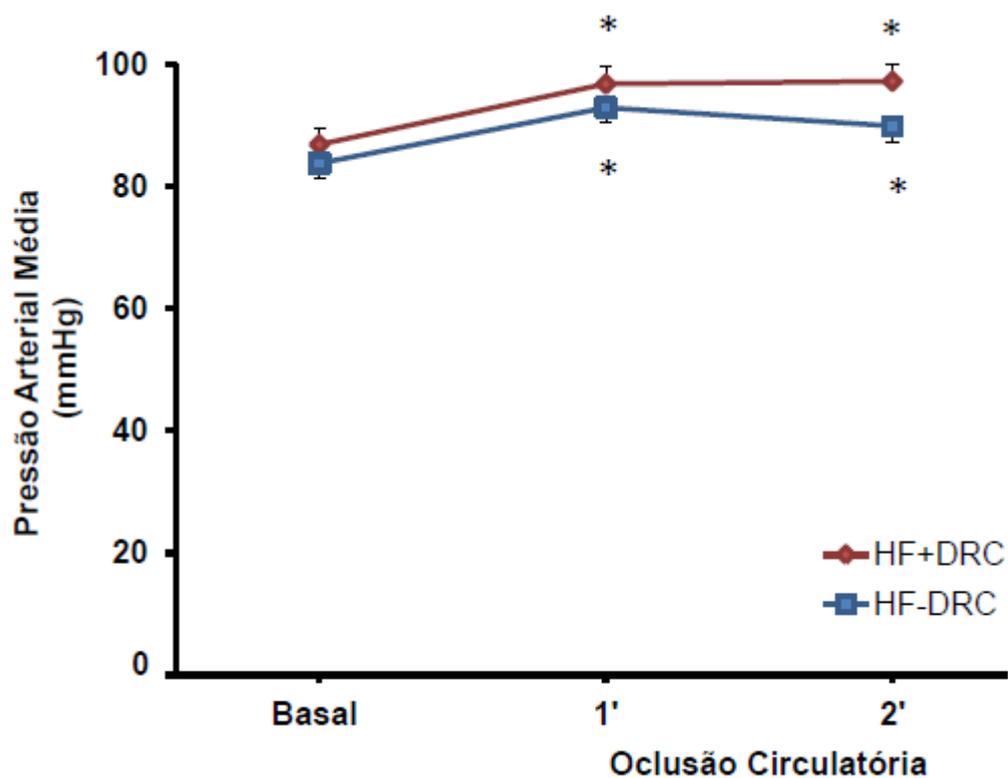


Figura 29. Pressão arterial diastólica durante oclusão circulatória pós – exercício físico isométrico de moderada intensidade. * = Diferença em relação ao Basal ($p < 0,05$). HF+DRC = histórico familiar positivo para doença renal crônica; HF-DRC = histórico familiar negativo para doença renal crônica. Fonte: A autora (2012).

6 DISCUSSÃO

Os principais achados desse estudo são que indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para doença renal crônica apresentam fluxo sanguíneo do antebraço diminuído e condutância vascular do antebraço prejudicada durante o exercício físico, quando comparados a indivíduos saudáveis sem histórico de doença renal crônica.

6.1 Hemodinâmica em repouso

O paciente com doença renal crônica apresenta alterações de pressão arterial, disfunção endotelial e prejuízo na vasodilatação o que favorece a progressão da doença e o pior prognóstico cardiovascular, elevando a morbimortalidade cardiovascular nessa população. Estudos anteriores realizados pelo nosso grupo mostraram que, em situação de repouso, os pacientes com doença renal crônica em tratamento pré-dialítico apresentam condutância vascular do antebraço e fluxo sanguíneo do antebraço reduzidos quando comparados aos sujeitos saudáveis (FREITAS, 2012). Além disso, Stam e colaboradores (2006) constataram que mesmo nos estágios iniciais da doença renal crônica a disfunção endotelial estava associada à mortalidade, mostrando a importância de se avaliar precocemente esses pacientes e populações de alto risco de desenvolvimento da doença renal crônica.

Nesse sentido, alguns estudos avaliando a influência da hereditariedade da doença renal crônica têm mostrado alterações, mesmo que dentro dos limites considerados normais, nos parâmetros histológicos, bioquímicos e

cardiovasculares. Dimitrov e colaboradores (2006) observaram que indivíduos sem doença renal crônica, porém com histórico familiar positivo para essa doença, quando comparados àqueles sem o histórico familiar, já apresentaram reduzida massa renal, o que poderia favorecer o comprometimento futuro da função renal. Além disso, nesse mesmo estudo, a diminuição da massa renal foi diretamente associada ao aumento da pressão arterial sistólica somente após um ano de seguimento (DIMITROV, SIMEONOV, TSOLOVA *et al.* 2006). Portanto, alterações histológicas precoces estão diretamente relacionadas ao comprometimento hemodinâmico progressivo observado em indivíduos filhos de pacientes com doença renal crônica.

Da mesma forma que no trabalho de Dimitrov e colaboradores (2006), no presente estudo, não foram observadas diferenças significativas nos valores pressóricos entre os grupos histórico familiar positivo e negativo para doença renal crônica. Esse achado pode ser parcialmente explicado devido às características similares entre os indivíduos pertencentes aos dois grupos investigados, uma vez que todos eram jovens, saudáveis e principalmente, apresentavam valores similares de creatinina e estimativa da filtração glomerular. Adicionalmente, a realização de uma única medida clínica da pressão arterial talvez não seja suficiente para identificar o comprometimento hemodinâmico nessa população. Isso porque, tem sido mostrado que o comprometimento dos níveis pressóricos foi acompanhado por alterações renais progressivas e identificadas apenas em estudos longitudinais (DIMITROV, SIMEONOV, TSOLOVA *et al.* 2006, KARMAUS, DIMITROV, SIMEONOV *et al.* 2008).

Thompson e colaboradores (2001) constataram que indivíduos saudáveis com histórico familiar de doença renal crônica apresentaram razão albumina/creatinina, pressão arterial sistólica, glicemia e colesterol total significativamente maiores quando comparados aos indivíduos sem histórico familiar para doença renal crônica. Entretanto, no trabalho de Thompson e colaboradores (2001) os indivíduos investigados eram tabagistas, fato que pode confundir a interpretação dos resultados, visto que o tabagismo influencia diretamente essas variáveis (THOMPSON, SIMMONS, COLLINS et al. 2001). Em nosso estudo, foram investigados indivíduos saudáveis, sem uso de qualquer medicação e não tabagistas, portanto não foram encontradas diferenças nos níveis de colesterol total, HDL-c, LDL-c, glicemia de jejum e valores de pressão arterial.

No presente estudo, avaliamos o fluxo sanguíneo do antebraço e a condutância vascular do antebraço em indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para doença renal crônica e observamos que, em situação de repouso, essas variáveis não estão prejudicadas pelo fator histórico familiar positivo, sugerindo, portanto, que esses indivíduos ainda apresentam função vascular preservada. Isso porque, já tem sido descrito que filhos de pacientes com doença renal endêmica apresentavam elevados níveis de proteína C-reativa, fator desencadeante da disfunção endotelial (KARMAUS, DIMITROV, SIMEONOV *et al.* 2008).

Além disso, Giannatasio e colaboradores (2008) observaram em filhos de diabéticos aumento da rigidez arterial, sem alterações de pressão arterial, dado esse semelhante aos nossos achados. Nesse estudo como os indivíduos eram saudáveis e não apresentavam alterações bioquímicas, os autores

sugerem que esse aumento na rigidez arterial não é devido à pressão arterial, mas sim a forte influência genética desses indivíduos (GIANNATASIO, FALIA, CAPRA *et al.* 2008). No presente estudo não foi avaliada a rigidez arterial, mas poderíamos sugerir ser esse um dos fatores que explicariam o prejuízo na vasodilatação muscular do antebraço observada durante o exercício. Assim, desta forma, acompanhar essas pessoas por longos períodos é de extrema importância.

Nesse sentido, Goldfine e colaboradores (2006) constataram que filhos de diabéticos apresentam menor biodisponibilidade de óxido nítrico e reduzida vasodilatação endotélio dependente, levando conseqüentemente, a disfunção endotelial.

5.2 Hemodinâmica durante o exercício físico

No presente estudo, demonstramos que o histórico familiar positivo para doença renal crônica foi determinante na resposta vasodilatadora prejudicada de indivíduos saudáveis. Pelo nosso conhecimento, esse é o primeiro trabalho a relatar esse fenômeno e, por tanto, comparações dos nossos resultados com outras investigações da literatura são complicadas. Mas, recentemente, demonstramos que já na doença renal crônica estabelecida, pacientes em tratamento pré-dialítico também apresentaram disfunção vasodilatadora durante a execução do mesmo tipo de exercício físico moderado utilizado na atual pesquisa (FREITAS, 2012). Assim, é possível que essa alteração na função vascular dos filhos de doentes renais durante o exercício físico seja mediada pelos mesmos fatores observados na doença renal crônica e/ou

outras patologias. Desta forma, apesar da falta de entendimento total sobre os mecanismos envolvidos no prejuízo da vasodilatação muscular periférica durante o exercício físico, podemos elencar que alterações no arco reflexo do exercício físico estão diretamente envolvidas nesse comportamento.

Uma das possíveis explicações para a restrição vasodilatadora frente ao exercício físico pode ser a exacerbação da atividade nervosa simpática. Considerando o histórico familiar e, de forma indireta, o efeito genotípico, Lopes e colaboradores (2008) demonstraram que indivíduos saudáveis filhos de pais com hipertensão arterial apresentam resposta hiperreativa do sistema nervoso simpático muscular durante o mesmo protocolo de exercício físico moderado utilizado no presente estudo, quando comparados aos filhos de normotensos (LOPES, CONSOLIM-COLOMBO, BARRETO-FILHO *et al.* 2008). Porém, esses autores não avaliaram o comportamento vasodilatador frente a essa manobra fisiológica. No entanto, excluímos em nosso estudo voluntários com pais diagnosticados com nefroesclerose hipertensiva, fato que limita o histórico hipertensão no presente estudo.

Mas, em pacientes com doença renal crônica, em tratamento dialítico, os níveis da atividade nervosa simpática, medida de forma direta pela técnica de microneurografia, permaneceram elevados durante todo o exercício físico isométrico de preensão de mão realizado 30% da contração voluntária máxima, quando comparado ao grupo controle (PARK, CAMPESE e MIDDLEKAUFF, 2008). Mesmo não avaliando a vasodilatação periférica nesses pacientes, é coerente pensarmos que esse comportamento autonômico aumente a resistência periférica. De fato, em pacientes hipertensos, virgens de tratamento, a disfunção vasodilatadora observada nesse mesmo tipo de exercício físico foi

acompanhada da resposta exagerada da atividade nervosa simpática muscular (RONDON, LATERZA, MATOS *et al.* 2006). E, na insuficiência cardíaca, o bloqueio farmacológico com propranolol restaurou a vasodilatação do antebraço durante a execução do exercício físico (SANTOS, ALVES e RONDON *et al.* 2005). Esses resultados em conjunto, demonstram o efeito vasoconstrictor da atividade simpática durante o exercício físico.

Associada a hiperatividade nervosa simpática, a disfunção endotelial pode estar diretamente envolvida na disfunção vasodilatadora que observamos. Katz e colaboradores (1996) verificaram que a inibição regional da síntese do óxido nítrico por meio da administração de L-NMMA não modificou o fluxo sanguíneo do antebraço, durante o exercício físico, em pacientes com insuficiência cardíaca. Adicionalmente, ainda nessa patologia, Kubota e colaboradores (1997) observaram que o prejuízo da vasodilatação induzida pelo exercício físico foi atenuado pela infusão intra-arterial de L-arginina, precursor do óxido nítrico, sugerindo que a disfunção endotelial teria grande importância na resposta vasodilatadora reflexa. Esses achados demonstram que, pelo menos na insuficiência cardíaca, a biodisponibilidade do óxido nítrico está diminuída durante o exercício físico. Além disso, não podemos descartar que os filhos de doentes renais crônicos possuem, mesmo que em repouso, níveis elevados de proteína C reativa, ou seja, ação inflamatória direta no vaso (KARMAUS, DIMITROV, SOMEONOV, 2008).

Especificamente com nossos resultados, mostramos que a disfunção vasodilatadora somente aparece durante a realização de um exercício físico que envolva ativação do comando central, mecanorreceptores e metaborreceptores. Isso porque, durante a ativação seletiva do mecanorreflexo

e metaborreflexo todos as variáveis hemodinâmicas se comportaram de maneira semelhante entre os filhos com e sem histórico familiar de doença renal crônica. Apesar de na doença renal crônica, tanto em pacientes em tratamento pré-dialítico (FREITAS, 2012) com em dialítico (PARK, CAMPESE e MIDDLEKAUFF, 2008), ter sido demonstrado que o mecanorreflexo está preservado, no trabalho de Park e colaboradores (2008) quando o metaborreflexo foi acionado isoladamente os níveis pressóricos reduziram significativamente em relação aos níveis alcançados durante o exercício físico, ou seja, o metaborreflexo foi desativado. Isso mostra que os três reflexos envolvidos durante o exercício físico de moderada intensidade podem, quando ativados em conjunto, provocar resposta vasodilatadora prejudicada e manutenção dos valores pressóricos nos descendentes de doentes renais crônicos.

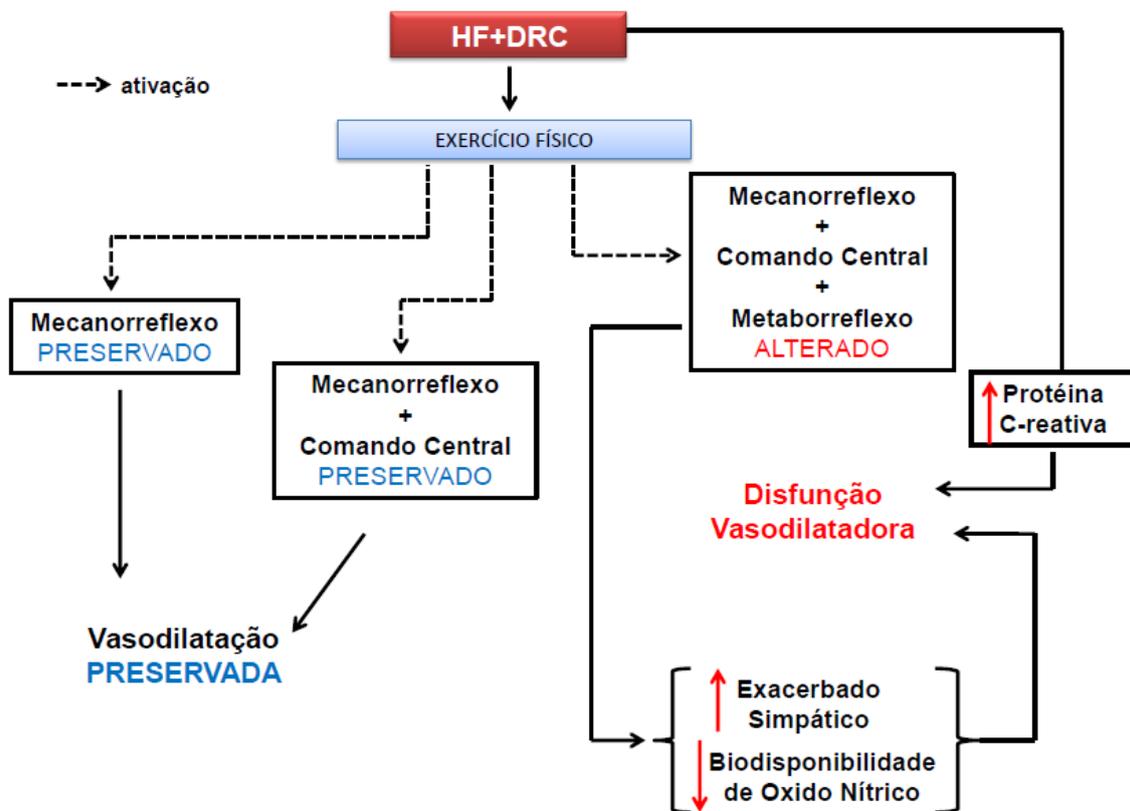


Figura 30. Possíveis mecanismos responsáveis pela diminuída condutância vascular durante o exercício físico. Durante o exercício físico de moderada intensidade a ativação do arco reflexo do exercício deveria promover uma resposta vasodilatadora, no entanto isso não foi verificado no indivíduos pertencentes ao grupo HF+DRC. acreditamos que ação conjunta dos mecanismos do arco reflexo do exercício (mecanorreflexo, comando central e metaborreflexo) pode estar prejudicada devido a possível disfunção autonômica e endotelial, ou até mesmo ao início de processo inflamatório que pode estar presente nesses indivíduos. Tendo visto que a ativação isolada do mecanorreflexo e do mecanorreflexo associada ao comando central responderam da maneira fisiologicamente esperada nos grupos estudados.

FONTE: A autora (2012).

6.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Nos pacientes com doença renal crônica, aqueles que possuem histórico familiar positivo para a doença renal crônica possuem maior probabilidade de atingir a falência funcional renal do que pacientes com histórico familiar negativo (FREEDMAN, SOUCIE, McCLELLAN, 1997; LEI, PERNEGER, KLAG *et al.* 1998). Essa informação mostra que o fator hereditariedade tem grande impacto para o pior prognóstico dessa doença. Portanto, o rastreamento de possíveis alterações relacionadas à doença renal crônica, em indivíduos com histórico familiar positivo é extremamente importante.

Sabe-se que a doença renal crônica apresenta várias complicações, dentre elas, a alta prevalência de eventos cardiovasculares que aumenta conseqüentemente a mortalidade (USRDS, 2011; K/DOQI, 2002; HAYANO, TAKAHASHI, TORIYAMA *et al.* 1999). Stam e colaboradores (2006) constataram que a disfunção endotelial está associada com a mortalidade em indivíduos nos estágios iniciais da doença renal crônica, mostrando a importância de se avaliar a função endotelial em indivíduos com fatores de risco para doença renal crônica. E, no presente estudo observamos prejuízo na vasodilatação do antebraço que pode sugerir disfunção vascular precoce. Além disso, Munhoz e colaboradores (2009) observaram em pacientes com insuficiência cardíaca que o reduzido fluxo sanguíneo, avaliado por meio da pletismografia de oclusão venosa, está associado com a mortalidade. Nossos dados mostraram reduzido fluxo sanguíneo em indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para a doença renal crônica, dessa forma o acompanhamento de indivíduos saudáveis, filhos de pacientes com doença

renal crônica, é de grande relevância para elaboração de estratégias de prevenção do desenvolvimento e controle da progressão da DRC e de suas complicações.

6.4 Limitação do estudo

O diagnóstico de ausência de doença renal crônica nos pais dos indivíduos saudáveis foi realizado considerando o relato dos filhos sobre o estado geral de saúde e pela ausência do uso de medicamentos pelos pais. Isso poderia ser um limitador, uma vez que a doença renal crônica, principalmente no estágio inicial, apresenta caráter silencioso de sintomas. Para contornar esse problema, conseguimos em parte dos voluntários, com relato negativo de histórico familiar para a doença renal crônica, que seus pais realizassem o exame laboratorial. E, confirmando o relato, todos os pais apresentavam valores bioquímicos dentro dos valores de normalidade.

Tabela. 3 Características bioquímicas dos pais dos indivíduos pertencentes aos grupos HF+DRC e HF- DRC.

Características bioquímicas	Pais com DRC	Pais sem DRC
	(n=9)	(n=18)
Colesterol Total (mg/dL)	191 ± 20	212 ± 11
HDL colesterol (mg/dL)	52 ± 3	45 ± 2
LDL colesterol (mg/dL)	139 ± 7	143 ± 11
Triglicérides (mg/dL)	137 ± 30	134 ± 16
Glicemia (mg/dL)	120 ± 12	88 ± 2
Creatinina sérica (mg/dL)	3,21 ± 1,05	1,02 ± 0,04

6 CONCLUSÃO

Concluimos que indivíduos com histórico familiar positivo para doença renal crônica apresentam vasodilatação periférica preservada em repouso e disfunção vasodilatadora durante o exercício físico de moderada intensidade.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMANN, M; BLAIN, G.M.; PROCTOR, L.T. et al. Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. **J Appl Physiol**, v. 109, n. 4, p. 966-76, Oct 2010.

BARUA, M.; CIL, O.; PATERSON, A.D. et al. Family history of renal disease severity predicts the mutated gene in ADPKD. **Am Soc Nephrol**, v.20, n. 8, p. 1833-38, 2009.

BASTOS, M.G.; BREGMAN, R.; KIRSTAJN G.M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Ass Med Bras*, v. 56, n. 2, p 248-53, 2010.

BOLTON, C. H.; DOWNS, L.G.; VICTORY, J.G.G. et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. **Nephrol Dial Transplant**, v. 16, n. 6, p. 1189-97, 2001.

COLLINS, A. J.; FOLEY, R.; GILBERTSON, D. et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. **Am J Kidney Dis**, v. 59, n. 1 Suppl 1, p. A7, e1-420, 2012.

CROOK, E.D.; WASHINGTON, D.O.; FLACK, J.M. Screening and prevention of chronic kidney disease. **J Nat Med Ass**, v.94, n. 8, p. 55S-62S, 2002.

CROWE, E.; HALPIN, D.; STEVENS, P. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. **BMJ**, v. 337, p. a1530, 2008.

DIMITROV, P. S.; SIMEONOV, V. A.; TSOLOVA, S. D.; et al. Increased blood pressure in adult offspring of families with balkan endemic nephropathy: a prospective study. **BMC nephrol.** v. 7 n. 12 p. 1-7, 2006.

DIBONA, G. F. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. **Hypertension**, v. 36, n. 6, p. 1083-8, 2000.

FLORINDO, A.A.; LATORRE, M.R.D.O. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. **Rev Bras Med Esporte**, v. 9 n. 3, p. 129-35, 2003.

FREITAS, I.M.G. **Disfunção vasodilatadora em pacientes com doença renal crônica**. 2012. 76 p. Dissertação (Mestrado em Educação Física)- Faculdade de Educação Física e Desportos, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora.

FREEDMAN, B. I.; SOUCIE, J. M.; McCLEALLAN, W. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. **J Am Soc Nephrol.** v. 8 p. 1942-1945, 1997.

FUKUTA, H.; HAYANO, J.; ISHIHARA, S. et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. **Nephrol dial transplant**, v. 18, p. 318-325, 2003.

GABBAY, F. H.; KRANTZ, D. S.; KOP, W. J. Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: Physical and mental activities, anger and smoking. **J Am Coll Cardiol** v. 27 p. 585-592, 1996.

GIANNATTASIO, C.; FAILLA, M.; CAPRA, A. et al. Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents. **Hypertension**, v. 51, p. 182-187, 2008.

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. **J Physiol**, v. 540, n. Pt 3, p. 1095-102, 2002.

GOLDIFINE AB, BECKMAN JA, BETENSKY RA et al. Family history of diabetes a major determinant of endothelial function. **J Am Coll Cardiol**. V. 47 n. 12. P. 2456-61 2006.

GRASSI, G.; ARENARE, F.; PIERUZZI, F. et al. Sympathetic activation in cardiovascular and renal disease. **J Nephrol**, v. 22, p. 190-195, 2009.

GRASSI, G.; QUARTI-TREVANO, F.; SERAVALLE, G. et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. **Hypertension**, v. 57, n. 4, p. 846-51, 2011.

HAND, M. F.; HAYNES, W. G.; WEBB, D. J. Reduced endogenous endothelin-1-mediated vascular tone in chronic renal failure. **Kidney Int**, v. 55, n. 2, p. 613-20, Feb 1999.

HAUSBERG, M; KOSCH, M.; HARMELINK, P. et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. **Circulation**, v. 106, n. 15, p. 1974-9, 2002.

HAYANO, J.; TAKAHASHI, H.; TORIYAMA, T. et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up chronic haemodialysis patients with end stage renal disease. **Nephrol Dial Transplan**, v. 14, p. 1480-1488, 1999.

HELLSTEN, Y.; MACLEAN, D.; RADEGRAN, G. et al. Adenosine concentrations in the interstitium of resting and contracting human skeletal muscle. **Circulation**, v. 98, n. 1, p. 6-8, Jul 7 1998.

IELLAMO, F.; PIZZINELI, P.; MASSARO, M. et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 27-32, 1999.

JOHANSEN, K. L. Exercise in the end-stage renal disease population. **J Am Soc Nephrol**, v. 18, n. 6, p. 1845-54, Jun 2007.

JOHANSEN, K. L.; PAINTER, P. Exercise in individuals with CKD. **Am J Kidney Dis**, v. 59, n. 1, p. 126-34, Jan 2012.

JURKOVITZ, C.; FRANCH, H.; SHOHAM, D. et al. Family members of patients treated for ESRD have high rates of undetected kidney disease. **Am J Kid Dis**, v.40, n. 6, p. 1173-1178, 2002.

KARMAUS, W.; DIMITROV, P. S.; SIMEONOV, V. A. et al. Offspring of parent with Balkan endemic nephropathy have higher C-reactive protein levels suggestive of inflammatory processes: a longitudinal study. **BMC Nephrol**, v.10, n. 10, p. 1-7, 2009.

KATZ, S. D.; KRUM, H. KHAN, T. et al. Exercise-induced vasodilation in forearm circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 3, p. 585-90, Sep 1996.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, n. 2 Suppl 1, p. S1-266, Feb 2002.

KIM, J. K.; HAYES, S.G.; KINGDIG, A.E. et al. Thin-fiber mechanoreceptors reflexly increase renal sympathetic nerve activity during static contraction. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292, n. 2, p. H866-73, Feb 2007.

KLEIN, I. H.; LIGTENBERG, G.; NEUMANN, J. *et al.* Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, p. 3239-3244, 2003.

KOBA, S.; YOSHIDA, T.; HAYASHI, N. Renal sympathetic and circulatory responses to activation of the exercise pressor reflex in rats. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 111-9, Jan 2006.

KUBOTA, T., IMAIZUMI, T.; OYAMA, J. *et al.* L-arginine increases exercise-induced vasodilation of the forearm in patients with heart failure. **Jpn Circ J**, v. 61, n. 6, p. 471-80, Jun 1997.

LEI, H.; PERNEGER, T. V.; KLAG, M.J. *et al.* Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. **J Am Soc Nephrol**, v. 9, p. 1270-1276, 1998.

LEVIN, A.; HELMMELGARN, B.; CULLETON, B. *et al.* Guidelines for the management of chronic kidney disease. **Can Med Assoc J**, v. 170, n. 11, p. 1154-1162, 2008.

LIMA V. C. Acute Ischemic syndromes. **Arq Bras Cardiol** v. 72 n. 2. p. 124-37,1999.

LIND, A. R.; MCNICOL, G. W. Local and central circulatory responses to sustained contractions and the effect of free or restricted arterial inflow on post-exercise hyperaemia. **J Physiol**, v. 192, n. 3, p. 575-93, Oct 1967.

LOPES, H. F.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; BARRETO-FILHO, J. A. S.; et al. Increased sympathetic activity in normotensive offspring parents compared to offspring of normotensive parents. **Braz J Med Bio Res.** v. 41 p. 849-853, 2008.

MARTIN, C. E.; SHAVER, J.A.; LEON, D.F. et al. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. **J Clin Invest**, v. 54, n. 1, p. 104-15, 1974.

McCLEALLAN, W.; SPECKMAN, R.; McCLURE, L.; et al. Prevalence and characteristics of family history of end-stage renal disease among adults in the united states population: reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) renal cohort study. **J Am Soc Nephrol.** v. 18 p. 1344-1352, 2007.

MURPHY, M. N.; MIZUNO, M.; MITCHELL, J.H. et al. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 301, n. 4, p. H1191-204, Oct 2011.

NEUMANN, J.; LIGTENBERG, J.; KLEIN, I.H.T. et al. Sympathetic hyperactivity in hypertensive chronic kidney disease patients is reduced during standard treatment. **Hypertension**, v. 49, n. 3, p. 506-10, 2007.

PADILLA, J.; KRASNOFF, J.B.; Da SILVA, M. et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. **J Nephrol**, v. 21, n. 4, p. 550-9, 2009.

PAINTER, P. Determinants of exercise capacity in CKD patients treated with hemodialysis. **Adv Chronic Kidney Dis**, v. 16, n. 6, p. 437-48, 2009.

PAINTER, P.; KRASNOFF, J.B.; KUSKOWISK, M. et al. Effects of modality change and transplant on peak oxygen uptake in patients with kidney failure. **Am J Kidney Dis**, v. 57, n. 1, p. 113-22, Jan 2011.

PARK, J.; CAMPESE, V. T.; MIDDLEKAUFF, H.R. Exercise pressor reflex in humans with end-stage renal disease. **Am J Physiol Regul Integr Com Physiol**, v. 295, p. R1188-94, 2008.

PENNE, E. L.; NEUMANN, J.; KLEIN, I. H. et al. Sympathetic hyperactivity and clinical outcomes in chronic kidney disease patients during standart treatment. **J Nephrol**, v. 22, p. 208-215, 2009.

RONDON, M. U.; LATERZA, M.C.; MATOS, L.D.N.J. et al. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. **Am J Hypertens**, v. 19, n. 9, p. 951-7, Sep 2006.

ROSENMEIER, J. B.; HANSEN, J.; GONZALEZ-ALONSO, J. Circulating ATP-induced vasodilatation overrides sympathetic vasoconstrictor activity in human skeletal muscle. **J Physiol**, v. 558, n. Pt 1, p. 351-65, 2004.

SARNAK, M. J.; LEVEY, A.S. SCHOOLWERTH, A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the

American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. **Circulation**, v. 108, n. 17, p. 2154-69, 2003.

SANTOS, A.C.; ALVES, M.J.; RONDON, M.U. et al. Sympathetic activation restrains endothelium-mediated muscle vasodilatation in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 289, n. 2, p. H593-9, 2005.

SCHIFFRIN, E. L.; LIPMAN, M. L.; MANN, J. F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. **Circulation**, v. 116, n. 1, p. 85-97, 2007.

SCHMIDT, R. J.; BAYLIS, C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. **Kidney Int**, v. 58, n. 3, p. 1261-6, Sep 2000.

SESSO, R. C.; LOPES, A.A.; TOMÉ, F.S. et al. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 4, p. 442-7, 2011.

SHEPAR, M. D. S.; BARRAT, L. J.; SIMPSON-LYULE, W. *Is the bayer DCA 2000 acceptable as a screening instrument for the early detection of renal disease.* **Am Clin Biochem**. v. 36 p. 393-394. 1999.

SONG, E.; McCLELLAN, W.M.; McCLELLAN, A. et al. Effect of community characteristics on familial clustering of end-stage renal. **Am J Nephrol**, v.39, p. 499-504, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006.

STAM, F.; VAN GULDENER, C.; SHALKWIJK, C.G. et al. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. **Nephrol Dial Transplant**, v. 18, n. 5, p. 892-8, 2003.

STAM, F.; VAN GULDENER, C.; BECKER, A. et al. Endothelial dysfunction contributes to renal function- associated cardiovascular mortality in a population with renal insufficiency: The Hoorn Study. **J Am Soc Nephrol**, v.17, p. 537-545, 2006.

STEWART, J. M.; MONTGOMERY, L.D.; GLOVER, J.L. et al. Changes in regional blood volume and blood flow during static handgrip. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292, n. 1, p. H215-23, Jan 2007.

THOMPSON, C. F.; SIMMONS, D.; COLLINS, J. F.; et al. Predisposition to nephropathy in Polynesians is associated with family history of renal disease, not diabetes mellitus. **Diabet med**. v. 18 n. 1 p. 40-46, 2001.

TROMBETTA, I.C.; BATALHA, L.T.; RONDON, M. U. P. B.; et al. Gly16 _ Glu27 _2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. **J Appl Physiol** v .98 p.787–794, 2005.

TSUCHIMOCHI, H.; HAYES, S.G.; McCORD, J.L. et al. Both central command and exercise pressor reflex activate cardiac sympathetic nerve activity in decerebrate cats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 296, n. 4, p. H1157-63, Apr 2009.

WILLICH, S. N.; LEWIS, M.; LOWEL, H. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. **N Engl J Med**. v. 329 p.1684-1690, 1993.

WRIGHT, J.; HUTCHISON, A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. **Vasc Health Risk Manag**, v. 5, p. 713-22, 2009.

YILMAZ, M. I.; STENVINKEL, P.; SONMEZ, A. et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 11, p. 3537-43, 2011.

ANEXO 1

Modulação autonômica cardíaca em indivíduos saudáveis com histórico familiar de Doença Renal Crônica.

Cardiac autonomic modulation in healthy subjects with a family history of Chronic Kidney Disease

Livia Victorino de Souza, Pedro Augusto de Carvalho Mira, Isabelle Magalhães
Guedes Freitas, Natália Portela Pereira, Jorge Roberto Perrout de Lima Marcus
Gomes Bastos, Mateus Camaroti Laterza

RESUMO

INTRODUÇÃO: O histórico familiar positivo para a doença renal crônica (HF+DRC) influencia diretamente no surgimento e desenvolvimento da doença renal crônica. Porém, não conhecido a modulação autonômica cardíaca de indivíduos saudáveis com HF+DRC. **OBJETIVO:** Avaliar a modulação autonômica, pela variabilidade da frequência cardíaca, de indivíduos com HF+DRC. **MÉTODOS:** Foram avaliados 9 indivíduos saudáveis com HF+DRC e 21 indivíduos saudáveis com histórico familiar negativo para doença renal crônica (Grupo HF-DRC), pareados por idade (28 ± 2 vs. 26 ± 1 anos; $p=0,39$, respectivamente). A frequência cardíaca foi medida continuamente pelo cardiofrequencímetro *Polar S810i*® durante 10 minutos de repouso na posição supina. A Variabilidade da Frequência Cardíaca foi avaliada pelos índices do domínio do tempo, MNN, SDNN, RMSSD e pNN50, e pelos domínios de baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e razão baixa/alta (BF/AF). Os exames laboratoriais foram realizados após jejum de 12 horas. Os resultados são expressos como média \pm erro padrão, adotando como significativo $p<0,05$. **RESULTADOS:** Os grupos HF+DRC e HF-DRC foram semelhantes em relação à Creatinina sérica ($p=0,98$), clearance de creatinina ($p=0,69$) e frequência cardíaca ($p=0,68$). Os grupos HF+DRC e HF-DRC não apresentaram diferenças significativas em relação aos índices da variabilidade da frequência cardíaca MNN (859 ± 35 vs. 844 ± 23 ms; $p=0,74$); SDNN (46 ± 5 vs. 46 ± 5 ms; $p=0,08$); RMSSD (52 ± 5 vs. 52 ± 6 ms; $p=0,99$); pNN50 (28 ± 6 vs. 20 ± 3 ms; $p=0,17$); Potência total (2720 ± 622 vs. 2644 ± 890 ms; $p=0,96$); BF (51 ± 8 vs. 45 ± 4 un; $p=0,55$); AF u.n (50 ± 8 vs. 55 ± 4 un; $p=0,51$) e razão BF/AF ($1,68\pm 0,63$ vs. $1,21\pm 0,27$; $p=0,43$), respectivamente. **CONCLUSÃO:** Indivíduos saudáveis com HF+DRC não possuem prejuízo na modulação autonômica cardíaca.

Palavras- Chave: Histórico familiar, Doença renal crônica e Modulação autonômica cardíaca.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The positive family history of chronic kidney disease (CKD+FH) directly influences the emergence and development of chronic kidney disease. However no know cardiac autonomic modulation in health subjects with CKD+FH. **OBJECTIVE:** To evaluate the autonomic modulation by heart rate variability in individuals with CKD+FH. **METHODS:** We studied 9 health subjects with CKD+FH and 21 health subjects with negative family history for chronic kidney disease (CKD-FH) matched for age (28±2 vs. 26±1anos; p=0,39, respectively). Heart rate was measured continuously by the Polar S810i® for 10 minutes of rest in the supine position. The heart rate variability was evaluated by the time domain, MNN, SDNN, RMSSD and pNN50 and the fields of low frequency (LF), high frequency (HF) and ratio low/high (LF/HF). Laboratory biochemical tests were performed after fasting for 12 hours. Results are expressed as mean ± standard error, adopting as significant p<0,05. **RESULTS:** The groups CKD+FH and CKD-FH were similar in serum creatinine (p=0,98), estimated glomerular filtration rate (p=0,49) and heart rate (p=0,68). The groups CKD+FH and CKD-FH showed no significant differences in relation to indices of heart rate variability MNN (859±35 vs. 844±23ms; p=0,74); SDNN (46±5 vs. 46±5ms; p=0,08); RMSSD (52±5 vs. 52±6ms; p=0,99); pNN50 (28±6 vs. 20±3ms; p=0,17); Total power (2720±622 vs. 2644±890ms; p=0,96); LF (51±8 vs. 45±4un; p=0,55); HF n.u. (50±8 vs. 55±4 n.u; p=0,51) and LF/HF ration (1,68±0,63 vs. 1,21±0,27; p=0,43), respectively. **CONCLUSION:** In health subjects with CKD+FH do not have impaired cardiac autonomic modulation. **Keywords:** Family history, Chronic kidney disease, Cardiac autonomic modulation.

INTRODUÇÃO

O histórico familiar positivo para a doença renal crônica (DRC) influencia diretamente no surgimento e desenvolvimento da DRC em indivíduos saudáveis^{1,2,3}. Indivíduos saudáveis, porém filhos de pacientes com DRC apresentam mesmo dentro de limites de normalidade, valores significativamente maiores de razão albumina/creatinina, pressão arterial sistólica e glicose sanguínea, quando comparados aos indivíduos saudáveis filhos de indivíduos saudáveis⁴. Além disso, filhos de pacientes com doença renal endêmica apresentam independentemente do fator de risco associado, elevação dos níveis pressóricos ao longo de um ano de acompanhamento, fato que não foi observado nos filhos de pais saudáveis⁵. Já na presença da DRC, pacientes que possuem histórico familiar positivo para a DRC possuem maior probabilidade de atingir a falência funcional renal do que pacientes com histórico familiar negativo para a DRC^{1,2}. Dessa forma, fica claro que, a hereditariedade possui grande influência no desenvolvimento e na piora do prognóstico dessa patologia.

Na DRC já estabelecida a alta mortalidade de origem cardiovascular parece estar relacionada com a disfunção autonômica⁶⁻⁸. Penne e colaboradores evidenciaram em indivíduos com DRC que a hiperatividade simpática^{9,10}, característica desta patologia¹¹, foi associada à ocorrência de eventos cardíacos. Nesse estudo, a elevada atividade nervosa simpática, medida de forma direta pela técnica de microneurografia, foi diretamente associada ao desenvolvimento do infarto agudo do miocárdio⁹. Utilizando o método indireto para avaliação da modulação autonômica, Fukuta e colaboradores demonstraram que em pacientes submetidos à diálise a

variabilidade da frequência cardíaca estava inversamente relacionada com a probabilidade de sobrevivência em quatro anos de acompanhamento¹². E mais, esses autores demonstraram que a banda espectral de alta frequência, variável que indica a modulação vagal, estava significativamente menor nos pacientes que tiveram morte de origem cardiovascular quando comparados aos pacientes que sobreviveram ao longo desse período¹². Porém, até o momento, não é conhecido a modulação autonômica cardíaca do indivíduo saudável filho de paciente com DRC.

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a modulação autonômica cardíaca, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, de indivíduos saudáveis filhos de pessoas com DRC.

OBJETIVO

Avaliar a modulação autonômica, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, de indivíduos saudáveis filhos de pais com doença renal crônica.

MÉTODOS

Amostra

Pelo cálculo amostral de variável com distribuição normal, adotando erro alfa de 95% e erro beta de 80%, deveriam ser recrutados no mínimo nove indivíduos em cada grupo. Assim, foram consecutivamente recrutados para o estudo nove indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, idade entre 20 e 40 anos, filhos de pais com DRC (Grupo HF+DRC). E, vinte e dois indivíduos saudáveis, pareados por idade e gênero, sem histórico familiar positivo para a DRC (HF-DRC).

Todos os voluntários, Grupo HF+DRC e Grupo HF-DRC, deveriam ter clinicamente pressão arterial sistólica e diastólica inferior a 140 e 90 mmHg¹³, respectivamente, índice de massa corporal entre 20 e 29,9 kg/m², creatinina sérica abaixo de 1,4mg/dL, ausência de proteinúria e hematúria e clearance de creatinina superior a 60 ml/min. Além disso, foram excluídos os voluntários que praticassem atividade física regularmente nos últimos seis meses e/ou estivessem em vigência de qualquer tipo de medicamento.

Para caracterização dos grupos, seguimos os seguintes critérios:

Grupo HF+DRC

O voluntário deveria ser filho de pai e/ou mãe diagnosticado(s) com DRC de qualquer etiologia com exceção da nefrosclerose hipertensiva, nefropatia diabética ou doença renal policística do adulto. Para verificação dessa patologia foi analisado o prontuário desses pacientes junto ao Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN).

Grupo HF-DRC

O voluntário deveria ser filho de pai e mãe sem diagnóstico de DRC.

Todos os voluntários receberam esclarecimentos sobre a pesquisa e somente após lerem, concordarem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) foram incluídos como voluntários. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF, parecer nº. 0119/2010), (Anexo 2) e desenvolvida no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF).

Medidas e procedimentos

Pressão Arterial, Frequência Cardíaca em Repouso e Frequência Respiratória

Para caracterização da amostra, a pressão arterial e frequência cardíaca foram aferidas após 10 minutos em repouso na posição supina. A pressão arterial foi aferida de forma não-invasiva, no membro superior direito, pelo método auscultatório, utilizando esfigmomanômetro de coluna de mercúrio da marca Takaoka®. As fases I e V de KorotKoff foram adotadas para identificação das pressões sistólica e diastólica, respectivamente¹³. E, a frequência cardíaca monitorada de forma não-invasiva, utilizando-se o cardiofrequencímetro Polar S810i®(Kempele, Finlândia). Além disso, a frequência respiratória espontânea foi monitorada pelo aparelho Dixtal 2023® (Amazônia, Brasil).

Avaliação da Modulação Autonômica Cardíaca

A modulação autonômica cardíaca foi avaliada pelo método indireto de variabilidade da frequência cardíaca, por meio do cardiofrequencímetro Polar S810i® (Kempele, Finlândia). Os batimentos cardíacos foram registrados em repouso, na posição supina e respiração espontânea, por um período de dez minutos.

Os valores pontuais dos intervalos entre cada batimento cardíaco (iRR) foram direcionados ao microcomputador, pela transmissão de dados do receptor de pulso para o *software Polar Precision Performance*. Posteriormente os dados foram transferidos para o aplicativo Matlab, versão 6.0, para seleção automática dos cinco minutos de menor variância que foram utilizados para o cálculo da VFC, por meio de rotina previamente implementada¹⁴. As séries temporais com duração de cinco minutos selecionadas foram transferidas para o *software Kubios HRV Analysis*, versão 2.0. Neste aplicativo, foi realizada a correção de artefatos utilizando o filtro de nível médio do *software* e foram calculados os índices de VFC no domínio do tempo (MNN, SDNN, RMSSD, pNN50). Para a estimativa da função densidade espectral de potência, pelo método não paramétrico da transformada rápida de Fourier, foi removido o componente de tendência da série temporal, pelo método de suavização a priori e a decimação em frequência de 4 Hz pela interpolação por *spline* cúbica¹⁴. Para a análise espectral da VFC foram consideradas as bandas de baixa (BF) e alta frequência (AF) do espectro de potência, expressas em potência absoluta e em unidades normalizadas, além da razão BF/AF¹⁴.

Avaliação antropométrica

Foram mensuradas a estatura, por meio do estadiômetro Asimed[®], e a massa corporal, por meio da balança Asimed[®]. O índice de massa corporal foi calculado pelo peso dividido pela altura ao quadrado.

Avaliação do nível de atividade física

O nível de atividade física dos voluntários foi avaliado por meio do questionário de Baecke. Este foi dividido em três partes: atividade física ocupacional (AFO), exercício físico nas horas de lazer (EFL) e atividades físicas de lazer e locomoção (ALL), sendo essas mensuradas pelos escores específicos. O nível de atividade física nos últimos seis meses será investigado quanto ao tipo, intensidade, duração e frequência¹⁵.

Avaliação Laboratorial

Foram coletados 10 mL de sangue, após jejum de 12 horas, para análise da glicemia, colesterol, frações de colesterol e creatinina¹⁶. O clearance de creatinina foi calculado considerando os níveis séricos de creatinina pela fórmula Cockcroft-Gault¹⁷. Adicionalmente foi realizado um exame de urina simples (EAS), para verificação de ausência de proteína e hemoglobina na urina¹⁸.

Protocolo experimental

Todo o protocolo experimental descrito a seguir foi realizado, no período da tarde, na Unidade de Avaliação Física - HU/CAS. Os voluntários foram orientados a ingerir refeição leve no café da manhã, até uma hora antes do início da coleta de dados, a não ingerir bebidas que contenham cafeína ou bebidas alcoólicas e a não praticarem atividade física vigorosa nas 24hs que antecederam os experimentos. Além disso, foi questionado se o voluntário teve sono reparador na noite anterior e, na resposta negativa o experimento foi agendado para outro dia.

Ao chegar ao laboratório os voluntários foram esclarecidos sobre os procedimentos da pesquisa, em seguida, o Termo de Consentimento Livre

Esclarecido foi lido e assinado pelo voluntário. Então, a anamnese e o questionário sobre o nível de atividade física habitual foram respondidos e, logo após, foi realizada a avaliação antropométrica. Em seguida, o voluntário permaneceu em posição supina e após intervalo de 10 minutos de repouso, foi registrada continuamente a FC por 10 minutos em repouso. Ao final deste período, foi realizada a aferição da pressão arterial. Com os procedimentos finalizados o voluntário recebeu encaminhamento para realização dos exames de sangue e urina.

Tratamento Estatístico

Para testar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados serão apresentados com média \pm erro padrão da média. As possíveis diferenças estatísticas nas características basais entre os grupos estudados foram avaliadas pela pelo Teste t de student para variáveis com distribuição normal e pelo Teste Mann-Whitney U para variáveis com distribuição não normal. Foi aceito como diferença significativa o $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os pais com diagnóstico de DRC apresentaram como etiologia da doença, Glomerulonefrite (n=3), Nefropatia de refluxo (n=2) e indeterminada (n=4). Sendo que três encontram-se em terapia renal substitutiva e seis em tratamento convencional.

Os grupos HF+DRC e HF-DRC foram semelhantes em relação ao gênero, idade, peso, estatura, índice massa corpórea e nível de atividade física habitual (Tabela 1). Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre ambos os grupos para glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade, triglicérides, pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca (Tabela 2). Os níveis séricos de creatinina e a estimativa de filtração glomerular foram semelhantes entre os indivíduos com histórico positivo e negativo para DRC (Tabela 2).

Tabela 1. Características Físicas entre os grupos HF + DRC e HF - DRC

Variáveis	HF + DRC (n=9)	HF - DRC (n = 22)	p
Gênero (F/M)	7/2	7/15	0,72
Idade (anos)	27 ± 2	26 ± 1	0,45
Peso (kg)	69 ± 4	69 ± 3	0,98
Estatura (m)	1,65 ± 0,02	1,68 ± 0,02	0,28
IMC (kg/m ²)	25 ± 1	24 ± 1	0,28
Nível de Atividade Física (Escore Total)	7 ± 0,35	7 ± 0,21	0,47

Tabela 2. Características Bioquímicas e Hemodinâmicas dos grupos HF + DRC e HF - DRC

Variáveis	HF + DRC (n = 9)	HF - DRC (n = 22)	p
Colesterol total (mg/dL)	174 ± 12	184 ± 9	0,56
HDL-c (mg/dL)	57 ± 3	51 ± 2	0,14
LDL-c (mg/dL)	102 ± 11	111 ± 8	0,59
Triglicérides (mg/dL)	74 ± 16	114 ± 14	0,16
Glicemia (mg/dL)	80 ± 1	80 ± 2	0,93
Creatinina (mg/dL)	0,88 ± 0,04	0,92 ± 0,05	0,62
eTFG (ml/min/1,73m ²)	95 ± 6	96 ± 4	0,87
Proteínuria	Ausente	Ausente	-----
Hematúria	Ausente	Ausente	----
PAS (mmHg)	116 ± 3	114 ± 2	0,40
PAD (mmHg)	70 ± 2	68 ± 1	0,21
FC (bpm)	70 ± 3	71 ± 2	0,85

eTFG = estimativa da taxa de filtração glomerular, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica e FC = frequência cardíaca.

A modulação autonômica cardíaca, tanto para os índices no domínio do tempo como para os índices no domínio da frequência, foram semelhantes entre os grupos HF+DRC e HF-DRC (Tabela 3). A média da frequência respiratória espontânea foi semelhante entre os grupos HF+DRC e HF-DRC (20±1 vs. 17±1; p= 0,07, respectivamente).

Tabela 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca de Repouso entre os grupos HF + DRC e HF - DRC

Variáveis	HF + DRC	HF - DRC	P
Domínio do Tempo			
MNN (ms)	848 ± 33	844 ± 23	0,96
SDNN (ms)	45 ± 4	46 ± 5	0,73
RMSSD (ms)	49 ± 5	52 ± 6	0,70
pNN50 (%)	25 ± 6	20 ± 3	0,34
Domínio da Frequência			
Potência Total	2548 ± 575	2644 ± 890	0,41
LF (ms ²)	1254 ± 277	1056 ± 378	0,13
HF (ms ²)	1212 ± 349	1505 ± 526	0,79
LF (u.n)	54 ± 8	45 ± 4	0,31
HF (u.n)	46 ± 8	55 ± 4	0,30
LF/HF	1,90 ± 0,60	1,21 ± 0,27	0,30

MNN= média dos intervalos RR, SDNN= desvio padrão dos intervalos RR, RMSSD= raiz média quadrática das diferenças de intervalos RR sucessivos, pNN50= percentual de intervalos RR com diferença de duração maior que 50

ms, LF= baixa frequência, HF= alta frequência, LF/HF= razão baixa/alta frequência.

DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo é que indivíduos com histórico familiar positivo para DRC apresentaram modulação autonômica cardíaca semelhante aos indivíduos sem histórico familiar para essa doença.

Apesar da existência de poucos trabalhos relacionados à influência do histórico familiar positivo para DRC sobre parâmetros histológicos, bioquímicos, e cardiovasculares, tem sido mostrado que o fator hereditariedade para DRC pode promover alterações desses parâmetros, ainda que, muitas vezes, mantendo seus valores dentro dos limites de normalidade ^{4,5}. Dimitrov *et al.* observaram que indivíduos sem DRC, porém com histórico familiar positivo para essa doença, quando comparados àqueles sem o histórico familiar, já apresentaram reduzida massa renal, o que poderia favorecer o comprometimento futuro da função renal ⁵. Além disso, nesse mesmo estudo, a diminuição da massa renal foi diretamente associada ao aumento da pressão arterial sistólica em um ano de acompanhamento, independentemente dos fatores de risco associados⁵. Portanto, alterações histológicas precoces estão diretamente relacionadas ao comprometimento hemodinâmico progressivo observado em indivíduos filhos de pacientes com DRC⁵. Da mesma forma que no trabalho de Dimitrov *et al.*, no presente estudo, não foram observadas diferenças significativas nos valores de pressão arterial entre os grupos histórico familiar positivo e negativo para DRC. Esse achado pode ser explicado devido às características similares entre os indivíduos pertencentes aos dois grupos investigados, uma vez que todos eram jovens, saudáveis e principalmente, apresentavam valores similares de creatinina e estimativa da filtração glomerular.

Adicionalmente, a realização de uma única medida clínica da pressão arterial talvez não seja suficiente para identificar o comprometimento hemodinâmico nessa população. Isso porque, tem sido mostrado que o comprometimento dos níveis pressóricos foi acompanhado por alterações renais progressivas e identificadas apenas em estudos longitudinais⁵. Thompson *et al.* constataram que indivíduos saudáveis com histórico de DRC apresentaram razão albumina/creatinina, pressão arterial sistólica, glicemia e colesterol total significativamente maiores quando comparados aos indivíduos sem histórico familiar para DRC ⁴. Entretanto, no trabalho de Thompson *et al.* os indivíduos investigados eram tabagistas, fato que pode confundir a interpretação dos resultados, visto que o tabagismo influencia diretamente algumas dessas variáveis. Em nosso estudo, foram investigados indivíduos saudáveis, sem uso de qualquer medicação e não tabagistas, portanto não foram encontradas diferenças nos níveis de colesterol total, HDL-c, LDL-c, glicemia de jejum e valores de pressão arterial. Assim, a semelhança na modulação autonômica cardíaca entre os grupos HF+DRC e HF-DRC pode ser justificada pela similaridade nos parâmetros físicos, metabólicos e hemodinâmicos.

Por outro lado, na hipertensão arterial a disfunção autonômica é verificada precocemente em indivíduos saudáveis com histórico familiar para essa doença. Pitzalis *et al.* encontraram diminuição do controle autonômico cardíaco nos filhos de hipertensos, observada por meio do reduzido índice SDNN, que reflete tanto a modulação simpática quanto a parassimpática da frequência cardíaca ¹⁹. E, Piccirillo *et al.*, observaram que indivíduos filhos de um ou ambos os pais hipertensos apresentaram diminuição significativa da

banda espectral de alta potência (AF), bem como elevação da banda espectral de baixa potência (BF) e da razão BF/AF, quando comparados a filhos de pais normotensos ²⁰. Dessa forma, podemos inferir que aqueles indivíduos saudáveis, porém com história familiar de hipertensão arterial positiva já apresentam prejuízo no controle autonômico cardíaco, caracterizado por elevação da modulação simpática em detrimento da modulação vagal. Porém, em todos esses trabalhos os indivíduos filhos de pais hipertensos, mesmo sendo normotensos já apresentavam valores pressóricos maiores do que os indivíduos filhos de pais normotensos ^{19,20}. Assim, a modulação autonômica preservada nos filhos de DRC pode estar relacionada também aos valores de pressão arterial semelhante entre os grupos estudados.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Nos pacientes com DRC, aqueles que possuem histórico familiar positivo para a DRC possuem maior probabilidade de atingir a falência funcional renal do que pacientes com histórico familiar negativo^{1,2}. Essa informação mostra que o fator hereditariedade tem grande impacto para o pior prognóstico dessa doença. Portanto, o rastreamento de possíveis alterações relacionadas à DRC, em indivíduos com histórico familiar positivo é extremamente importante³.

Sabe-se que a DRC apresenta várias complicações, dentre elas, a alta prevalência de eventos cardiovasculares que aumenta consequentemente a mortalidade⁶⁻⁸. Há claras evidências de que, o aumento da mortalidade cardiovascular está diretamente associado ao prejuízo do controle autonômico cardíaco observado nesses pacientes⁸. Apesar do nosso estudo ser o primeiro a demonstrar que a modulação autonômica está preservada em pessoas saudáveis filhos de pais com DRC, tem sido demonstrado que indivíduos sem DRC, porém com histórico familiar positivo para essa doença, ao longo de um ano de seguimento, apresentam redução da massa renal e elevação dos níveis pressóricos⁵, fatores que poderiam ser acompanhados por disfunção autonômica cardíaca. Dessa forma o acompanhamento de indivíduos saudáveis, filhos de pacientes com DRC, é de grande relevância para elaboração de estratégias de prevenção do desenvolvimento e controle da progressão da DRC e de suas complicações.

LIMITAÇÃO DO ESTUDO

Há claras evidências que a capacidade física ou a prática regular de exercícios físicos melhora expressivamente a modulação autonômica cardíaca²¹. Apesar de não termos avaliado a capacidade física de modo direto pelo teste de esforço ergoespirométrico, todos os nossos voluntários, tanto com HF+DRC como HF-DRC, estavam sedentários nos seis meses prévios as nossas avaliações. Além disso, quando avaliados de forma indireta, os grupos HF+DRC e HF-DRC foram semelhantes em relação ao nível de atividade física, fato que minimiza o efeito avaliativo.

CONCLUSÃO

Indivíduos saudáveis com histórico familiar positivo para DRC, não apresentaram prejuízo na modulação autonômica cardíaca quando comparados a indivíduos saudáveis sem histórico familiar para DRC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCleallan W, Speckman R, McClure L, *et al.* Prevalence and characteristics of family history of end-stage renal disease among adults in the united states population: reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) renal cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1344-52.
2. Freedman BI, Soucie JM, McCleallan W. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 1942-5.
3. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(2): 248-53.
4. Thompson CF, Simmons D, Collins JF, Cecil A. Predisposition to nephropathy in Polynesians is associated with family history of renal disease, not diabetes mellitus. *Diabet med.* 2001;18(1): 40-6.
5. Dimitrov PS, Simeonov VA, Tsoleva SD, Bonev AG, Georgieva RB, Karmaus W. Increased blood pressure in adult offspring of families with balkan endemic nephropathy: a prospective study. *BMC nephrol.* 2006; 7(12): 1-7.
6. U.S Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease in United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-S246.
8. Hayano J, Takahashi H, Toriyama T, *et al.* Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up chronic haemodialysis patients with end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 1480-8.

9. Penne EL, Neumann J, Klein IH, Oey PL, Bots ML, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity and clinical outcomes in chronic kidney disease patients during standard treatment. *J Nephrol.* 2009; 22: 208-15.
10. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 3239-44.
11. Grassi G, Arenare F, Pieruzzi F, Brambilla G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular and renal disease. *J Nephrol.* 2009; 22: 190-5.
12. Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, *et al.* Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol dial transplant.* 2003; 18: 318-25.
13. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006.
14. Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. An Advanced Detrending Method With Application to HRV Analysis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2002; 49(2): 172-5.
15. Florindo AA, Latorre MRDO. Validation and reliability of the Baecke questionnaire for the evaluation of habitual physical activity in adult men. *Rev Bras Med Esporte.* 2003; 9(3): 129-35.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção de aterosclerose. *Arq bras cardiol.* 2007.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. [Ann Intern Med.](#) 2009; 150: 604-12.

18. SHEPAR MDS, BARRAT LJ, SIMPSON-LYULE, W. Is the bayer DCA 2000 acceptable as a screening instrument for the early detection of renal disease. **Am Clin Biochem.** 1999; 36: 393-394.
19. Pitzalis MV, Lacoviello M, Massari F, et al. Influence of gender and family history of hypertension on autonomic control of heart rate, diastolic function and brain natriuretic peptide. *J Hypertens.* 2001; 19(1): 143-8.
20. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med.* 2000; 135(2): 145-52.
21. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol.* 2010; 26(6): 303-10.

ANEXO 2



Comitê de Ética em Pesquisa CEP HU/UFJF
Juiz de Fora – MG

Pós-Graduação em Saúde Brasileira - Faculdade de Medicina/UFJF

Responsáveis:

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza (orientador)
Prof. Dr. Jorge Roberto Perroux de Lima (co-orientador)
Livia Victorino de Souza (orientanda)

Endereço dos Pesquisadores Responsáveis:

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

Laboratório de Avaliação Motora – UFJF – Faculdade de Educação Física e Desportos –FAEFID –
Campus Universitário – Bairro Martelos, Juiz de Fora – MG. Cep: 36030-900

Telefone: (32) 2102-3287

E-mail: mateuslaterza@hotmail.com

Livia Victorino de Souza

Rua Coronel José Mario Vilela, nº 185 Bairro Bom Pastor, Juiz de Fora-MG. Cep: 36021-100

Telefone: (32) 9105-8218

E-mail: liviavictorino@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Controle Neurovascular em Indivíduos Saudáveis Filhos de Pacientes com Doença Renal Crônica”, que tem como objetivo avaliar a influência do histórico familiar para doença renal crônica na resposta da pressão arterial, batimentos cardíacos e fluxo sanguíneo em situações de repouso, e situações do dia a dia (exercício físico e estresse mental). Para isso, mediremos no(a) senhor(a): O peso com uma balança; A altura com uma fita métrica; A quantidade de gordura do corpo com um aparelho semelhante a uma pinça; A pressão arterial semelhante ao aparelho do médico; Os batimentos cardíacos com o eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde); A quantidade de sangue que passa pelo braço por um aparelho simples que não tem agulhas; faremos um exame de sangue e um de urina. Essas medidas apresentam risco mínimo para a sua saúde. Durante a medida da quantidade de sangue que passa pelo braço o(a) senhor(a) poderá sentir no máximo um leve formigamento na mão, que passa rapidamente.

Para representar as situações do dia a dia o(a) senhor(a) realizará os seguintes testes: 1. Exercício físico sem esforço: Durante esse teste o(a) senhor(a) não precisará fazer nada, nós mexeremos na sua mão por dois minutos como se fosse uma massagem. 2. Exercício físico com esforço: Durante esse teste o(a) senhor(a) irá segurar um aparelho (semelhante ao freio de bicicleta) por três minutos. No final desse tempo, colocaremos um aparelho de pressão no seu braço que ficará apertado por mais dois minutos. Esse teste será feito duas vezes. Nesse teste, o(a) senhor(a) poderá sentir um cansaço na mão, por causa do exercício físico, e um formigamento no braço, por causa do aparelho de pressão apertado, mas isso passará rapidamente quando terminado o teste. 3. Jogo de cores: Durante esse teste o(a) senhor(a) irá ver uma folha com palavras escritas com nomes de cores. E, irá nos dizer por 3 minutos a cor com que a palavra está pintada.

Para participar deste estudo o(a) senhor(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O(a) senhor(a) será esclarecido sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou não participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará nenhuma penalidade ou prejuízo.

O Senhor(a) tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa. Os testes serão realizados seguindo todos os padrões de segurança, e serão realizados em duas visitas, uma ao NIEPEN e outra ao HU/CAS-UFJF.

O pesquisador irá tratar a sua identidade, com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão a sua disposição quando finalizada. O(a) senhor(a), não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Como benefícios em participar da pesquisa, estão incluídos o exame de sangue e urina detalhados, a avaliação física detalhada, com avaliação da quantidade de gordura corporal, avaliação dos batimentos cardíacos e a avaliação da pressão arterial.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida ao senhor(a). Se porventura houver alguma intercorrência clínica ou eventuais danos à saúde durante a realização dos testes, ao voluntário será garantido atendimento médico no HU/CAS-UFJF, bem como indenização por danos à saúde decorrente da pesquisa.

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade: _____, concordo em participar como voluntário do estudo "Controle Neurovascular em Indivíduos Saudáveis Filhos de Pacientes com Doença Renal Crônica", fui informado(a) dos objetivos do estudo "Controle Neurovascular em Indivíduos Saudáveis Filhos de Pacientes com Doença Renal Crônica", de forma clara e detalhada e esclareci todas as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar do estudo, se assim o desejar.

Declaro que concordo com a minha participação neste estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, ___ de _____ de 20__.

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o
CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA
PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27
CEP 36036-110
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO 3



Comitê de Ética em Pesquisa CEP- HU/UFJF
Juiz de Fora – MG

Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira - Faculdade de Medicina/UFJF

Responsáveis:

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza (orientador)
Prof. Dr. Jorge Roberto Perrou de Lima (co-orientador)
Livia Victorino de Souza (orientanda)

Endereço dos Pesquisadores Responsáveis:

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

Laboratório de Avaliação Motora – UFJF – Faculdade de Educação Física e Desportos –FAEFID –
Campus Universitário – Bairro Martelos, Juiz de Fora – MG. Cep: 36030-900
Telefone: (32) 2102-3287
E-mail: mateuslaterza@hotmail.com

Livia Victorino de Souza

Rua Coronel José Mario Vilela, nº 185 Bairro Bom Pastor, Juiz de Fora-MG. Cep: 36021-100
Telefone: (32) 9105-8218
E-mail: liviavictorino@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Controle Neurovascular em Indivíduos Saudáveis Filhos de Pacientes com Doença Renal Crônica”, que tem como objetivo avaliar a influência do histórico familiar para doença renal crônica na resposta da pressão arterial, batimentos cardíacos e fluxo sanguíneo em situações de repouso, exercício físico e estresse mental. Para isto serão realizados a medida do peso, da altura, da pressão arterial, o exame de sangue e exame de urina, no pai e na mãe dos indivíduos saudáveis, pertencentes ao grupo controle. O exame de sangue será realizado por um enfermeiro. A coleta do material para o exame de urina será feita pelo próprio voluntário em um recipiente fornecido pelo pesquisador, em local adequado. A pressão será aferida com um aparelho semelhante ao do médico. Os batimentos cardíacos com o eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde) Os testes serão realizados em uma visita ao NIEPEN, seguindo todos os padrões de segurança, e não apresentam riscos (apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa).

Para participar deste estudo o(a) senhor(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O(a) senhor(a) será esclarecido sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou não participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará nenhuma penalidade ou prejuízo.

O pesquisador irá tratar a sua identidade, com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão a sua disposição quando finalizada. O(a) senhor(a), não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Como benefícios em participar da pesquisa, estão incluídos o exame de sangue e urina detalhados, a avaliação do fluxo sanguíneo periférico, a avaliação física detalhada, com avaliação da quantidade de gordura corporal, avaliação dos batimentos cardíacos e a avaliação da pressão arterial.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida ao senhor(a). Se porventura houver alguma intercorrência clínica ou eventuais danos à saúde durante a realização dos testes, ao voluntário será garantido atendimento médico no NIEPEN, bem como indenização por danos à saúde decorrente da pesquisa.

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade: _____, fui informado(a) dos objetivos do estudo

“Controle Neurovascular em Indivíduos Saudáveis Filhos de Pacientes com Doença Renal Crônica”, de forma clara e detalhada e esclareci todas as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar do estudo, se assim o desejar.

Declaro que concordo com a minha participação neste estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20__.

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o
CEP HU - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA
PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27
CEP 36036-110
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

ANEXO 4

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUÍZ DE FORA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/HCASA UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
36036-110 - JUÍZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº. 119/2010

Protocolo CEP-UFJF:

FR: 349764

CAAE: 044.0.420.000-10

Projeto de Pesquisa: Controle Neurovascular em Indivíduos Saudáveis Filhos de Pacientes com Doença Renal Crônica

Data :

Grupo: III

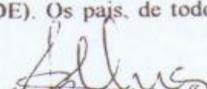
Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Marcus Camaroti Laterza

Pesquisadores Participante: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos; Prof. Dr. Jorge Roberto Perroux de Lima; Livia Victorino de Souza; Isabelle Magalhães Guedes Freitas; Pedro Augusto Carvalho Mira

Instituição: Hospital Universitário da UFJF

Sumário/comentários do protocolo:

- **Justificativa:** A doença renal crônica (DRC) é definida por presença de lesão renal, caracterizada por anormalidades estruturais e/ou funcionais, por período maior que três meses, com ou sem queda na filtração glomerular ou ainda se a filtração glomerular for inferior a 60 mL/min/1,73m² independente de lesão. Apesar do avanço nas últimas décadas no tratamento da DRC, a taxa de mortalidade desses pacientes ainda é extremamente elevada. Há claras evidências de que essa alta mortalidade de origem cardiovascular esteja relacionada com a disfunção autonômica. Penne *et al.* evidenciaram em indivíduos com DRC que a hiperatividade simpática, característica desta patologia, foi associada à ocorrência de eventos cardíacos. Assim como a disfunção autonômica, a hipertensão arterial também é uma das causas originárias da mortalidade cardiovascular na DRC. Nos pacientes com DRC, parte da elevação da pressão arterial (PA) é devida ao prejuízo na vasodilatação fluxo-dependente. Além dessas alterações em repouso, comportamentos hemodinâmicos inesperados durante manobras fisiológicas também estão envolvidos na morte súbita de origem cardiovascular. A hiperreatividade pressórica, em resposta ao exercício físico intenso e situações de estresse mental, promove importantes lesões vasculares, como a ruptura da placa aterosclerótica e, conseqüentemente, o evento isquêmico agudo do miocárdio. Da mesma forma que pacientes com DRC, pacientes hipertensos também apresentam disfunção no controle neurovascular durante o exercício físico⁽¹⁹⁾ e estresse mental⁽²⁰⁾. Considerando que, na fisiopatologia hipertensiva, a hereditariedade é fator de extrema importância, diversos autores demonstraram que indivíduos saudáveis filhos de pais hipertensos apresentam além de alterações hemodinâmicas em repouso⁽²¹⁾, respostas aumentadas de pressão arterial, tanto durante o exercício físico isométrico⁽²¹⁾ como durante o estresse mental. Em conjunto, esses resultados evidenciam que o histórico familiar exerce influência direta no controle neurovascular, estando o indivíduo em repouso ou não. Assim, as alterações hemodinâmicas e funcionais, observadas precocemente nos filhos dos pacientes com DRC, representam o efeito do histórico familiar positivo que somadas à herança genética observada na hipertensão arterial, justificam a relevância em avaliar o controle autonômico e hemodinâmico, frente ao exercício físico e estresse mental, de indivíduos saudáveis filhos de pacientes com DRC.
- **Objetivo:** O objetivo desse estudo será testar a hipótese de que o controle neurovascular, no repouso e durante o exercício físico e estresse mental, estará diminuído em indivíduos saudáveis filhos de pais com DRC.
- **Metodologia:** Serão recrutados 54 indivíduos saudáveis, do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN), de ambos os sexos, com idade entre 20 e 30 anos, subdivididos nos seguintes grupos: Dezoito indivíduos, filhos de pacientes com DRC de etiologia hipertensiva (Grupo DRC: Hipertensiva); Dezoito indivíduos, filhos de pacientes com Hipertensão Arterial (Grupo HAS) e; Dezoito indivíduos, filhos de pais saudáveis (Grupo SAÚDE). Os pais, de todos esses indivíduos, são atendidos pelo NIEPEN.


Prof. Dra. Angela Maria Gollner
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 5

ENTREVISTA

Pesquisa: "CONTROLE NEUROVASCULAR DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO E ESTRESSE MENTAL DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA".

Data: ____/____/____

1) Identificação:

Nome: _____ Data

nascimento: ____/____/____

Telefone(s): _____

Profissão: _____

() Grupo Controle () Grupo DRC – Estágio: ____ FG: _____

2) Hábitos de Vida

Sono: () Reparador () Não Reparador

() Não fumante () Ex – fumante: há quanto tempo parou de fumar?

Etilista: () Sim () Não Qual(is) bebida(s) faz uso:

Quantidade semanal: _____

Bebe café ou chá: _____ xícaras/dia

Já foi atleta? Sim () Não () Há quanto tempo: _____ Modalidade:

3) Fatores de Risco para DAC

Hipertensão arterial: Sim () Não ()

Diabetes: Sim () Não ()

Obesidade: Sim () Não ()

Dislipidemia: Sim () Não ()

Estresse: Sim () Não ()

Histórico Familiar: Sim () Não () _____

4) Sinais e Sintomas Relacionados com Alterações do Sistema Cardiovascular

Obs.:

10) O voluntário está apto para participar do estudo? () Sim () Não

Justificativa:

Pesquisador (a)

ANEXO 6

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

Por favor, circule a resposta apropriada para cada questão:

Nos últimos 12 meses:

- | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1) Qual tem sido sua principal ocupação? | 1 | 3 | 5 | | |
| <input type="text"/> | | | | | |
| 2) No trabalho eu sento:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3) No trabalho eu fico em pé:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4) No trabalho eu ando:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5) No trabalho eu carrego carga pesada:
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6) Após o trabalho eu estou cansado:
muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 7) No trabalho eu sudo:
muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 8) Em comparação com outros da minha idade eu penso que meu trabalho é fisicamente:
muito mais pesado/ mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito mais leve | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |

9)	Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: sim / não									
	Qual esporte ou exercício físico você pratica ou praticou mais freqüentemente?					1	3	5		
	<input type="text"/>									
	– quantas horas por semana?					<1	1<2	2<3	3-4	>4
	<input type="text"/>									
	– quantos meses por ano?					<1	1-3	4-6	7-9	>9
	<input type="text"/>									
	Se você faz um fez segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?:					1	3	5		
	<input type="text"/>									
	– quantas horas por semana?					<1	1<2	2<3	3-4	>4
	<input type="text"/>									
	– quantos meses por ano?					<1	1-3	4-6	7-9	>9
	<input type="text"/>									
10)	Em comparação com outros da minha idade eu penso que minha atividade física durante as horas de lazer é: muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor	5	4	3	2	1				
11)	Durante as horas de lazer eu suo: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1				
12)	Durante as horas de lazer eu pratico esporte ou exercício físico: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5				
13)	Durante as horas de lazer eu vejo televisão: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5				
14)	Durante as horas de lazer eu ando: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5				
15)	Durante as horas de lazer eu ando de bicicleta: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5				
16)	Durante quantos minutos por dia você anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras?	1	2	3	4	5				
	<5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45									
		Total em minutos		<input type="text"/>						