

Universidade Federal de Juiz de Fora  
Programa de Pós-Graduação em Educação Física  
Mestrado em Educação Física - Área de Concentração Movimento Humano

Pedro Augusto de Carvalho Mira

**DISFUNÇÃO VASODILATADORA DURANTE O ESTRESSE MENTAL EM PACIENTES  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Juiz de Fora  
2012

PEDRO AUGUSTO DE CARVALHO MIRA

**DISFUNÇÃO VASODILATADORA DURANTE O ESTRESSE MENTAL EM PACIENTES  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração: Movimento Humano, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

Juiz de Fora  
2012

Mira, Pedro Augusto de Carvalho.

Disfunção vasodilatadora durante o estresse mental em pacientes com doença renal crônica / Pedro Augusto de Carvalho Mira. – 2012. 59 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Educação Física)-Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2012.

1. Insuficiência renal crônica. 2. Estresse psicológico. 3. Vasodilatação.  
I. Título.

*Dedico essa dissertação aos meus pais Pedro e Terezinha e à minha avó Maria Aparecida que sempre tornaram meu caminho menos árduo e aos quais nutro enorme amor. Essa conquista é nossa.*

## AGRADECIMENTOS

Existem diversas formas de designá-lo: Deus, Brahma, Jah, Buda, Alá, dentre outros, independentemente de crença ou religião, gostaria de agradecer-Lo por toda ajuda, iluminação e maravilhosas bênçãos que recebo a cada dia.

Ao professor doutor **Mateus Camaroti Laterza** pela simplicidade e competência em orientar. Exemplo de ética em pesquisa e de didática no exercício da docência.

Ao professor doutor **Jorge Roberto Perrout de Lima** pela simplicidade com a qual controla o conhecimento científico e pela disponibilidade em ajudar sempre que solicitado.

A todos os outros professores do mestrado em educação física da UFJF pelos conhecimentos transmitidos.

Aos membros da banca examinadora, professora doutora **Ivani Credidio Trombetta** e professor doutor **Rogério Baumgratz de Paula**, pelo aceite e pela disponibilidade em contribuir com este trabalho.

Ao professor doutorando **Henrique Mansur** por despertar o interesse em buscar o conhecimento científico na área de atividade física e saúde.

Aos funcionários da Faculdade de Educação Física e Desportos, do Hospital Universitário da UFJF e do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia pela atenção e carinho com os quais fui tratado.

Aos voluntários dessa pesquisa pois sem eles não seria possível realizar esse sonho.

Aos meus pais **Pedro Nogueira Mira** e **Terezinha de Carvalho Mira** pelo apoio nas horas mais difíceis dessa trajetória que concluo. Por todo amor que sempre me dedicaram. Pela energia positiva que transmitiam a mim por meio de suas orações. Tenho a certeza de que sem vocês este trabalho não seria possível. Amo muito vocês!

À minha namorada **Nathália Campos Silva** pela compreensão nas horas em que precisei ficar ausente e pelo apoio na construção desse trabalho. Parabéns, parte dessa vitória também é sua.

Às colegas de mestrado **Isabelle Magalhães Guedes Freitas** e **Lívia Victorino de Souza** pelas reuniões enriquecedoras, pelas horas de intenso aprendizado no laboratório e pelos momentos de prazerosas risadas que passamos juntos durante esses dois anos.

À colega de mestrado **Eliza Prodel** pelas discussões realizadas no laboratório de avaliação motora e, principalmente, pelas ajudas durante a disciplina sobre o programa MatLab.

Aos colegas de mestrado **Pedro Henrique Berbert de Carvalho** e **Tiago Peçanha de Oliveira** pelo exemplo de dedicação e competência, mas acima de tudo, obrigado pela amizade.

A todos os amigos de mestrado pelas discussões científicas que enriqueceram meus conhecimentos. E também pelos momentos de descontração que revigoravam nossas forças.

Aos alunos de iniciação científica **Leonardo Barbosa de Almeida** e **Maria Fernanda Almeida Falci** pela ajuda durante as coletas e pela confiança em trabalhar conosco. Vocês contribuíram muito para a realização desse trabalho.

À **Natália Portela** por ajudar a recrutar os voluntários da pesquisa.

Aos amigos e familiares os quais sempre torceram por mim.

À professora **Maria Lúcia de Castro Polisseni** pela confiança em mim depositada, desde a monitoria, ainda na graduação, até o programa de iniciação à docência durante o mestrado.

Pedro Augusto de Carvalho Mira

**DISFUNÇÃO VASODILATADORA DURANTE O ESTRESSE MENTAL EM PACIENTES  
COM DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, área de concentração: Movimento Humano, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Ivani Credidio Trombetta  
Universidade de São Paulo

---

Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

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

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Prévios estudos demonstram que pacientes com doença renal crônica apresentam resposta pressórica exacerbada durante o estresse mental. Entretanto, não é conhecida a influência da vasodilatação nessa resposta pressórica inadequada. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que os pacientes com doença renal crônica apresentam disfunção vasodilatadora durante o estresse mental. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Nove pacientes com doença renal crônica e doze indivíduos saudáveis pareados por idade ( $41 \pm 5$  vs.  $35 \pm 5$  anos,  $p=0,36$ , respectivamente) foram estudados. O estresse mental foi induzido por meio do teste de confusão de cores. A pressão arterial (método oscilométrico - DIXTAL<sup>®</sup> 2023), frequência cardíaca (eletrocardiograma - DIXTAL<sup>®</sup> 2023) e o fluxo sanguíneo do antebraço (pletismografia de oclusão venosa - Hokanson<sup>®</sup>) foram registrados simultaneamente durante 3 minutos basais seguidos de 3 minutos de Estresse Mental. A condutância vascular do antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo do antebraço pela pressão arterial média. **RESULTADOS:** Em condições basais os pacientes com doença renal crônica apresentaram valores elevados de pressão arterial em comparação aos indivíduos saudáveis ( $p<0,01$ ). Ambos os grupos aumentaram significativamente (efeito tempo;  $p<0,01$ ) e similarmente (efeito interação;  $p=0,51$ ) a pressão arterial durante o estresse mental, contudo, os pacientes com doença renal crônica mantiveram, durante todo o protocolo, níveis elevados em comparação aos indivíduos saudáveis (efeito grupo;  $p=0,04$ ). Apesar de semelhante no basal ( $p=0,26$ ), o comportamento do fluxo sanguíneo do antebraço durante o estresse mental foi distinto entre os grupos (efeito interação;  $p<0,01$ ). Os pacientes com doença renal crônica aumentaram o fluxo sanguíneo do antebraço, entretanto, apresentaram durante todo o protocolo valores inferiores aos indivíduos saudáveis. Além disso, os pacientes com doença renal crônica não apresentaram mudanças significativas na condutância vascular durante o estresse mental ( $p=0,80$ ), enquanto, os indivíduos saudáveis apresentaram aumento significativo em relação ao basal ( $p<0,01$ ). As mudanças ocorridas na condutância vascular durante o primeiro minuto de estresse mental se correlacionaram negativamente com os valores de creatinina sérica ( $r=-0,47$ ,  $p=0,04$ ). **CONCLUSÃO:** Os pacientes com doença renal crônica apresentam disfunção vasodilatadora durante o estresse mental.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica. Estresse Psicológico. Vasodilatação



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Previous researches demonstrated that patients with chronic kidney disease have exaggerated blood pressure response during mental stress. However, it is not known how the vasodilatation dysfunction could influence these hemodynamic abnormalities. Therefore, the aim of this study was to test the hypothesis that patients with chronic kidney disease would have vasodilatation dysfunction during mental stress. **MATERIALS AND METHODS:** Nine patients with chronic kidney disease and twelve healthy individuals matched by age ( $41 \pm 5$  vs.  $35 \pm 5$  years,  $p=0.36$ , respectively) were studied. The mental stress was induced by Stroop Color Word Conflict Test. The blood pressure (oscillometric method - DIXTAL<sup>®</sup> 2023), heart rate (electrocardiogram - DIXTAL<sup>®</sup> 2023) and forearm blood flow (venous occlusion pletysmography - Hokanson<sup>®</sup>) were recorded simultaneously during baseline for 3 minutes followed by 3 minutes of Mental Stress. The vascular conductance was calculated by the division of forearm blood flow by mean blood pressure. **RESULTS:** At baseline conditions the patients with chronic kidney disease have shown higher levels of blood pressure than healthy individuals. Both groups increased blood pressure significantly (time effect;  $p<0.01$ ) and similarly (interaction effect;  $p=0.51$ ) during mental stress, however, patients with chronic kidney disease maintained increased levels during entire protocol (group effect;  $p<0.04$ ). Although resembling at basal condition ( $p=0.26$ ), the blood flow increased differently between groups (interaction effect;  $p<0.01$ ), which patients reached lower levels than healthy individuals (group effect;  $p<0.04$ ) during whole mental stress protocol. Moreover, the patients with chronic kidney disease did not show vascular conductance changes ( $p>0.80$ ). On the other hand, healthy individuals increased significantly in relation to basal ( $p<0.01$ ). The changes that occurred in vascular conductance during the first minute of mental stress, negatively correlated with serum creatinine ( $r=-0.47$ ,  $p=0.04$ ). **CONCLUSION:** The patients with chronic kidney disease have had vasodilation dysfunction during mental stress.

Descriptors: Stress. Renal Insuficiency. Vasodilation

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Avaliação antropométrica.....	21
Figura 2 - Registro da pressão arterial e frequência cardíaca .....	23
Figura 3 - Método de pletismografia de oclusão venosa. ....	24
Figura 4 - Protocolo de estresse mental.....	25
Figura 5 - Protocolo experimental. ....	26
Figura 6 - Pressão arterial sistólica dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental.....	30
Figura 7 - Pressão arterial diastólica dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental.....	31
Figura 8 - Pressão arterial média dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental.....	31
Figura 9 - Frequência cardíaca dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental.....	32
Figura 10 - Fluxo sanguíneo do antebraço dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental.....	33
Figura 11 - Condutância vascular do antebraço dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental.....	33
Figura 12 - Correlação entre as mudanças observadas durante o primeiro minuto de estresse mental na condutância vascular e os valores de creatinina sérica. ....	34
Figura 13 - Possíveis mecanismos envolvidos na disfunção vasodilatadora apresentada pelos pacientes com doença renal crônica. ....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Etiologia da doença renal crônica e medicamentos.....	28
Tabela 2 - Características demográficas, antropométricas, bioquímicas e hemodinâmicas dos grupos DRC e Controle.....	29

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1 Doença Renal Crônica .....	13
1.2 Estresse Mental e Doença Renal Crônica.....	15
<b>2 OBJETIVO</b> .....	19
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	20
3.1 Amostra .....	20
3.2 Avaliação Antropométrica .....	21
3.3 Avaliação Bioquímica e Filtração Glomerular .....	22
3.4 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca.....	22
3.5 Fluxo Sanguíneo do Antebraço.....	23
3.6 Protocolo de Estresse Mental .....	24
3.7 Protocolo Experimental .....	25
3.8 Análise Estatística.....	27
<b>4 RESULTADOS</b> .....	28
4.1 Características da Amostra .....	28
4.2 Protocolo de Estresse Mental .....	30
4.2.1 <i>Pressão Arterial Sistólica, Diastólica, Média e Frequência Cardíaca</i> .....	30
4.2.2 <i>Fluxo Sanguíneo do Antebraço e Condutância Vascular</i> .....	32
4.2.3 <i>Correlação entre a Condutância Vascular e a Creatinina Sérica</i> .....	34
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	35
5.1 Comportamento Hemodinâmico Durante o Estresse Mental.....	35
5.2 Possíveis Mecanismos Envolvidos na Disfunção Vasodilatadora .....	36
5.2.1 <i>Redução da Função Endotelial</i> .....	37
5.2.2 <i>Hiperatividade Simpática</i> .....	39
5.3 Implicações Clínicas .....	42
5.4 Limitação do Estudo .....	42
5.5 Perspectivas Futuras de Investigação .....	43
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	45
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	46



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Doença Renal Crônica

O indivíduo é considerado doente renal crônico quando apresenta 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  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (K/DOQI, 2002).

A classificação do indivíduo com doença renal crônica é subdividida em 6 estágios. Cada estágio considera o valor da filtração glomerular e a presença ou ausência de proteinúria. Nos estágios 1 e 2, embora haja leve diminuição da função renal e presença de proteinúria, o balanço hidroeletrolítico 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 (NCC-CC, 2008). No estágio 4, o comprometimento da função renal torna as alterações mais persistentes, ocorrendo além da anemia, uremia intensa, acidose metabólica e distúrbios hidroeletrolíticos (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 *et al.*, 2001; STAM *et al.*, 2003; YILMAZ *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).

Estima-se que 15,1% da população norte-americana seja diagnosticada com a doença renal crônica (COLLINS *et al.*, 2012), sendo que 10,8% são pacientes que ainda não necessitam de terapia renal de substituição, ou seja, são classificados nos estágios iniciais da doença e estão sob tratamento conservador (SARNAK *et al.*, 2003). No Brasil, não há dados consistentes quanto à prevalência desta patologia, porém desde o início da última década, a Sociedade Brasileira de Nefrologia publica dados referentes aos pacientes sob tratamento dialítico. O aumento no número de pessoas em tratamento dialítico é notório nos últimos 10 anos, em 2000 o número de pacientes era estimado em 42.695 e esta estimativa aumentou para 92.091 pacientes em 2010 (SESSO *et al.*, 2011), ou seja, em apenas uma década dobrou o número de pessoas sob tratamento dialítico em nosso país.

Em Juiz de Fora, foi analisado o banco de dados de exames de creatinina sérica de um laboratório não vinculado ao sistema único de saúde. Por meio da estimativa da filtração glomerular calculada pela versão simplificada da equação do estudo *Modification Diet and Renal Disease* (MDRD) (LEVEY *et al.*, 1999), foi encontrada prevalência de 9,6% de pessoas com doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 (BASTOS *et al.*, 2009). Neste estudo foram analisadas 39.795 dosagens de creatinina sérica correspondente a 24.248 indivíduos e só foram consideradas doentes renais crônicos aquelas pessoas que apresentavam filtração glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> em duas ou mais dosagens com intervalo igual ou superior a três meses entre elas.

Apesar do contínuo avanço no tratamento da doença renal nos últimos anos, a taxa de morbimortalidade nessa população ainda permanece alta (COLLINS *et al.*, 2011; SESSO *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos o gasto anual com o tratamento da doença renal crônica é elevado, pois esta patologia é responsável por aproximadamente 40% a mais de hospitalizações em comparação com a população sem esta doença (COLLINS *et al.*, 2012). E, mais, as internações de origem cardiovascular são 38% mais prevalentes nos doentes renais crônicos (COLLINS *et al.*, 2012). Além disso, o percentual de pessoas com comorbidades associadas como insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica, fibrilação atrial e revascularização é de 2 a 4 vezes maior nos doentes renais crônicos (COLLINS *et al.*, 2012). A situação é ainda mais preocupante nos

estágios avançados da doença renal crônica. Em estudo realizado com mais de 1,1 milhão de pessoas, os pacientes em estágio 2 da doença renal crônica apresentavam 43% de chances de serem acometidos por algum evento cardiovascular, já os pacientes estágio 5, ainda não dialisados, apresentaram 340% de chances em comparação com a população em geral (GO *et al.*, 2004).

Não só os eventos cardiovasculares não letais são maiores nesses pacientes, como também os letais. Nos Estados Unidos da América a taxa de mortalidade de origem cardiovascular foi 56% maior nos pacientes com doença renal crônica (COLLINS *et al.*, 2012). Também foi mostrado em Taiwan que os pacientes do último quartil, com relação à uremia, têm maiores chances de serem acometidos por eventos cardiovasculares, tais como: síndrome coronária aguda, doença cerebrovascular aguda, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica, quando comparados aos pacientes do primeiro quartil (LIU *et al.*, 2012). Os dados brasileiros não são tão precisos, porém estimativas recentes apontam aumento na taxa de mortalidade bruta de 15,3% em 2008 para 17,9% em 2010 (SESSO *et al.*, 2011). Desta forma, o entendimento da função cardiovascular e de suas possíveis alterações é de grande relevância para a compreensão da fisiopatologia e do tratamento da doença renal crônica.

## 1.2 Estresse Mental e Doença Renal Crônica

Segundo Seyle (1998) o estresse é definido como uma adaptação não específica do corpo humano a um determinado estímulo estressor, sendo as adaptações fisiológicas decorrentes de situações de estresse mental agudo responsáveis por preparar o organismo humano para o conhecido mecanismo de “voar ou lutar”.

Os ajustes cardiovasculares e metabólicos às situações de estresse mental são regulados por dois eixos neuroendócrinos: simpatoadrenal e hipotalâmico-hipofisário-adrenal (ULRICH-LAI, HERMAN, 2009). O primeiro eixo



promove aumento das catecolaminas circulantes. A noradrenalina é liberada direta e rapidamente pelos terminais nervosos simpáticos. Além disso, os neurônios pré-ganglionares liberam acetilcolina sobre as células da medula adrenal estimulando a produção de adrenalina. No segundo eixo, os neurônios hipofisiotróficos localizados no núcleo paraventricular do hipotálamo secretam hormônios como o liberador de corticotropina na circulação da eminência mediana. Este hormônio estimula a hipófise anterior a liberar o hormônio adrenocorticotrópico para a circulação sistêmica. Ao atingir o córtex adrenal, tal hormônio hipofisário promove a liberação de glicocorticóides como o cortisol (ULRICH-LAI, HERMAN, 2009). Desta forma, as catecolaminas e o cortisol são considerados os principais hormônios em resposta ao estresse mental (TODA, NAKANISHI-TODA, 2011).

Dentre os ajustes fisiológicos decorrentes da demanda metabólica imposta pelo estresse mental, o aumento da atividade nervosa simpática sobre o coração é responsável por aumentar o débito cardíaco, devido ao aumento do volume sistólico, efeito inotrópico positivo, mas principalmente por causa da elevação na frequência cardíaca, efeito cronotrópico positivo, e, portanto, maior oferta de oxigênio é disponibilizada para todo o organismo (FREYSCHUSS *et al.*, 1988; BECKER *et al.*, 1996; MIDDLEKAUFF *et al.*, 1997; LINDQVIST, MELCHER, HJEMDAHL, 2004). Juntamente as modulações cardíacas, alterações no tônus vascular periférico permitem a redistribuição do fluxo sanguíneo, reduzindo-o para as áreas esplênicas (HAYASHI *et al.*, 2006) e aumentando para os pulmões (LINDQVIST, MELCHER, HJEMDAHL, 2004), musculatura esquelética e tecido adiposo (LINDE *et al.*, 1989). Deste modo, maiores proporções de sangue chegam aos pulmões para serem oxigenados e aos músculos para serem metabolizados gerando energia necessária a demanda metabólica (FREYSCHUSS *et al.*, 1988).

Diversos são os mecanismos envolvidos no aumento do fluxo sanguíneo muscular durante o estresse mental. O óxido nítrico, um potente vasodilatador, parece ser o principal deles, pois quando sua ação foi bloqueada por meio da infusão de N<sup>G</sup> monometil-L-arginina (L-NMMA), a vasodilatação durante o estresse mental foi abolida (DIETZ *et al.*, 1994). Além deste, a adrenalina (FREYSCHUSS *et al.*, 1988; LINDQVIST *et al.*, 1996; LINDQVIST, MELCHER, HJEMDAHL *et al.*, 1997), via receptor  $\beta_2$  adrenérgico (TROMBETTA *et al.*, 2005), também auxilia na vasodilatação muscular, bem como o peptídeo natriurético atrial (LINDQVIST *et al.*, 1996).

Adicionalmente a elevação do débito cardíaco e sua redistribuição, há o aumento da pressão de perfusão dos tecidos. Independente da infusão de L-NMMA por via endovenosa, que promove vasoconstrição periférica (LINDQVIST, MELCHER, HJEMDAHL, 2004), ou com a infusão arterial de propanolol, para a redução do débito cardíaco (FREYCHUSS *et al*, 1988), os níveis pressóricos atingidos durante o estresse mental foram semelhantes às situações sem a ação desses agentes químicos. Em conjunto, esses resultados nos levam a pensar que a pressão arterial é a primeira variável a ser ajustada durante situações de estresse mental.

Por outro lado, quando ajustada de maneira inadequada, o comportamento da pressão arterial pode prever desfechos cardiovasculares indesejáveis. Em meta análise publicada por Chida e Steptoe (2010) ficou evidente que apresentar níveis elevados de pressão arterial sistólica durante o estresse mental é preditor independente de aumento da pressão arterial sistólica, diastólica, ou mesmo o desenvolvimento de hipertensão arterial. Adicionalmente, foi mostrado que manter níveis elevados de cortisol, cronicamente, aumentam as chances de desenvolver hipertensão arterial em 59% (HAMER, STEPTOE, 2012). Outros desfechos cardiovasculares indesejados como progressão da aterosclerose (JENNINGS *et al.*, 2004) e remodelamento cardíaco, (KAPUKU *et al.*, 1999) também podem ser preditos por elevados níveis de pressão arterial sistólica frente a situações de estresse mental.

É também importante ressaltar que, agudamente, o estresse mental pode provocar isquemia em pessoas com doença arterial coronariana (GOLDBERG *et al.*, 1996; TODA, NAKANISHI-TODA, 2011) e arritmias cardíacas malignas (ZIEGELSTEIN, 2007) aumentando assim o risco de infarto agudo do miocárdio nas horas subsequentes a esse estímulo (MITTLEMAN *et al.*, 1995). Uma das possíveis explicações é o fato de que o estresse mental induz disfunção endotelial até aproximadamente quatro horas após o estímulo (GHIADONI *et al.*, 2000) via ativação dos receptores de endotelina-1 (SPIEKER *et al.*, 2002). Estimativas mostram que entre 20 e 40% das mortes cardíacas súbitas sejam precedidas de estresse emocional agudo (VLASTELICA, 2008). Fato interessante foi relatado na Inglaterra onde houve aumento de 25% nas admissões por infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico no dia 30 de junho de 1998 - dia em que a

Inglaterra perdeu nos pênaltis para a Argentina durante a copa do mundo de futebol daquele ano (CARROLL *et al.*, 2002).

Seliger *et al.*, (2008) compararam o comportamento da pressão arterial entre indivíduos que apresentaram filtração glomerular, estimada a partir da creatinina sérica, abaixo de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> com as pessoas acima desse valor e, ficou evidente que os voluntários com menor filtração glomerular apresentam resposta exacerbada da pressão arterial sistólica durante o estresse mental. Outro estudo também mostrou resposta hiper-reativa tanto da pressão arterial sistólica quanto da diastólica durante o estresse mental por parte dos doentes renais crônicos em comparação com os indivíduos saudáveis (AGARWAL *et al.*, 1991). Entretanto, nenhum dos estudos supra referenciados mediu o comportamento do fluxo sanguíneo nesses pacientes durante o estresse mental. Em estudo realizado em nosso grupo de pesquisa, dados não publicados, demonstramos que pacientes com doença renal crônica apresentam disfunção vasodilatadora no repouso e durante o exercício físico. Desta forma, é plausível pensar que os pacientes com doença renal crônica apresentam resposta de fluxo sanguíneo do antebraço reduzida durante o estresse mental.

## **2 OBJETIVO**

Testar a hipótese de que os pacientes com doença renal crônica, sob tratamento pré-dialítico, apresentam disfunção vasodilatadora durante o estresse mental.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Amostra

Foram selecionados 9 pacientes com doença renal crônica (grupo DRC) sob tratamento pré-dialítico, alocados entre os estágios 2 e 5, de ambos os gêneros, atendidos pelo Centro Hiperdia localizado no Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia, Juiz de Fora, Minas Gerais. Um grupo adicional formado por indivíduos saudáveis, sem uso de qualquer tipo de medicamento, pareados por idade (n=12), também foi envolvido no estudo.

Como critérios de inclusão os voluntários deveriam pertencer a faixa etária entre 18 e 70 anos e não praticarem exercício físico sistematizado por pelo menos 6 meses prévios à coleta. Foram excluídos os voluntários com doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, diabéticos, tabagistas, alcoólatras e quem apresentasse alterações cognitivas e/ou visuais que impedissem a execução do protocolo de estresse mental.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) sob o parecer número 0113/2010 (ANEXO 1). Todos os pacientes e indivíduos saudáveis receberam esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa, e somente após lerem, concordarem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2) foram incluídos como voluntários.

### 3.2 Avaliação Antropométrica

O peso corporal e a estatura foram avaliados com os voluntários usando roupas leves e sem calçados, por meio da balança da marca Líder<sup>®</sup>, com precisão de 0,1 kg e estadiômetro de mesma marca, acoplado à balança, com precisão de 0,1 cm. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela divisão do peso corporal em quilogramas pela altura em metros ao quadrado. A circunferência abdominal foi avaliada no ponto médio entre o último arco costal e a borda superior da crista ilíaca utilizando-se fita métrica inextensível da marca Cescorf (FREEDMAN *et al.*, 1999). A circunferência do pescoço foi avaliada no ponto de maior perímetro (Figuras 1A e 1B).



Figura - Avaliação antropométrica. Balança e estadiômetro (A); Fita métrica inextensível (B).  
Fonte: o Autor (2012).

### 3.3 Avaliação Bioquímica e Filtração Glomerular

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 filtração glomerular (FG) foi estimada a partir da creatinina sérica, utilizando a fórmula simplificada do estudo *Modification Diet in Renal Disease* (MDRD) (LEVEY *et al.*, 1999):

$$FG \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Creat}_{\text{Ser}})^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times (1,210 \text{ se negro}).$$

Além disso, para a medida de proteinúria, foi solicitado coleta da primeira urina do dia, sendo necessário o descarte do primeiro jato.

### 3.4 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 *et al.*, 2005). 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 (Figura 2).



Figura - Registro da pressão arterial e frequência cardíaca. Monitor DIXTAL<sup>®</sup> 2023.  
Fonte: o Autor (2012).

### 3.5 Fluxo Sanguíneo do Antebraço

O fluxo sanguíneo do antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (MIDDLEKAUFF *et al.*, 1997; TROMBETTA *et al.*, 2005). 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 ciclos 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 *Non Invasive Vascular Program 3*. A condutância vascular do antebraço foi calculada como fluxo sanguíneo do antebraço dividido pela pressão arterial média multiplicado por 100 e reportada em unidades (Figura 3).

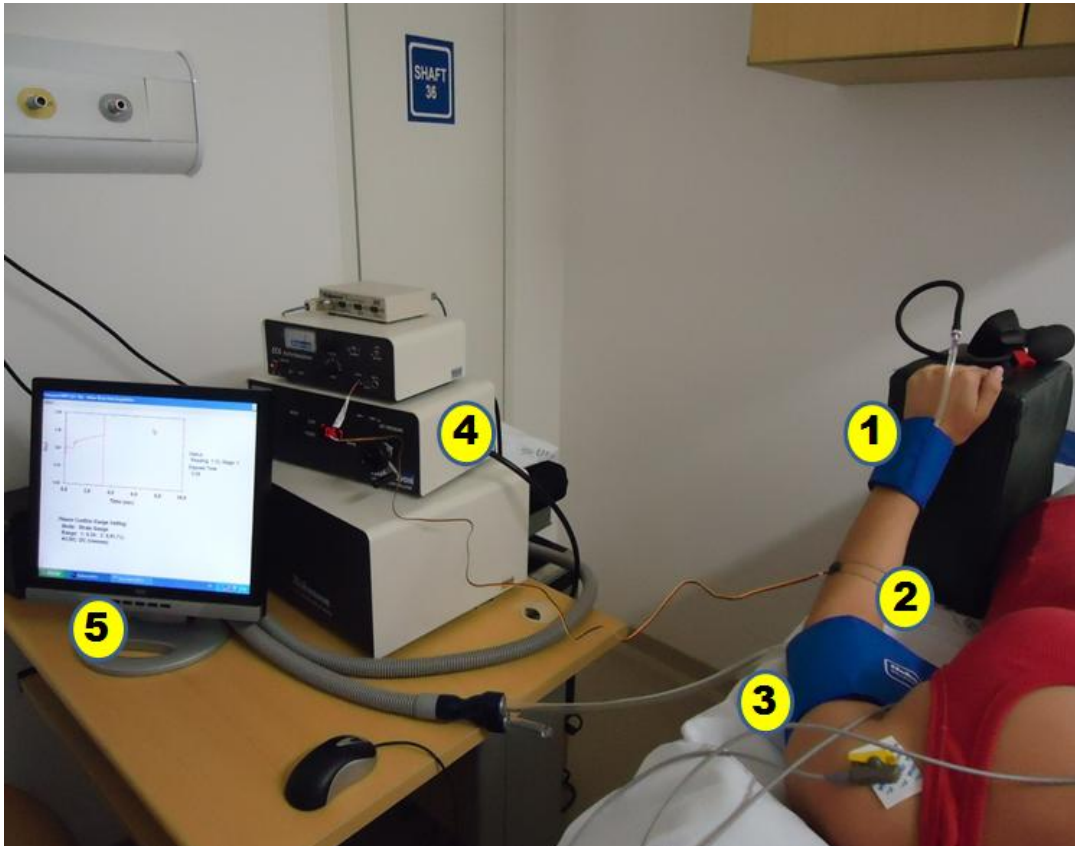


Figura - Método de pletismografia de oclusão venosa. Manguito do punho (1); tubo silástico preenchido com mercúrio (2); manguito do braço (3); pletismógrafo (4); Monitor com sinal da onda de fluxo sanguíneo do antebraço.  
Fonte: o Autor (2012).

### 3.6 Protocolo de Estresse Mental

O protocolo foi conduzido pelo mesmo avaliador por meio do Teste de Conflito de Cores - *Stroop Color Word Conflict Test* (ANEXO 3). Este teste consiste em uma série de palavras de cores pintadas em cores incongruentes. O voluntário deveria pronunciar a cor da tinta com que a palavra foi pintada e não ler a palavra (STROOP, 1992). A frequência cardíaca, pressão arterial e fluxo sanguíneo do

antebraço foram registrados simultaneamente durante 3 minutos basais seguidos de 3 minutos de estresse mental. O voluntário foi orientado a realizar o teste o mais rápido possível sendo advertido na ocorrência de erro. Ao final do teste foi questionado ao voluntário como foi a experiência do teste, categorizando a intensidade do estresse percebido pela seguinte escala: 0=não estressante; 1=pouco estressante; 2=estressante; 3=muito estressante; 4=extremamente estressante.

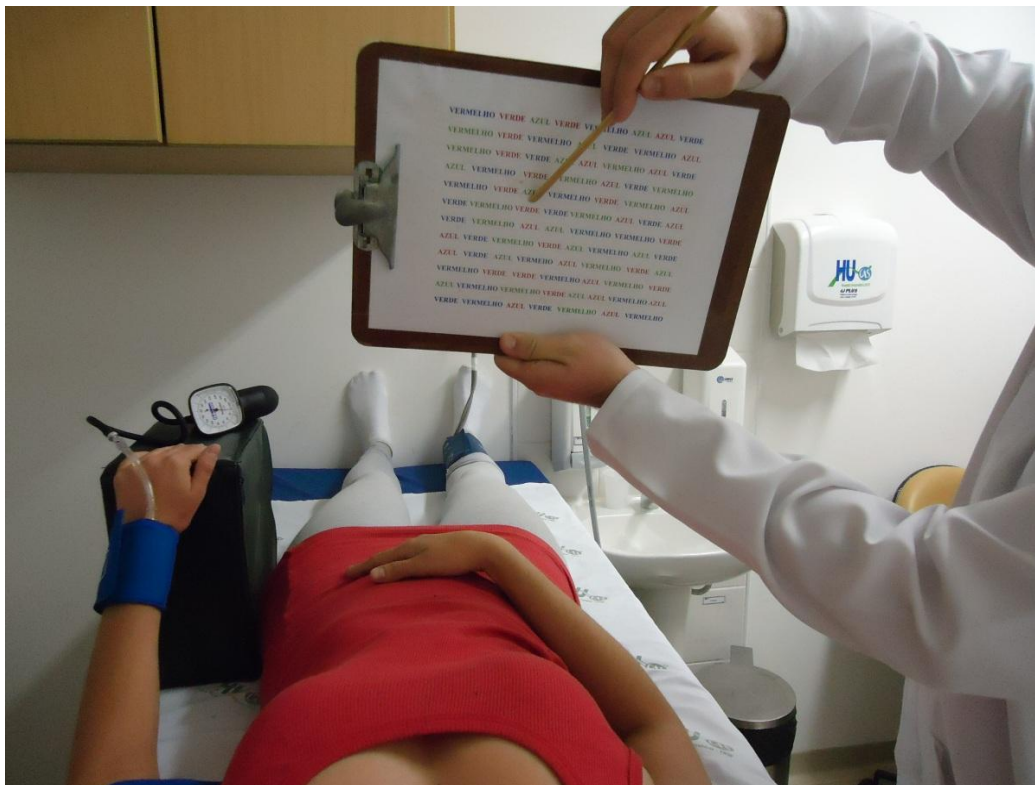


Figura - Protocolo de estresse mental.  
Fonte: o Autor (2012).

### 3.7 Protocolo Experimental

Todas as avaliações descritas anteriormente foram realizadas, no período da tarde, na Unidade de Avaliação Física do HU/UFJF.

Ao chegar ao laboratório o voluntário recebia os esclarecimentos sobre a pesquisa. Posteriormente, foi realizada entrevista para conhecimento de hábitos de vida e histórico médico (ANEXO 4), seguida de avaliação antropométrica.

O voluntário era então posicionado em decúbito dorsal. Em seguida, foram colocados os eletrodos para registro da frequência cardíaca, o manguito para registro da pressão arterial e, finalmente, os manguitos e silástico para a medida do fluxo sanguíneo do antebraço.

A fim de evitar uma possível resposta antecipatória decorrente do teste de confusão de cores, o registro das variáveis hemodinâmicas de repouso foi realizado após 15 minutos de descanso na posição supina. Posteriormente a outros 10 minutos de intervalo, foi então conduzido o protocolo de estresse mental.

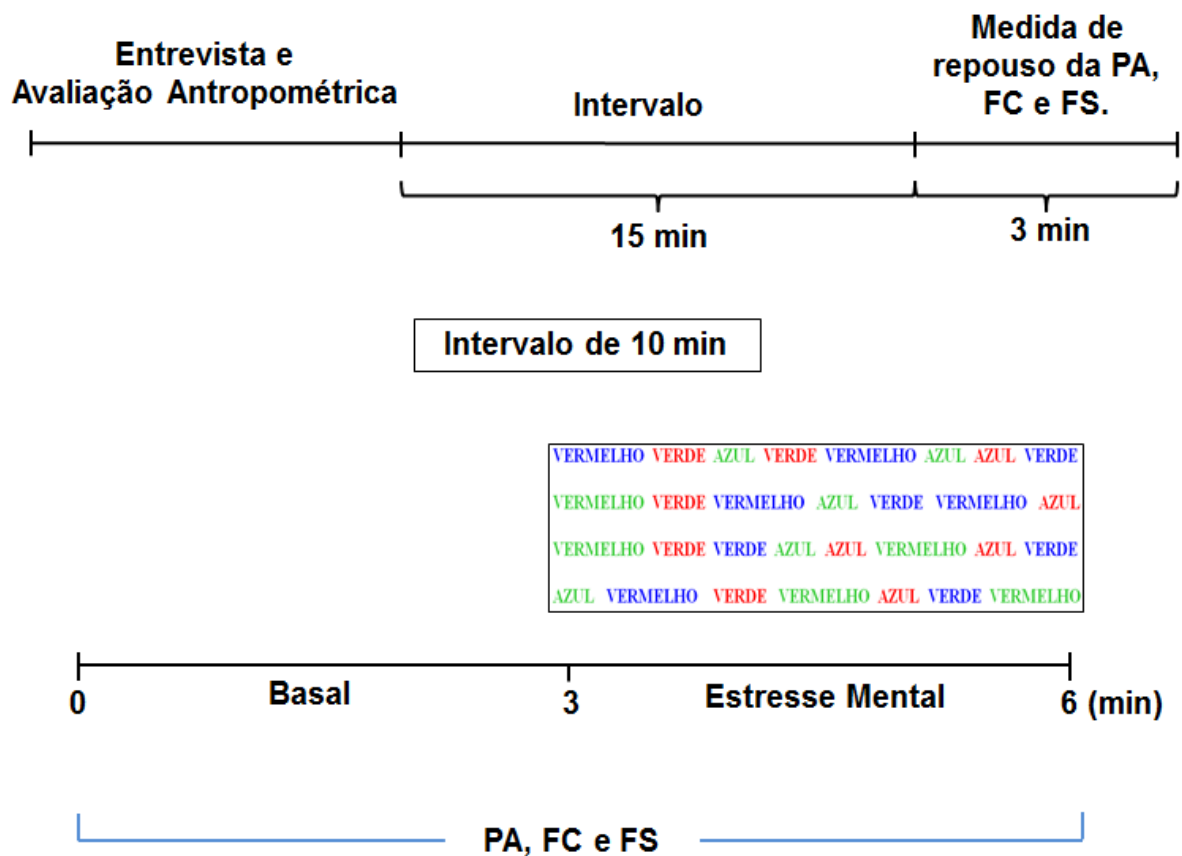


Figura - Protocolo experimental.

PA=pressão arterial, FC=frequência cardíaca, FS=fluxo sanguíneo do antebraço.

Fonte: o Autor (2012)

### 3.8 Análise Estatística

Os dados estão apresentados como valor médio  $\pm$  erro padrão do valor médio ou como mediana e amplitude interquartil.

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para testar as possíveis diferenças entre às características demográficas, antropométricas, bioquímicas e hemodinâmicas dos grupos DRC e Controle foram utilizados o Teste *t* de *Student* para amostras independentes ou o teste *U* de *Mann-Whitney* onde fosse adequado.

O teste qui-quadrado foi utilizado para analisar a possível diferença nas proporções de distribuição dos gêneros entre os grupos DRC e Controle.

A análise de variância de dois fatores para medidas repetidas (ANOVA *two-way*) seguida do *post hoc* de Tukey foram utilizados para testar as possíveis diferenças entre os grupos durante o protocolo de estresse mental.

Devido à distribuição não normal, foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman Rank* para avaliar a associação entre mudanças na condutância vascular durante o primeiro minuto de estresse mental e concentrações de creatinina sérica.

Para todos os testes estatísticos foi considerada diferença significativa quando  $p \leq 0,05$ . Todas as análises foram realizadas no *software* STATISTICA versão 5.0 (StatSoft, USA).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características da Amostra

As diferentes etiologias e estágios da doença renal crônica e os medicamentos em uso estão apresentados na tabela 1.

Tabela - Etiologias e estágios da doença renal crônica e medicamentos

Variável	Grupo DRC (n=9)
<b>Etiologia</b>	
Doença renal policística	2
Glomerulonefrite crônica	2
Glomeruloesclerose	1
Hipertensão	1
Nefropatia de refluxo	2
Indeterminado	1
<b>Estágios</b>	
2	2
3A	2
3B	1
4	3
5	1
<b>Medicamentos <i>n</i></b>	
Diuréticos	6
IECA	4
BRA	5
β-bloqueador	2
Sinvastatina	5

IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA=bloqueadores dos receptores de angiotensina.

Fonte: o Autor (2012).

Os grupos DRC e Controle foram semelhantes em relação ao gênero, idade, peso, estatura, IMC, circunferência do pescoço, circunferência abdominal, glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade e triglicérides. E, como esperado os pacientes com doença renal crônica apresentavam níveis significativamente maiores de Creatinina e menores de filtração glomerular quando comparados aos indivíduos saudáveis (Tabela 2).

Tabela – Características demográficas, antropométricas, bioquímicas e hemodinâmicas dos grupos DRC e Controle

Variável	Grupo DRC (n=9)	Grupo Controle (n=12)	p-valor
Gênero (M/F)	4/5	7/5	0,72
Idade (anos)	41 ± 5	35 ± 5	0,36
Peso (kg)	69,14 ± 7,73	69,12 ± 2,92	0,99
Estatura (m)	1,61 ± 0,04	1,69 ± 0,03	0,09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,15 ± 2,22	24,01 ± 0,65	0,27
Circ. Pescoço (cm)	37 ± 2	36 ± 1	0,68
Circ. Abdominal (cm)	92 ± 8	88 ± 2	0,53
Glicemia de Jejum (mg/dl)	86,00 ± 4,31	79,73 ± 2,81	0,26
Colesterol Total (mg/dl)	196,25 ± 19,43	201,27 ± 14,15	0,84
HDL-c (mg/dl)	45,43 ± 4,00	45,73 ± 2,90	0,96
LDL-c (mg/dl)	129,88 ± 12,03	126,95 ± 14,02	0,89
TG (mg/dl)	199,80 ± 40,28	125,55 ± 22,79	0,16
Proteinúria	Presente	Ausente	-
Creatinina (mg/dl) #	2,00 (1,3/2,8)	0,97 (0,9/1,0)	0,01
FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	39,00 ± 6,11	86,64 ± 6,29	<0,01
PAS (mmHg)	138 ± 3	120 ± 2	0,02
PAD (mmHg)	76 ± 2	63 ± 1	<0,01
PAM (mmHg)	96 ± 2	82 ± 2	<0,01
FC (bpm)	65 ± 3	69 ± 2	0,29
FS (ml/min/100ml)	2,47 ± 0,18	2,87 ± 0,23	0,21
CV (Unidades)	2,56 ± 0,18	3,51 ± 0,28	0,02

Valores = valor médio ± erro padrão. # = mediana (1º/3º quartis).

Legenda: IMC=índice de massa corporal; Cr=creatinina sérica; TG=triglicérides; FG=filtração glomerular estimada; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média; FC=frequência cardíaca; FS=fluxo sanguíneo do antebraço; CV=condutância vascular.

Fonte: o Autor (2012).

## 4.2 Protocolo de Estresse Mental

### 4.2.1 Pressão Arterial Sistólica, Diastólica, Média e Frequência Cardíaca.

Durante o estresse mental os valores de pressão arterial sistólica (Figura 6), diastólica (Figura 7) e média (Figura 8) aumentaram significativamente (efeito tempo;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  e  $p < 0,01$ , respectivamente) e similarmente (efeito interação,  $p = 0,58$ ,  $p = 0,59$ ,  $p = 0,58$ , respectivamente) em ambos os grupos, DRC e Controle. Porém, o grupo DRC apresentou valores significativamente maiores no basal e durante todo o protocolo experimental quando comparado ao grupo Controle (efeito grupo;  $p = 0,04$ ,  $p = 0,03$ ,  $p = 0,03$ ). A frequência cardíaca (Figura 9) aumentou significativamente (efeito tempo;  $p < 0,01$ ) e similarmente (efeito interação;  $p = 0,70$ ) em ambos os grupos, DRC e Controle. Além disso, não foi verificada diferença significativa na frequência cardíaca entre os grupos DRC e Controle (efeito grupo;  $p = 0,09$ ).

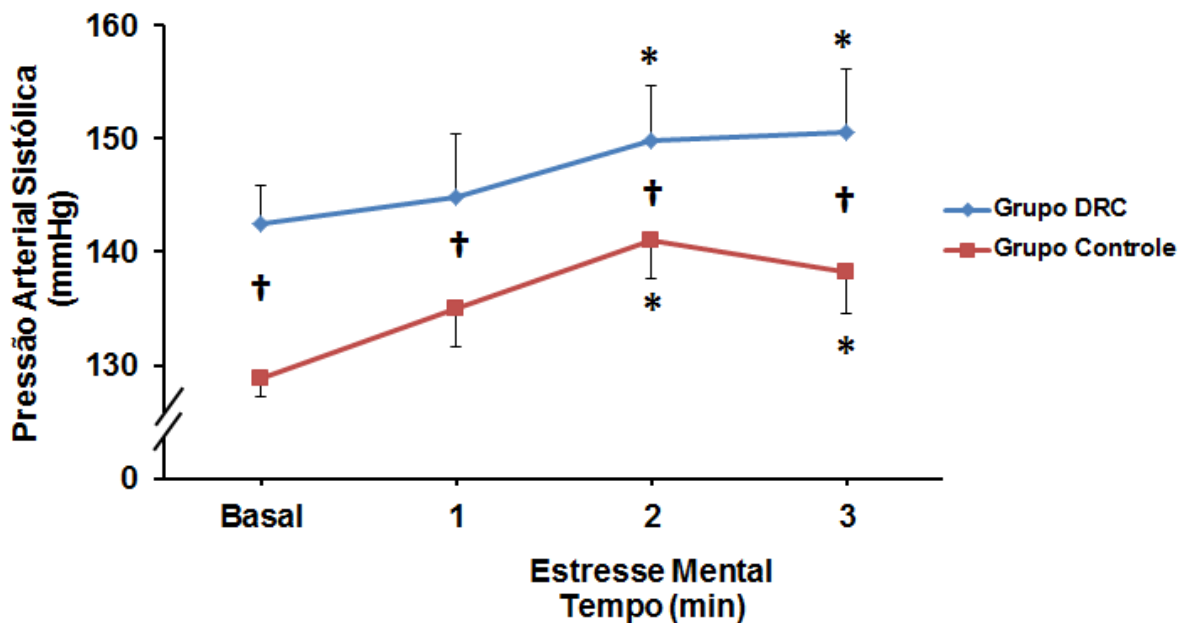


Figura - Pressão arterial sistólica dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental. \* = diferença significativa em relação ao basal ( $p \leq 0,05$ ); † = diferença significativa em comparação ao grupo ( $p \leq 0,05$ ).

Fonte= o Autor (2012).

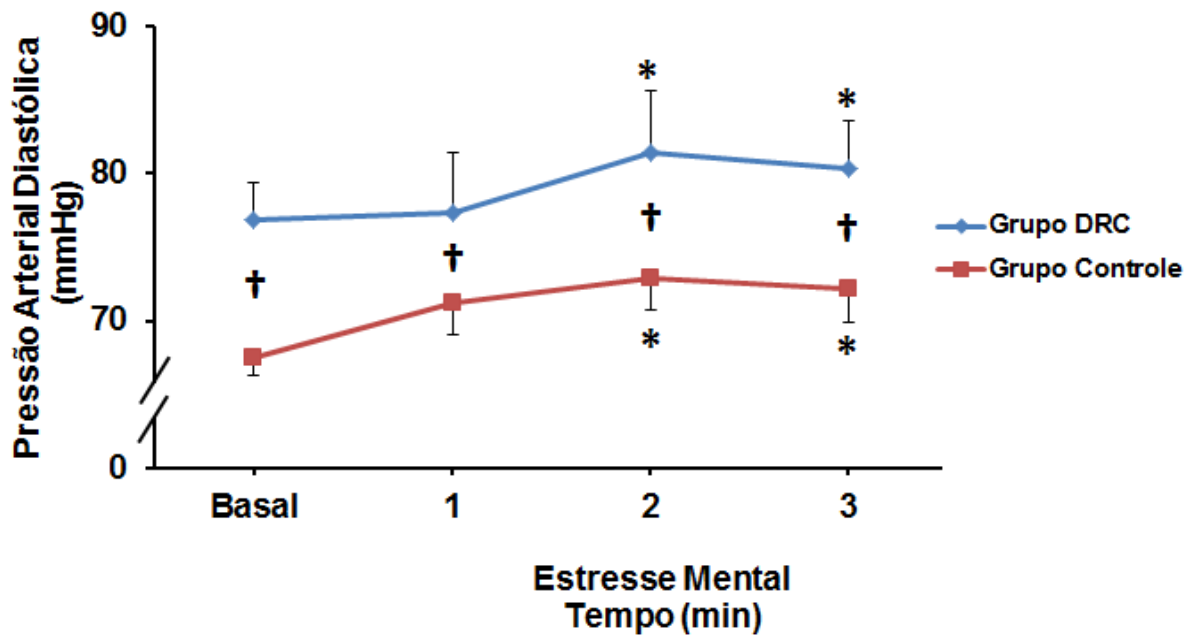


Figura - Pressão arterial diastólica dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental. \* = diferença significativa em relação ao basal ( $p \leq 0,05$ ); † = diferença significativa em comparação ao grupo ( $p \leq 0,05$ ).  
Fonte= o Autor (2012).

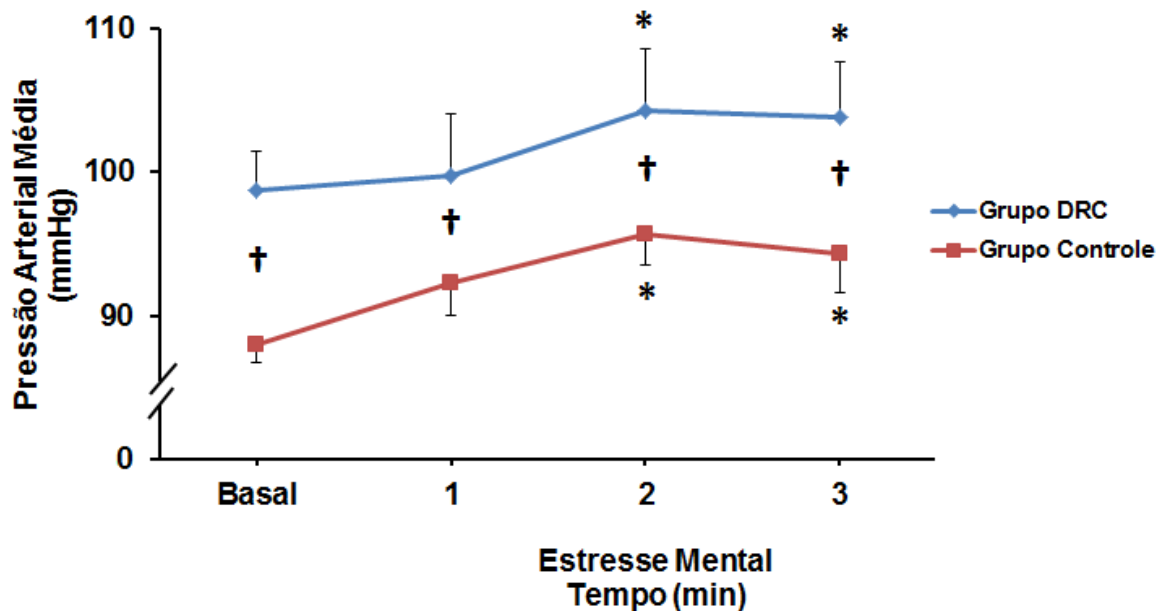


Figura - Pressão arterial média dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental. \* = diferença significativa em relação ao basal ( $p \leq 0,05$ ); † = diferença significativa em comparação ao grupo ( $p \leq 0,05$ ).  
Fonte= o Autor (2012).



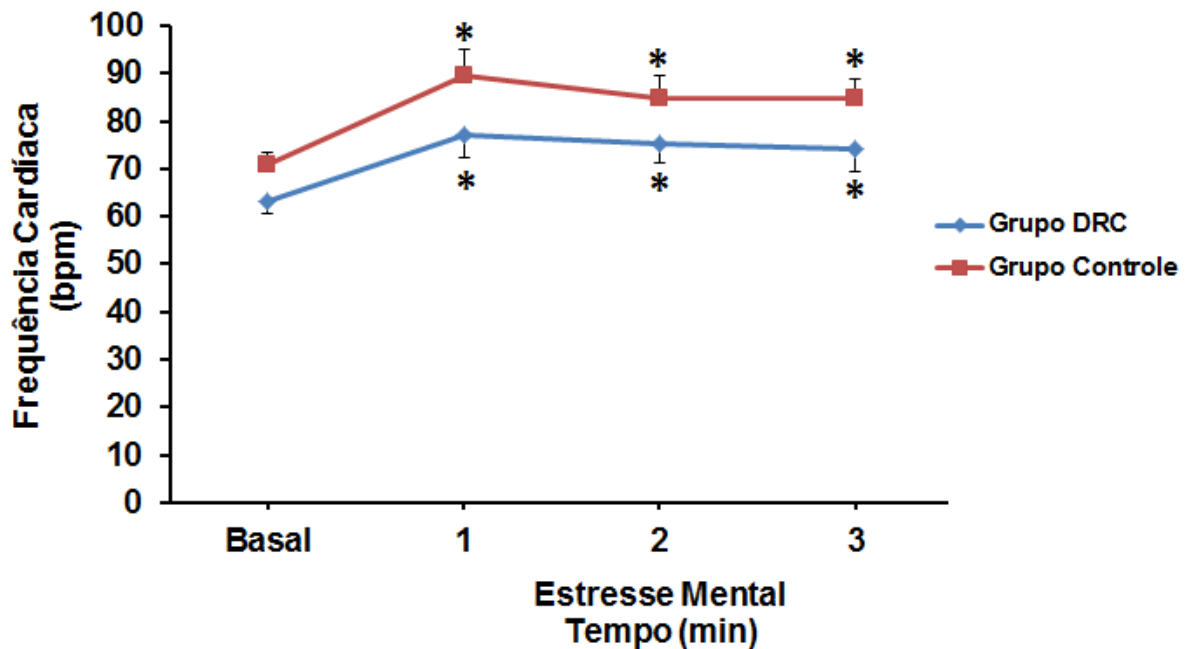


Figura - Frequência cardíaca dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental.  
 \* = diferença significativa em relação ao basal ( $p \leq 0,05$ ).  
 Fonte= o Autor (2012).

#### 4.2.2 Fluxo Sanguíneo do Antebraço e Condutância Vascular

Apesar de ser semelhante no basal ( $p=0,26$ ), o comportamento do fluxo sanguíneo do antebraço foi significativamente diferente entre os grupos DRC e Controle durante todo o protocolo de estresse mental (efeito interação;  $p=0,01$ ; Figura 10). Tanto o grupo DRC quanto o grupo Controle aumentaram o fluxo sanguíneo do antebraço em relação ao basal (efeito tempo;  $p < 0,01$ ), contudo o grupo DRC apresentou valores inferiores em comparação ao grupo Controle durante todo o protocolo. No basal, a condutância vascular foi significativamente menor no grupo DRC quando comparado ao grupo Controle ( $p=0,01$ ; Figura 11). Além disso, o comportamento da condutância vascular foi significativamente diferente entre os grupos DRC e Controle durante todo o estresse mental (efeito interação;  $p < 0,01$ ). Enquanto o grupo DRC não apresentou modificações significativas na condutância vascular, o grupo Controle aumentou significativamente a condutância vascular durante o estresse mental em relação ao basal.

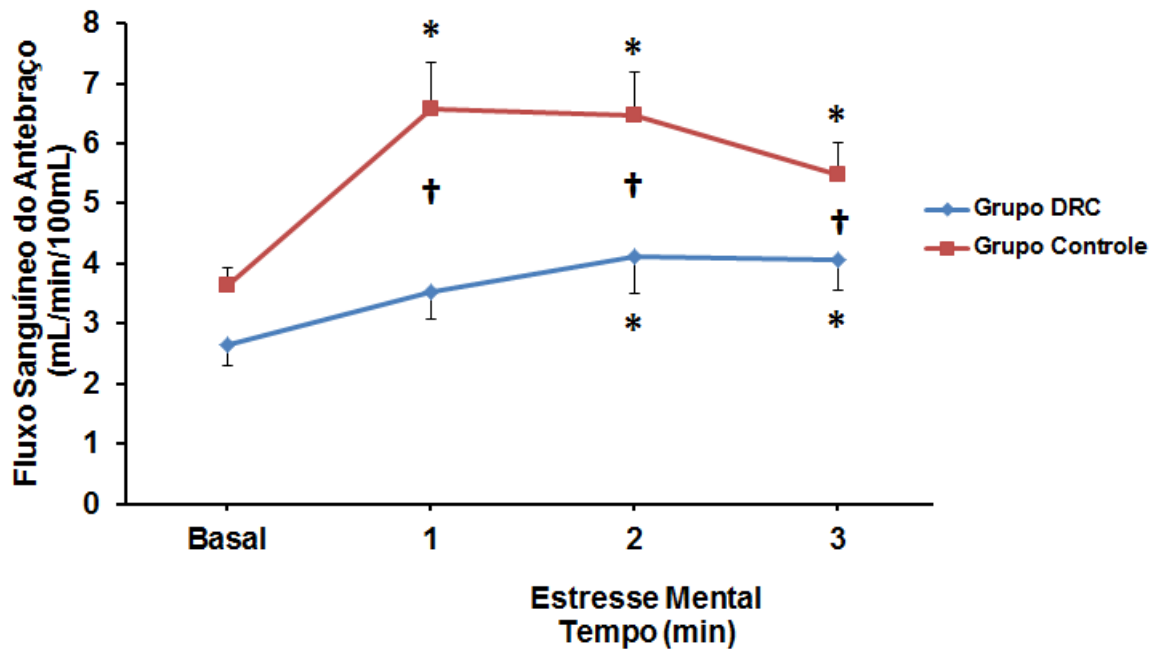


Figura - Fluxo sanguíneo do antebraço dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental. \* = diferença significativa em relação ao basal ( $p \leq 0,05$ ); † = diferença significativa em comparação ao grupo ( $p \leq 0,05$ ).

Fonte: o Autor (2012).

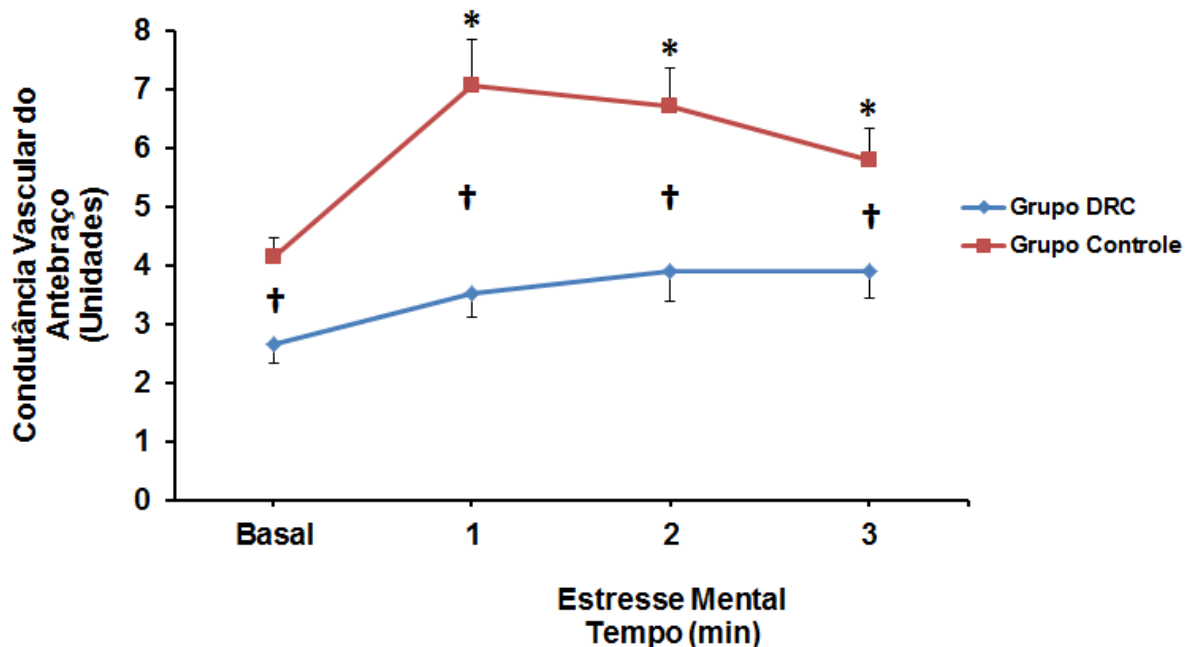


Figura - Condutância vascular do antebraço dos grupos DRC e Controle durante o estresse mental. Note que a condutância vascular do antebraço está reduzida nos pacientes com DRC. \* = diferença significativa em relação ao basal ( $p \leq 0,05$ ); † = diferença significativa em comparação ao grupo ( $p \leq 0,05$ ).

Fonte: o Autor (2012).

O nível de estresse percebido pelo grupo DRC foi semelhante ao grupo Controle ( $1,4 \pm 0,2$  vs.  $1,5 \pm 0,3$ , respectivamente,  $p=0,73$ ).

#### 4.2.3 Correlação entre a Condutância Vascular e a Creatinina Sérica

Análises adicionais mostraram uma correlação negativa entre as mudanças observadas no fluxo sanguíneo durante o primeiro minuto de estresse mental e a concentração de creatinina plasmática (Figura 12).

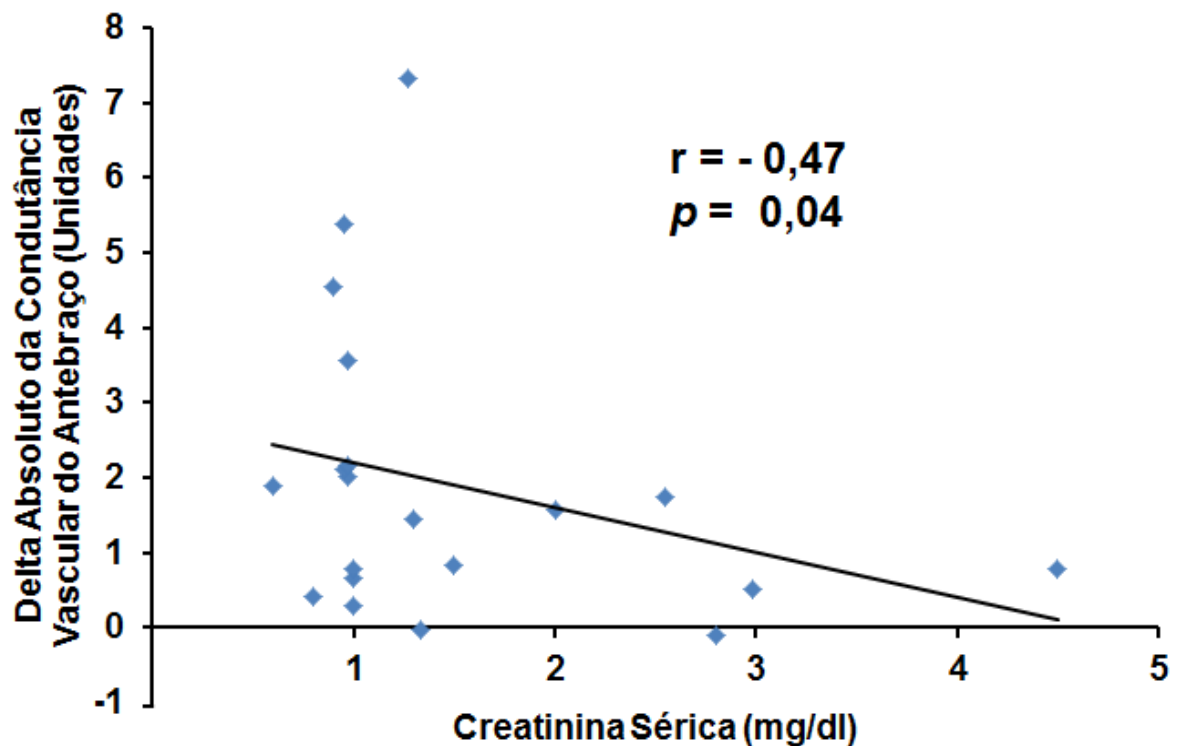


Figura - Correlação entre as mudanças observadas durante o primeiro minuto de estresse mental na condutância vascular e os valores de creatinina sérica.

Fonte: o Autor (2012).

## 5 DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi o fato de que os pacientes com doença renal crônica apresentam disfunção vasodilatadora durante uma situação de estresse mental.

### 5.1 Comportamento Hemodinâmico Durante o Estresse Mental

No estudo de Argawal et al. (1991) os pacientes com doença renal crônica apresentaram resposta da pressão arterial significativamente elevada frente ao estresse mental em comparação com os indivíduos saudáveis. Em nosso estudo, apesar de não observamos essa resposta pressórica hiper-reativa, os pacientes com doença renal crônica apresentaram durante o estresse mental níveis elevados de pressão arterial sistólica, diastólica e média em relação aos indivíduos saudáveis. A controvérsia entre os achados pode ser atribuída à diferença entre as características amostrais. Nós estudamos doentes renais crônicos com função renal mais preservada, visto que o grupo DRC no nosso trabalho apresentou mediana de creatinina sérica igual a 2,0 mg/dl, enquanto no outro estudo era critério de inclusão apresentar níveis de creatinina sérica superiores a 8 mg/dl. Além disso, no estudo de Argawal et al. (1991) não foi relatado a intensidade com que os voluntários perceberam o estresse mental. Portanto, não é possível descartar a hipótese de que o estímulo estressor tenha sido diferente entre os grupos, sendo talvez maior no grupo com doença renal crônica. Em nosso estudo, o nível de estresse percebido foi semelhante entre os grupos DRC e Controle.

Outro experimento, no qual os pacientes incluídos apresentavam função renal ainda mais preservada que os nossos, pois era critério de exclusão da amostra apresentar creatinina sérica superior a 2 mg/dl, também foi encontrado delta de resposta da pressão arterial sistólica aumentado em comparação com o grupo controle (SELIGER *et al.*, 2008). Entretanto, aproximadamente 50% dos pacientes

desse estudo eram fumantes ativos e os autores não descartaram a possibilidade dos pacientes terem feito uso de tabaco nas horas precedentes ao teste, fato esse que poderia causar aumento agudo da atividade nervosa simpática (NARKIEWICZ *et al.*, 1998) e, conseqüentemente, da pressão arterial. E ainda, assim como no estudo de Argawal *et al.* (1991), Seliger *et al.* (2008) não controlaram a intensidade do estresse mental aplicado, não sendo, portanto, possível excluir a hipótese de que o estímulo estressor tenha sido diferente entre os grupos.

Com relação ao comportamento da frequência cardíaca durante o estresse mental, apenas o estudo de Seliger *et al.* (2008) apresentou resposta hiperreativa pelos pacientes com doença renal crônica. No nosso estudo não encontramos diferença no comportamento da frequência cardíaca durante o estresse mental entre os grupos DRC e Controle. Esta controvérsia entre os estudos pode ser explicada pelos mesmos motivos descritos anteriormente sobre o comportamento da pressão arterial.

O principal achado da nossa investigação é que pela primeira vez é demonstrado que pacientes com doença renal crônica apresentam disfunção vasodilatadora durante uma situação de estresse mental. Esses dados explicam, ao menos em parte, os níveis elevados de pressão arterial durante o protocolo de estresse mental apresentado pelos doentes renais crônicos em comparação com os indivíduos saudáveis.

## 5.2 Possíveis Mecanismos Envolvidos na Disfunção Vasodilatadora

O presente estudo não foi desenhado com a finalidade de elucidar quais os mecanismos estariam envolvidos na disfunção vasodilatadora durante o estresse mental e, portanto, novos estudos serão necessários para que tais respostas possam ser compreendidas. Entretanto, consideramos alguns fatores que podem estar modulando esta resposta.

### 5.2.1 Redução da Função Endotelial

Uma das possíveis explicações para a disfunção vasodilatadora nos pacientes com doença renal crônica seria a redução na biodisponibilidade de óxido nítrico. Foi mostrado que após a infusão de metacolina, um agonista muscaríneo que avalia a vasodilatação dependente do endotélio, a resposta foi menor nos pacientes com doença renal crônica em comparação com os indivíduos saudáveis (ANNUK *et al.*, 2001a,b; ANNUK, FELLSTROM, LIND, 2002). Contudo, neste mesmo experimento, após a infusão de nitroprussiato de sódio, para análise da vasodilatação independente do endotélio, não houve diferença entre os grupos. Em conjunto, esses dados sugerem que os pacientes com doença renal crônica apresentam redução na capacidade de sintetizar o óxido nítrico e não na sua ação, visto que quando utilizado fármaco doador de óxido nítrico, nitroprussiato de sódio, os pacientes responderam normalmente. Apesar da impossibilidade de medida direta deste gás vasodilatador *in vivo*, existem medidas como a excreção urinária de nitrito e nitrato, os quais são metabólitos do óxido nítrico, que nos permitem inferir sobre o seu funcionamento. E, de fato, os pacientes com doença renal crônica apresentaram reduzida excreção urinária tanto de nitrito quanto de nitrato em comparação com os indivíduos saudáveis, sugerindo, portanto, baixa produção de óxido nítrico (SCHMIDT, BAYLIS, 2000).

Foi constatado que após infusão de L-arginina, substrato precursor do óxido nítrico, doentes renais crônicos e indivíduos saudáveis apresentam aumento do fluxo sanguíneo do antebraço, entretanto tal resposta foi maior nos pacientes (ANNUK, FELLSTROM, LIND, 2002), sugerindo que eles apresentem menor disponibilidade deste substrato para produção do óxido nítrico. Tal suposição é bastante pertinente visto que a L-arginina é produzida nos túbulos proximais do córtex renal e, portanto, com a redução da massa renal funcional, é provável que estes pacientes apresentem déficit na produção deste aminoácido. Entretanto, outros autores não obtiveram o mesmo sucesso ao tentar replicar esse achado (CROSS *et al.*, 2001). Adicionalmente, não foi encontrada diferença na concentração de arginina plasmática nos pacientes com doença renal crônica em comparação aos indivíduos saudáveis (SCHMIDT, BAYLIS, 2000). Juntos, esses dados sugerem que

mesmo com a possível redução na produção desse aminoácido, isso não refletiria em reduzir a sua concentração no plasma. Entretanto, ficou evidenciado *in vitro* que a uremia reduz o transporte de L-arginina para o meio interno de células endoteliais aórticas bovinas (WAGNER *et al.*, 2002). Portanto, apesar da normalidade da concentração de L-arginina plasmática, seu transporte para o meio intracelular endotelial está prejudicado, causando déficit deste aminoácido e conseqüentemente redução na produção do óxido nítrico.

E mais, elevadas concentrações plasmáticas de dimetilarginina assimétrica endógena inibem a ação da enzima óxido nítrico sintase endotelial e, conseqüentemente, reduzem drasticamente a síntese de óxido nítrico (XIAO *et al.*, 2001; MARTENS, EDWARDS, 2011). Foram encontradas maiores concentrações deste inibidor da atividade da óxido nítrico sintase em pacientes com doença renal crônica quando comparados aos indivíduos saudáveis (SCHMIDT, BAYLIS, 2000).

Não só a redução na síntese de óxido nítrico, mas também o aumento da oxidação das moléculas já produzidas podem diminuir a sua biodisponibilidade (MARTENS, EDWARDS, 2011). Foi evidenciado que marcadores de estresse oxidativo, os quais estavam elevados nos pacientes com doença renal crônica, se correlacionam negativamente com a vasodilatação dependente do endotélio (ANNUK *et al.*, 2001b). Ainda nesse estudo, os autores mostram que quanto maior a concentração de agentes antioxidantes, maior é a vasodilatação dependente do endotélio nos doentes renais crônicos. Em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, mostrou que após dezoito meses de seguimento, a associação de pravastatina, vitamina E e ácido fólico foi eficaz em reduzir a lipoproteína de baixa densidade oxidada, um marcador de estresse oxidativo (NANAYAKKARA *et al.*, 2007). Adicionalmente, os autores observaram aumento na vasodilatação fluxo mediada, ou seja, melhora na função endotelial. Mostraram também, redução na excreção urinária de albumina, outro marcador de disfunção endotelial e redução de 0,13 mm no diâmetro da íntima da carótida comum. Entretanto, não foi possível excluir a hipótese de que a melhora observada na função endotelial esteja relacionada a outro fator que não a redução do estresse oxidativo, como por exemplo, a melhora no perfil lipídico. Contudo, quando infundida vitamina C na artéria braquial de pacientes sob tratamento dialítico, a vasodilatação dependente do endotélio, induzida posteriormente pela infusão de acetilcolina, era aprimorada (CROSS *et al.*, 2003). Neste mesmo estudo, com a infusão simultânea de vitamina C

e N<sup>G</sup> monometil-L-arginina (L-NMMA), um inibidor da ação do óxido nítrico, a vasodilatação induzida pela acetilcolina era abolida, sugerindo que a ação da vitamina C na melhora da vasodilatação seja dependente do óxido nítrico.

O estado inflamatório pode ser outro mecanismo envolvido na disfunção vasodilatadora. Pacientes com doença renal crônica apresentaram concentração plasmática de proteína C reativa, um dos marcadores de processo inflamatório, elevada em comparação com os indivíduos saudáveis (RECIO-MAYORAL *et al.*, 2011). Após associação multivariada, a inflamação continuava determinante na vasodilatação fluxo mediada (YILMAZ *et al.*, 2011), sendo que quanto maior a concentração de marcadores inflamatórios menor a vasodilatação fluxo mediada (RECIO-MAYORAL *et al.*, 2011).

### 5.2.2 Hiperatividade Simpática

Assim, como para os outros possíveis mecanismos envolvidos na disfunção vasodilatadora descritos anteriormente, não existem evidências sobre a influência do sistema nervoso simpático sobre o fluxo sanguíneo durante o estresse mental em pacientes com doença renal crônica. Entretanto, este mecanismo já foi estudado em outras populações.

Foi mostrado em indivíduos com insuficiência cardíaca que após o bloqueio dos receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos por meio de fentolamina, a vasodilatação do antebraço, medida por meio da técnica de pletismografia de oclusão venosa, era reestabelecida (SANTOS *et al.*, 2005). Esses dados comprovam que a hiperatividade simpática, que é característica dessa população (MIDDLEKAUFF *et al.*, 1997), reduz o fluxo sanguíneo para o antebraço. Além dessa grave patologia, mulheres obesas apresentaram vasodilatação reduzida em comparação com as mulheres eutróficas, fato esse que também foi influenciado pela elevada atividade simpática por elas apresentada (KUNYOSHI *et al.*, 2003). Entretanto, em homens pré-hipertensos não foi encontrada nenhuma influência do sistema nervoso



simpático sobre a vasodilatação durante o estresse mental (SCHWARTZ, DUROCHER, CARTER, 2011). A possível explicação para essa controvérsia é que diferentemente das outras patologias supracitadas, os voluntários pré-hipertensos não apresentavam atividade nervosa simpática elevada no repouso em comparação com os indivíduos normotensos. Portanto, é possível que o sistema nervoso simpático restrinja a vasodilatação durante o estresse mental em indivíduos que já apresentem elevada atividade em repouso.

Os pacientes com doença renal crônica apresentam hiperatividade simpática em repouso (KOOMANS, BLANKESTIJN, JOLES, 2004; GRASSI *et al.*, 2009), mesmo aqueles nos estágios iniciais da doença (TINUCCI *et al.*, 2001; GRASSI *et al.*, 2011). Portanto, levando em conta a mesma associação encontrada nos estudos com mulheres obesas e com pacientes com insuficiência cardíaca, é provável que a atividade nervosa simpática elevada no repouso se reflita como influência negativa na vasodilatação, ou seja, restrinja esse fenômeno, durante o estresse mental nos pacientes do presente estudo.

Um dos mecanismos envolvidos na hiperatividade simpática apresentada pelos pacientes com doença renal crônica é a ação do sistema renina-angiotensina. Isso porque, foi encontrada relação positiva entre a ação da renina plasmática e a atividade nervosa simpática nos doentes renais crônicos (KLEIN *et al.*, 2003; NEUMANN *et al.*, 2007). Além disso, quando os pacientes são submetidos ao tratamento com bloqueadores dos receptores de angiotensina II ou com inibidores da enzima conversora de angiotensina, ou seja, quando bloqueada a ação da angiotensina II, a atividade nervosa simpática reduz em 20 a 25% apesar de permanecer elevada em relação ao grupo controle (NEUMANN *et al.*, 2007). Esses resultados sugerem que outros mecanismos além do sistema renina-angiotensina estejam envolvidos na hiper-reatividade simpática apresentada pelos doentes renais crônicos.

Outro mecanismo envolvido nessa situação de hiperatividade simpática é o próprio rim lesado (KOOMANS, BLANKESTIJN, JOLES, 2004; SCHLAICH *et al.*, 2009). Após a correção da uremia por meio do transplante renal não houve redução da atividade nervosa simpática muscular (HAUSBERG *et al.*, 2002). Entretanto, quando esses pacientes foram submetidos à nefrectomia bilateral, ou seja, foi seccionado a aferência renal para os centros integrativos cerebrais, a atividade nervosa simpática ficou semelhante à apresentada pelos indivíduos saudáveis.

Comprovando que alterações do rim lesado para as estruturas integrativas do sistema nervoso central, causam por si só aumento da eferência simpática nos pacientes com doença renal crônica.

Os possíveis mecanismos envolvidos na disfunção vasodilatadora estão sumarizados na Figura 13.

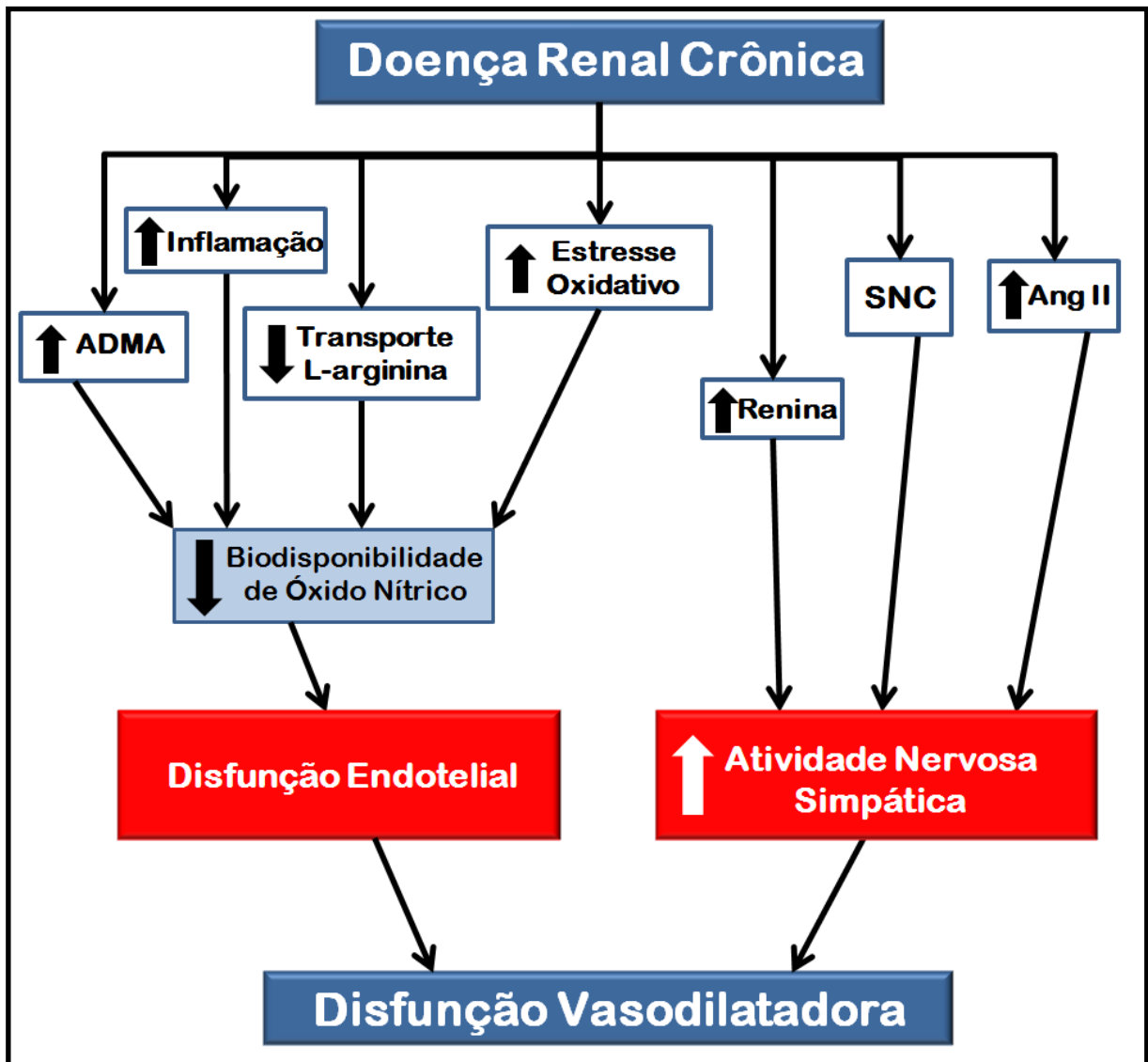


Figura - Possíveis mecanismos envolvidos na disfunção vasodilatadora apresentada pelos pacientes com doença renal crônica.

ADMA= dimetilarginina assimétrica endógena; SNC=centros integrativos do sistema nervoso central; Ang II=angiotensina II.

### 5.3 Implicações Clínicas

Avaliando o fluxo sanguíneo do antebraço pela mesma metodologia aplicada no presente estudo, Munhoz *et al.*, (2009) demonstram que o baixo fluxo sanguíneo do antebraço foi determinante, no seguimento de um ano, na maior probabilidade de morte de origem cardiovascular nos pacientes com insuficiência cardíaca. Desta forma, podemos inferir que, em condições basais, a diminuída condutância vascular observada nos pacientes com doença renal crônica poderia favorecer o desenvolvimento de complicações relacionadas à insuficiência renal bem como à progressão dessa doença.

A disfunção vasodilatadora durante uma situação de estresse mental possui importantes implicações clínicas, pois esse prejuízo causa níveis elevados de pressão arterial nos pacientes com doença renal crônica. Foi mostrado que os ajustes hemodinâmicos ocorridos durante o estresse mental induzido em laboratório são semelhantes às situações estressantes do cotidiano (KAMARCK *et al.*, 2003). Adicionalmente, ficou comprovado que manter níveis elevados de pressão arterial durante o estresse mental é fator independente de desfechos desfavoráveis como aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, ou mesmo do desenvolvimento da hipertensão arterial (CHIDA, STEPTOE, 2010). Além disso, nos pacientes com doença renal crônica níveis elevados de pressão arterial são causa de progressão da lesão renal, redução da filtração glomerular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (K/DOQI, 2002).

### 5.4 Limitação do Estudo

O presente estudo é limitado por não ter medido o cortisol, reconhecido como o principal hormônio do estresse mental (TODA, NAKANISHI-TODA, 2011).

Esses dados nos permitiriam quantificar o nível de estresse induzido aos voluntários. Entretanto, ao final do teste questionamos aos pacientes com doença renal crônica e aos indivíduos saudáveis, sobre como foi à experiência do teste de estresse mental. E, por não haver diferença, confiamos que o estímulo estressor foi semelhante entre os grupos estudados.

### 5.5 Perspectivas de Investigação

Os resultados do nosso estudo nos permitem questionar alguns aspectos a fim de avançar o conhecimento científico. Quais são as reais influências dos mecanismos que reduzem a biodisponibilidade de óxido nítrico e dos que aumentam a atividade simpática sobre a disfunção vasodilatadora nos pacientes com doença renal crônica durante o estresse mental?

Foi mostrado que indivíduos pré-hipertensos não apresentavam vasodilatação durante o estresse mental, porém após apenas uma única sessão de exercício físico tal resposta foi normalizada (MEDEIROS *et al.*, 2011). Portanto, será que após uma sessão de exercício físico os pacientes com doença renal crônica apresentarão resposta vasodilatadora normalizada durante o estresse mental?

Além disso, após um período crônico de treinamento físico crianças, adolescentes (RIBEIRO *et al.*, 2005) e mulheres obesas (TONACIO *et al.*, 2006) apresentaram resposta vasodilatadora normalizada durante o estresse mental. Portanto, qual o efeito do treinamento físico sobre a disfunção vasodilatadora durante o estresse mental apresentada pelos pacientes com doença renal crônica?

Ficou evidenciado que o tratamento por seis semanas com eprosartana reduziu a atividade simpática nos pacientes com doença renal crônica apesar de permanecer elevada em comparação aos indivíduos saudáveis (NEUMANN *et al.*, 2004). Entretanto, nesse mesmo estudo quando os pacientes foram submetidos ao uso associado de eprosartana com monoxidina pelo mesmo período a atividade simpática dos doentes renais crônicos foi normalizada. Portanto, qual o efeito

dessas drogas sobre a disfunção vasodilatadora dos pacientes com doença renal crônica durante o estresse mental?

Outras pesquisas serão necessárias a fim de elucidar tais questionamentos.

## 6 CONCLUSÃO

Concluimos que os pacientes com doença renal crônica apresentam disfunção vasodilatadora durante o estresse mental. Esses dados sugerem, pelo menos em parte, pior prognóstico para esses pacientes.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, A. et al. Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. **Kidney Int**, v. 40, n. 3, p. 489-95, Sep 1991.

ANNUK, M.; FELLSTROM, B.; LIND, L. Cyclooxygenase inhibition improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with chronic renal failure. **Nephrol Dial Transplant**, v. 17, n. 12, p. 2159-63, Dec 2002.

ANNUK, M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans. **Nephrol Dial Transplant**, v. 16, n. 2, p. 302-6, Feb 2001.

ANNUK, M. et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. **J Am Soc Nephrol**, v. 12, n. 12, p. 2747-52, Dec 2001.

BASTOS, M. G. et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. **Rev Assoc Med Bras**, v. 55, n. 1, p. 40-4, 2009.

BECKER, L. C. et al. Left ventricular, peripheral vascular, and neurohumoral responses to mental stress in normal middle-aged men and women. Reference Group for the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) Study. **Circulation**, v. 94, n. 11, p. 2768-77, Dec 1 1996.

BOLTON, C. H. 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, Jun 2001.

CARROLL, D. et al. Admissions for myocardial infarction and World Cup football: database survey. **BMJ**, v. 325, n. 7378, p. 1439-42, Dec 21 2002.

CHIDA, Y.; STEPTOE, A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. **Hypertension**, v. 55, n. 4, p. 1026-32, Apr 2010.

COLLINS, A. J. 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, Jan 2012.

CROSS, J. M. et al. Acute administration of L-arginine does not improve arterial endothelial function in chronic renal failure. **Kidney Int**, v. 60, n. 6, p. 2318-23, Dec 2001.

CROSS, J. M. et al. Vitamin C improves resistance but not conduit artery endothelial function in patients with chronic renal failure. **Kidney Int**, v. 63, n. 4, p. 1433-42, Apr 2003.

DIETZ, N. M. et al. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans. **J Physiol**, v. 480 ( Pt 2), p. 361-8, Oct 15 1994.

FREEDMAN, D. S. et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr**, v. 69, n. 2, p. 308-17, Feb 1999.

FREYSCHUSS, U. et al. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: influence of beta-blockade. **Am J Physiol**, v. 255, n. 6 Pt 2, p. H1443-51, Dec 1988.

GHIADONI, L. et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. **Circulation**, v. 102, n. 20, p. 2473-8, Nov 14 2000.

GO, A. S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. **N Engl J Med**, v. 351, n. 13, p. 1296-305, Sep 23 2004.

GOLDBERG, A. D. et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress. Experience from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study (PIMI). **Circulation**, v. 94, n. 10, p. 2402-9, Nov 15 1996.

GRASSI, G. et al. Sympathetic activation in cardiovascular and renal disease. **J Nephrol**, v. 22, n. 2, p. 190-5, Mar-Apr 2009.

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

HAMER, M.; STEPTOE, A. Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 1, p. E29-34, Jan 2012.



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. et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. **Circulation**, v. 106, n. 15, p. 1974-9, Oct 8 2002.

HAYASHI, N. et al. Vasoconstriction and blood flow responses in visceral arteries to mental task in humans. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 215-20, Jan 2006.

JENNINGS, J. R. et al. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are prospectively related to enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. **Circulation**, v. 110, n. 15, p. 2198-203, Oct 12 2004.

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.

KAMARCK, T. W. et al. Correspondence between laboratory and ambulatory measures of cardiovascular reactivity: a multilevel modeling approach. **Psychophysiology**, v. 40, n. 5, p. 675-83, Sep 2003.

KAPUKU, G. K. et al. Hemodynamic function at rest, during acute stress, and in the field: predictors of cardiac structure and function 2 years later in youth. **Hypertension**, v. 34, n. 5, p. 1026-31, Nov 1999.

KLEIN, I. H. et al. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 14, n. 12, p. 3239-44, Dec 2003.

KOOMANS, H. A.; BLANKESTIJN, P. J.; JOLEN, J. A. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: a wake-up call. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 3, p. 524-37, Mar 2004.

KUNIYOSHI, F. H. et al. Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. **Obes Res**, v. 11, n. 11, p. 1411-9, Nov 2003.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. **Ann Intern Med**, v. 130, n. 6, p. 461-70, Mar 16 1999.

LINDE, B. et al. Adipose tissue and skeletal muscle blood flow during mental stress. **Am J Physiol**, v. 256, n. 1 Pt 1, p. E12-8, Jan 1989.

LINDQVIST, M. et al. Forearm vasodilator mechanisms during mental stress: possible roles for epinephrine and ANP. **Am J Physiol**, v. 270, n. 3 Pt 1, p. E393-9, Mar 1996.

LINDQVIST, M.; MELCHER, A.; HJEMDAHL, P. Attenuation of forearm vasodilator responses to mental stress by regional beta-blockade, but not by atropine. **Acta Physiol Scand**, v. 161, n. 2, p. 135-40, Oct 1997.

\_\_\_\_\_. Hemodynamic and sympathoadrenal responses to mental stress during nitric oxide synthesis inhibition. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 287, n. 5, p. H2309-15, Nov 2004.

LIU, W. C. et al. Association of Hyperuricemia with Renal Outcomes, Cardiovascular Disease, and Mortality. **Clin J Am Soc Nephrol**, Feb 2 2012.

MARTENS, C. R.; EDWARDS, D. G. Peripheral vascular dysfunction in chronic kidney disease. **Cardiol Res Pract**, v. 2011, p. 267257, 2011.

MEDEIROS, R. F. et al. Impaired hemodynamic response to mental stress in subjects with prehypertension is improved after a single bout of maximal dynamic exercise. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 66, n. 9, p. 1523-9, 2011.

MIDDLEKAUFF, H. R. et al. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure: implications for 'triggering' adverse cardiac events. **Circulation**, v. 96, n. 6, p. 1835-42, Sep 16 1997.

MITTLEMAN, M. A. et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. **Circulation**, v. 92, n. 7, p. 1720-5, Oct 1 1995.

MUNHOZ, R. T. et al. Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: correlation with prognosis. **Arq Bras Cardiol**, v. 92, n. 1, p. 46-53, Jan 2009.

NANAYAKKARA, P. W. et al. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 12, p. 1262-70, Jun 25 2007.

NARKIEWICZ, K. et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. **Circulation**, v. 98, n. 6, p. 528-34, Aug 11 1998.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Chronic kidney disease: national clinical for early identification and management in adults in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians, Sep 2008.

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

NEUMANN, J. et al. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 11, p. 2902-7, Nov 2004.

RECIO-MAYORAL, A. et al. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. **Atherosclerosis**, v. 216, n. 2, p. 446-51, Jun 2011.

RIBEIRO, M. M. et al. Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese children. **Circulation**, v. 111, n. 15, p. 1915-23, Apr 19 2005.

SANTOS, A. C. 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, Aug 2005.

SARNAK, M. J. 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, Oct 28 2003.

SCHLAICH, M. P. et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. **J Am Soc Nephrol**, v. 20, n. 5, p. 933-9, May 2009.

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.

SCHWARTZ, C. E.; DUROCHER, J. J.; CARTER, J. R. Neurovascular responses to mental stress in prehypertensive humans. **J Appl Physiol**, v. 110, n. 1, p. 76-82, Jan 2011.

SELIGER, S. L. et al. Renal function and cardiovascular response to mental stress. **Am J Nephrol**, v. 28, n. 2, p. 304-10, 2008.

SESSO R. C. et al. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. **J Bras Nefrol**, v. 33, n. 4, p. 442-7, Dez 2011.

SEYLE H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 10, n.2, p. 230-1, 1998.

SPIEKER, L. E. et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. **Circulation**, v. 105, n. 24, p. 2817-20, Jun 18 2002.

STAM, F. 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, May 2003.

STRIKE, P. C.; STEPTOE, A. Behavioral and emotional triggers of acute coronary syndromes: a systematic review and critique. **Psychosom Med**, v. 67, n. 2, p. 179-86, Mar-Apr 2005.

STROOP J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **J Exp Psychol Gen**, v. 121, n. 1, p. 15-23, 1992.

TINUCCI, T. et al. Mild chronic renal insufficiency induces sympathetic overactivity. **J Hum Hypertens**, v. 15, n. 6, p. 401-6, Jun 2001.

TODA, N.; NAKANISHI-TODA, M. How mental stress affects endothelial function. **Pflugers Arch**, v. 462, n. 6, p. 779-94, Dec 2011.

TONACIO, A. C. et al. Effects of diet and exercise training on neurovascular control during mental stress in obese women. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 1, p. 53-62, Jan 2006.

TROMBETTA, I. C. et al. Gly16 + Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. **J Appl Physiol**, v. 98, n. 3, p. 787-94, Mar 2005.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nat Rev Neurosci**, v. 10, n. 6, p. 397-409, Jun 2009.

VLASTELICA, M. Emotional stress as a trigger in sudden cardiac death. **Psychiatr Danub**, v. 20, n. 3, p. 411-4, Sep 2008.

WAGNER, L. et al. Urea transporters are distributed in endothelial cells and mediate inhibition of L-arginine transport. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 283, n. 3, p. F578-82, Sep 2002.

XIAO, S. et al. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. **Kidney Int**, v. 59, n. 4, p. 1466-72, Apr 2001.

YILMAZ, M. I. 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, Nov 2011.

ZIEGELSTEIN, R. C. Acute emotional stress and cardiac arrhythmias. **JAMA**, v. 298, n. 3, p. 324-9, Jul 18 2007.

## ANEXO 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

## Parecer nº. 0113/2010

**Protocolo CEP-UFJF:** 0040

**FR:** 348073

**CAAE:** 0040.0.420.000-10

**Projeto de Pesquisa:** Controle neurovascular durante o exercício físico e estresse mental em pacientes com doença renal crônica.

**Data:**

**Grupo:** III

**Pesquisador Responsável:** Mateus Camarote Laterza

**TCLE:**

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

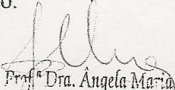
**Instituição:** Hospital Universitário

**Sumário/comentários do protocolo:**

**Justificativa:** O indivíduo é considerado doente renal crônico quando apresenta 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  $60 \text{ ml/min/1,73m}^{2(1)}$ . Aproximadamente 11% da população dos Estados Unidos da América apresentam doença renal crônica (DRC)<sup>(2)</sup>. No Brasil, as informações sobre a prevalência da DRC ainda são inconsistentes, porém dados publicados no Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia estimam que 80 mil pessoas estejam em tratamento dialítico. Sendo que, para cada paciente em diálise existam em média mais 4 indivíduos não diagnosticados com DRC. Apesar da evolução ocorrida nas últimas décadas no tratamento da DRC, a taxa de mortalidade desses pacientes ainda é extremamente elevada. Em estágios avançados dessa doença, 40-50% das mortes são causadas por doenças cardiovasculares. O mais alarmante é que, em cinco anos de seguimento a probabilidade de morte cardiovascular nesses pacientes aumenta para 80%. Há claras evidências de que essa alta mortalidade de origem cardiovascular esteja relacionada com a disfunção autonômica, caracterizada por exacerbação da modulação simpática e redução da parassimpática. Com relação ao comportamento hemodinâmico frente ao estresse emocional, Argawal et al.<sup>(14)</sup> encontraram resposta exacerbada da pressão arterial em pacientes com função renal bastante comprometida, creatinina sérica maior que  $8 \text{ mg/dl}$ , mas que não haviam sido submetidos ao tratamento dialítico. Além disso, Seliger et al.<sup>(15)</sup> mostraram que pacientes com filtração glomerular abaixo de  $60 \text{ ml/kg/1,73m}^2$  tem resposta exacerbada da pressão arterial quando comparados com pacientes com filtração glomerular acima desse valor. Porém, permanece desconhecido, o comportamento hemodinâmico frente ao estresse emocional de pacientes sob tratamento conservador em comparação aos indivíduos saudáveis.

**Objetivo:** Avaliar o controle neurovascular em pacientes com DRC sob tratamento conservador durante manobras fisiológicas; Testar a hipótese de que a resposta pressórica durante o exercício físico isométrico estará exacerbada e a vasodilatação diminuída em pacientes com DRC sob tratamento conservador quando comparada a de indivíduos saudáveis; Testar a hipótese de que a resposta pressórica durante o estresse mental estará exacerbada e a vasodilatação diminuída em pacientes com DRC sob tratamento conservador quando comparada a de indivíduos saudáveis.

- **Metodologia:** Trinta pacientes com DRC em tratamento conservador, de ambos os sexos, atendidos pelo Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) serão consecutivamente recrutados para o estudo. Adicionalmente, serão recrutados trinta indivíduos saudáveis.
- **Revisão e referências:** atualizadas, sustentam os objetivos do estudo.
- **Características da população a estudar:** constam do protocolo inclusive com critérios de inclusão e exclusão adequadamente estabelecidos. Identificação dos riscos e desconfortos possíveis e benefícios esperados estão discriminados adequadamente no corpo do projeto.

  
Prof.ª Dra. Angela Maria Collaço  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF  
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº - B. SANTA CATARINA  
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

- Orçamento e responsável pelo financiamento da pesquisa são apresentados e serão de responsabilidade do autor.
- Cronograma: contem agenda para realização de diversas etapas de pesquisa, observando que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê. Início desta etapa previsto para depois da aprovação pelo CEP.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – O TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.
- Pesquisador apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

**Situação:** Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 26 de julho de 2010.

Prof.ª Dra. Ângela Maria Collaço  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
HU/CAS da UFJF

RECEBI

DATA: \_\_\_/\_\_\_/2010

ASS: \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

**PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:**

Mateus Camaroti Laterza (coordenador)

ENDEREÇO: FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

BAIRRO MARTELOS, CAMPUS UNIVERSITÁRIO.

CEP: 36030 - 900 – JUIZ DE FORA – MG.

FONE: (32) 2102-3291 / (32) 2102-3287.

E-MAIL: [mateuslaterza@hotmail.com](mailto:mateuslaterza@hotmail.com)

Isabelle Magalhães Guedes Freitas

ENDEREÇO: Rua Profª Jacy Gotelip de Aguiar, nº 43.

Bairro Francisco Bernardino.

CEP: 36081-650 – JUIZ DE FORA – MG.

FONE: (32) 8803-8681.

E-MAIL: [isabelleguedes@yahoo.com.br](mailto:isabelleguedes@yahoo.com.br)

Pedro Augusto de Carvalho Mira

ENDEREÇO: Rua Padre Matias, nº 74. Complemento 302.

Bairro Morro da Glória.

CEP: 36035-140 – JUIZ DE FORA – MG.

FONE: (32) 8862-6346

E-MAIL: [pedroaugustocm@hotmail.com](mailto:pedroaugustocm@hotmail.com)

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Controle neurovascular durante o exercício físico e estresse mental em pacientes com doença renal crônica”. Neste estudo, pretendemos verificar a sua pressão arterial durante o exercício físico e um jogo de cores. Essa pesquisa tem como motivo conhecer o comportamento da pressão arterial de pacientes com doença renal crônica durante situações do dia a dia.

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; E, a acidez do sangue com uma gota de sangue coletada da ponta da orelha, que tem uma picada semelhante a do aparelho que mede o açúcar do sangue na ponta do dedo. 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. Todos esses testes e medidas apresentam risco mínimo para a sua saúde. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Todas essas medidas serão realizadas no mesmo dia, na Unidade de Avaliação Física do Hospital Universitário da UFJF – HU/CAS.

O(A) senhor(a) terá como benefícios na participação desta pesquisa, avaliação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos em repouso e durante situações que representam o dia-a-dia e a medida da quantidade de gordura corporal. Além disso, caso não tenha um exame recente de sangue faremos um exame de sangue.

Para participar deste estudo o(a) senhor(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O(A) senhor(a) será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou se recusar a participar dos testes. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento do estudo. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador e os centros de tratamento.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O(A) senhor(a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Faculdade de Educação Física e Desportos da UFJF e a outra será fornecida ao(à) senhor(a).

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado(a) dos objetivos do estudo “Controle neurovascular durante o exercício físico e estresse mental em pacientes com doença renal crônica”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse 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 201\_\_ .

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

Nome	Assinatura pesquisador	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](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br).

**ANEXO 3**

VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE  
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL  
VERMELHO VERDE VERDE AZUL AZUL VERMELHO AZUL VERDE  
AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO  
VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE  
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL  
VERMELHO VERDE VERDE AZUL AZUL VERMELHO AZUL VERDE  
AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO  
VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE  
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL  
VERMELHO VERDE VERDE AZUL AZUL VERMELHO AZUL VERDE  
AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO  
VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE  
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL  
VERMELHO VERDE VERDE AZUL AZUL VERMELHO AZUL VERDE  
AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO

## ANEXO 4

**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**

Lipotímia: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Síncope: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Palpitação: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Dor Precordial: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

Dispnéia: ( ) Sim ( ) Não Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

**5) Doenças Cardiovasculares: ( ) Sim ( ) Não**

Qual (is)

\_\_\_\_\_

**6) História Patológica Progressiva:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**7) Climatério: Sim ( ) Não ( )**

Reposição Hormonal: Sim ( ) Não ( )

**8) Medicações em uso**

Descrição	Concentração	Posologia

**9) Exames – Data: \_\_/\_\_/\_\_**

Cr	FG	Ptn	Glicemia	Ca	P	PTH	Vit D	CT	HDL	LDL	VLD	Hb	Hct

Obs.: \_\_\_\_\_

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

Justificativa:

---

---

---

---

---

Pesquisador (a)