

TAÍSE MENDES BIRAL DUARTE

TESE DE DOUTORADO

**EFEITOS DO CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO NA
MODULAÇÃO CONDICIONADA DA DOR E NA MODULAÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA EM MULHERES COM OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO
COM PLACEBO**

PRESIDENTE PRUDENTE – SP

2025



TAÍSE MENDES BIRAL DUARTE

**EFEITOS DO CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO NA
MODULAÇÃO CONDICIONADA DA DOR E NA MODULAÇÃO
AUTONÔMICA CARDÍACA EM MULHERES COM OSTEOARTRITE
DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO
COM PLACEBO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (FCT/UNESP) para a obtenção do título de Doutora em Ciências do Movimento.

Orientadora: Profa. Dra. Franciele Marques Vanderlei

PRESIDENTE PRUDENTE – SP

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

D812e	Duarte, Taise Mendes Biral Efeitos do Condicionamento Isquêmico Remoto na Modulação Condicionada da Dor e na Modulação Autonômica Cardíaca em mulheres com Osteoartrite de joelho : ensaio clínico randomizado controlado com placebo / Taise Mendes Biral Duarte. -- Presidente Prudente, 2025 145 p. : il., tabs. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente Orientadora: Franciele Marques Vanderlei 1. Osteoartrose. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Limiar da dor. 4. Joelhos Doenças. 5. Mulheres Doenças. I. Título.
-------	--

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A Organização das Nações Unidas e seus parceiros no Brasil estão trabalhando para atingir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. São 17 objetivos ambiciosos e interconectados que abordam os principais desafios de desenvolvimento enfrentados pelas pessoas no Brasil e no mundo. Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável são um chamado global à ação para acabar com a pobreza, proteger o meio ambiente e o clima e garantir que as pessoas em todos os lugares possam desfrutar de paz e prosperidade.

É por isso que esta tese apresenta informações relevantes para o desenvolvimento do objetivo: SAÚDE E BEM-ESTAR.

O Objetivo 3 visa garantir vidas saudáveis e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Para esta tese, a população-alvo são mulheres com osteoartrite, entre 50 e 80 anos. A osteoartrite é uma condição comum e incapacitante que impacta milhões de pessoas no Brasil e ao redor do mundo. Com o envelhecimento da população, projeta-se um aumento significativo nos casos, sobrecarregando ainda mais os sistemas de saúde pública. Este estudo investiga o condicionamento isquêmico remoto, como uma alternativa para o alívio da dor relacionada à osteoartrite, oferecendo uma abordagem promissora para influenciar políticas de saúde. A adoção de métodos como este pode diminuir a necessidade de analgésicos, que frequentemente apresentam efeitos colaterais, além de promover uma melhora sustentável na qualidade de vida dos pacientes por meio de soluções econômicas e acessíveis.

Além disso, o tratamento contínuo da osteoartrite, especialmente quando envolve o uso prolongado de medicamentos e procedimentos cirúrgicos, representa um grande desafio financeiro para os sistemas de saúde. Alternativas não farmacológicas, como o condicionamento isquêmico remoto, destacam-se por serem de baixo custo e de fácil aplicação, oferecendo uma solução eficiente e econômica. Essas abordagens podem ajudar a

diminuir os gastos a longo prazo de forma a trazer benefícios tanto aos pacientes quanto a gestão dos recursos públicos de saúde.

Desta forma, o presente estudo pode contribuir para diminuir os riscos por doenças não transmissíveis via prevenção e tratamento, e promover a saúde e o bem-estar e o gerenciamento de riscos nacionais e globais de saúde, segundo o objetivo de desenvolvimento sustentável.



POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The United Nations and its partners in Brazil are working to achieve the Sustainable Development Goals. These are 17 ambitious and interconnected goals that address the main development challenges faced by people in Brazil and around the world. The Sustainable Development Goals are a global call to action to end poverty, protect the environment and climate, and ensure that people everywhere can enjoy peace and prosperity.

That is why this thesis presents information relevant to the development of the goal: HEALTH AND WELL-BEING.

Goal 3 aims to ensure healthy lives and promote well-being for all, at all ages. For this thesis, the target population is women with osteoarthritis, between 50 and 80 years old. Osteoarthritis is a common and disabling condition that impacts millions of people in Brazil and around the world. As the population ages, a significant increase in cases is projected,

further burdening public health systems. This study investigates remote ischemic conditioning as an alternative for relieving osteoarthritis-related pain, offering a promising approach to influence health policies. Adopting methods such as this can reduce the need for analgesics, which often have side effects, in addition to promoting a sustainable improvement in patients' quality of life through affordable and accessible solutions.

In addition, the ongoing treatment of osteoarthritis, especially when it involves prolonged use of medications and surgical procedures, represents a major financial challenge for health systems. Non-pharmacological alternatives, such as remote ischemic conditioning, stand out for being low-cost and easy to implement, offering an efficient and economical solution. These approaches can help reduce long-term costs in a way that brings benefits to both patients and the management of public health resources.

In this way, we can contribute to reducing the risks of non-communicable diseases through prevention and treatment, and promote health and well-being and the management of national and global health risks, in accordance with the sustainable development goal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: EFEITOS DO CONDICIONAMENTO ISQUÊMICO REMOTO NA MODULAÇÃO CONDICIONADA DA DOR E NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM MULHERES COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO COM PLACEBO

AUTORA: TAÍSE MENDES BIRAL DUARTE

ORIENTADORA: FRANCIELE MARQUES VANDERLEI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências do Movimento, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:



Documento assinado digitalmente
MIKHAIL SANTOS CERQUEIRA
Data: 04/02/2025 17:29:34-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. MIKHAIL SANTOS CERQUEIRA (Participação Virtual)

Departamento de Fisioterapia / Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Centro de Ciências da Saúde



Documento assinado digitalmente
DAIENE CRISTINA FERREIRA
Data: 07/02/2025 14:48:02-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. DAIENE CRISTINA FERREIRA (Participação Virtual)

Departamento de Fisioterapia / Centro Universitário Filadélfia (UniFil)



Documento assinado digitalmente
ANA CLARA CAMPAGNOLO GONÇALVES TOLEDO
Data: 13/02/2025 20:00:10-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. ANA CLARA CAMPAGNOLO GONÇALVES TOLEDO (Participação Virtual)

Departamento de Fisioterapia / Universidade do Oeste Paulista - UNOESTE



Documento assinado digitalmente
LUIS ALBERTO GOBBO
Data: 03/02/2025 12:27:15-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. LUIS ALBERTO GOBBO (Participação Virtual)

Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - UNESP



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Presidente Prudente

Profa. Dra. CHRISTIANE DE SOUZA GUERINO MACEDO (Participação Virtual)
Departamento de Fisioterapia / Universidade Estadual de Londrina - UEL



Documento assinado digitalmente
CHRISTIANE DE SOUZA GUERINO MACEDO
Data: 09/02/2025 08:40:08-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Presidente Prudente, 03 de fevereiro de 2025

Dedicatória

"Dedico este trabalho a Deus, pois sem ele não estaria aqui. Ao meu marido, Felipe, por acreditar sempre em mim, aos meus pais, Nilton e Regina, pelo incansável amor dedicado a mim durante toda minha vida, a todos os meus professores, que foram essenciais na minha trajetória profissional e acadêmica e aos colegas e pessoas com quem convivi nesse espaço ao longo desses anos."

Com amor, Taíse.

Agradecimentos

Agradeço a Deus em primeiro lugar, por ser meu suporte nos momentos que eu achei que não suportaria e por sempre me guiar independente das “águas turbulentas”.

Aos meus pais, que sempre confiaram na minha capacidade e foram meu sustento em toda a minha jornada profissional. Vocês investiram tudo e mais um pouco em mim e nem falo somente da área financeira, mas no amor incondicional que foi fundamental para construir o ser humano que sou hoje. Serei grata por toda doação de tempo e esforço que vocês têm por mim até a eternidade.

Ao meu marido, que se tornou um dos pilares que me sustenta e que acredita em mim até mesmo em momentos que nem eu acredito e que está comigo nas “trincheiras”. A minha filha Alice, que mesmo ainda no ventre, me incentivou e me deu forças para seguir.

Agradeço aos meus colegas de profissão e do laboratório LAFIDE e os alunos por todo aprendizado, conhecimentos e ajuda compartilhada durante toda a jornada e ao Prof. Dr. Marcelo Pastre pela confiança e ensinamentos.

Aos meus poucos amigos verdadeiros e fiéis, em especial a Samyra (minha grande irmã de coração e sempre me inspira a ser mais amável com toda sua doçura), que puderam estar comigo em momentos de intimidade e puderam ver e enfrentar comigo as alegrias e as dificuldades enfrentadas sem julgamentos. O carinho e acolhimento de vocês não se mede.

Ao meu analista, Evandro, por me ajudar na jornada do autoconhecimento, ora árdua, ora leve.

Aos familiares que acreditaram nesse trabalho e me incentivaram durante o processo.

Meu sincero agradecimento a Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) pelo investimento nesse sonho que foi realizado. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Agradeço imensamente a Prof. Dra. Franciele Marques Vanderlei por todos os ensinamentos acadêmicos e de vida e por sempre acreditar no meu trabalho.

Prezados professores, que participaram das bancas de qualificação e defesa: meu muito obrigada por todas as contribuições realizadas para que esse trabalho se tornasse melhor.

Epígrafe

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original".

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: a osteoartrite de joelho é uma condição musculoesquelética crônica que afeta milhões de pessoas, especialmente mulheres idosas, causando dor crônica e disfunções nos sistemas de modulação condicionada da dor (MCD) e sistema nervoso autônomo (SNA). A redução do tônus vagal e o aumento da modulação simpática comprometem a adaptação a estímulos nociceptivos e o controle da dor. Nesse contexto, o condicionamento isquêmico remoto (CIR) surge como uma técnica não invasiva que, ao realizar ciclos de isquemia e reperfusão, pode modular o SNA e melhorar a MCD. Essa tese teve como objetivo primário avaliar os efeitos agudos do CIR na MCD e como objetivo secundário explorar a correlação entre a MCD e os índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em mulheres com osteoartrite de joelho. **Métodos:** foi conduzido um ensaio clínico randomizado, paralelo, controlado por placebo, envolvendo 44 mulheres com osteoartrite de joelho (50-80 anos), divididas aleatoriamente em dois grupos: CIR e CIR-placebo (CIR-P). O CIR consistiu em quatro ciclos de isquemia e reperfusão, aplicados com um manguito de pressão. A MCD foi avaliada por meio do limiar de dor à pressão e a modulação autonômica cardíaca foi mensurada por índices de VFC, captados antes, durante e após a intervenção por meio de um cardiófrequencímetro. As análises foram realizadas com ANCOVA ajustada para idade, com significância de $p < 0,05$. **Resultados:** não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para a MCD ou para os índices de VFC. No entanto, o grupo CIR apresentou tendências de aumento na modulação parassimpática (rMSSD, HF [ms^2] e SD1) durante os estímulos dolorosos, seguida por um aumento nos índices simpáticos (LF [nu] e SD2) após a intervenção. Isso sugere uma resposta autonômica compensatória e possível estresse adicional no sistema de modulação da dor. O grupo placebo não apresentou mudanças significativas nos desfechos avaliados. **Conclusão:** uma sessão de CIR não promoveu melhora significativa na MCD nem demonstrou correlação com os índices de VFC

em mulheres com osteoartrite de joelho. Contudo, os resultados indicam que o CIR pode influenciar o SNA, aumentando a modulação parassimpática durante a intervenção. Estudos futuros devem explorar intervenções repetidas ou de longo prazo para avaliar melhor a eficácia do CIR como ferramenta terapêutica no manejo multimodal da dor crônica.

Palavras-chave: Precondicionamento isquêmico, Oclusão terapêutica, Modulação condicionada da dor, Variabilidade da frequência cardíaca, Sistema nervoso autônomo, Dor crônica.

ABSTRACT

Introduction: Knee osteoarthritis is a chronic musculoskeletal condition that affects millions of people, especially elderly women, causing chronic pain and dysfunctions in the conditioned pain modulation (CPM) and autonomic nervous system (ANS) systems. Reduced vagal tone and increased sympathetic modulation compromise adaptation to nociceptive stimuli and pain control. In this context, remote ischemic conditioning (RIC) emerges as a noninvasive technique that, by performing ischemia and reperfusion cycles, can modulate the ANS and improve CPM. This thesis had as its primary objective to evaluate the acute effects of RIC on CPM and as a secondary objective to explore the correlation between CPM and heart rate variability (HRV) indices in women with knee osteoarthritis. **Methods:** A randomized, parallel, placebo-controlled clinical trial was conducted involving 44 women with knee osteoarthritis (50-80 years old), randomly divided into two groups: CIR and CIR-placebo (CIR-P). CIR consisted of four cycles of ischemia and reperfusion, applied with a pressure cuff. MCD was assessed by means of the pressure pain threshold and cardiac autonomic modulation was measured by HRV indices, captured before, during and after the intervention by means of a heart rate monitor. Analyses were performed with ANCOVA adjusted for age, with significance set at $p < 0.05$. **Results:** No statistically significant differences were observed between the groups for MCD or HRV indices. However, the CIR group showed trends of increased parasympathetic modulation (rMSSD, HF [ms²] and SD1) during painful stimuli, followed by an increase in sympathetic indices (LF [nu] and SD2) after the intervention. This suggests a compensatory autonomic response and possible additional stress on the pain modulation system. The placebo group did not show significant changes in the evaluated outcomes. **Conclusion:** One CIR session did not promote significant improvement in MCD nor did it demonstrate correlation with HRV indices in women with knee osteoarthritis. However, the results indicate that CIR can influence the ANS, increasing parasympathetic

modulation during the intervention. Future studies should explore repeated or long-term interventions to better evaluate the efficacy of CIR as a therapeutic tool in the multimodal management of chronic pain.

Keywords: Ischemic preconditioning, Therapeutic occlusion, Conditioned pain modulation, Heart rate variability, Autonomic nervous system, Chronic pain.

LISTA DE FIGURAS

Estudo 1: Effects of remote ischemic conditioning on conditioned pain modulation and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis: placebo-controlled randomized clinical trial protocol

Figura 1. Flowchart of the study design. RIC, remote ischemic conditioning; P-RIC, placebo remote ischemic conditioning.....	36
Figura 2. Study design. BMI, body mass index; BP, blood pressure; RR-I, RR intervals; M, moment; TOP, total occlusion pressure; CPM1, initial conditioned pain modulation; CPM2, final conditioned pain modulation; RIC, remote ischemic conditioning; P-RIC, placebo remote ischemic conditioning.....	39
Figura 3. RIC and P-RIC protocol.....	41
Figura 4. Pressure pain threshold measurement sites.....	43

Estudo 2: Comportamento agudo da modulação autonômica cardíaca ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: estudo clínico randomizado controlado com placebo

Figura 1. Delineamento do estudo.....	66
Figura 2. Protocolo de CIR e CIR Placebo.....	68
Figura 3. Fluxograma das participantes.....	71

Estudo 3: Resposta aguda nociceptiva e autonômica ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado controlado com placebo

Figura 1. Delineamento do estudo.....	97
Figura 2. Protocolo de CIR e CIR-P.....	99
Figura 3. Fluxograma dos participantes.....	104

LISTA DE TABELAS

Estudo 2: Comportamento agudo da modulação autonômica cardíaca ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: estudo clínico randomizado controlado com placebo

Tabela 1. Caracterização dos participantes.....	71
Tabela 2. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC no domínio do tempo antes, durante e após condicionamento isquêmico remoto comparado ao placebo.....	73
Tabela 3. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC no domínio da frequência) antes, durante e após condicionamento isquêmico remoto comparado ao placebo.....	76
Tabela 4. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC analisados por meio do <i>plot</i> de Poincaré antes, durante e após condicionamento isquêmico remoto comparado ao placebo.....	78

Estudo 3: Resposta aguda nociceptiva e autonômica ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado controlado com placebo

Tabela 1. Caracterização das participantes.....	104
Tabela 2. Valores de delta do limiar de dor a pressão e dor nos grupos estudados.....	107
Tabela 3. Correlação de <i>Spearman</i> entre MCD e índices da VFC.....	109
Tabela 4. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC após CIR comparado ao CIR-P.....	111

Material suplementar 1. Resultados de Dor e Limiar de dor nos momentos da modulação condicionada da dor 1 e 2.....	123
Material suplementar 2. ANCOVA (idade) para resultados dos índices no domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca após CIR comparado ao CIR-P.....	125
Material suplementar 3. ANCOVA (idade) para resultados dos índices no domínio da frequência da variabilidade da frequência cardíaca após CIR comparado ao CIR-P.....	127

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CIR	Condicionamento isquêmico remoto
CPT	<i>Cold pressor test</i>
FCT/UNESP	Faculdade de Ciências e Tecnologia /Universidade Estadual Paulista
FFT	Transformada Rápida de <i>Fourier</i>
HF	Componente espectral de alta frequência
HIE	Hipoalgesia induzida por exercício
IMC	Índice de massa corporal
I-RR	Captação dos intervalos RR
KOOS	<i>Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
LAFIDE	Laboratório de Fisioterapia Desportiva
LF	Componente espectral de baixa frequência
M	Momento
M1	10 minutos basais em repouso antes da POT
M2	Estímulo teste com algômetro da MCD 1
M3	Estímulo condicionante da MCD 1
M4	Estímulo condicionado com algômetro da MCD 1
M5	Durante CIR
M6	Estímulo teste com algômetro da MCD 2
M7	Estímulo condicionante da MCD 2
M8	Estímulo condicionado com algômetro da MCD 2
MCD	Modulação condicionada da dor
MCD 1	Modulação condicionada da dor inicial
MCD 2	Modulação condicionada da dor final
Mean RR	Média de intervalos RR

min.	Minuto
Mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
ms ²	Milissegundos ao quadrado
nu	Unidades normalizadas
PA	Pressão arterial
POT	Pressão de oclusão total
rMSSD	Índice que corresponde à raiz quadrada da média quadrada das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo expresso em milissegundos
RR	Frequência cardíaca batimento a batimento
SD1	Índice instantâneo de variabilidade de batimento a batimento
SD2	Índice que representa a VFC em registros de longo prazo
SDNN	Índice que representa o desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expressos em milissegundos
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1 ESTRUTURA DA TESE.....	25
2 CONTEXTUALIZAÇÃO.....	25
3 ARTIGO 1 : Effects of remote ischemic conditioning on conditioned pain modulation and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis: placebo-controlled randomized clinical trial protocol.....	27
3.1 Introduction.....	31
3.2 Methods.....	34
3.2.1 Trial design.....	34
3.2.2 Eligibility criteria	35
3.2.3 Recruitment	36
3.2.4 Randomization and blinding.....	37
3.2.5 Study design	38
3.3 Interventions.....	39
3.3.1 Remote ischemic conditioning	40
3.3.2 Placebo remote ischemic conditioning.....	40
3.4 Outcomes	41
3.4.1 Conditioned Pain Modulation.....	41
3.4.2 Cardiac Autonomic Modulation	43
<i>Time domain</i>	44
<i>Frequency domain</i>	45
<i>Poincaré plot</i>	45
3.5 Sample size	46
3.6 Statistical analysis	46
3.7 Adverse event reporting and harms.....	47
3.8 Discussion	48
3.8.1 Potential impact and significance of the study	48
3.8.2 Strengths and weaknesses of the study.....	48
3.8.3 Contribution and clinical applicability	48
3.9 Trial status.....	49
3.10 Supplementary Information	50
3.11 Acknowledgements.....	50

3.12 Authors' contributions	51
3.13 Funding	51
3.14 Availability of data and materials	51
3.15 Declarations	51
3.16 Ethics approval and consent to participate	51
3.17 Consent for publication	52
3.18 Competing interests.....	52
3.19 Author details.....	52
3.20 References.....	52
3.21 Publisher's Note	58
4 ARTIGO 2: Comportamento agudo da modulação autonômica cardíaca ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: estudo clínico randomizado controlado com placebo	59
4.1 Introdução	62
4.2 Métodos.....	64
4.2.1 Participantes	64
4.2.2 Design experimental.....	65
4.2.3 Randomização e cegamentos.....	66
4.2.4 Procedimentos	66
<i>Pressão de oclusão total</i>	66
<i>Condicionamento isquêmico remoto</i>	67
<i>Condicionamento isquêmico remoto placebo</i>	68
4.3 Desfechos	68
<i>Modulação Autonômica Cardíaca</i>	68
4.4 Análise estatística.....	69
4.5 Resultados	70
4.6 Discussão	79
4.7 Conclusão.....	84
4.8 Agradecimentos	84
4.9 Conflito de Interesses.....	84
Referências.....	84

5 ARTIGO 3: Resposta aguda nociceptiva e autonômica ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado controlado com placebo.. 90

5.1 Introdução	93
5.2 Métodos.....	94
5.2.3 Participantes e Aprovação Ética.....	94
5.2.4 Delineamento do estudo e Randomização.....	96
5.2.5 Pressão de Oclusão Total.....	98
5.2.6 Condicionamento isquêmico remoto	99
5.2.7 Condicionamento isquêmico remoto placebo.....	99
5.3 Desfechos	100
5.3.1 <i>Modulação Condicionada da Dor</i>	100
5.3.2 <i>Modulação Autonômica Cardíaca</i>	101
5.4 Análise estatística.....	103
5.5 Resultados	103
5.6 Discussão	113
5.7 Conclusão.....	118
5.8 Agradecimentos	118
5.9 Conflito de Interesses.....	119
Referências.....	119
Materiais Suplementares	123
Considerações finais da Tese	132

1 ESTRUTURA DA TESE

O conjunto das atividades desenvolvidas durante o período dessa Tese de Doutorado transcorreu conforme o cronograma inicial anexado ao projeto do programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento, intitulado *“Efeitos do condicionamento isquêmico remoto na modulação condicionada da dor e na modulação autonômica cardíaca em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado controlado com placebo”*.

A presente Tese de Doutorado contém três estudos originais, sendo um publicado (protocolo do ensaio clínico), dentro do tema do método “condicionamento isquêmico remoto”, mulheres com osteoartrite de joelho, comportamento do sistema nervoso autonômico, modulação condicionada da dor e foi estruturada no modelo alternativo ou escandinavo com as normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento – Interunidades (PPGCMi) da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FCT/UNESP).

2 CONTEXTUALIZAÇÃO

A osteoartrite de joelho é uma condição musculoesquelética crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo mais prevalente em mulheres idosas. Essa doença é uma das principais causas de dor crônica, gerando impacto significativo na qualidade de vida e acarretando alterações nos sistemas de regulação da dor, como a modulação endógena da dor e o sistema nervoso autônomo (SNA). A disfunção autonômica, caracterizada por aumento da modulação simpática e redução do tônus vagal, pode dificultar a adaptação do organismo ao estresse, exacerbando a percepção da dor.

Nesse contexto, o **Condicionamento Isquêmico Remoto (CIR)** surge como uma intervenção terapêutica não invasiva, acessível e potencialmente eficaz, baseada em ciclos controlados de isquemia e reperfusão. Essa técnica tem demonstrado efeitos moduladores no SNA, por meio da interação entre sinais neuronais periféricos e o controle cardíaco, e na

modulação condicionada da dor (MCD), um importante mecanismo endógeno que regula a nocicepção. No entanto, ainda há lacunas no conhecimento sobre os efeitos do CIR em populações com condições crônicas, como a osteoartrite.

Diante disso, essa Tese se concentrou em avaliar a eficácia do CIR no manejo da dor e na modulação autonômica cardíaca. Por meio de um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, buscou-se compreender as respostas agudas dessa intervenção e explorar sua aplicabilidade em abordagens multimodais de tratamento. Além disso, foi investigada a relação entre os efeitos do CIR na MCD e na modulação autonômica cardíaca, por meio dos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC), medidas que refletem o equilíbrio entre as vias simpática e parassimpática.

Os resultados dessa Tese podem oferecer uma nova perspectiva sobre a interação entre os sistemas de processamento da dor e o sistema autonômico, contribuindo para maior segurança no uso clínico da técnica e ampliando as opções terapêuticas para pacientes com osteoartrite. Além disso, espera-se que as evidências geradas a partir desses protocolos de estudo de intervenção aguda possam fundamentar outras estratégias de curto e longo prazo voltadas para o manejo integrado da dor crônica.

Artigo 1

Biral et al. *Trials* (2023) 24:502
<https://doi.org/10.1186/s13063-023-07527-2>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access



Effects of remote ischemic conditioning on conditioned pain modulation and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis: placebo-controlled randomized clinical trial protocol

Taise Mendes Biral^{1*} , Allysiê Priscilla de Souza Cavina², Eduardo Pizzo Junior¹, Carlos Alberto Toledo Teixeira Filho¹ and Franciele Marques Vanderlei^{1,3}

Abstract

Background It is estimated that over 240 million people worldwide have osteoarthritis, which is a major contributor to chronic pain and central changes in pain processing, including endogenous pain modulation. The autonomic nervous system plays a crucial role in the pain regulatory process. One of the main mechanisms of remote ischemic conditioning is neuronal signaling from the preconditioned extremity to the heart. This study aims to analyze the acute effect of remote ischemic conditioning on local pain, conditioned pain modulation, and cardiac autonomic control in women with knee osteoarthritis and to see if there is a correlation between them.

Methods Women more than 50 years with knee osteoarthritis diagnosed according to the American College of Rheumatology criteria in the postmenopausal period will be considered eligible. The study will have blind randomization, be placebo-controlled, and be balanced in a 1:1 ratio. The total of 44 participants will be divided into two groups (22 participants per group): (i) remote ischemic conditioning and (ii) placebo remote ischemic conditioning. Protocol consisting of four cycles of total ischemia, followed immediately by four cycles of 5 min of vascular reperfusion, totaling 40 min. The primary outcomes in the protocol are conditioned pain modulation, which has the pressure pain threshold (kgf/cm^2) as its primary outcome measure, and cardiac autonomic modulation, which has the indices found in heart rate variability as its primary outcome measure. Comparisons will be performed using generalized linear mixed models fitted to the data. For correlation, the Pearson or Spearman test will be used depending on the normality of the data. All analyses will assume a significance level of $p < 0.05$.

Discussion It is believed that the results of this study will present a new perspective on the interaction between the pain processing system and the cardiovascular system; they will provide the professional and the patient with a greater guarantee of cardiovascular safety in the use of the intervention; it will provide knowledge about acute responses and this will allow future chronic intervention strategies that aim to be used in the clinical environment, inserted in the multimodal approach, for the treatment of osteoarthritis of the knee.

*Correspondence:
 Taise Mendes Biral
 taisemendes_@hotmail.com
 Full list of author information is available at the end of the article.



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Effects of remote ischemic conditioning on conditioned pain modulation and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis: placebo-controlled randomized clinical trial protocol

Taíse Mendes Biral^{1*}, Allysiê Priscilla de Souza Cavina², Eduardo Pizzo Junior¹, Carlos Alberto Toledo Teixeira Filho¹, Franciele Marques Vanderlei^{1,4}

¹ Postgraduate Program in Movement Sciences, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

² Postgraduate Program in Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

³ Graduate in Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil

⁴ Department of Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

*** Corresponding Author:**

Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Departamento de Fisioterapia. Rua Roberto Simonsen, 305 – Cidade Universitária.

Zip Code: 19060-900 - Presidente Prudente, São Paulo, Brazil. Fone: +55 18 3229-5388

E-mail: taisemendes_@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-0717-2609

Abstract

Background: It is estimated that over 240 million people worldwide have osteoarthritis, which is a major contributor to chronic pain and central changes in pain processing, including endogenous pain modulation. The autonomic nervous system plays a crucial role in the pain regulatory process. One of the main mechanisms of remote ischemic conditioning is neuronal signaling from the preconditioned extremity to the heart. This study aims to analyze the acute effect of remote ischemic conditioning on local pain, conditioned pain modulation, and cardiac autonomic control in women with knee osteoarthritis and to see if there is a correlation between them.

Methods: Women more than 50 years with knee osteoarthritis diagnosed according to the American College of Rheumatology criteria in the postmenopausal period will be considered eligible. The study will have blind randomization, be placebo-controlled, and be balanced in a 1:1 ratio. The total of 44 participants will be divided into two groups (22 participants per group): (i) remote ischemic conditioning and (ii) placebo remote ischemic conditioning. Protocol consisting of four cycles of total ischemia, followed immediately by four cycles of 5 min of vascular reperfusion, totaling 40 min. The primary outcomes in the protocol are conditioned pain modulation, which has the pressure pain threshold (kgf/cm²) as its primary outcome measure, and cardiac autonomic modulation, which has the indices found in heart rate variability as its primary outcome measure. Comparisons will be performed using generalized linear mixed models fitted to the data. For correlation, the Pearson or Spearman test will be used depending on the normality of the data. All analyses will assume a significance level of $p < 0.05$.

Discussion: It is believed that the results of this study will present a new perspective on the interaction between the pain processing system and the cardiovascular system; they will provide the professional and the patient with a greater guarantee of cardiovascular safety in

the use of the intervention; it will provide knowledge about acute responses and this will allow future chronic intervention strategies that aim to be used in the clinical environment, inserted in the multimodal approach, for the treatment of osteoarthritis of the knee.

Trial registration number: ClinicalTrials.gov NCT05059652. Registered on 30 August 2021. Last update on 28 March 2023.

Keywords: Ischemic preconditioning, Therapeutic occlusion, Conditioned pain modulation, Heart rate variability, Autonomic nervous system, Chronic pain, Osteoarthritis, Randomized controlled trial.

3.1 Introduction

Early prevention and treatment of musculoskeletal disorders and targeting risk factors for associated chronic diseases can play an important role [1]. However, a greater understanding of why musculoskeletal conditions increase the risk of chronic disease is needed. As in the case of osteoarthritis, which appears to increase the risk of developing cardiovascular disease [1].

It is estimated that more than 240 million people worldwide have symptomatic osteoarthritis and among the risk factors for knee osteoarthritis are advanced age and female sex [2]. In addition, individuals with osteoarthritis have lower levels of physical activity [2], which is a major contributor to chronic pain and central changes in pain processing [3].

The pain processing system includes endogenous pain modulation, characterized by the ability of the central nervous system (CNS) to modulate nociceptive input from peripheral tissues as it ascends to the spinal cord, brainstem, and brain [4]. This modulation can lead to an increase or inhibition of pain perception. Furthermore, a dysfunctional modulation may be part of the pathophysiology of chronic pain [4].

Endogenous pain modulation can be investigated through the conditioned pain modulation (CPM) test, which is characterized by the reduction of pain perception caused by intense pain in a remote area of the body and represents the outcome of descending pain inhibitory mechanisms [5, 6]. In summary, among the functional impairments [1] and CNS mechanisms [2] presented by patients with osteoarthritis, the presence of pain due to less efficient endogenous inhibition can be highlighted.

Furthermore, the autonomic nervous system (ANS) plays a crucial role in modulating perception, functional interaction, and pain regulation [7, 8]. The interaction between ANS and pain perception has been shown to be an important contributor to the pain regulatory process [9, 10]. Heart rate variability (HRV) is a reliable non-invasive way to assess ANS

modulation. Several chronic pain conditions are being associated with alterations in the ANS function, assessed through HRV indices [11–14].

In summary, the systems involved in autonomic control are strictly linked to those involved in pain perception, and, therefore, HRV can be considered an index of ANS reactivity to nociceptive stimulation [15]. Patients with chronic pain, such as osteoarthritis, have reduced HRV and baroreflex sensitivity due to changes in efferent sympathetic and parasympathetic cardiac activity, which alter the balance to a prevalence of sympathetic tone related to catecholamine release [16, 17].

HRV is also related to the endogenous modulation of pain, a relevant factor in the development and maintenance of pain [18]. Furthermore, endogenous pain modulation and HRV are linked in both the presence and absence of chronic pain. Thus, HRV has several advantages in studies that investigate the physiological response to nociceptive stimulation [19–21].

According to a recent systematic review by Forte et al. [22], as HRV appears to be impaired in several chronic pain conditions that can worsen the quality of life, future researchers and clinicians may benefit from using HRV to assess the effectiveness of treatments in pain management in clinical populations [22].

Therefore, the effect of chronic pain presented by individuals who have osteoarthritis may provide adaptation in the autonomic regulation of the cardiovascular system. Taking this into account, treatment approaches that generate changes in pain processing behavior and cardiac autonomic modulation need to be further explored.

An approach that has been used to improve muscle performance and that is widely used in the management of cardiovascular disorders because it is considered an intrinsic mechanism that has the ability to protect tissues against the deleterious effects of ischemia–reperfusion is remote ischemic conditioning (RIC) [23]; however, little is known about the

effect of this intervention for pain management [24] and its repercussion on the CPM and cardiac autonomic control systems. There is no evidence that RIC causes systemic hypoalgesia, so these gaps provide a rationale for future research.

The RIC is characterized by the application of brief periods of circulatory occlusion (ischemia) and reperfusion of a limb through inflation and deflation of a pressure cuff [25]. Thielmann et al. [26] demonstrated reduced myocardial damage from RIC, including improvement in clinical outcomes in patients undergoing cardiac surgery and in those with myocardial infarction undergoing emergency coronary artery stent implantation [26].

One of the main mechanisms of RIC appears to be neuronal signaling from the preconditioned extremity to the heart [27]. Current data reveal that there are interactions of neuronal and humoral pathways and activation of peripheral sensory nerves, resulting in a release of cardioprotective factors that circulate to target organs via the bloodstream [28–30]. In this way, the ANS can be modified using the RIC, which, in turn, can be proven by the HRV indices.

Given the ease of administration of the intervention, in addition to its low cost and not being an invasive method, RIC can be investigated as a possible multimodal analgesic strategy [24]. However, further studies are needed on the impact of different RIC strategies, elucidation of mechanisms, safety profiles, and cost-effectiveness. Furthermore, understanding the immediate cardiovascular benefits of RIC will support the development of strategies in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [27].

Taking into account that the RIC can result in an improvement in cardiac autonomic modulation through the activation of neuronal pathways and that this activation can reflect in a better management of the patient's pain, the following gaps were raised: Is the RIC capable of improving local pain after its application in women with osteoarthritis? Does RIC cause

changes in CPM systems and cardiac autonomic modulation? Is there a correlation between CPM and cardiac autonomic modulation?

From these gaps, two hypotheses will be tested. First, that RIC is able to improve cardiac autonomic modulation and consequently improve CPM in women with knee osteoarthritis. Second, that there is a correlation between CPM and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis. Therefore, the primary objective of the study will be to analyze the acute effect of RIC on local pain, CPM, and cardiac autonomic control systems in women with knee osteoarthritis. The secondary objective will be to observe if there is a correlation between CPM and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis.

Information of this nature is important to guide therapists on aspects of intervention related to CPM and cardiac autonomic modulation, about reducing pain and improving autonomic control, and in this way, it provides guiding knowledge for future long-term studies on other chronic diseases and cardiovascular events.

3.2 Methods

3.2.1 Trial design

This is a randomized, parallel, placebo-controlled, double-blind, exploratory, 1:1 randomized clinical trial in one of two study groups, namely: RIC or placebo.

The study protocol follows the SPIRIT 2013 checklist (Standard Protocol Items: Recommendations for International Trials) [31] (Supplementary File 1) and the TIDieR (Template for Intervention Description and Replication) [32], so that the information and quality of reports of interventions are well described [32].

3.2.2 Eligibility criteria

Women with knee osteoarthritis aged between 50 and 80 years will be included in the study if they have unilateral or bilateral knee osteoarthritis [33–35] diagnosed according to American College of Rheumatology criteria [36] which are: criteria for clinical and radiographic diagnosis (having knee pain, osteophytes and having at least one of the three items—age greater than 50 years; stiffness lasting less than 30 min and/or crepitus) or criteria for clinical diagnosis (pain in the knee and having at least three of the six items — age greater than 50 years; stiffness lasting less than 30 min; crepitus; bone enlargement; bone tenderness; no palpable heat) will be considered eligible if they are in the postmenopausal period and not present systemic rheumatic diseases (fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus); congestive heart failure, peripheral vascular disease, systolic blood pressure greater than 160 or less than 100 mmHg or diastolic blood pressure greater than 100 mmHg, deep vein thrombosis, a history of acute myocardial infarction and stroke; diabetes mellitus; respiratory disease; a history of knee surgery; will not be included, as well as participants who have high levels of physical activity assessed by the Habitual Physical Activity Questionnaire [37, 38], are alcoholics, smokers, use drugs that influence cardiac autonomic modulation (beta-blockers) and have one or more predisposing risk factors for thromboembolism [39].

Participants who, in the 24 h before the test, used anti-inflammatory drugs or analgesics, performed physical activity, consumed alcohol, performed therapeutic treatments for pain relief, had errors in capturing the heart rate beat by beat (RR intervals), and wished to withdraw from the study will be excluded. In addition, participants may choose to stop performing the intervention for any reason. The flowchart of the study design and the composition of the groups is illustrated in Fig. 1.

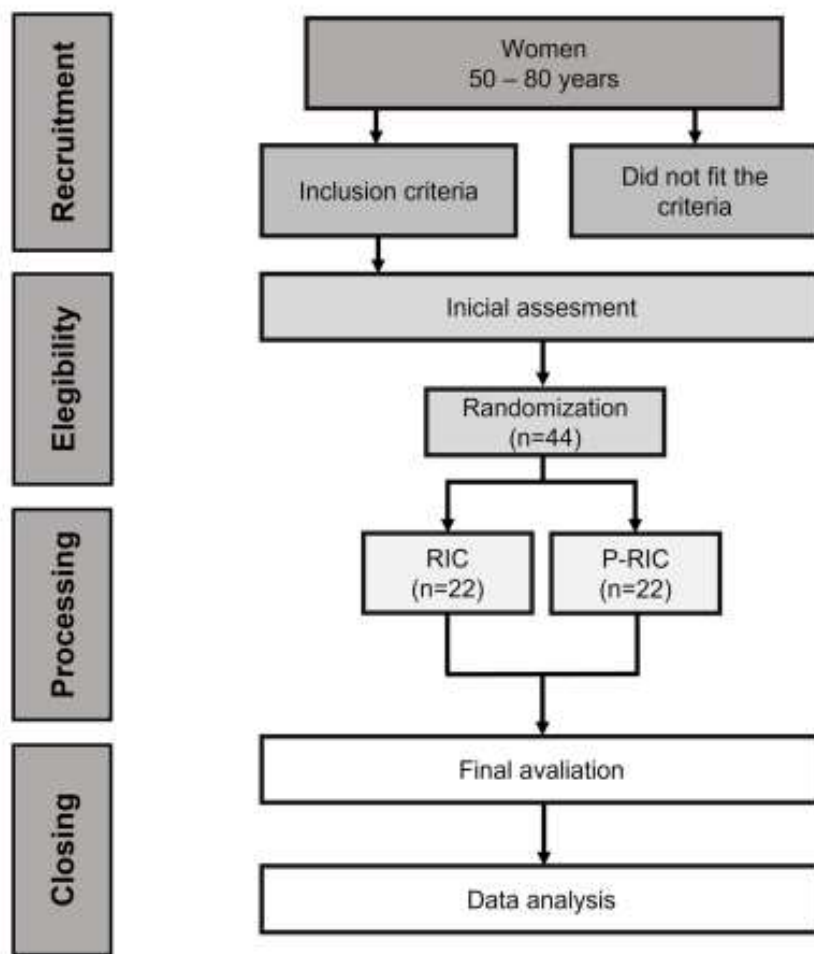


Fig. 1 Flowchart of the study design. RIC (remote ischemic conditioning); P-RIC (placebo remote ischemic conditioning).

3.2.3 Recruitment

Participants will be recruited through advertising folders on the institution's premises, health centers, and social networks. These procedures are recommended by Treweek et al. [40] as strategies to improve the recruitment of participants.

All participants will undergo an initial telephone screening to determine eligibility for inclusion in the study. The following data will be obtained as part of the screening: age, self-reported weight, brief health history including symptoms of knee osteoarthritis (knee joint pain and stiffness), patient comorbidities, and medications in use. Afterwards, the participants will answer the Habitual Physical Activity Questionnaire [38, 39] that assesses

the level of physical activity. Those who claim to have knee pain and meet the study inclusion criteria will be invited to remain in the study. The blood pressure eligibility criteria will be personally measured to confirm the pressure measurement reported by the participant over the phone.

Initial assessment data will also be used for sample characterization purposes. If eligible and willing to participate in the study, a time will be scheduled for the participant to attend the Sports Physiotherapy Laboratory. To increase the participants' adherence to the intervention, telephone contact will be made daily to encourage them to remain in the study, and thus avoid losses.

All participants will go through an informed consent process that will include the delivery of written information about the need and the overall benefit of the study, followed by a discussion with a researcher. This discussion will include verifying their understanding of the benefits and risks of participation and ensuring that participants accept that treatment will be randomly allocated, regardless of any personal preferences they may have. If the participant agrees to participate, a consent form is signed (the consent form template is in the supplementary materials).

The consent form does not ask whether participants would like to be contacted in the future about research participation. It is worth noting that this study will not perform laboratory evaluation and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis at this time or for future use.

3.2.4 Randomization and blinding

Participants who provide written informed consent will be randomly allocated to either placebo RIC or RIC. The randomization sequence will be elaborated using software (Microsoft Office Excel 2007) and will be placed in sequential numbering in opaque and

sealed envelopes. A researcher who will not have contact with the participants and evaluators will generate the allocation sequence (assign the participants to the interventions). Evaluators, participants, and data analysts will be blinded to the allocation of groups. At the end of the survey, to disseminate the results to the participants, the allocation group may be revealed.

There is a study trial management group made up of the study researchers that meets weekly to monitor the progress of the study. Any changes to the protocol will be notified to the ethics committee, an update will be made to the clinical trial registry and will be communicated to study participants.

3.2.5 Study design

Data collection will be carried out at Sports Physiotherapy Laboratory at São Paulo State University (Unesp), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil. All procedures will be performed under standardized conditions (temperature: 21–23°C; relative humidity: 40–60%).

Each participant will attend the laboratory on two days separated by one week. On the first day they will be evaluated for anthropometric characteristics, using a scale (Tanita BC 554, Iron Man/Inner, Arlington Heights Illinois, USA) and a stadiometer (Sany—American Medical do Brasil, São Paulo, Brazil) and, later, the body mass index (BMI) will be calculated. Blood pressure measurements will also be performed [41] and the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) questionnaire [42] will be applied. After these initial procedures, a 10 min rest will be performed and, in the sequence, the evaluation of total occlusion pressure (TOP) will be performed. After that, the initial CPM test will be performed, followed by the RIC, and finally the CPM test again. RR intervals will be captured from the initial 10 min of rest to the end of the complete CPM protocol. On the second day, only the RR intervals will be captured before the RIC (15 min at rest), during, and after

(15min at the end) the RIC. The study design is outlined in Fig. 2.

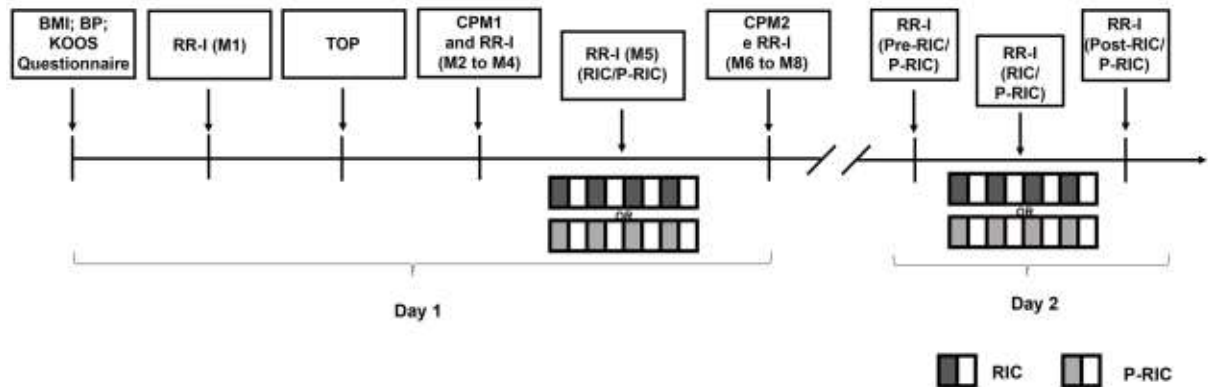


Fig. 2 Study design. BMI, body mass index; BP, blood pressure; RR-I, RR intervals; M, moment; TOP, total occlusion pressure; CPM1, initial conditioned pain modulation; CPM2, final conditioned pain modulation; RIC, remote ischemic conditioning; P-RIC, placebo remote ischemic conditioning.

3.3 Interventions

In both study groups, the TOP will be determined: first, participants will be asked to remain at rest in the supine position for 10 min in an acclimatized room (21–23°C) and silent [43, 44]. To determine the TOP, a vascular Doppler (DF-7000 V; Medpej, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil) will be used, which will be positioned over the posterior tibial artery (located in the middle distance between the medial malleolus of the tibia and the Achilles tendon) to capture the auscultatory pulse [45].

A cuff (velcro; 12.5 cm wide and 84 cm long and inflatable chamber 7 cm wide and 52 cm long, Cardiomed, Curitiba, Paraná, Brazil) will be positioned in the region of the inguinal fold with the inflatable region of the cuff in the medial portion of the thigh covering the femoral artery [46] of the lower limb with the greatest complaint of knee pain [45, 46] and then it will be progressively inflated waiting 30 s every 50 mmHg and completely deflating and pausing for 10 s, and 40 mmHg will be added to the initial 50 mmHg (total of 90 mmHg).

The sequence will be repeated, always adding the 40 mmHg until the auscultatory

pulse of the tibial artery is completely interrupted. Then wait 30 s and slowly deflate until the auscultatory pulse returns. The TOP will be defined when the lowest pressure capable of completely obstructing blood flow is reached [45, 47–49]. A wider cuff was chosen, as it has been proven that the width of the cuff has a great influence on the pressure needed to achieve full restriction of blood flow [49]. The intervention and placebo groups will be different as described below.

3.3.1 Remote ischemic conditioning

The RIC protocol will be applied to the proximal region of the thigh of the limb with knee osteoarthritis and if both knees are affected, it will be applied to the knee with the greatest pain complaint [33]. Participants will be relaxed and comfortably positioned in the supine position. The same cuff used to determine TOP will be used and the protocol will consist of four cycles of total ischemia (according to the TOP value determined individually) of 5 min, followed immediately by four cycles of 5 min of vascular reperfusion (0 mmHg), totaling 40 min as shown in Fig. 3.

3.3.2 Placebo remote ischemic conditioning

The placebo RIC protocol will also be performed on the lower limb with knee osteoarthritis and if both knees are affected, it will be applied on the knee with the greatest pain complaint. Participants will perform a protocol similar to that of RIC, but during the four cycles of 5 min of occlusion, the cuffs will be inflated only with 10 mmHg so as not to cause arterial or venous occlusion alternating with four cycles of 5 min of reperfusion (0 mmHg) (see Fig. 3) [50, 51].

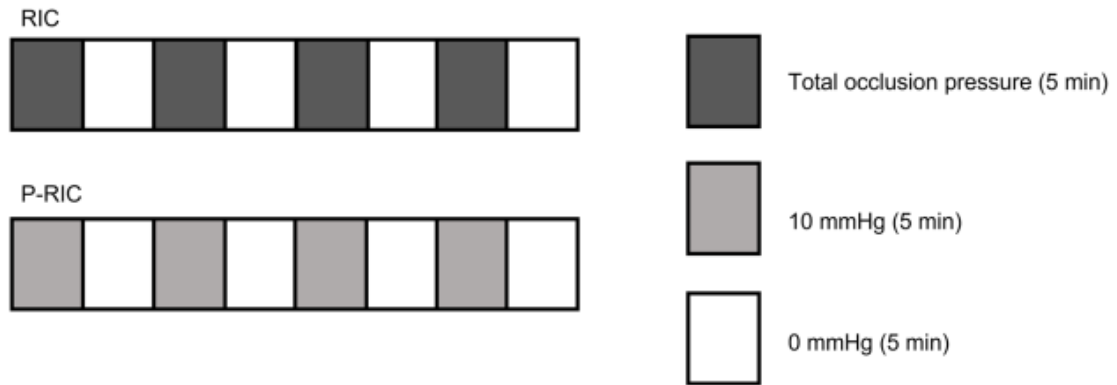


Fig. 3 RIC and P-RIC protocol.

3.4 Outcomes

3.4.1 Conditioned Pain Modulation

CPM is a dynamic measure capable of evaluating endogenous pain inhibition using a “pain-by-pain inhibition” model in which pain in a local area (test stimulus) is inhibited by a second concomitant pain (conditioning stimulus) [3, 52]. In this study, the test stimulus will be performed through the pressure pain threshold using the algometer, and the conditioning stimulus will be performed through the immersion of the hand in cold water, using the cold pressor test (CPT).

First, the markings of the places where the test stimuli will be performed on the participant will be carried out. The participant will be in dorsal decubitus with approximately 20° of hip and knee flexion with the lower limb comfortably supported and markings will be performed in eight locations on both knees: site 1: 2 cm distal to the lower medial border of the patella; site 2: 2 cm distal to the lower lateral border of the patella; site 3: 3 cm lateral to the midpoint on the lateral edge of the patella; site 4: 2 cm proximal to the upper lateral border of the patella; site 5: 2 cm proximal to the upper edge of the patella; site 6: 2 cm proximal to the upper medial border of the patella; site 7: 3 cm medial to the midpoint on the medial border of the patella; site 8: in the center of the patella [53, 54] and in the joint space between the first and second metacarpophalangeal joints (thenar eminence region of the hand) on the contralateral side [33].

These marked sites will receive the test stimulus through the pressure pain threshold test using a pressure algometer which is a reliable and validated instrument (FDX 50/220; Wagner instruments, Greenwich, Connecticut, USA) which has a tip of 1 cm² [55].

The evaluator will apply pressure perpendicularly to the participant's skin until she reports the change from pressure sensation to painful sensation [33]. The procedure will be performed three times at each site and the mean values in kgf/cm² will be calculated to determine the pressure pain threshold. An interval of 20 s will be maintained between applications to avoid sensitization of pain responses [33].

After each measurement of the pressure pain threshold, pain will be asked using a visual analog scale (VAS) that ranges from 0 (no pain) to 100 (worst imaginable pain). VAS will also be used to measure knee pain at rest and during CPT [5, 33, 54].

After baseline pressure pain threshold measurements, the CPT (conditioning stimulus) [5, 33, 56] will be applied. Participants will be asked to dip their hands in a container of cold water and ice for up to 1 min. The temperature will be monitored by a thermometer (model 5130, Incoterm) and maintained between 1°C and 4°C [33]. Soon after, the pressure pain threshold measurements (test stimulus) will be performed in the same places.

MCD will be quantified by subtracting the second mean pressure pain threshold value (after CPT) from the first mean pressure pain threshold value (before CPT) [CPM = baseline pressure pain threshold – pressure pain threshold Final]. Thus, negative CPM values mean CPM inhibitory activity (higher pressure pain threshold after CPT), while positive values indicate CPM facilitating activity (lower pressure pain threshold after CPT) [3, 33, 56]. The percentage of change will also be calculated using the following formula: [(pain threshold at final pressure – pain threshold at baseline pressure)/pain threshold at final pressure] × 100]. This entire protocol will be repeated after the RIC (Fig. 4) [53].

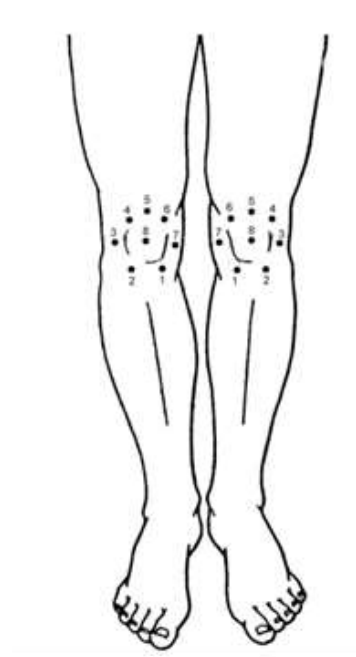


Fig. 4 Pressure pain threshold measurement sites [53].

3.4.2 Cardiac Autonomic Modulation

The collection of data will be carried out individually and the participants will be instructed to remain silent, awake, at rest, and in the supine position. The movement of people on site will be restricted, in order to reduce interference during collection. Participants will be instructed not to consume ANS stimulant substances such as alcoholic beverages, coffee, tea, soft drinks, and chocolate drinks during the 24 h prior to capturing the RR intervals.

The assessment of cardiac autonomic modulation will be performed through HRV by capturing the RR intervals using the heart rate monitor (Polar Electro Oy, Kempele, Finland – model V800) which is a validated equipment [57].

Indices obtained through linear methods, in the time domain (Mean RR, SDNN, and rMSSD), frequency (LF and HF), and the Poincaré plot (SD1 and SD2) will be analyzed [58, 59]. In addition, RR intervals will be analyzed to obtain the 30s rMSSD that represents vagal reentry. All HRV indices will be obtained using the software Kubios HRV – version 3.2 (The Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio,

Finland) [60].

For this analysis, the time series of RR intervals will be initially submitted to a digital filtering moderated by the software Kubios HRV – version 3.2 [60] complemented by manual filtering, to eliminate premature ectopic beats and artifacts, and only series with more than 95% of sinus beats will be included in the study [58]. Through the visual analysis of the time series, the absence of artifacts or ectopic beats that may interfere with the HRV analysis will be observed.

The series of RR intervals will be analyzed in two different moments: (i) during the performance of the CPM tests and (ii) during the evaluation of the RIC. In order to obtain these analyses, on the first day of the intervention, the following moments will be analyzed: M1 (10 min basal at rest before TOP), M2 (test stimuli through the algometer), M3 (conditioning stimulus, through the CPT), M4 (test stimuli through the algometer), M5 (during RIC), M6 (test stimuli through the algometer), M7 (conditioning stimulus, through the CPT), M8 (test stimuli through the algometer). In these stretches, 256 consecutive RR intervals [59] will be obtained. It is worth noting that at moments M3 and M7, only vagal reentry with a rMSSD of 30 s will be analyzed due to the short time to capture the RR intervals.

On the second day of the intervention, the Pre-RIC (15 min baseline before RIC), RIC (during RIC), and Post-RIC (15 min after RIC) moments will be analyzed, with 1000 consecutive RR intervals being obtained for this analysis [59].

Time domain

For analysis of HRV in the time domain, the Mean RR, SDNN, and rMSSD [59–62] indices will be used. The Mean RR index corresponds to the means of all RR intervals [58, 59]. The SDNN index represents the standard deviation of all normal RR intervals recorded in

a time interval, expressed in milliseconds (ms), and is considered a measure of global variability, that is, it evaluates both sympathetic and parasympathetic modulation [58, 59]. The rMSSD index corresponds to the root mean square of the differences between adjacent normal RR intervals in a time interval expressed in ms and assesses the behavior of parasympathetic autonomic modulation [6, 58].

Frequency domain

In the frequency domain, the following will be used: the low-frequency spectral component (LF — frequency between 0.04 and 0.15 Hz) index that evaluates the sympathetic and parasympathetic behavior, with sympathetic predominance and the high-frequency component (HF — frequency between 0.15 and 0.4 Hz), which is related as a marker of vagal modulation, in normalized units (nu) and in milliseconds squared (ms^2) [58, 59]. The spectral indices will be calculated from a tachogram using the fast Fourier transform (FFT) algorithm [58, 59].

Poincaré plot

The Poincaré plot indices, SD1 and SD2, will be used for a quantitative analysis [59]. The Poincaré plot represents a time series within a Cartesian plane which allows each RR interval to be correlated with the previous interval. It is a geometric method for analysis in which each point is represented on the x-axis (horizontal/abscissa) by the preceding normal RR interval, and on the y-axis (vertical/ordinate) by the following RR interval [58, 59]. SD1 represents the dispersion of points perpendicular to the line of identity and appears to be an index of instantaneous recording of beat-to-beat variability, representing vagal modulation [58, 59]. SD2, on the other hand, represents the dispersion of points along the identity line and represents the HRV in long-term records, considered a marker of sympathetic and

parasympathetic modulation [58, 59, 63].

Vagal reentry Series of RR intervals of the last 30 s of all moments (M1–M11) will be selected in order to compare the moments and assess vagal reentry, as observed in the studies by Imai et al. [64] and Goldberger et al. [65].

3.5 Sample size

The sample size calculation was based on the study by Schliessbach et al. [66], using the CPM test variable. The software G*Power 3.1.9.4 and a reference value of 98 ± 103 kPa were used, using a two-tailed hypothesis test with a test power of 80% and a significance level of 5%. Eventually, 19 participants per group were stipulated. A possible sample loss of 15% was considered so three participants will be added to each group, totaling 44 individuals divided into two groups (22 participants per group).

3.6 Statistical analysis

Statistical analysis will be conducted using SPSS software (version 18; SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Data normality will be verified by the Kolmogorov–Smirnov test, if normality is detected, the sample characterization variables will be presented as mean and standard deviation/ if not, in median and interquartile range. To compare the characterization of the sample, Student's t test will be used for independent samples.

Descriptive data of outcomes will be presented in mean, standard deviation, and confidence interval values. Comparisons of outcomes between the groups studied and the moments will be performed using Generalized Linear Mixed Models adjusted to the data with Bonferroni post-test when the main analyzes are significant. In addition, the effects of the groups studied will be verified for all outcomes evaluated by calculating the effect size (ES) through Cohen's d, which will be considered as “null” (< 0.2), “small” (≥ 0.2), “moderate” ($\geq$

0.6), “large” (≥ 1.2) or “very large” (≥ 2.0) [67]. Intention to treat will be used and, for data imputation, a mixed linear model will be used.

To correlate CPM and cardiac autonomic modulation, the Pearson or Spearman correlation test will be used according to the normality of the data. According to the parameters of Portney and Watkins [68], the correlation magnitude of 0.00 to 0.19 is considered to be very weak; 0.20 to 0.39 weak correlation; 0.40 to 0.69 moderate correlation; 0.70 to 0.89 strong correlation and 0.90 to 1.00 very strong correlation [68]. All analyses will assume a significance level of $p < 0.05$.

The external evaluator will enter the data into the database for screening, randomization, and statistical analysis. Dual data entry in electronic format will be used. Data integrity will be monitored regularly by examining data files for omissions and errors. Participants will receive an anonymous study ID to protect confidentiality, and only study investigators will have access to the final study dataset. The spreadsheets containing the raw numerical data of the data generated in this study will be stored in their entirety initially on two external hard drives and two online clouds. Any data needed to support the protocol can be provided upon request.

3.7 Adverse event reporting and harms

Monitoring all the described variables minimizes any risk of serious injury or cardiovascular complications during RIC, i.e., if the participant experiences sensations such as dizziness, pallor, intense sweating, excessive blood pressure increase, pain, or any signs or symptoms, the procedure will be stopped immediately. Pressure from the cuff in the thigh region can generate discomfort and a feeling of tightness, but these symptoms disappear when the pressure is removed and as described above, all necessary care will be taken. All these variables will be noted in the data collection. Participants who are harmed and require care

during or after the study will be referred to the national health service.

3.8 Discussion

3.8.1 Potential impact and significance of the study

This project can be considered innovative as it is one of the first to investigate the effect of remote ischemic conditioning in a chronic musculoskeletal condition and how it affects the cardiac and conditioned autonomic modulation systems of pain. It is believed that the results are able to show a new perspective for the interaction between pain processing and cardiovascular systems; to show the behavior of cardiac autonomic modulation in women with osteoarthritis, since no study on this topic was found in the literature; to discover the acute effect of remote ischemic conditioning on pain and on conditioned pain modulation and cardiac autonomic modulation systems.

3.8.2 Strengths and weaknesses of the study

In addition to not finding any studies in the literature that show a new perspective for the interaction between pain processing and cardiovascular systems in women with knee osteoarthritis, this study has other strengths, which are the high methodological quality of the study. by prospective registration, randomization, restriction of patients and evaluators, intention-to-treat approach and comparison between a protocol of real ischemic conditioning with a placebo group, allowing to observe the result found in the intervention. We consider it as a weakness or non-blinding of the therapist.

3.8.3 Contribution and clinical applicability

The present study may provide the therapist and patient with better conditions to ensure greater cardiovascular safety in the use of the intervention. In addition, through these

findings, it is intended to trigger knowledge of an acute response for future chronic intervention strategies and that aims to be used in the clinical environment as another strategy that can help, within the multimodal approach, for the management of people with knee osteoarthritis.

It is worth noting that the results will be published in periodicals with a selective editorial policy and presented in conferences. In addition, we will develop a disclosure policy and discuss presentations and outreach with relevant patient and clinical interest groups.

3.9 Trial status

Number Protocol: NCT05059652.

Patient not yet recruitment currently.

Study start date: August 2023.

Primary completion date: December 2023.

Study Completion date: July 2024.

Abbreviations

CPT	Cold press test
FFT	Fast Fourier transform
HF	High-frequency spectral component
BMI	Body mass index
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
LF	Low-frequency spectral component
M	Moment
CPM	Conditioned pain modulation
CPM1	Initial conditioned pain modulation
CPM2	Final conditioned pain modulation
Mean RR	Mean of RR intervals
nu	Normalized units
BP	Blood pressure
TOP	Total occlusion pressure
rMSSD	Index that corresponds to the square root of the mean square of the differences between adjacent normal RR intervals in a time interval expressed in milliseconds
RR	Beat-to-beat heart rate
SD1	Instantaneous beat-to-beat variability index
SD2	Index represents HRV in long-term records
SDM	Mean and standard deviation
SDNN	Index representing the standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval, expressed in milliseconds
ANS	Autonomic nervous system
CNS	Central nervous system
HRV	Heart rate variability
RIC	Remote ischemic conditioning

3.10 Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07527-2>.

Additional file 1. SPIRIT 2013 checklist.

Additional file 2. Consent form template.

Additional file 3. Protective measures against covid-19.

3.11 Acknowledgements

The authors thank CAPES and all the collaborators of this research (patients, researchers and students of the Sports Physiotherapy Laboratory).

3.12 Authors' contributions

TMB and FMV are responsible for the study design. TMB, EPJ, APSC, and FMV commented on the various versions of this study protocol. TMB, APSC, EPJ, CATTF and JKV will be involved in recruiting and collecting data. All authors approved the final manuscript.

3.13 Funding

The authors thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – funding code 001. CAPES is responsible for the TMB master's scholarship. The other activities, such as data collection, management, analysis and interpretation of data and writing of the report, are the responsibility of the authors. All published material will mention the funding of this funding agency.

3.14 Availability of data and materials

The spreadsheets containing the raw numeric data will be stored on two external hard drives and two "clouds". After analyzing the data, scientific articles related to the study will be made, and after publication, the data will remain preserved and will also be shared and made available in its entirety for a period of 5 years. The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

3.15 Declarations

3.16 Ethics approval and consent to participate

Ethical approval has been granted by the Human Ethics Committee of the São Paulo State University (CAAE: 48599121.7.0000.5402). A statement confirming informed consent will be obtained from all study participants.

3.17 Consent for publication

A sample consent form will be provided to all participants.

3.18 Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

3.19 Author details

¹Postgraduate Program in Movement Sciences, São Paulo State University (Unesp), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, SP, Brazil. ²Postgraduate Program in Physiotherapy, São Paulo State University (Unesp), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, SP, Brazil. ³Department of Physiotherapy, São Paulo State University (Unesp), School of Technology and Sciences, Presidente Prudente, SP, Brazil.

Received: 11 October 2022 Accepted: 20 July 2023

Published online: 07 August 2023

3.20 References

1. Williams A, Kamper SJ, Wiggers JH, O'Brien KM, Lee H, Wolfenden L, et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Med.* 2018;16(1):167.
2. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *JAMA.* 2021;325(6):568–78.
3. Courtney CA, Fernández-de-Las-Peñas C, Bond S. Mechanisms of chronic pain - key considerations for appropriate physical therapy management. *J Man Manip Ther.* 2017;25(3):118–27.
4. Moana-Filho EJ, Babiloni AH, Theis-Mahon NR. Endogenous pain modulation in chronic orofacial pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2018;159(8):1441–55.
5. Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain.* 2013;154:1377–82.
6. O'Brien AT, Deitos A, Pego YT, Fregni F, Carrillo-de-la-Peña MT. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned

- pain modulation paradigms. *J Pain*. 2018;19(8):819–36.
7. Randich A, Maixner W. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 1984;8:343–67.
 8. Haugen FP. The autonomic nervous system and pain. *Anesthesiology*. 1968;29:785–92.
 9. Sodervall J, Karppinen J, Puolitaival J, Kyllonen E, Kiviniemi AM, Tulppo MP, et al. Heart rate variability in sciatica patients referred to spine surgery: a case control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:149.
 10. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;28:395–414.
 11. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:217–27.
 12. Cohen H, Neumann L, Alhoshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2001;28:581–9.
 13. Terkelsen AJ, Molgaard H, Hansen J, Finnerup NB, Kroner K, Jensen TS. Heart rate variability in complex regional pain syndrome during rest and mental and orthostatic stress. *Anesthesiology*. 2012;116:133–46.
 14. Hallman DM, Lindberg LG, Arnetz BB, Lyskov E. Effects of static contraction and cold stimulation on cardiovascular autonomic indices, trapezius blood flow and muscle activity in chronic neck-shoulder pain. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111:1725–35.
 15. Tracy LM, Koenig J, Georgiou-Karistianis N, Gibson SJ, Giummarra MJ, et al. Heart rate variability is associated with thermal heat pain threshold in males, but not females. *Int J Psychophysiol*. 2018;131:37–43.
 16. Nielsen R, et al. Pre-operative baroreflex sensitivity and efferent cardiac parasympathetic activity are correlated with post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;59:475–85.
 17. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005;21:147–53.
 18. Houtte MVD, Oudenhove LV, Bogaerts K, Diest IV, Bergh OVD. Endogenous Pain Modulation: Association with Resting Heart Rate Variability and Negative Affectivity. *Pain Med*. 2018;19:1587–96.
 19. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*. 2000;61:201–16.

20. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci.* 2006;27:s130–3.
21. Thayer J, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol.* 2007;74:224–42.
22. Forte G, Troisi G, Pazzaglia M, De Pascalis V, Casagrande M. Heart Rate Variability and Pain: A Systematic Review. *Appl Cogn Psychol.* 2021;36:100–10.
23. Jean-St-Michel E, Manlhiot C, Li J, Tropak M, Michelsen MM, Schmidt MR, et al. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1280–6.
24. Memtsoudis SG, Stundner O, Yoo D, Valle AGD, Boettner F, Bombardieri AM, et al. Does limb preconditioning reduce pain after total knee arthroplasty? A randomized, double-blind study. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(5):1467–74.
25. Slys JT, Burr JF. Impact of 8 weeks of repeated ischemic preconditioning on running performance. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119(6):1431–7.
26. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9892):597–604.
27. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote Ischemic Conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:177–95.
28. Krüger M. Remote ischemic preconditioning and beyond—are we getting closer to the secret of cardioprotection? *Pflugers Arch.* 2019;471(11–12):1369–70.
29. Kleinbongard P, Skyschally A, Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflugers Arch.* 2017;469(2):159–81.
30. Zhou D, Ding J, Ya J, Pan L, Wang Y, Ji X, et al. Remote ischemic conditioning: a promising therapeutic intervention for multi-organ protection. *Aging (Albany NY).* 2018;10(8):1825–55.
31. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200–7.
32. Yamato T, Maher C, Saragiotto B, Moseley A, Hoffmann T, Elkins M, et al. The TIDieR checklist will benefit the physical therapy profession. *Braz J Phys Ther.* 2016;20(3):191–3.
33. Courtney CA, Steffen AD, Fernández-de-Las-Peñas C, Kim J, Chmell SJ. Joint mobilization enhances mechanisms of conditioned pain modulation in individuals with osteoarthritis of the knee. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016;46(3):168–76.

34. Cerqueira MS, Brito Vieira WHB. Effects of blood flow restriction exercise with very low load and low volume in patients with knee osteoarthritis: protocol for a randomized trial. *Trials*. 2019;20(1):135.
35. Larsen KL, Brilla LR, McLaughlin WL, Li Y. Effect of Deep Slow Breathing on Pain-Related Variables in Osteoarthritis. *Pain Res Manag*. 2019;2019:5487050.
36. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039–49.
37. Sardinha A, Levitan MN, Lopes FL, Perna G, Esquivel G, Griez EJ, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Habitual Physical Activity Questionnaire. *Rev Psiquiatr Clin*. 2010;37(1):16–22.
38. Baecke JAH, Burema J, Friters JER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:936–42.
39. Dankel SJ, Buckner SL, Counts BR, Jessee MB, Mouser JG, Mattocks KT, et al. The acute muscular response to two distinct blood flow restriction protocols. *Physiol Int*. 2017;104(1):64–76.
40. Treweek S, Lockhart P, Pitkethly M, Cook JA, Kjeldstrom M, Johansen M, et al. Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3:e002360.
41. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;111(5):697–716.
42. Gonçalves RS, Cabri J, Pinheiro JP, Ferreira PL. Cross-cultural adaptation and validation of the Portuguese version of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(9):1156–62.
43. Hughes L, Jeffries O, Waldron M, Rosenblatt B, Gissane C, Paton B. Influence and reliability of lower-limb arterial occlusion pressure at different body positions. *PeerJ*. 2018;6:e4697.

44. Dankel SJ, Jessee MB, Buckner SL, et al. Are higher blood flow restriction pressures more beneficial when lower loads are used? *Physiol Int*. 2017;104(3):247–57.
45. Cerqueira MS, Kovacs D, de França IM, Pereira R, SinvalBezerra da Nobrega Neto SB, RúsiaDayanny Aires Nonato, et al. Effects of individualized ischemic preconditioning on protection against eccentric exercise- induced muscle damage: a randomized controlled trial. *Sports Health*. 2021;13(6):554–64.
46. Spitz RW, Bell ZW, Wong V, et al. The position of the cuff bladder has a large impact on the pressure needed for blood flow restriction. *Physiol Meas*. 2020;41:01NT01.
47. Bezerra de Moraes AT, Cerqueira MS, Moreira Sales R, Rocha T, Galvão de Moura Filho A. Upper limbs total occlusion pressure assessment: Doppler ultrasound reproducibility and determination of predictive variables. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37:437–41.
48. Freitas EDS, Miller RM, Heishman AD, Ferreira-Júnior JB, Araújo JP, Bembem MG. Acute physiological responses to resistance exercise with continuous versus intermittent blood flow restriction: a randomized controlled trial. *Front Physiol*. 2020;11:132.
49. Crenshaw AG, Hargens AR, Gershuni DH, Rydevik B. Wide tourniquet cuffs more effective at lower inflation pressures. *Acta Orthop Scand*. 1988;59(4):447–51.
50. Barbosa TC, Machado AC, Braz ID, Fernandez IA, Vianna LC, Nobrega AC, et al. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(3):356–64.
51. Mota GM, Rightmire ZB, Martin JS, McDonald JR, Kavazis AN, Pascoe DD, et al. Ischemic preconditioning has no effect on maximal arm cycling exercise in women. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(2):369–80.
52. Thompson KA, Bulls HW, Sibille KT, Bartley EJ, Glover TL, Terry EL, et al. Optimism and psychological resilience are beneficially associated with measures of clinical and experimental pain in adults with or at risk for knee osteoarthritis. *Clin J Pain*. 2018;34(12):1164–72.
53. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573–81.
54. Chang W, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Young CL, Buscemi V, et al. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0180328.
55. Kinser AM, Sands WA, Stone MH. Reliability and validity of a pressure algometer. *J Strength Cond Res*. 2009;23(1):312–4.
56. Mourot L, Bouhaddi M, Regnard J. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic

- control in normal subjects. *Physiol Res*. 2009;58:83–91.
57. Giles D, Draper N, Neil W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(3):563–71.
 58. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
 59. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, de Carvalho TD, de Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205–17.
 60. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV–heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210–20.
 61. Lemos LK, Teixeira Filho CAT, Santos FS, Biral TM, Cavina APS, Pizzo Junior E, Damasceno SO, Vendrame JW, Pastre CM, Vanderlei FM. Autonomic and cardiovascular responses on post-eccentric exercise recovery with blood flow restriction at different loads: Randomized controlled trial. *Eur J Integr Med*. 2022;53:102148.
 62. Santos IF, Lemos LK, Biral TM, Cavina APS, Pizzo Junior E, Teixeira Filho CAT, et al. Relationship between heart rate variability and performance in eccentric training with blood flow restriction. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2022. <https://doi.org/10.1111/cpf.12774>. Online ahead of print.
 63. de Freitas MC, Ricci-Vitor AL, Quizzini GH, de Oliveira JVNS, Vanderlei LCM, Lira FS, et al. Postexercise hypotension and autonomic modulation response after full versus split body resistance exercise in trained men. *J Exerc Rehabil*. 2018;184(3):399–406.
 64. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1529–35.
 65. Goldberger JJ, Le FK, Lahiri M, Kannankeril PJ, Ng J, Kadish AH. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):2446–52.
 66. Schliessbach J, Lütolf C, Streitberger K, Scaramozzino P, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Reference values of conditioned pain modulation. *Scand J Pain*. 2019;19(2):279–86.
 67. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. New York: Routledge; 1988.
 68. Portney GL, Watkins PM. Power analysis and determination of sample size. In: *Foundations of Clinical Research: Applications to practice*. Norwalk: Appleton & Lange;

1993.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Artigo 2

Comportamento agudo da modulação autonômica cardíaca ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: estudo clínico randomizado controlado com placebo

Taíse Mendes Biral Duarte^{1*}, Gabriella Souza Oliveira Meireles Pimenta¹, Allysiê Priscilla de Souza Cavina², Flávia Alves de Carvalho¹, Eduardo Pizzo Junior¹, Julia Waszczuk Vendrame¹,
Guilherme Henrique da Silva Brandão¹, Franciele Marques Vanderlei^{1,3}

¹ Postgraduate Program in Movement Sciences, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

² Postgraduate Program in Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

³ Department of Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

*** Corresponding Author:**

Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Departamento de Fisioterapia. Rua Roberto Simonsen, 305 – Cidade Universitária.

Zip Code: 19060-900 - Presidente Prudente, São Paulo, Brazil. Fone: +55 18 3229-5388

E-mail: taisemendes_@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-0717-2609

Resumo

Introdução: a osteoartrite de joelho afeta milhões de pessoas mundialmente, especialmente mulheres idosas, resultando em dor crônica e disfunção no sistema nervoso autônomo (SNA). A dor associada à osteoartrite pode provocar aumento da modulação simpática e redução do tônus vagal, dificultando a adaptação do organismo ao estresse. Nesse contexto, o condicionamento isquêmico remoto (CIR) surge como técnica potencialmente eficaz para modular o SNA ao induzir curtos períodos de oclusão e reperfusão sanguínea. **Objetivo:** analisar o efeito agudo do CIR na modulação autonômica cardíaca de mulheres com osteoartrite de joelho. **Métodos:** foi realizado um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, com cegamento duplo, envolvendo mulheres entre 50 e 80 anos com osteoartrite de joelho. As participantes foram divididas aleatoriamente em dois grupos: grupo CIR e grupo CIR placebo (CIR-P). Os intervalos RR e a posterior análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que reflete a modulação do SNA, foi captada antes, durante e após o CIR por meio do cardiofrequencímetro. As comparações dos desfechos entre os grupos estudados e os momentos foi realizada por meio da Análise de Covariância (ANCOVA) utilizando a covariável “idade” e pós-teste de *Bonferroni* quando as análises principais foram significativas com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** durante a intervenção, o grupo CIR apresentou aumento significativo nos índices vagais de VFC (rMSSD, HF [ms^2] e SD1), indicando maior modulação parassimpática em relação ao grupo CIR-P. Após o CIR, observou-se uma diminuição desses índices vagais e um aumento nos índices simpáticos (LF [nu] e SD2), sugerindo uma retirada da modulação parassimpática e predominância do sistema simpático. O grupo CIR-P não apresentou mudanças significativas. **Conclusão:** uma sessão de CIR promove aumento da modulação parassimpática durante a intervenção em mulheres com osteoartrite de joelho. Esses resultados sugerem que o CIR pode ser uma abordagem promissora no manejo autonômico e no tratamento multimodal de pacientes com osteoartrite. **Palavras-chave:** Precondicionamento isquêmico; Oclusão terapêutica; Variabilidade da frequência cardíaca; Sistema nervoso autônomo; Dor crônica.

Abstract

Background: knee osteoarthritis affects millions of people worldwide, especially elderly women, resulting in chronic pain and dysfunction in the Autonomic Nervous System (ANS). Pain associated with osteoarthritis can cause increased sympathetic activity and reduced vagal tone, making it difficult for the body to adapt to stress. In this context, Remote Ischemic Conditioning (RIC) emerges as a potentially effective technique to modulate the ANS by inducing short periods of occlusion and blood reperfusion. **Objective:** to evaluate the acute effect of RIC on cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis. **Methods:** a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial was conducted involving women aged 50 to 80 years with knee osteoarthritis. Participants were randomly divided into two groups: remote ischemic conditioning group (RIC) and remote ischemic conditioning placebo group (RIC-P). RR intervals and subsequent analysis of heart rate variability (HRV), which reflects ANS modulation, was recorded before, during, and after CIR using a heart rate monitor. Comparisons of outcomes between study groups and time points were performed using Analysis of Covariance (ANCOVA) using the covariate “age” and Bonferroni's post-test when the main analyses were significant with significance level of $p < 0.05$. **Results:** during the intervention, the RIC group showed a significant increase in vagal HRV indices (rMSSD, HF [ms^2], and SD1), indicating greater parasympathetic modulation compared to the RIC-P group. After RIC, a decrease in these vagal indices and an increase in sympathetic indices (LF [nu] and SD2) were observed, suggesting a withdrawal of parasympathetic modulation and predominance of the sympathetic system. The RIC-P group did not show significant changes. **Conclusion:** One RIC session promotes increased parasympathetic modulation during intervention in women with knee osteoarthritis. These results suggest that RIC may be a promising approach in the autonomic management and multimodal treatment of patients with osteoarthritis.

Keywords: Ischemic preconditioning, Therapeutic occlusion, Heart rate variability, Autonomic nervous system, Chronic pain.

4.1 Introdução

Estima-se que no mundo mais de 240 milhões de pessoas têm osteoartrite sintomática e dentre os fatores de risco para osteoartrite de joelho estão a idade avançada e sexo feminino (Katz; Arant; Loeser, 2021). Além disso, indivíduos com osteoartrite apresentam níveis mais baixos de atividade física (Katz; Arant; Loeser, 2021), que é um grande contribuinte para a dor crônica (Courtney *et al.*, 2016). A dor associada a osteoartrite é conhecida por ter mecanismos complexos relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) (King *et al.*, 2013) e com o sistema nervoso autônomo (SNA) (Yun *et al.*, 2006; Berenbaum e Meng, 2016; Bossenger *et al.*, 2023).

A disfunção do SNA foi demonstrada em algumas condições de dor crônica, como a osteoartrite (Bossenger *et al.*, 2023), fibromialgia (Cohen, 2001a; Martinez-Lavin, 2007; Reyes del Paso *et al.*, 2011) e artrite reumatoide (Adlan *et al.*, 2014). E normalmente pessoas com condições de dor crônica apresentam modulação vagal reduzida e maior modulação simpática em repouso (Pollatos *et al.*, 2011; Tracy *et al.*, 2016), o que significa que elas apresentam capacidade autonômica diminuída para adaptar-se e modular-se em resposta ao estresse e estímulos nocivos (Laborde *et al.*, 2018).

Uma forma de avaliar as alterações na função do SNA nessas condições de dor crônica, que podem piorar a qualidade de vida, é por meio dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (Cohen *et al.*, 2000, 2001b; Hallman *et al.*, 2011; Terkelsen *et al.*, 2012). A VFC é uma forma não invasiva e confiável para avaliar a modulação do SNA (Cohen *et al.*, 2000, 2001b; Hallman *et al.*, 2011; Terkelsen *et al.*, 2012). Portanto, futuros pesquisadores e clínicos podem se beneficiar com o uso da VFC para avaliar a eficácia dos tratamentos no manejo da dor em populações clínicas (Forte *et al.*, 2022).

Uma abordagem que tem sido utilizada para melhora do desempenho muscular e que é utilizada no manejo das disfunções cardiovasculares por ser considerado um mecanismo

intrínseco, que tem a capacidade de proteger os tecidos contra os efeitos deletérios da isquemia-reperfusão, é o condicionamento isquêmico remoto (CIR) (Jean-St-Michel *et al.*, 2011). O CIR é caracterizado pela aplicação de breves períodos de oclusão circulatória (isquemia) e perfusão de um membro por meio das insuflações e deflações de um manguito de pressão (Slysz; Burr, 2019), de fácil administração, baixo custo e não invasivo (Slysz; Burr, 2019; Thijssen *et al.*, 2018).

Um dos principais mecanismos do CIR parece ser a sinalização neuronal da extremidade pré-condicionada para o coração (Heusch *et al.*, 2015). Os dados atuais revelam que há interações de vias neuronais e humorais e a ativação dos nervos sensoriais periféricos, resultando em uma liberação de fatores cardioprotetores que circulam para os órgãos-alvo por meio da corrente sanguínea (Kleinbongard; Skyschally; Heusch, 2017; Krüger, 2019). Dessa forma, o SNA pode ser modificado com a utilização do CIR, que, por sua vez, pode ser comprovado pelos índices da VFC.

Do ponto de vista autonômico, o CIR surge como uma alternativa promissora para que possamos compreender mais os mecanismos autonômicos associados a população com osteoartrite (Bossenger *et al.*, 2023), embora sejam complexos. Além disso, o CIR poderia se tornar uma estratégia adicional no manejo multimodal da osteoartrite, de forma a expandir as opções terapêuticas para pacientes que enfrentam dificuldades em aderir a tratamentos tradicionais.

Portanto, o objetivo do estudo foi analisar o efeito agudo do CIR na modulação autonômica cardíaca de mulheres com osteoartrite de joelho. Hipotetiza-se que, em comparação com o placebo, as mulheres com osteoartrite de joelho apresentariam aumento do tônus vagal e aumento da modulação autonômica cardíaca em resposta a uma sessão aguda do CIR.

4.2 Métodos

4.2.1 Participantes

Mulheres com osteoartrite de joelho, com idade entre 50 e 80 anos que apresentassem osteoartrite uni ou bilateral do joelho (Courtney *et al.*, 2016; Cerqueira; de Brito Vieira, 2019; Larsen *et al.*, 2019) diagnosticadas de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (Altman *et al.*, 1986) foram recrutadas por meio de folders de divulgação nas dependências da Instituição, centros de saúde e redes sociais.

O cálculo amostral foi realizado baseando-se no estudo de Barbosa *et al.* (2016), utilizando a variável rMSSD. Foi utilizado o software G*Power 3.1.9.4 e valor de referência de $17,02 \pm 11,58$ ms utilizando-se um teste de hipótese bicaudal com poder de teste de 80% e nível de significância de 5%, estipulou-se nove participantes por grupo. Foi considerado uma possível perda amostral de 15% e foram adicionadas duas participantes em cada grupo, totalizando ao menos 11 participantes por grupo.

Não foram incluídas participantes com doenças reumáticas sistêmicas (fibromialgia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico); com insuficiência cardíaca congestiva, com doença vascular periférica, com pressão arterial sistólica maior que 160 ou menor que 100 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 100 mmHg, com trombose venosa profunda, com história de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico; com diabetes mellitus; com doença respiratória; com história de cirurgia no joelho; com altos níveis de atividade física avaliado pelo Questionário de Atividade Física Habitual (Baecke; Burema; Frijters, 1982; Sardinha *et al.*, 2010), que fossem etilistas, tabagistas, que fizessem uso de medicamentos que influenciam a modulação autonômica cardíaca (betabloqueador) e que tivessem um ou mais fatores de risco predisponentes para tromboembolismo (Dankel *et al.*, 2017).

Foram excluídas as participantes que 24 horas antes do teste fizeram o uso de antiinflamatórios ou analgésicos, realizaram atividade física, consumiram álcool, realizaram tratamentos terapêuticos para alívio da dor, tiveram erros de captação dos intervalos RR e desejaram sair do estudo.

O comitê de ética em pesquisa local aprovou todos os procedimentos experimentais de acordo com a Declaração de Helsinki (Nº: 48599121.7.0000.5402). O estudo foi registrado prospectivamente (Clinicaltrial.gov; NCT05059652).

4.2.2 Design experimental

Trata-se de um estudo de dois braços, randomizado, placebo controlado, realizado no Laboratório de Fisioterapia Desportiva da Faculdade de Ciências e Tecnologia/UNESP de Presidente Prudente, SP, Brasil. O delineamento seguiu o mesmo protocolo apresentado por Biral *et al.* (2023).

Cada participante compareceu ao laboratório por dois dias, sendo que no primeiro dia foram avaliadas quanto às características antropométricas, utilizando uma balança (Tanita BC 554, Iron Man/Inner, Arlington Heights Illinois, EUA) e um estadiômetro (Sany - American Medical do Brasil, São Paulo, Brasil) e, posteriormente, foi calculado o índice de massa corporal (IMC). Também foram aplicados os questionários *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) (Gonçalves *et al.*, 2009) e Questionário de Atividade Física Habitual (Baecke; Burema; Frijters, 1982; Dankel *et al.*, 2017) que avalia o nível de atividade física. Após esses procedimentos iniciais foi realizado repouso de 10 minutos e na sequência a avaliação da pressão de oclusão total (POT).

No segundo dia, foram captados apenas os intervalos RR antes da realização do CIR (15' de repouso), durante e após (15' finais) o CIR. O delineamento do estudo está esquematizado na Figura 1.

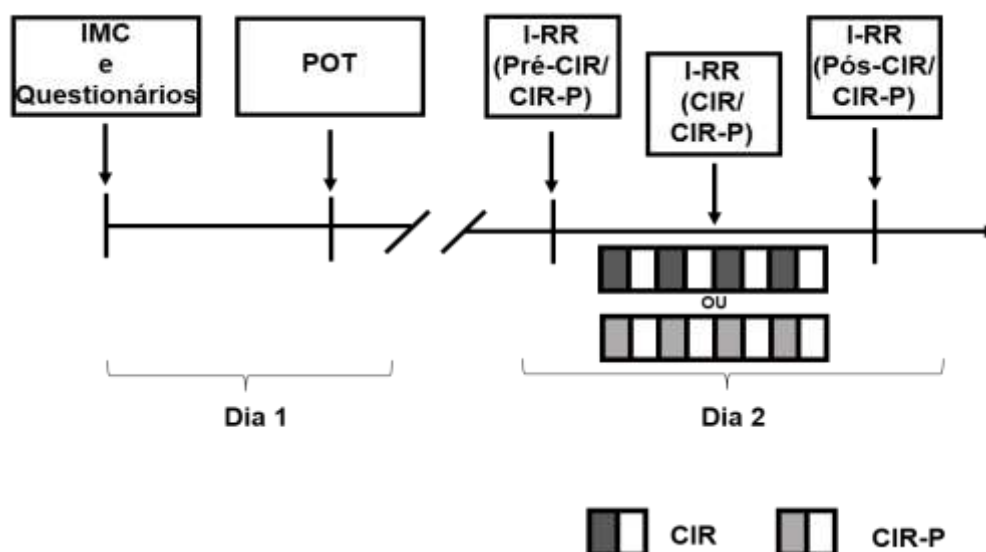


Figura 1. Delineamento do estudo.

Legenda: IMC: índice de massa corporal; POT: pressão de oclusão total; I-RR: captação dos intervalos RR; CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo.

4.2.3 Randomização e cegamentos

As participantes foram aleatoriamente designadas na razão 1:1 em dois grupos: CIR ou CIR placebo (CIR-P). A randomização foi realizada por meio de uma sequência numérica aleatória gerada no site www.randomization.com. A alocação dos participantes foi oculta em envelopes opacos numerados sequencialmente e lacrados, preparados antes do início do estudo por um pesquisador não envolvido no estudo. Os avaliadores, os participantes e os analistas de dados foram cegos para a alocação dos grupos.

4.2.4 Procedimentos

Pressão de oclusão total

A POT foi determinada usando um Doppler vascular (DF-7000V; Medpej, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil). Todas as participantes foram instruídas a evitar exercícios extenuantes e ingestão de álcool nas 48 horas anteriores à avaliação da POT. As participantes

foram colocadas em repouso em decúbito dorsal por dez minutos em uma sala aclimatizada (21-23°C) e silenciosa (Dankel *et al.*, 2017b; Hughes *et al.*, 2018).

Logo após, o transdutor Doppler foi posicionado sobre a artéria tibial posterior (localizada na distância média entre o maléolo medial da tíbia e o tendão de Aquiles) para capturar o pulso auscultatório (Cerqueira *et al.*, 2021), enquanto o manguito (velcro; 12,5 cm de largura e 84 cm de comprimento e câmara inflável de 7 cm de largura e 52 cm de comprimento, Cardiomed, Curitiba, Paraná, Brasil) foi posicionado ao redor da região subinguinal na porção medial da coxa, cobrindo a artéria femoral (Spitz *et al.*, 2020) do membro inferior com maior queixa de dor no joelho (Cerqueira *et al.*, 2021; Spitz *et al.*, 2020). O manguito foi insuflado progressivamente aguardando 30 segundos a cada 50 mmHg e sendo que foi acrescentado 40 mmHg aos 50 mmHg iniciais (total de 90 mmHg). A sequência foi repetida adicionando sempre os 40 mmHg até que o pulso auscultatório da artéria tibial fosse completamente interrompido. Então foram esperados 30 segundos e depois desinsuflado lentamente até que o pulso auscultatório retornasse. A POT foi definida quando a menor pressão capaz de obstruir completamente o fluxo sanguíneo fosse atingida (Bezerra de Moraes *et al.*, 2017; Cerqueira *et al.*, 2021; Crenshaw *et al.*, 1988; Freitas *et al.*, 2020).

Condicionamento isquêmico remoto

O protocolo de CIR foi aplicado na região proximal da coxa do membro com osteoartrite de joelho e caso ambos os joelhos fossem acometidos foi aplicado no joelho com maior queixa de dor (Courtney *et al.*, 2016). As participantes ficaram relaxadas e confortavelmente posicionadas em decúbito dorsal. Foi utilizado o mesmo manguito usado para determinar a POT e o protocolo foi composto por quatro ciclos de isquemia total (de acordo com o valor da POT determinada individualmente) de cinco minutos, seguidos imediatamente por quatro ciclos de cinco minutos de reperfusão vascular (0 mmHg),

totalizando 40 minutos conforme demonstrado na Figura 2.

Condicionamento isquêmico remoto placebo

O protocolo de CIR-P também foi realizado no membro inferior com osteoartrite de joelho e caso ambos os joelhos fossem acometidos, foi aplicado no joelho com maior queixa de dor. As participantes realizaram um protocolo semelhante ao de CIR, mas durante os quatro ciclos de cinco minutos de oclusão, os manguitos foram inflados apenas com 10mmHg para não causar a oclusão arterial ou venosa alternados com quatro ciclos de cinco minutos de reperusão (0 mmHg) (Figura 2) (Barbosa *et al.*, 2015; Mota *et al.*, 2020).

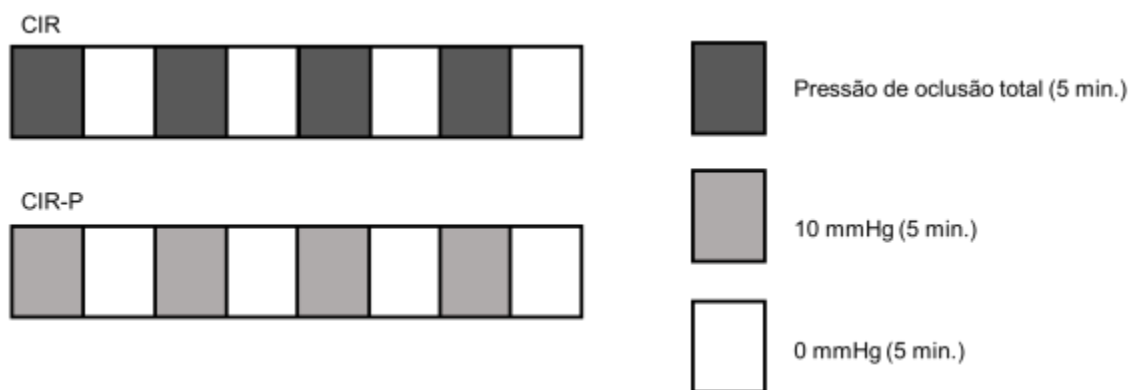


Figura 2. Protocolo de CIR e CIR Placebo.

4.3 Desfechos

Modulação Autonômica Cardíaca

A coleta foi realizada individualmente e as participantes foram orientadas a permanecerem em silêncio, acordadas, em repouso e em decúbito dorsal. Foi restrita a circulação de pessoas no local, de modo a diminuir interferências durante a coleta. As participantes foram orientadas a não consumirem substâncias estimulantes do SNA como bebidas alcoólicas, café, chá, refrigerantes e achocolatados durante as 24 horas que antecedem a captação dos intervalos RR.

A avaliação da modulação autonômica cardíaca foi realizada por meio da VFC através da captação dos intervalos RR utilizando o cardiofrequencímetro (Polar Electro Oy, Kempele, Finland – modelo V800) que é um equipamento validado (Giles; Draper; Neil, 2016).

Índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo (Mean RR, SDNN e rMSSD), da frequência (LF e HF) e do *plot* de Poincaré (SD1 e SD2) foram analisados (Shaffer; Ginsberg, 2017; Vanderlei *et al.*, 2009). Todos os índices de VFC foram obtidos por meio do *software Kubios HRV* – versão 3.2 (The Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland) (Tarvainen *et al.*, 2014).

Para esta análise, a série temporal de intervalos RR foi inicialmente submetida a uma filtragem digital moderada pelo *software Kubios HRV* – versão 3.2 (Tarvainen *et al.*, 2014) complementada por uma filtragem manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo (Shaffer; Ginsberg, 2017). Por meio da análise visual das séries temporais foi observada a ausência de artefatos ou batimentos ectópicos que pudessem interferir na análise da VFC.

A série de intervalos RR foi analisada nos momentos Pré-CIR (15' basais antes do CIR), CIR (durante CIR) e Pós-CIR (15' após o CIR), sendo obtidos para essa análise 1000 intervalos RR consecutivos (Vanderlei *et al.*, 2009).

4.4 Análise estatística

A análise estatística foi conduzida no *software SPSS* (versão 18; SPSS Inc. Chicago, IL, EUA). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Kolmogorov Smirnov*, caso a normalidade fosse detectada, as variáveis de caracterização da amostra foram apresentadas em

média e desvio-padrão, caso não, em mediana e intervalo interquartil. Para a comparação da caracterização da amostra foi utilizado teste *t de Student* para amostras independentes.

As comparações dos desfechos entre os grupos estudados e os momentos foi realizada por meio da Análise de Covariância (ANCOVA) utilizando a covariável “idade” e pós-teste de *Bonferroni* quando as análises principais foram significativas. Foi utilizada a intenção de tratar e para imputação de dados foi utilizada a média dos valores de cada grupo. Todas as análises assumiram o nível de significância de $p < 0,05$.

4.5 Resultados

Durante a avaliação dos critérios de elegibilidade, 32 participantes não preencheram os critérios de inclusão, portanto, foram randomizadas 44 participantes nos dois grupos. Além disso, uma participante do grupo CIR não compareceu a intervenção e outra teve erros de captação dos intervalos RR, mas foram analisadas pela imputação da média do grupo (intenção de tratar). No grupo CIR-P uma participante também foi tratada como intenção de tratar pois não compareceu a sessão. Esses dados são mostrados na Figura 3.

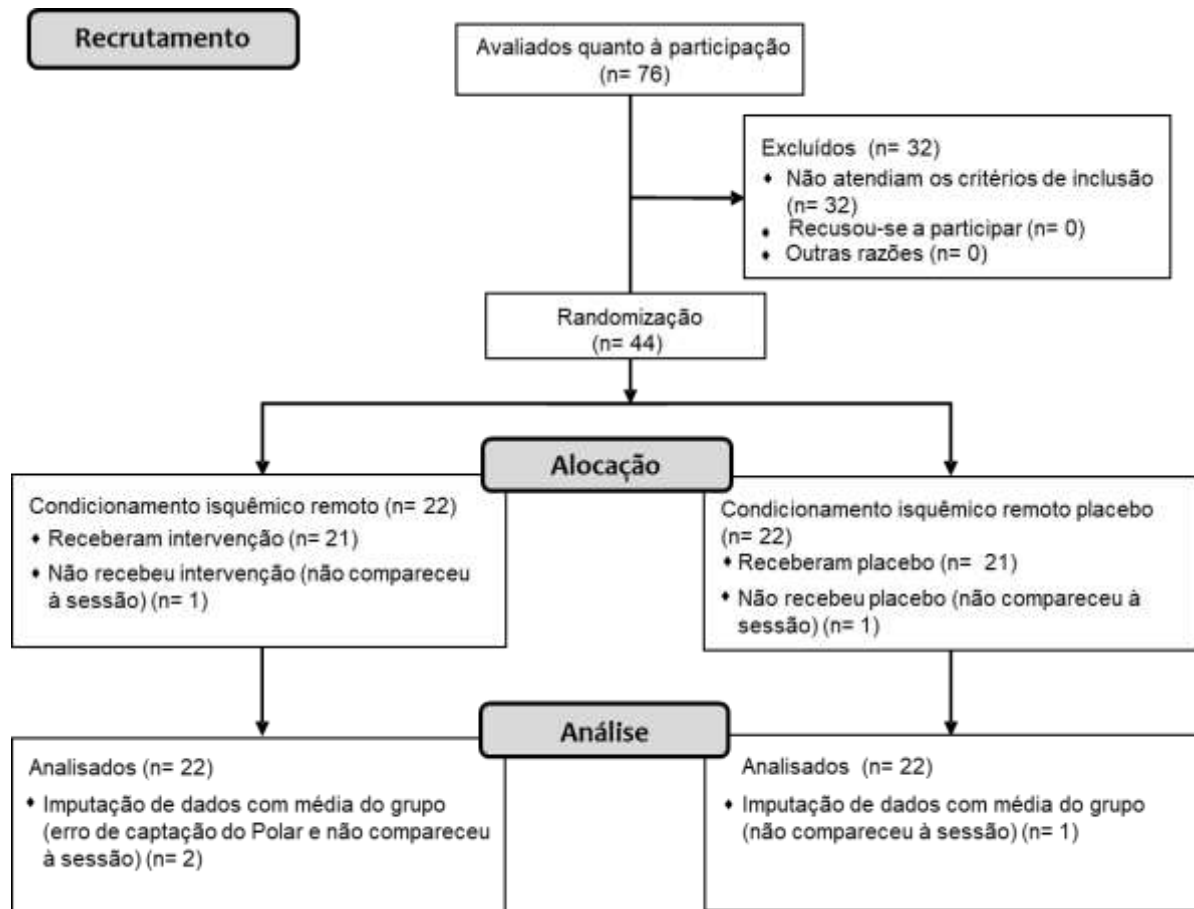


Figura 3. Fluxograma das participantes.

A Tabela 1 mostra as características das participantes dos dois grupos. Não houve diferenças significativas no peso ($p=0,90$), na estatura ($p=0,24$), no IMC ($p=0,38$), na POT ($p=0,37$) e nos questionários. A idade foi a única variável que houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,00$), sendo o grupo CIR-P com idade maior que o grupo CIR.

Tabela 1. Caracterização dos participantes.

Variáveis	CIR (n=22)	CIR-P (n=22)
Idade (anos) ^{a*}	59,77 ± 7,14	66,77 ± 6,75
Peso (Kg) ^a	74,78 ± 14,10	75,23 ± 10,61
Estatura (m) ^a	1,57 ± 0,07	1,55 ± 0,07

IMC (Kg.m ²) ^a	30,13 ± 5,03	31,40 ± 4,48
---------------------------------------	--------------	--------------

POT (mmHg) ^a	177,27 ± 30,53	184,77 ± 24,03
-------------------------	----------------	----------------

Questionário Baecke

Índice ocupacional ^a	3,02 ± 0,37	2,86 ± 0,33
---------------------------------	-------------	-------------

Índice de atividades de lazer ^a	2,38 ± 0,66	2,51 ± 0,40
--	-------------	-------------

Índice de atividades esportivas ^a	2,70 ± 0,57	2,72 ± 0,44
--	-------------	-------------

Total absoluto ^a	8,09 ± 0,81	8,10 ± 0,75
-----------------------------	-------------	-------------

Total médio ^a	2,69 ± 0,27	2,70 ± 0,25
--------------------------	-------------	-------------

Questionário KOOS

Dor ^a	54,05 ± 20,05	53,32 ± 16,22
------------------	---------------	---------------

Sintomas ^a	56,86 ± 18,45	57,90 ± 16,63
-----------------------	---------------	---------------

AVD's ^a	57,36 ± 21,82	58,18 ± 20,40
--------------------	---------------	---------------

Esporte e lazer ^a	28,64 ± 25,17	30,00 ± 16,83
------------------------------	---------------	---------------

Qualidade de vida ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
--------------------------------	---------------	---------------

Valores apresentados em ^amédia ± desvio padrão; ^b mediana (intervalo interquartil).

Legenda: CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo; Kg: quilogramas; Kg.m²: quilograma por metro quadrado; m: metros; mm: milímetro; mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimentos por minuto; IMC: índice de massa corporal; POT: pressão de oclusão total; KOOS: *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*; AVD's: atividades de vida diária.

A Tabela 2 representa os efeitos principais para tempo, grupo e interação tempo vs. grupo para os índices no domínio do tempo. Não houve interação tempo vs. grupo para os índices analisados [Mean RR (ms): $p=0,63$; SDNN (ms): $p=0,44$; rMSSD (ms): $p=0,14$]. Já para o índice Mean RR (ms) houve diferença em relação ao tempo ($p=0,02$) e para os índices SDNN ($p=0,03$) e rMSSD (ms): ($p=0,04$) houve diferença em relação aos grupos.

Para o índice SDNN (ms), no grupo CIR foi encontrado um aumento do momento pós-intervenção em relação ao pré-intervenção [IC 95%: 1,81 (0,07 a 3,54)]. Já para o índice rMSSD (ms), no grupo CIR houve aumento durante a intervenção em relação ao momento basal [IC 95%: 6,09 (0,77 a 11,41)] e do momento pós-intervenção em relação ao momento durante a intervenção [IC 95%: -5,10 (-10,10 a -0,11)]. Para o grupo CIR-P não houve diferenças significantes.

Tabela 2. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC no domínio do tempo antes, durante e após condicionamento isquêmico remoto comparado ao placebo.

Índices de VFC	Diferenças intragrupos		Diferenças intergrupos
	CIR (n=22)	CIR-P (n=22)	CIR – CIR-P
<i>Mean RR (ms)</i>			
Pré-Intervenção	784,91 $\pm$ 201,16 819,00 (305,75)	793,91 $\pm$ 206,04 793,91 (230,50)	-58,24 (-195,30 a 78,82)
Durante Intervenção	811,65 $\pm$ 191,13 839,00 (279,00)	790,76 $\pm$ 206,11 857,00 (231,75)	-41,95 (-172,81 a 88,91)
Pós-Intervenção	785,76 $\pm$ 211,54 812,50 (316,00)	793,67 $\pm$ 206,32 857,00 (232,75)	-45,64 (-96,90 a 188,17)
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	19,95 (-5,71 a 45,60)	3,66 (-22,00 a 29,31)	
Pós-Intervenção –	-13,34 (-44,39 a 17,72)	-9,65 (-40,70 a 21,41)	

Durante Intervenção

Pós-Intervenção – Pré-Intervenção	6,61 (-13,50 a 26,73)	-6,00 (-26,11 a 14,12)
-----------------------------------	-----------------------	------------------------

SDNN (ms)

Pré-Intervenção	43,26 ± 35,85 26,65 (44,83)	72,05 ± 47,04 70,23 (91,60)	-34,70 (-63,41 a -5,99)*
Durante Intervenção	46,10 ± 35,56 42,85 (51,85)	72,25 ± 47,21 70,33 (100,73)	-31,64 (-60,38 a -2,91)*
Pós-Intervenção	44,78 ± 35,27 35,70 (44,70)	72,69 ± 48,28 69,35 (103,45)	-33,24 (-62,33 a -4,16)*
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	3,04 (-1,05 a 7,14)	-0,01 (-4,11 a 4,09)	
Pós-Intervenção – Durante Intervenção	-1,24 (-5,34 a 2,87)	0,36 (-3,75 a 4,47)	
Pós-Intervenção – Pré-Intervenção	1,81 (0,07 a 3,54)*	0,35 (-1,38 a 2,08)	

rMSSD (ms)

Pré-Intervenção	38,49 ± 29,32 30,65 (41,68)	57,51 ± 31,15 61,26 (56,50)	-24,05 (-44,74 a -3,37)*
Durante Intervenção	43,53 ± 31,09 42,25 (62,95)	58,39 ± 31,57 65,30 (58,10)	-17,80 (-39,43 a 3,83)
Pós-Intervenção	39,12 ± 28,76 33,35 (43,75)	58,10 ± 31,55 61,52 (58,10)	-23,23 (-43,95 a -2,51)*
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	6,09 (0,77 a 11,41)*	-0,17 (-1,81 a 1,49)	

Pós-Intervenção – Durante Intervenção	-5,10 (-10,10 a -0,11)*	0,33 (-4,67 a 5,33)
--	-------------------------	---------------------

Pós-Intervenção – Pré- Intervenção	0,98 (-0,67 a 2,63)	0,16 (-1,49 a 1,81)
---------------------------------------	---------------------	---------------------

Valores apresentados em média $\pm$ desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil), diferença média e intervalos de confiança de 95%.

Legenda: CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; ms: milissegundos.

Na Tabela 3 seguem efeitos principais para tempo, grupo e interação tempo vs. grupo para os índices do domínio da frequência (LF [ms^2]: tempo ($p=0,45$), grupo ($p=0,03$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,67$); HF [ms^2]: tempo ($p=0,51$), grupo ($p=0,03$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,30$); LF [nu]: tempo ($p=0,03$), grupo ($p=0,94$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,04$) e HF [nu]: tempo ($p=0,03$), grupo ($p=0,94$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,04$)).

Para os índices LF [ms^2] e HF [ms^2] houve diferenças intergrupos pré, durante e pós o CIR e, ainda, para o índice HF [ms^2], na análise intragrupo, no grupo CIR, houve aumento significativo durante CIR em relação ao pré CIR [IC 95%: 2,57 (-5,41 a 0,28)]. No entanto, vale destacar que não houve interação tempo vs. grupo nos resultados principais.

Para os LF [nu] e HF [nu] houve diferença no tempo e na interação tempo vs. grupo. No índice LF [nu], no grupo CIR, houve aumento significativo do momento pós em relação ao pré-intervenção [IC 95%: 4,41 (1,13 a 7,68)] e em relação a intervenção [IC 95%: 1,83 (0,03 a 3,61)]. Enquanto para o índice HF [nu], no grupo CIR, houve diminuição significativa do momento pós em relação ao pré-intervenção [IC 95%: -1,84 (-3,62 a -0,05)] e em relação a intervenção [IC 95%: -4,40 (-7,66 a -1,15)]. Para o grupo CIR-P não houve diferenças significantes.

Tabela 3. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC no domínio da frequência) antes, durante e após condicionamento isquêmico remoto comparado ao placebo.

Índices de VFC	Diferenças intragrupos		Diferenças intergrupos
	CIR (n=22)	CIR-P (n=22)	CIR – CIR-P
<i>LF (ms²)</i>			
Pré-Intervenção	1327,33 ± 2393,47 263,50 (1163,08)	3684,05 ± 4204,18 1294,00 (7341,00)	-2669,81 (-5031,94 a -307,68)*
Durante Intervenção	1465,75 ± 2372,05 911,00 (1358,75)	3541,00 ± 3884,49 1294,00 (7638,50)	-2508,85 (-4720,37 a -297,32)*
Pós-Intervenção	1427,00 ± 2458,31 348,50 (1139,00)	3689,48 ± 4300,12 1056,00 (7756,25)	-2604,05 (-5021,19 a -186,91)*
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	78,17 (-277,36 a 433,69)	-82,80 (-438,32 a 272,73)	-
Pós-Intervenção – Durante Intervenção	7,26 (-412,96 a - 398,43)	102,46 (-303,23 a 508,16)	
Pós-Intervenção – Pré-Intervenção	85,43 (-48,94 a 219,79)	19,67 (-114,70 a 154,03)	
<i>HF (ms²)</i>			
Pré-Intervenção	899,71 ± 1296,94 342,50 (1028,78)	1968,33 ± 2062,24 1472,00 (2734,25)	-1416,85 (-2587,00 a -246,70)*
Durante Intervenção	1072,65 ± 1305,58 644,50 (1789,50)	2042,10 ± 2094,71 1714,05 (2735,00)	-1260,37 (-2453,87 a -66,87)*
Pós-Intervenção	940,10 ± 1303,70 358,00 (1274,25)	1962,10 ± 2071,65 1472,00 (2735,00)	-1367,58 (-2543,89 a -191,27)*
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	201,59 (33,95 a 369,22)*	45,11 (-122,53 a 212,74)	
Pós-Intervenção – Durante Intervenção	-159,88 (-333,32 a 13,56)	-52,68 (-226,12 a 120,77)	

Pós-Intervenção – Pré-Intervenção	41,71 (-19,86 a 103,28)	-7,57 (-69,14 a 54,01)
--------------------------------------	-------------------------	------------------------

LF (nu)

Pré-Intervenção	56,55 ± 18,11 59,78 (30,64)	55,95 ± 15,89 57,63 (18,37)	-0,34 (-12,13 a 11,45)
Durante Intervenção	55,25 ± 16,91 56,94 (27,72)	55,01 ± 15,15 56,66 (21,67)	-3,27 (-14,14 a 7,61)
Pós-Intervenção	58,47 ± 18,03 62,53 (32,77)	54,98 ± 17,03 57,63 (21,67)	2,37 (-9,77 a 14,51)
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	-2,58 (-5,44 a 0,27)	0,34 (-2,51 a 3,19)	
Pós-Intervenção – Durante Intervenção	4,41 (1,13 a 7,68)*	-1,23 (-4,50 a 2,04)	
Pós-Intervenção – Pré-Intervenção	1,83 (0,03 a 3,61)*	-0,89 (-2,68 a 0,90)	

HF (nu)

Pré-Intervenção	43,38 ± 18,06 40,17 (30,59)	43,96 ± 15,81 42,30 (18,19)	0,34 (-11,42 a 12,09)
Durante Intervenção	44,67 ± 16,86 43,00 (27,66)	44,90 ± 15,08 43,31 (21,51)	3,24 (-7,59 a 17,07)
Pós-Intervenção	41,45 ± 18,00 37,45 (32,72)	44,94 ± 16,96 42,30 (21,51)	-2,39 (-14,49 a 9,72)
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	2,57 (-0,28 a 5,41)	-0,34 (-3,18 a 2,51)	
Pós- Intervenção – Durante Intervenção	-4,40 (-7,66 a -1,15)*	1,22 (-2,03 a 4,48)	

Pós- Intervenção – Pré- Intervenção	-1,84 (-3,62 a -0,05)*	0,89 (-0,90 a 2,67)
--	------------------------	---------------------

Valores apresentados em média $\pm$ desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil), diferença média e intervalos de confiança de 95%.

Legenda: CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; ms²: milissegundos ao quadrado; nu: unidades normalizadas.

A Tabela 4 expressa os efeitos principais para tempo, grupo e interação tempo vs. grupo para os índices do *plot* de Poincaré (SD1: tempo (p=0,42), grupo (p=0,04) e interação tempo vs. grupo (p=0,15); SD2: tempo (p=0,67), grupo (p=0,02) e interação tempo vs. grupo (p=0,67)). Para o índice SD1, na análise intragrupos, houve aumento durante o CIR em relação ao momento pré-intervenção e houve uma diminuição do momento pós-intervenção em relação a durante o CIR. Já para o índice SD2 houve aumento do momento pós-intervenção em relação ao pré CIR [IC 95%: 2,49 (0,17 a 4,80)]. Para o grupo CIR-P não houve diferenças significantes.

Tabela 4. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC analisados por meio do *plot* de Poincaré antes, durante e após condicionamento isquêmico remoto comparado ao placebo.

Índices de VFC	Diferenças intragrupos		Diferenças intergrupos
	CIR (n=22)	CIR-P (n=22)	CIR – CIR-P
<i>SD1 (ms)</i>			
Pré-Intervenção	27,22 $\pm$ 20,74 21,65 (29,50)	40,69 $\pm$ 22,59 46,00 (40,60)	-16,96 (-31,85 a -2,07)*
Durante Intervenção	30,78 $\pm$ 21,99 29,85 (44,43)	41,31 $\pm$ 22,89 46,40 (42,60)	-12,56 (-28,13 a 3,00)
Pós-Intervenção	27,68 $\pm$ 20,35 23,60 (31,00)	43,79 $\pm$ 22,87 46,00 (42,60)	-16,38 (-31,29 a -1,46)*
Durante Intervenção – Pré- Intervenção	4,27 (0,48 a 0,06)*	-0,12 (-4,02 a 3,77)	

Pós-Intervenção – Durante Intervenção	-3,57 (-7,13 a -0,00)*	0,24 (-3,41 a 3,90)
---------------------------------------	------------------------	---------------------

Pós-Intervenção – Pré-Intervenção	0,70 (-0,47 a 1,88)	0,12 (-1,09 a 1,33)
-----------------------------------	---------------------	---------------------

SD2 (ms)

Pré-Intervenção	54,30 ± 46,87 29,20 (56,55)	92,74 ± 63,76 87,62 (124,18)	-46,25 (-84,68 a -7,82)*
Durante Intervenção	56,61 ± 46,27 49,90 (60,70)	92,84 ± 63,90 87,67 (139,00)	-44,42 (-82,69 a -6,16)*
Pós-Intervenção	56,45 ± 46,14 41,10 (56,10)	93,50 ± 65,59 85,90 (140,30)	-44,18 (-83,18 a -5,17)*
Durante Intervenção – Pré-Intervenção	2,11 (-2,48 a 6,70)	0,29 (-4,30 a 4,88)	
Pós-Intervenção – Durante Intervenção	0,37 (-4,45 a 5,20)	0,13 (-4,70 a 4,95)	
Pós-Intervenção – Pré-Intervenção	2,49 (0,17 a 4,80)*	0,41 (-1,90 a 2,73)	

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil), diferença média e intervalos de confiança de 95%.

Legenda: CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; ms: milissegundos.

4.6 Discussão

Este estudo teve como objetivo analisar o efeito agudo do CIR no sistema autonômico cardíaco de mulheres com osteoartrite de joelho. Houve um predomínio em índices vagais (rMSSD, HF [ms²] e SD1) durante o CIR quando comparado a pré-intervenção, sugerindo que durante a intervenção houve maior ativação do SNA parassimpático. Além disso, no momento pós-intervenção, os índices vagais (rMSSD, HF

[nu] e SD1) diminuíram após o CIR quando comparado no momento durante o CIR, indicando menor modulação parassimpática após o CIR, enquanto, nesse mesmo período, os índices SDNN, LF [nu] e SD2 aumentaram, o que sugere maior modulação simpática. Por fim, não houve diferenças inter e intragrupos no grupo CIR-P para os efeitos principais de interação tempo x grupo, grupo e tempo. Foi confirmada a hipótese de que, em comparação com o placebo, as mulheres com osteoartrite de joelho do grupo CIR apresentaram aumento da modulação parassimpática em resposta a uma sessão aguda do CIR.

A influência do SNA sobre o coração depende de informações que partem de diferentes receptores, como exemplos, dos barorreceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares e sistema vasomotor (Bruton; Hilal-Dandan, 2018; Hall; Michael, 2021). Essas informações aferentes irão desencadear respostas das vias simpática e parassimpática e que modificam a frequência cardíaca e se adaptam as necessidades de cada momento (Vanderlei *et al.*, 2009). Aumentos da frequência cardíaca significam maior modulação simpática e menor parassimpática e vice-versa (Vanderlei *et al.*, 2009).

O efeito da estimulação simpática é mais potente, pois suas fibras pré-ganglionares podem passar por vários gânglios e estimular diferentes fibras pós-ganglionares de uma vez, causando uma descarga em massa e generalizada no estresse, chamada de reação ergotrópica (Bruton; Hilal-Dandan, 2018; Hall; Michael, 2021). A via simpática é a principal responsável por desencadear constrição e dilatação dos vasos sanguíneos e aumentar a frequência cardíaca (Bruton; Hilal-Dandan, 2018; Hall; Michael, 2021). Por outro lado, a via parassimpática é responsável pela reação trofotrópica, ou seja, causa respostas localizadas específicas, que dizem respeito a manutenção da constância do meio interno (Bruton; Hilal-Dandan, 2018; Hall; Michael, 2021).

A técnica de CIR, por utilizar períodos de isquemia e reperfusão, pode ter gerado vasoconstrição e vasodilatação local por meio dos estímulos de aumento e diminuição de

pressão realizado pelo manguito de pressão na região proximal da coxa, que refletiu em aumentos de índices parassimpáticos durante a intervenção e aumentos de índices globais após a intervenção, o que sugere maior modulação do SNA parassimpático e simpático, respectivamente.

A via neural envolvida no mecanismo do CIR foi reportada em um estudo realizado em animais por Gourine *et al.* (2010) mostrando que a técnica pode estar associada ao reflexo nervoso, que é a via aferente sensorial do órgão periférico (membros) e o fluxo eferente vagal parassimpático para o coração (Gourine *et al.*, 2010). E outros estudos em animais indicam a presença de fibras vasodilatadoras parassimpáticas no músculo masseter (Ishii *et al.*, 2005), lábio inferior (Izumi, 1995) e vasos cerebrais (Boysen; Dragon; Talman, 2009) em animais (Enko *et al.*, 2011). Essas descobertas indicam que a vasodilatação é um resultado do reflexo por meio do aumento da atividade parassimpática (Enko *et al.*, 2011).

O estudo de Enko *et al.* (2011) em participantes saudáveis (sexo masculino e feminino, média de idade de 34 ± 5 anos) demonstrou aumento da modulação parassimpática, por meio do aumento do índice HF, diminuição de noradrenalina no plasma sanguíneo e aumento do diâmetro arterial imediatamente após o terceiro ciclo de isquemia intermitente do braço, o que refletiu na vasodilatação arterial (Enko *et al.*, 2011). Durante a intervenção, os índices vagais que aumentaram podem ser justificados pela ativação compensatória durante o CIR, devido os períodos de isquemia e reperfusão que podem ter estimulado a via parassimpática em locais que possuem inervação parassimpática, como no coração (Blauenfeldt *et al.*, 2023).

Um estudo anterior relatou que o efeito do CIR poderia ser transferido para tecidos distantes em pacientes não diabéticos ou diabéticos sem neuropatia diabética. Por outro lado, a proteção não era transferível em pacientes diabéticos com neuropatia periférica (Jensen *et al.*, 2012). Outro estudo verificou que a vagotomia cervical bilateral ou subdiafragmática e o

silenciamento neuronal específico da célula no núcleo do tronco cerebral do nervo vago abolem a redução no tamanho do infarto do miocárdio em ratos por CIR (Basalay *et al.*, 2016). Portanto, isso fornece mais evidências de uma via neuronal estimulada pelo CIR.

Além do SNA, sabe-se que as células do endotélio contribuem para o relaxamento vascular e a integridade do endotélio por meio da liberação do óxido nítrico (Bruton; Hilal-Dandan, 2018; Hall; Michael, 2021; Harris; Matthews, 2004; Truccolo *et al.*, 2013). O óxido nítrico produzido pelo endotélio vascular ocorre em resposta a estímulos químicos ou mecânicos/físicos (Chowdhary; Townend, 2001; Zago; Zanesco, 2006; Queiroz; Batista, 1999), o que pode ter contribuído para menor ativação do SNA simpático e maior resposta parassimpática durante a intervenção, pois existe uma interação entre o endotélio vascular e o SNA (Harris; Matthews, 2004) e a técnica do CIR promove uma pressão mecânica sobre os vasos.

Além disso, o óxido nítrico neuronal em níveis centrais e periféricos pode aumentar a atividade central e periférica do SNA parassimpático e a sensibilidade aos locais de ação do sistema nervoso parassimpático (Chowdhary *et al.*, 2000; Chowdhary; Townend, 2001; Harris; Matthews, 2004). Isso sugere que o óxido nítrico liberado das células endoteliais e o que é liberado por vários outros locais no corpo pode desempenhar um papel na modulação do equilíbrio entre os ramos simpático e parassimpático do SNA (Chowdhary *et al.*, 2000; Chowdhary; Townend, 2001; Harris; Matthews, 2004).

Um mecanismo envolvido no CIR é uma liberação aumentada de óxido nítrico, o que leva à vasodilatação (Cho; Kim, 2019; Grau; Kollikowski; Bloch, 2016). Isso foi observado em indivíduos saudáveis, no qual o CIR aumentou a ativação dependente da tensão de cisalhamento e estimulou a produção do óxido nítrico (Cho; Kim, 2019; Grau; Kollikowski; Bloch, 2016).

Levando tudo isso em consideração, podemos reconhecer que os fatores humorais e neuronais interagem em três etapas distintas no CIR: o estímulo remoto, o nível sistêmico (envolvendo a transferência de sinal) e o tecido alvo (Cho; Kim, 2019).

Esse estudo pode ser considerado inovador por ser um dos primeiros a investigar o efeito do CIR em uma condição musculoesquelética crônica e como ela repercute nos sistemas de modulação autonômica cardíaca. Acredita-se que os resultados sejam capazes de mostrar uma nova perspectiva sobre o comportamento da modulação autonômica cardíaca em mulheres com osteoartrite. Além disso, um ponto forte do estudo foi a comparação entre um protocolo de CIR com um grupo placebo, permitindo observar o verdadeiro resultado encontrado na intervenção. O fato da técnica utilizar apenas um manguito de pressão facilita a aplicação e o acesso, para que possa ser implementada em centros de prevenção e reabilitação.

Outro ponto positivo do estudo foi a qualidade metodológica do estudo caracterizada por registro prospectivo, randomização, cegamento e abordagem por intenção de tratar que foram coletadas em um ambiente laboratorial controlado. No entanto, uma limitação do estudo é o fato do terapeuta não ter sido cego.

O presente estudo fornece ao terapeuta e paciente melhores condições para garantir maior segurança autonômica do uso da intervenção. Além disso, contribui para o entendimento das interações entre o SNA, o CIR e a osteoartrite de joelho em mulheres nessa faixa etária. Os achados destacam o potencial terapêutico do CIR para o manejo de pessoas com osteoartrite de joelho e pode ser incorporado como parte do seu manejo multimodal e abre caminhos para novas pesquisas com tratamentos não invasivos para populações clínicas e com dores crônicas com o objetivo de observar os efeitos agudo e crônico.

4.7 Conclusão

Uma sessão de CIR foi capaz de causar repercussão na modulação autonômica cardíaca em mulheres com osteoartrite de joelho, caracterizadas por aumento dos índices vagais, o que refletiu durante a intervenção em uma maior modulação do SNA parassimpático.

4.8 Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – código de financiamento 001 e a todos os colaboradores desta pesquisa (pacientes, pesquisadores e alunos do Laboratório de Fisioterapia Desportiva).

4.9 Conflito de Interesses

Os autores declararam não ter conflitos de interesse.

Referências

- ADLAN, A. M. et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis - A systematic review. **Semin. Arthritis Rheum**, v. 44, n. 3, p. 283–304, 2014.
- ALTMAN, R. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. **Arthritis and rheumatism**, v. 29, n. 8, p. 1039–1049, 1986.
- BAECKE, J. A.; BUREMA, J.; FRIJTERS, J. E. R. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 36, n. 5, p. 936–942, 1982.
- BARBOSA, R. et al. Impact of functional training on cardiac autonomic modulation, cardiopulmonary parameters and quality of life in healthy women. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 36, n. 4, p. 318–325, 2016.
- BARBOSA, T. C. et al. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise. **Scand. J Med Sci. Sports**, v. 25, n. 3, p. 356–364, 2015.
- BASALAY, M. V. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. **Cardiovascular research**, v. 112, n. 3, p. 669–676, 2016.

BERENBAUM, F.; MENG, Q.-J. The brain-joint axis in osteoarthritis: nerves, circadian clocks and beyond. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 12, n. 9, p. 508–516, 2016.

BEZERRA DE MORAIS, A. T. et al. Upper limbs total occlusion pressure assessment: Doppler ultrasound reproducibility and determination of predictive variables. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 37, p. 437–441, 2017.

BIRAL, T. M. et al. Effects of remote ischemic conditioning on conditioned pain modulation and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis: placebo-controlled randomized clinical trial protocol. **Trials**, v. 24, n. 1, p. 502, 2023.

BLAUENFELDT, R. A. et al. Remote ischemic conditioning for acute stroke: The RESIST randomized clinical trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 330, n. 13, p. 1236–1246, 2023.

BOSSINGER, N. R. et al. The autonomic and nociceptive response to acute exercise is impaired in people with knee osteoarthritis. **Neurobiology of pain (Elsevier)**, v. 13, n. 100118, p. 100118, 2023.

BOYSEN, N. C.; DRAGON, D. N.; TALMAN, W. T. Parasympathetic tonic dilatory influences on cerebral vessels. **Autonomic neuroscience: basic & clinical**, v. 147, n. 1–2, p. 101–104, 2009.

BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Porto Alegre: ArtMed, 2018.

CERQUEIRA, M. S. et al. Effects of individualized ischemic preconditioning on protection against eccentric exercise-induced muscle damage: a randomized controlled trial. **Sports Health**, v. 13, n. 6, p. 554–564, 2021.

CERQUEIRA, M. S.; DE BRITO VIEIRA, W. H. Effects of blood flow restriction exercise with very low load and low volume in patients with knee osteoarthritis: protocol for a randomized trial. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 135, 2019.

CHO, Y. J.; KIM, W. H. Perioperative cardioprotection by remote ischemic conditioning. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4839, 2019.

CHOWDHARY, S. et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. **Hypertension**, v. 36, n. 2, p. 264–269, 2000.

CHOWDHARY, S.; TOWNEND, J. N. Nitric oxide and hypertension: not just an endothelium derived relaxing factor! **Journal of human hypertension**, v. 15, n. 4, p. 219–227, 2001.

COHEN, H. et al. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. **The journal of rheumatology**, v. 28, n. 3, p. 581–589, 2001a.

COHEN, H. et al. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 29, n. 4, p. 217–227, 2000.

COHEN, H. et al. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 3, n. 10, p. 755–760, 2001b.

COURTNEY, C. A. et al. Joint mobilization enhances mechanisms of conditioned pain modulation in individuals with osteoarthritis of the knee. **The Journal of orthopaedic and sports physical therapy**, v. 46, n. 3, p. 168–176, 2016.

CRENSHAW, A. G. et al. Wide tourniquet cuffs more effective at lower inflation pressures. **Acta orthopaedica Scandinavica**, v. 59, n. 4, p. 447–451, 1988.

DANKEL, S. J. et al. The acute muscular response to two distinct blood flow restriction protocols. **Physiology international**, v. 104, n. 1, p. 64–76, 2017a.

DANKEL, S. J. et al. Are higher blood flow restriction pressures more beneficial when lower loads are used? **Physiology international**, v. 104, n. 3, p. 247–257, 2017b.

DEL PASO, R. et al. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. **J. Psychosom. Res.**, v. 70, n. 2, p. 125–134, 2011.

ENKO, K. et al. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. **The journal of physiological sciences: JPS**, v. 61, n. 6, p. 507–513, 2011.

FORTE, G. et al. Heart rate variability and pain: A systematic review. **Brain sciences**, v. 12, n. 2, p. 153, 2022.

FREITAS, E. D. S. et al. Acute physiological responses to resistance exercise with continuous versus intermittent blood flow restriction: A randomized controlled trial. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 132, 2020.

GILES, D.; DRAPER, N.; NEIL, W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 3, p. 563–571, 2016.

GONÇALVES, R. S. et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Portuguese version of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). **Osteoarthritis and cartilage**, v. 17, n. 9, p. 1156–1162, 2009.

GOURINE, A. et al. Remote preconditioning reflex-a neural pathway of cardioprotection during myocardial ischaemia and reperfusion induced by remote ischaemic preconditioning. **Eur Heart J**, v. 31, n. 1, 2010.

GRAU, M.; KOLLIKOWSKI, A.; BLOCH, W. Remote ischemia preconditioning increases red blood cell deformability through red blood cell-nitric oxide synthase activation. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 63, n. 3, p. 185–197, 2016.

HALL, J. E.; MICHAEL, E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. GEN Guanabara Koogan, 2021.

HALLMAN, D. M. et al. Effects of static contraction and cold stimulation on cardiovascular autonomic indices, trapezius blood flow and muscle activity in chronic neck-shoulder pain. **European journal of applied physiology**, v. 111, n. 8, p. 1725–1735, 2011.

HARRIS, K. F.; MATTHEWS, K. A. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. **Psychosomatic medicine**, v. 66, n. 2, p. 153–164, 2004.

HEUSCH, G. et al. Remote ischemic conditioning. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 2, p. 177–195, 2015.

HUGHES, L. et al. Influence and reliability of lower-limb arterial occlusion pressure at different body positions. **PeerJ**, v. 6, n. e4697, p. e4697, 2018.

ISHII, H. et al. Evidence for para- sympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. **J Physiol**, v. 569, p. 617–629, 2005.

IZUMI, H. Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. **General pharmacology**, v. 26, n. 2, p. 237–244, 1995.

JEAN-ST-MICHEL, E. et al. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 7, p. 1280–1286, 2011.

JENSEN, R. V. et al. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. **Basic research in cardiology**, v. 107, n. 5, p. 285, 2012.

KATZ, J. N.; ARANT, K. R.; LOESER, R. F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A Review: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 6, p. 568–578, 2021.

KING, C. D. et al. Experimental pain sensitivity differs as a function of clinical pain severity in symptomatic knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 21, n. 9, p. 1243–1252, 2013.

KLEINBONGARD, P.; SKYSCHALLY, A.; HEUSCH, G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. **Pflugers Archiv: European journal of physiology**, v. 469, n. 2, p. 159–181, 2017.

KRÜGER, M. Remote ischemic preconditioning and beyond-are we getting closer to the secret of cardioprotection? **Pflugers Archiv: European journal of physiology**, v. 471, n. 11–12, p. 1369–1370, 2019.

LABORDE, S.; MOSLEY, E.; MERTGEN, A. Vagal tank theory: The three rs of cardiac

vagal control functioning - resting, reactivity, and recovery. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 458, 2018.

LARSEN, K. L. et al. Effect of deep slow breathing on pain-related variables in osteoarthritis. **journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur [Pain research & management]**, v. 2019, p. 5487050, 2019.

MARTINEZ-LAVIN, M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. **Arthritis research & therapy**, v. 9, n. 4, p. 216, 2007.

MOTA, G. R. et al. Ischemic preconditioning has no effect on maximal arm cycling exercise in women. **European journal of applied physiology**, v. 120, n. 2, p. 369–380, 2020.

POLLATOS, O. et al. Blunted autonomic reactivity and increased pain tolerance in somatoform patients. **Pain**, v. 152, n. 9, p. 2157–2164, 2011.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Funções biológicas do óxido nítrico. **Química nova**, v. 22, n. 4, p. 584–590, 1999.

SARDINHA, A. et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Habitual Physical Activity Questionnaire. **Rev Psiquiatr Clin**, v. 37, n. 1, p. 16–22, 2010.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in public health**, v. 5, p. 258, 2017.

SLYSZ, J. T.; BURR, J. F. Impact of 8 weeks of repeated ischemic preconditioning on running performance. **European journal of applied physiology**, v. 119, n. 6, p. 1431–1437, 2019.

SPITZ, R. W. et al. The position of the cuff bladder has a large impact on the pressure needed for blood flow restriction. **Physiological measurement**, v. 41, n. 1, p. 01NT01, 2020.

TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210–220, 2014.

TERKELSEN, A. J. et al. Heart rate variability in complex regional pain syndrome during rest and mental and orthostatic stress. **Anesthesiology**, v. 116, n. 1, p. 133–146, 2012.

THIJSEN, D. H. J. et al. Association of exercise preconditioning with immediate cardioprotection: A review. **JAMA cardiology**, v. 3, n. 2, p. 169–176, 2018.

TRACY, L. M. et al. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. **Pain**, v. 157, n. 1, p. 7–29, 2016.

TRUCCOLO, A. B. et al. Association between endothelial function and autonomic modulation in patients with Chagas disease. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 100, n. 2, p. 135–140, 2013.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical

applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

YUN, A. J.; LEE, P. Y.; DOUX, J. Osteoarthritis: an example of phenoptosis through autonomic dysfunction? **Medical hypotheses**, v. 67, n. 5, p. 1079–1085, 2006.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 87, n. 6, p. e264–e270, 2006.

Artigo 3

Resposta aguda nociceptiva e autonômica ao condicionamento isquêmico remoto em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado controlado com placebo

Táise Mendes Biral Duarte^{1*}, Gabriel Martins da Silva¹, Allysiê Priscilla de Souza Cavina², Gabriel Cena Santos³, Enzo Vinicius Corrêa de Oliveira³, Flávia Alves de Carvalho¹, Gabriel Oliveira da Silva³, Franciele Marques Vanderlei^{1,4}

¹ Postgraduate Program in Movement Sciences, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

² Postgraduate Program in Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

³ Graduate in Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil

⁴ Department of Physiotherapy, Universidade Estadual Paulista (FCT/UNESP), Presidente Prudente, SP, Brazil.

*** Corresponding Author:**

Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, Departamento de Fisioterapia. Rua Roberto Simonsen, 305 – Cidade Universitária.

Zip Code: 19060-900 - Presidente Prudente, São Paulo, Brazil. Fone: +55 18 3229-5388

E-mail: taisemendes_@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-0717-2609

Resumo

Introdução: a osteoartrite de joelho é uma condição musculoesquelética crônica com impacto significativo na qualidade de vida, caracterizada por disfunções nos mecanismos de modulação condicionada da dor (MCD) e no sistema nervoso autônomo (SNA). A perda do tônus vagal, típica em condições de dor crônica, pode reduzir a capacidade de adaptação a estímulos nociceptivos e comprometer o controle da dor. O condicionamento isquêmico remoto (CIR) surge como uma abordagem terapêutica promissora para estimular o SNA e melhorar a MCD, mas sua eficácia ainda não foi completamente investigada. **Objetivo:** analisar os efeitos agudos do CIR na MCD em mulheres com osteoartrite de joelho e explorar a relação entre a MCD e a modulação autonômica cardíaca. **Métodos:** este foi um ensaio clínico randomizado, paralelo e controlado por placebo, com 44 mulheres divididas em dois grupos: CIR e CIR placebo (CIR-P). As participantes foram avaliadas quanto à MCD, usando o teste de limiar de dor à pressão antes e após a intervenção, e os índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram obtidos a partir dos intervalos RR captados com um cardiofrequencímetro. Dados foram analisados por meio de ANCOVA ajustada para idade, com significância de $p < 0,05$. **Resultados:** não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para a MCD ou para os índices de VFC. Contudo, no grupo CIR, houve tendências de aumento da modulação parassimpática e dos índices globais da VFC durante os estímulos dolorosos, sugerindo uma resposta autonômica compensatória. A MCD apresentou variações não significativas, indicando que o CIR pode não ter causado estresse adicional no sistema de modulação da dor. **Conclusão:** uma sessão de CIR não promoveu melhora significativa na MCD nem mostrou correlação com os índices de VFC em mulheres com osteoartrite de joelho.

Palavras-chave: Precondicionamento isquêmico; Oclusão terapêutica; Modulação condicionada da dor; Variabilidade da frequência cardíaca; Sistema nervoso autônomo; Dor crônica.

Abstract

Background: knee osteoarthritis is a chronic musculoskeletal condition with significant impact on quality of life, characterized by dysfunctions in the mechanisms of conditioned pain modulation (CPM) and the autonomic nervous system (ANS). The loss of vagal tone, typical in chronic pain conditions, can reduce the ability to adapt to nociceptive stimuli and compromise pain control. Remote ischemic conditioning (RIC) emerges as a promising therapeutic approach to stimulate the ANS and improve CPM, but its efficacy has not yet been fully investigated. **Objective:** to analyze the acute effects of CIR on MCD in women with knee osteoarthritis and to explore the relationship between MCD and cardiac autonomic modulation. **Methods:** this was a randomized, parallel, placebo-controlled clinical trial with 44 women divided into two groups: RIC and RIC placebo (RIC-P). Participants were assessed for DCM using the pressure pain threshold test before and after CIR, and heart rate variability (HRV) indices were obtained from the RR intervals captured with a heart rate monitor. Data were analyzed using ANCOVA adjusted for age, with significance set at $p < 0.05$. **Results:** no statistically significant differences were observed between groups for DCM or HRV indices. However, in the CIR group, there were trends toward increased parasympathetic activity and global HRV indices during painful stimuli, suggesting a compensatory autonomic response. DCM showed nonsignificant variations, indicating that CIR may have caused additional stress on the pain modulation system. **Conclusion:** one CIR session did not promote significant improvement in DCM nor did it show correlation with HRV indices in women with knee osteoarthritis.

Keywords: Ischemic preconditioning; Therapeutic occlusion; Conditioned pain modulation; Heart rate variability; Autonomic nervous system; Chronic pain.

5.1 Introdução

A dor associada à osteoartrite possui mecanismos complexos relacionados ao sistema nervoso central (SNC) que modulam a nocicepção periférica e contribuem fortemente para a sintomatologia (King *et al.*, 2013). O sistema de processamento da dor inclui a modulação endógena da dor, que pode levar ao aumento ou inibição da percepção da dor. (Moana-Filho; Herrero Babiloni; Theis-Mahon, 2018).

A modulação endógena da dor pode ser investigada por meio do teste de modulação condicionada da dor (MCD) que é caracterizada pela redução da percepção de dor causada por uma dor intensa em uma área remota do corpo e representa o desfecho de mecanismos inibitórios de dor descendente (Chalaye *et al.*, 2013; Brien, 2018). Em síntese, dentre os prejuízos funcionais (Williams *et al.*, 2018) e os mecanismos do SNC (Katz; Arant; Loeser, 2021) apresentados pelos pacientes com osteoartrite, pode-se destacar a presença da dor pela inibição endógena menos eficiente (Katz; Arant; Loeser, 2021).

Além disso, a osteoartrite também pode ser parcialmente um fenômeno sistêmico, sendo o sistema nervoso autônomo (SNA) responsável por desempenhar um papel multifatorial em sua patogênese (Yun *et al.*, 2006; Berenbaum e Meng, 2016). A diminuição vagal pode prejudicar a habilidade das pessoas se adaptarem a estímulos nociceptivos e diminuir o tônus de inibição descendente de vias nociceptivas (Bossenger *et al.*, 2023).

Dessa forma, o sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel crucial na modulação da percepção, interação funcional e regulação da dor (Haugen, 1968; Randich; Maixner, 1984) e a interação entre SNA e percepção da dor mostrou ser um importante contribuinte no processo regulatório da dor (Bruehl; Chung, 2004; Södervall *et al.*, 2013).

Indivíduos com doenças crônicas musculoesqueléticas frequentemente enfrentam limitações para realizar exercícios resistidos, o que demanda a adoção de alternativas terapêuticas (Yang *et al.*, 2024). Por isso, é fundamental incorporar estratégias multimodais,

como intervenções seguras e eficazes que promovam a hipoalgesia, minimizando riscos de eventos adversos e ampliando as opções de manejo da dor para essas populações.

O condicionamento isquêmico remoto (CIR) é uma intervenção que realiza ciclos transitórios de isquemia e reperfusão em um membro por meio das insuflações e deflações controladas de um manguito de pressão (Blauenfeldt *et al.*, 2023). O mecanismo exato é desconhecido, mas tanto fatores humorais (ex.: óxido nítrico e nitrito) quanto ativações do sistema nervoso (ex.: fibras sensoriais periféricas) estão envolvidas, (Blauenfeldt *et al.*, 2023; Hess *et al.*, 2015), porém, pouco se sabe sobre sua capacidade de induzir hipoalgesia sistêmica em populações com dor crônica, como a com osteoartrite de joelho (Blauenfeldt *et al.*, 2023) e sua influência específica sobre a MCD e os índices de VFC em contextos agudos e crônicos permanece incerta.

Diante dessas lacunas, o presente estudo buscou analisar o efeito agudo do CIR no sistema de MCD e observar se há correlação entre a MCD e a modulação autonômica cardíaca em mulheres com osteoartrite de joelho. Hipotetiza-se que uma sessão do CIR seja capaz de melhorar a MCD em mulheres com osteoartrite de joelho e que há correlação entre a MCD e modulação autonômica cardíaca de mulheres com osteoartrite de joelho.

Compreender essas associações poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias de manejo da dor que sejam viáveis, acessíveis e seguras, ampliando as opções terapêuticas dentro de uma abordagem multimodal. Além disso, este estudo visou avançar no entendimento dos mecanismos fisiológicos subjacentes ao CIR, fornecendo evidências fundamentais para futuras pesquisas e aplicações clínicas em condições musculoesqueléticas crônicas.

5.2 Métodos

5.2.3 Participantes e Aprovação Ética

Mulheres com osteoartrite de joelho, com idade entre 50 e 80 anos foram incluídas no estudo se apresentassem osteoartrite uni ou bilateral do joelho (Courtney *et al.*, 2016) (Cerqueira; De Brito Vieira, 2019; Larsen *et al.*, 2019) diagnosticadas de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* (Altman *et al.*, 1986) que são: critérios para diagnóstico clínico e radiográfico (ter dor no joelho, osteófitos e ter pelo menos um dos três itens - idade maior que 50 anos; rigidez que dura menos que 30 minutos e/ou crepitação) ou critérios para diagnóstico clínico (dor no joelho e ter pelo menos três dos seis itens - idade maior que 50 anos; rigidez que dura menos que 30 minutos; crepitação; alargamento ósseo; sensibilidade óssea; nenhum calor palpável). As participantes foram recrutadas por meio de folders de divulgação nas dependências da Instituição, centros de saúde e redes sociais (Treweek *et al.*, 2013).

Além disso, não foram incluídas participantes com doenças reumáticas sistêmicas (fibromialgia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico); com insuficiência cardíaca congestiva, com doença vascular periférica, com pressão arterial sistólica maior que 160 ou menor que 100 mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 100 mmHg, com trombose venosa profunda, com história de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico; com diabetes mellitus; com doença respiratória; com história de cirurgia no joelho; com altos níveis de atividade física avaliado pelo Questionário de Atividade Física Habitual (Baecke; Burema; Frijters, 1982; Sardinha *et al.*, 2010), que fossem etilistas, tabagistas, que fizessem uso de medicamentos que influenciam a modulação autonômica cardíaca (betabloqueador) e que tivessem um ou mais fatores de risco predisponentes para tromboembolismo (Dankel *et al.*, 2017a).

Foram excluídas as participantes que 24 horas antes do teste fizeram o uso de antiinflamatórios ou analgésicos, realizaram atividade física, consumiram álcool, realizaram tratamentos terapêuticos para alívio da dor, tiveram erros de captação dos intervalos RR e desejaram sair do estudo. Além disso, as participantes puderam optar por parar de realizar a intervenção por qualquer motivo.

O cálculo amostral foi realizado baseando-se no estudo de Schliessbach *et al.*, (2019), utilizando a variável do teste de MCD. Foi utilizado o software G*Power 3.1.9.4 e valor de referência de 98 ± 103 kPa utilizando-se um teste de hipótese bicaudal com poder de teste de 80% e nível de significância de 5%, estipulou-se 19 participantes por grupo. Foi considerado uma possível perda amostral de 15% e foram adicionados três participantes em cada grupo, totalizando 44 indivíduos divididos em dois grupos (22 participantes por grupo).

O Comitê de Ética em Pesquisa local aprovou todos os procedimentos experimentais de acordo com a Declaração de Helsinki (No: 48599121.7.0000.5402). O estudo foi registrado prospectivamente (Clinicaltrial.gov; NCT05059652).

5.2.4 Delineamento do estudo e Randomização

Trata-se de um ensaio clínico randomizado paralelo, controlado por placebo, exploratório e randomização na razão 1:1 em um dos dois grupos do estudo, sendo eles: CIR ou CIR placebo (CIR-P). A randomização foi realizada por meio de uma sequência numérica aleatória gerada no site www.randomization.com. A alocação dos participantes foi oculta em envelopes opacos numerados sequencialmente e lacrados, preparados antes do início do estudo por um pesquisador não envolvido no estudo. Os avaliadores, os participantes e os analistas de dados foram cegos para a alocação dos grupos.

A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Fisioterapia Desportiva da Faculdade de Ciências e Tecnologia/UNESP de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Todos

os procedimentos foram realizados em condições padronizadas (temperatura: 21-23°C; umidade relativa: 40-60%).

Cada participante foi avaliada quanto às características antropométricas, utilizando uma balança (Tanita BC 554, Iron Man/Inner, Arlington Heights Illinois, EUA) e um estadiômetro (Sany - American Medical do Brasil, São Paulo, Brasil) e, posteriormente, foi calculado o índice de massa corporal (IMC). Também foram aplicados os questionários *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) (Gonçalves *et al.*, 2009) e o Questionário de Atividade Física Habitual (Baecke; Burema; Frijters, 1982; Sardinha *et al.*, 2010), que avalia o nível de atividade física. A Escala Visual Analógica (EVA) foi realizada para avaliar a dor em cada joelho em repouso (Arendt-Nielsen *et al.*, 2010; Chalaye *et al.*, 2013; Courtney *et al.*, 2016) e após o movimento com a realização do teste funcional (Dobson *et al.*, 2013) (sendo este realizado ao final da sessão). Após esses procedimentos iniciais as participantes ficaram em repouso por 10 minutos em decúbito dorsal e na sequência, a avaliação da pressão de oclusão total (POT) foi feita. Após isso foi realizado o teste inicial de MCD (MCD 1), seguido do CIR e por fim, novamente o teste de MCD (MCD 2). Os intervalos RR foram captados desde os 10 minutos de repouso inicial até o final do protocolo completo de MCD. O delineamento do estudo está esquematizado na Figura 1.

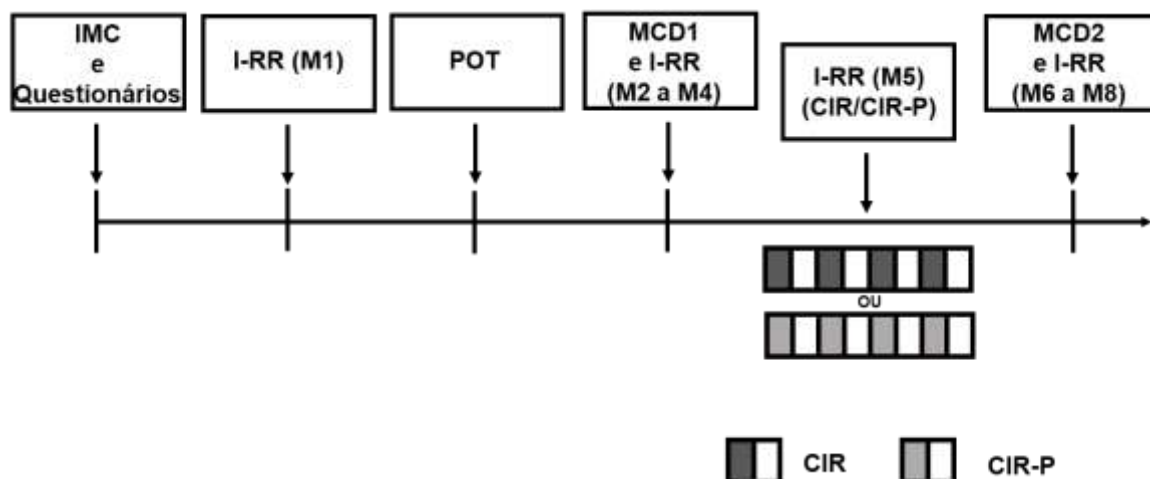


Figura 1. Delineamento do estudo.

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; POT: pressão de oclusão total; I-RR: captação dos intervalos RR; M1: 10 minutos basais em repouso antes da POT; M2: estímulo teste com algômetro da MCD 1; M3: estímulo condicionante da MCD 1; M4: estímulo condicionado com algômetro da MCD 1; M5: durante CIR; M6: estímulo teste com algômetro da MCD 2; M7: estímulo condicionante da MCD 2; M8: estímulo condicionado com algômetro da MCD 2; MCD 1: modulação condicionada da dor inicial; MCD 2: modulação condicionada da dor final; CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo.

5.2.5 Pressão de Oclusão Total

Para a determinação da POT, as participantes permaneceram em repouso em decúbito dorsal por dez minutos em uma sala climatizada (21-23°C) e silenciosa (Dankel *et al.*, 2017b; Hughes *et al.*, 2018) e foi utilizado um doppler vascular (DF-7000 V; Medpej, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil), o qual foi posicionado sobre a artéria tibial posterior (localizada na distância média entre o maléolo medial da tíbia e o tendão de Aquiles) para capturar o pulso auscultatório (Cerqueira *et al.*, 2021).

Um manguito (velcro; 17,5 cm de largura e 92 cm de comprimento; JPJ – indústria de materiais hospitalares, São Paulo, Brasil) foi posicionado na região da prega inguinal com a região inflável do manguito na porção medial da coxa cobrindo a artéria femoral (Spitz *et al.*, 2020) do membro inferior com maior queixa de dor no joelho (Cerqueira *et al.*, 2021;

Spitz *et al.*, 2020) e foi insuflado progressivamente aguardando 30 segundos a cada 50 mmHg e sendo que foi acrescentado 40 mmHg aos 50 mmHg iniciais (total de 90 mmHg). A sequência foi repetida adicionando sempre os 40 mmHg até que o pulso auscultatório da artéria tibial fosse completamente interrompido. Então foram esperados 30 segundos e depois desinsuflado lentamente até que o pulso auscultatório retornasse. A POT foi definida quando a menor pressão capaz de obstruir completamente o fluxo sanguíneo fosse atingida (Bezerra De Moraes *et al.*, 2017; Cerqueira *et al.*, 2021; Crenshaw *et al.*, 1988; Freitas *et al.*, 2020).

5.2.6 Condicionamento isquêmico remoto

O protocolo de CIR foi aplicado na região proximal da coxa do membro com osteoartrite de joelho e caso ambos os joelhos fossem acometidos foi aplicado no joelho com maior queixa de dor (Courtney *et al.*, 2016). As participantes ficaram relaxadas e confortavelmente posicionadas em decúbito dorsal. Foi utilizado o mesmo manguito usado para determinar a POT e o protocolo foi composto por quatro ciclos de isquemia total (de acordo com o valor da POT determinada individualmente) de cinco minutos, seguidos imediatamente por quatro ciclos de cinco minutos de reperfusão vascular (0 mmHg), totalizando 40 minutos conforme demonstrado na Figura 2.

5.2.7 Condicionamento isquêmico remoto placebo

O protocolo de CIR-P também foi realizado no membro inferior com osteoartrite de joelho e caso ambos os joelhos fossem acometidos, foi aplicado no joelho com maior queixa de dor. As participantes realizaram um protocolo semelhante ao de CIR, mas durante os quatro ciclos de cinco minutos de oclusão, os manguitos foram inflados apenas com 10mmHg para não causar a oclusão arterial ou venosa alternados com quatro ciclos de cinco minutos de reperfusão (0 mmHg) (Figura 2) (Barbosa *et al.*, 2015; Mota *et al.*, 2020).

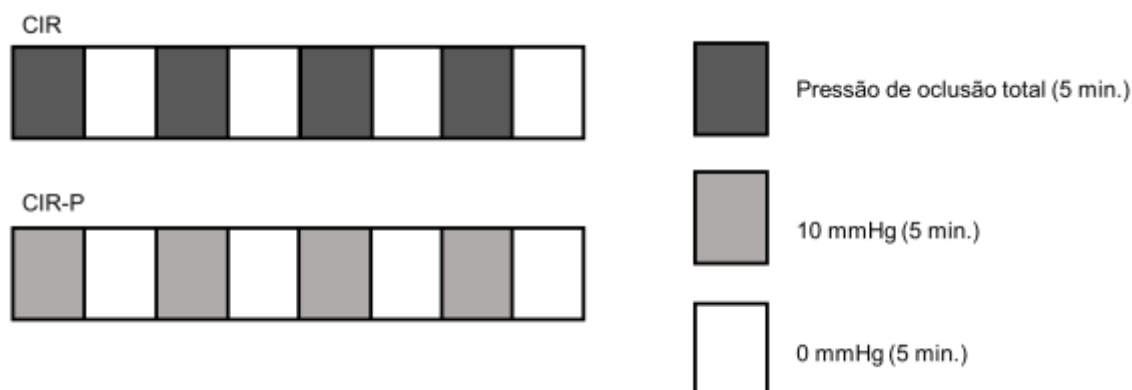


Figura 2. Protocolo de CIR e CIR-P.

5.3 Desfechos

5.3.1 Modulação Condicionada da Dor

A MCD é uma medida dinâmica capaz de avaliar a inibição de dor endógena usando um modelo de “inibição de dor por dor” em que a dor em uma área local (estímulo de teste) é inibida por uma segunda dor concomitante (estímulo de condicionamento) (Courtney; Fernández-De-Las-Peñas; Bond, 2017; Thompson *et al.*, 2018). Neste estudo, o estímulo de teste foi realizado por meio do limiar de dor a pressão utilizando o algômetro e o estímulo de condicionamento foi realizado por meio da imersão da mão em água fria, por meio do *Cold Pressor Test* (CPT).

Primeiramente foram realizadas as marcações dos locais onde foram realizados os estímulos de teste na participante. A participante ficou em decúbito dorsal com aproximadamente 20° de flexão de quadril e joelho com o membro inferior apoiado confortavelmente e foram realizadas marcações em ambos os joelhos a 2 cm distal à borda medial inferior da patela (Arendt-Nielsen *et al.*, 2010; Chang *et al.*, 2017) e no espaço articular entre a primeira e a segunda articulações metacarpofalangeanas (região da eminência tenar da mão) do lado contralateral (Courtney *et al.*, 2016).

Estes locais marcados receberam o estímulo de teste (MCD 1) com a realização do

teste de limiar de dor a pressão, por meio da utilização de um algômetro de pressão que é um instrumento confiável e validado (FDX 50/220; Wagner instruments, Greenwich, Connecticut, EUA) (Kinser; Sands; Stone, 2009).

O avaliador aplicou de forma perpendicular uma pressão na pele da participante até que ela reportasse a mudança da sensação de pressão para sensação dolorosa (Courtney *et al.*, 2016). O procedimento foi realizado três vezes em cada local e os valores médios em kgf/cm² foram calculados para determinar o limiar de dor a pressão. Um intervalo de 20 segundos foi mantido entre as aplicações para evitar a sensibilização das respostas à dor (Courtney *et al.*, 2016). Após cada medida do limiar de dor a pressão foi perguntado a dor por meio da EVA que varia de 0 (sem dor) a 100 (pior dor imaginável) (Courtney *et al.*, 2016; Chalaye *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2017).

Após as medidas basais de limiar de dor a pressão, o CPT (estímulo condicionante) (Courtney *et al.*, 2016; Chalaye *et al.*, 2013; Mourot; Bouhaddi; Regnard, 2009) foi aplicado. Foi solicitada a participante que mergulhasse a mão em um recipiente com água fria e gelo por até 1 minuto. A temperatura foi monitorada por termômetro (modelo 5130, Incoterm) e mantida entre 1°C e 4°C (Courtney *et al.*, 2016). Logo em seguida, foram refeitas as medidas de limiar de dor a pressão (estímulo condicionado) nos mesmos locais.

A MCD foi quantificada subtraindo o segundo valor médio do limiar de dor a pressão (após o CPT) do primeiro valor médio do limiar de dor a pressão (antes do CPT) [MCD = limiar de dor a pressão basal – limiar de dor a pressão final]. Desta forma, os valores negativos de MCD significam atividade inibitória da MCD (maior limiar de dor a pressão após o CPT), enquanto valores positivos indicam atividade facilitadora da MCD (menor limiar de dor a pressão após o CPT) (Courtney *et al.*, 2016; Courtney; Fernández-De-Las-Peñas; Bond, 2017; Mourot; Bouhaddi; Regnard, 2009; Yarnitsky *et al.*, 2015). Todo esse protocolo foi repetido após o CIR (MCD 2).

5.3.2 Modulação Autonômica Cardíaca

A coleta foi realizada individualmente e as participantes foram orientadas a permanecerem em silêncio, acordadas, em repouso e em decúbito dorsal. Foi restrita a circulação de pessoas no local, de modo a diminuir interferências durante a coleta. As participantes foram orientadas a não consumirem substâncias estimulantes do SNA como bebidas alcoólicas, café, chá, refrigerantes e achocolatados durante as 24 horas que antecedem a captação dos intervalos RR.

A avaliação da modulação autonômica cardíaca foi realizada por meio da VFC através da captação dos intervalos RR utilizando o cardiofrequencímetro (Polar Electro Oy, Kempele, Finland – modelo V800) que é um equipamento validado (Giles; Draper; Neil, 2016).

Índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo (Mean RR, SDNN e rMSSD), da frequência (LF e HF) e do *plot* de Poincaré (SD1 e SD2) foram analisados (Shaffer; Ginsberg, 2017; Vanderlei *et al.*, 2009). Todos os índices de VFC foram obtidos por meio do *software* Kubios HRV – versão 3.2 (The Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland) (Tarvainen *et al.*, 2014).

Para esta análise, a série temporal de intervalos RR foi inicialmente submetida a uma filtragem digital moderada pelo *software* Kubios HRV – versão 3.2 (Tarvainen *et al.*, 2014) complementada por uma filtragem manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo (Shaffer; Ginsberg, 2017). Por meio da análise visual das séries temporais foi observada a ausência de artefatos ou batimentos ectópicos que pudessem interferir na análise da VFC.

A série de intervalos RR foi analisada em dois momentos distintos: i. durante a realização dos testes de modulação condicionada da dor inicial (MCD 1) e modulação condicionada da dor final (MCD 2) e ii. durante a avaliação do CIR. Para obtenção dessas análises foram analisados os momentos: M1 (10 minutos basais em repouso antes da POT), M2 (estímulo teste por meio do algômetro da MCD1), M3 (estímulo condicionante da MCD1), M4 (estímulo teste por meio do algômetro da MCD1), M5 (durante CIR), M6 (estímulo teste por meio do algômetro da MCD2), M7 (estímulo condicionante, por meio do CPT da MCD2), M8 (estímulo teste por meio do algômetro da MCD2). Nesses trechos foram obtidos 256 intervalos RR consecutivos (Vanderlei *et al.*, 2009).

5.4 Análise estatística

A análise estatística foi conduzida no *software* SPSS (versão 18; SPSS Inc. Chicago, IL, EUA). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Kolmogorov Smirnov*, caso a normalidade fosse detectada, as variáveis de caracterização da amostra foram apresentadas em média e desvio-padrão, caso não, em mediana e intervalo interquartil. Para a comparação da caracterização da amostra foi utilizado teste t de *Student* para amostras independentes.

As comparações dos desfechos entre os grupos estudados e os momentos foram realizadas por meio da Análise de Covariância (ANCOVA) utilizando a covariável “idade” e pós-teste de *Bonferroni* quando as análises principais foram significativas. Foi utilizada a intenção de tratar e para imputação de dados foi utilizada a média dos valores de cada grupo.

Para correlacionar a MCD e a modulação autonômica cardíaca foi utilizado o teste de correlação de *Pearson* ou *Spearman* de acordo com a normalidade dos dados, segundo os parâmetros de Portney e Watkins (Portney; Watkins, 1993). Todas as análises assumiram o nível de significância de $p < 0,05$.

5.5 Resultados

Durante a avaliação dos critérios de elegibilidade, 32 indivíduos não preencheram os critérios de inclusão, portanto, foram randomizadas 44 participantes nos dois grupos. Além disso, uma participante do grupo CIR teve erros na captura dos intervalos RR, mas foi feita a análise por intenção de tratar (média do grupo). Esses dados são mostrados na Figura 3.

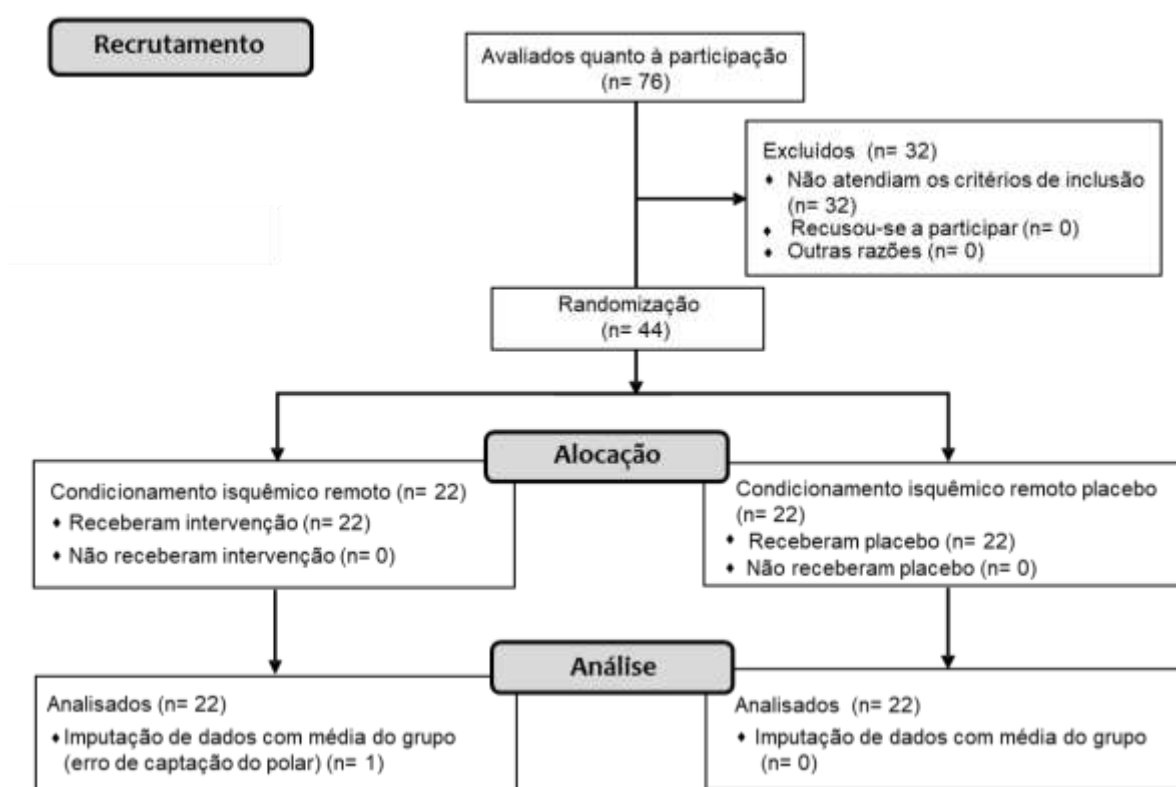


Figura 3. Fluxograma das participantes.

A Tabela 1 mostra as características das participantes dos dois grupos. Não houve diferenças significativas no peso ($p=0,90$), na estatura ($p=0,24$), no IMC ($p=0,38$), na POT ($p=0,37$), na dor ao repouso, na dor após o teste funcional e nos questionários Baecke e KOOS. A idade foi a única variável que houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,00$), sendo o grupo CIR-P com idade maior que o grupo CIR. As variáveis dor e limiar de dor (algômetro) no joelho mais acometido, joelho contralateral e mão realizados durante a

realização da MDC 1 e 2 não tiveram diferença significativa entre os grupos [Material Suplementar 1].

Tabela 1. Caracterização das participantes.

Variáveis	CIR (n= 22)	CIR-P (n= 22)
Idade (anos) ^a	59,77 ± 7,14	66,77 ± 6,75 *
Peso (Kg) ^a	74,78 ± 14,10	75,23 ± 10,61
Estatura (m) ^a	1,57 ± 0,07	1,55 ± 0,07
IMC (Kg.m²) ^a	30,13 ± 5,03	31,40 ± 4,48
POT (mmHg) ^a	177,27 ± 30,53	184,77 ± 24,03
Questionário Baecke		
Índice ocupacional ^a	3,02 ± 0,37	2,86 ± 0,33
Índice de atividades de lazer ^a	2,38 ± 0,66	2,51 ± 0,40
Índice de atividades esportivas ^a	2,70 ± 0,57	2,72 ± 0,44
Total absoluto ^a	8,09 ± 0,81	8,10 ± 0,75
Total médio ^a	2,69 ± 0,27	2,70 ± 0,25
Questionário KOOS		
Dor ^a	54,05 ± 20,05	53,32 ± 16,22
Sintomas ^a	56,86 ± 18,45	57,90 ± 16,63
AVD's ^a	57,36 ± 21,82	58,18 ± 20,40
Esporte e lazer ^a	28,64 ± 25,17	30,00 ± 16,83
Qualidade de vida ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Dor (EVA, 0-100 mm)		
Joelho mais acometido ao		

repouso ^b	20,00 (50,00)	10,00 (42,50)
Joelho contralateral ao repouso ^b	0,00 (12,50)	0,00 (10,00)
Joelho mais acometido após teste funcional ^b	35,00 (48,75)	25,00 (40,00)
Joelho contralateral após teste funcional ^b	15,00 (32,50)	20,00 (40,00)

Valores apresentados em ^a média $\pm$ desvio padrão; ^b mediana (intervalo interquartil).

Legenda: CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo; Kg: quilogramas; Kg.m²: quilograma por metro quadrado; m: metros; mm: milímetro; mmHg: milímetros de mercúrio; IMC: índice de massa corporal; POT: pressão de oclusão total; AVD's: atividades de vida diária; EVA: escala visual analógica.

Não houve diferenças estatisticamente significativas nos efeitos principais para tempo, grupo e interação tempo vs. grupo para os índices da VFC analisados no domínio do tempo (Mean RR: tempo ($p=0,73$), grupo ($p=0,54$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,56$); SDNN: tempo ($p=0,47$), grupo ($p=0,13$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,63$); rMSSD: tempo ($p=0,44$), grupo ($p=0,37$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,53$)) [Material Suplementar 1], analisados no domínio da frequência (LF [ms²]: tempo ($p=0,51$), grupo ($p=0,20$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,72$); HF [ms²]: tempo ($p=0,81$), grupo ($p=0,94$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,56$); LF [nu]: tempo ($p=0,38$), grupo ($p=0,06$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,70$); HF [nu]: ($p=0,06$), grupo ($p=0,37$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,70$)) [Material Suplementar 2] e analisados por meio do *plot* de Poincaré (SD1: tempo ($p=0,44$), grupo ($p=0,37$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,38$); SD2: tempo ($p=0,47$), grupo ($p=0,11$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,63$)) [Material Suplementar 3]. Apenas houve diferenças intergrupos para os índices LF [nu] (IC 95%: 13,81 (0,15 a 27,46)) e HF [nu] (IC 95%: -13,71 (-27,32 a -0,11)) no M2.

Além disso, não houve diferenças estatisticamente significativas para os valores de delta nos efeitos principais para tempo, grupo e interação tempo vs. grupo (Tabela 2) para limiar de dor a pressão [Δ *Joelho Mais Acometido*: tempo ($p=0,75$), grupo ($p=0,60$) e

interação tempo vs. grupo ($p=0,06$); Δ *Joelho Contralateral*: tempo ($p=0,10$), grupo ($p=0,38$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,82$) e Δ *Mão*: tempo ($p=0,45$), grupo ($p=0,70$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,11$) e intensidade da dor [Δ *Joelho Mais Acometido*: tempo ($p=0,15$), grupo ($p=0,18$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,61$); Δ *Joelho Contralateral*: tempo ($p=0,98$), grupo ($p=0,18$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,88$) e Δ *Mão*: tempo ($p=0,26$), grupo ($p=0,52$) e interação tempo vs. grupo ($p=0,77$)].

Tabela 2. Valores de delta do limiar de dor a pressão e dor nos grupos estudados.

Desfechos	Diferenças intragrupos		Diferenças intergrupos
	CIR (n= 22)	CIR-P (n= 22)	CIR – CIR-P
<i>Limiar de dor (algômetro)</i>			
Δ <i>Joelho Mais Acometido – MCD 1</i>	$0,09 \pm 0,80$ 0,40 (1,05)	$-0,05 \pm 1,14$ 0,19 (1,31)	0,27 (-0,40 a 0,95)
Δ <i>Joelho Mais Acometido – MCD 2</i>	$-0,14 \pm 1,23$ -0,27 (0,78)	$0,50 \pm 0,90$ 0,34 (1,18)	-0,57 (-1,32 a 0,18)
<i>MCD 2 menos MCD 1 - Joelho Mais Acometido</i>	-0,26 (-0,85 a 0,33)	0,58 (-0,01 a 1,17)	
Δ <i>Joelho Contralateral – MCD 1</i>	$0,24 \pm 0,98$ -0,01 (1,36)	$0,23 \pm 1,30$ 0,32 (2,00)	-0,17 (-0,96 a 0,61)
Δ <i>Joelho Contralateral – MCD 2</i>	$-0,15 \pm 0,77$ 0,04 (1,21)	$0,30 \pm 0,95$ 0,11 (1,45)	-0,28 (-0,87 a 0,31)
<i>MCD 2 menos MCD 1 - Joelho Contralateral</i>	-0,21 (-0,83 a 0,41)	-0,10 (-0,72 a 0,52)	
Δ <i>Mão - MCD 1</i>	$0,17 \pm 0,91$ -0,11 (0,92)	$-0,27 \pm 1,04$ -0,04 (1,31)	0,44 (-0,24 a 1,12)
Δ <i>Mão - MCD 2</i>	$-0,17 \pm 0,84$ -0,38 (1,40)	$0,24 \pm 0,98$ 0,08 (1,20)	-0,25 (-0,88 a 0,37)
<i>MCD 2 menos MCD 1 - Mão</i>	-0,26 (-0,83 a 0,31)	0,43 (-0,14 a 1,00)	

Dor (EVA, 0-100 mm)

Δ Joelho Mais Acometido - MCD 1	3,79 $\pm$ 9,16 3,33 (8,33)	2,73 $\pm$ 7,17 3,33 (13,33)	3,71 (-1,70 a 9,11)
Δ Joelho Mais Acometido - MCD 2	2,27 $\pm$ 6,83 0,00 (4,17)	0,50 $\pm$ 8,33 0,00 (6,67)	2,04 (-3,24 a 7,32)
MCD 2 menos MCD 1 - Joelho Mais Acometido	-2,70 (-7,04 a 1,63)	-1,04 (-5,37 a 3,29)	
Δ Joelho Contralateral - MCD 1	4,24 $\pm$ 11,46 0,00 (13,33)	3,64 $\pm$ 9,48 1,67 (14,17)	2,77 (-4,37 a 9,91)
Δ Joelho Contralateral - MCD 2	1,82 $\pm$ 6,06 0,00 (5,00)	0,36 $\pm$ 6,44 0,00 (10,00)	3,34 (-0,80 a 7,48)
MCD 2 menos MCD 1 - Joelho Contralateral	-2,56 (-7,47 a 2,34)	-3,13 (-8,04 a 1,77)	
Δ Mão - MCD 1	1,36 $\pm$ 9,35 0,00 (10,83)	3,79 $\pm$ 8,38 0,00 (10,83)	-0,83 (-6,89 a 5,23)
Δ Mão - MCD 2	-0,45 $\pm$ 7,13 0,00 (13,33)	0,95 $\pm$ 4,55 0,00 (6,67)	-1,77 (-2,37 a 5,90)
MCD 2 menos MCD 1 - Mão	-2,79 (-7,18 a 1,59)	-1,86 (-6,24 a 2,53)	

Valores apresentados em média $\pm$ desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil), diferença média e intervalos de confiança de 95%.

Legenda: CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo; MCD 1: modulação condicionada da dor inicial; MCD 2: modulação condicionada da dor final; Δ : delta; EVA: escala visual analógica.

A Tabela 3 apresenta a relação entre função autonômica e nociceptiva. Para investigar a relação entre MCD e controle autonômico, o delta do teste de MCD inicial (momento dos estímulos teste por meio do algômetro) foi correlacionado com os índices da VFC obtidos no M4 (estímulo condicionado com algômetro da MCD 1). Não houve correlação significativa entre os índices de VFC e a MCD.

Legenda: VFC: variabilidade da frequência cardíaca; EVA: escala visual analógica; MCD: modulação condicionada da dor; CC: coeficiente de correlação.

A Tabela 4 apresenta os resultados de média e intervalo de confiança intragrupos. Embora não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados principais dos índices conforme mostrados nos materiais suplementares, a Tabela 4 apresenta alguns resultados estatisticamente significativos com relação a diferença média e o intervalo de confiança de 95%, mas que devem ser interpretados com cautela.

Para o Mean RR, o grupo CIR aumentou no M2 comparado ao M1 (1,80 (0,23 a 3,36)), enquanto no grupo CIR-P, o M5 está maior comparado ao M8 (0,14 (0,01 a 0,27)). Para o SDNN, no grupo CIR, o M2 apresenta valores maiores comparado ao M1 (1,348 (0,17 a 2,52)), assim como o M5 comparado ao M1 (1,28 (0,04 a 2,51)) e o M8 comparado ao M1 (1,37 (0,19 a 2,55)). No grupo CIR-P, o valor do M2 está menor em relação a M5 (-0,36 (-0,66 a -0,06)) e o valor de M5 está maior comparado a M8 (0,26 (0,02 a 0,49)). Para o índice rMSSD, no grupo CIR, o M2 apresenta valor maior comparado a M1 (1,15 (0,15 a 2,14)), o M3 está maior comparado a M1 (2,18 (0,45 a 3,91)) e o M8 está maior comparado a M1 (1,16 (0,16 a 2,16)). No grupo CIR-P, observa-se menor valor do M2 em relação a M5 (-0,49 (-0,90 a -0,08)), enquanto o M5 apresenta maior valor em relação a M8 (0,42 (0,03 a 0,81)).

Para o índice LF (ms^2), no grupo CIR, observa-se que o M6 apresenta valor maior em relação a M1 (24,53 (1,99 a 47,06)) e o M8 comparado a M1 (9,80 (0,48 a 19,11)). No HF (ms^2), no grupo CIR, o M2 está maior comparado a M1 (3,23 (0,43 a 6,03)). Não houve diferenças no grupo CIR-P para LF (ms^2) e HF (ms^2). O LF (nu), no grupo CIR, o M2 está maior comparado a M1 (1,42 (0,18 a 2,67)), enquanto no grupo CIR-P, observa-se que o M5 apresenta valor maior em relação a M8 (0,30 (0,02 a 0,57)). No HF (nu), o grupo CIR, apresentou valor de M2 menor em relação a M1 (-1,42 (-2,67 a -1,18)). No grupo CIR-P, M5 está menor em relação a M8 (-0,27 (-0,52 a -0,02)).

O SD1, no grupo CIR, apresentou M2 maior comparado a M1 (0,81 (0,10 a 1,51)) e M3 maior comparado a M1 (1,53 (0,32 a 2,75)). No grupo CIR-P, o M2 está menor

comparado a M5 (-0,34 (-0,63 a -0,06)) e M5 está maior comparado a M8 (0,29 (0,02 a 0,56)). Por fim, o índice SD2, no grupo CIR, o M2 está maior comparado a M1 (1,74 (0,23 a 3,25)), M5 está maior comparado a M1 (1,68 (0,11 a 3,25)) e M8 está maior em relação a M1 (1,76 (0,24 a 3,29)). No grupo CIR-P, o M2 está menor em relação a M5 (-0,37 (-0,69 a -0,04)) e M5 está maior comparado a M8 (0,23 (0,02 a 0,45)).

Tabela 4. ANCOVA (idade) para resultados dos índices de VFC após CIR comparado ao CIR-P.

Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca	Diferenças intragrupos	
	CIR (n= 22)	CIR-P (n= 22)
Domínio do Tempo		
<i>Mean RR (ms)</i>		
M2 menos M1	1,80 (0,23 a 3,36)*	-0,65 (-2,22 a 0,91)
M2 menos M5	0,21 (-1,27 a 1,67)	0,66 (-0,81 a 2,13)
M3 menos M1	-4,22 (-13,05 a 4,60)	-0,49 (-9,32 a 8,33)
M4 menos M1	-0,07 (-14,60 a 14,46)	-8,19 (-22,72 a 6,33)
M5 menos M1	1,59 (-0,61 a 3,79)	-1,31 (-3,51 a 0,89)
M5 menos M8	-0,05 (-0,18 a 0,08)	0,14 (0,01 a 0,27)*
M6 menos M1	2,03 (-0,19 a 4,26)	-1,47 (-3,69 a 0,76)
M7 menos M1	1,39 (-1,23 a 4,01)	-0,34 (-2,96 a 2,29)
M8 menos M1	1,64 (-0,54 a 3,82)	-1,45 (-3,64 a 0,72)
<i>SDNN (ms)</i>		
M2 menos M1	1,348 (0,17 a 2,52)*	-0,49 (-1,66 a 0,69)
M2 menos M5	0,07 (-0,23 a 0,37)	-0,36 (-0,66 a -0,06)*
M3 menos M1	1,00 (-0,30 a 2,30)	-0,48 (-1,78 a 0,83)
M4 menos M1	2,70 (-7,74 a 13,15)	4,99 (-5,46 a 15,44)
M5 menos M1	1,28 (0,04 a 2,51)*	-0,13 (-1,36 a 1,11)
M5 menos M8	-0,09 (-0,33 a 0,15)	0,26 (0,02 a 0,49)*
M6 menos M1	1,07 (-0,21 a 2,35)	-0,38 (-1,66 a 0,91)
M7 menos M1	1,17 (-0,43 a 2,77)	0,48 (-1,12 a 2,08)
M8 menos M1	1,37 (0,19 a 2,55)*	-0,38 (-1,57 a 0,80)
<i>rMSSD (ms)</i>		
M2 menos M1	1,15 (0,15 a 2,14)*	-0,42 (-1,41 a 0,58)
M2 menos M5	0,14 (-0,27 a 0,55)	-0,49 (-0,90 a -0,08)*
M3 menos M1	2,18 (0,45 a 3,91)*	-0,45 (-2,17 a 1,29)
M4 menos M1	1,66 (-2,36 a 5,67)	1,65 (-2,37 a 5,67)
M5 menos M1	1,01 (-0,11 a 2,13)	0,08 (-1,05 a 1,20)
M5 menos M8	-0,15 (-0,54 a 0,24)	0,42 (0,03 a 0,81)*
M6 menos M1	0,80 (-0,35 a 1,95)	-0,33 (-1,49 a 0,82)

M7 menos M1	0,95 (-0,56 a 2,46)	0,57 (-0,94 a 2,08)
M8 menos M1	1,16 (0,16 a 2,16)*	-0,34 (-1,35 a 0,66)

Domínio da Frequência

LF (ms²)

M2 menos M1	-9,80 (1,20 a 17,37)	-3,34 (-11,42 a 4,75)
M2 menos M5	102,40 (-143,00 a 347,79)	58,06 (-187,33 a 303,44)
M3 menos M1	-120,24 (-305,77 a 65,28)	0,15 (-185,38 a 185,67)
M4 menos M1	93,12 (-551,71 a 737,96)	335,19 (-309,64 a 980,02)
M5 menos M1	-93,11 (-337,92 a 151,69)	-61,39 (-306,20 a 183,42)
M5 menos M8	-102,91 (348,36 a 142,54)	-60,73 (-306,17 a 184,72)
M6 menos M1	24,53 (1,99 a 47,06)*	-1,06 (-23,60 a 21,48)
M7 menos M1	1,12 (-44,77 a 47,00)	37,43 (-8,46 a 83,31)
M8 menos M1	9,80 (0,48 a 19,11)*	-0,66 (-9,98 a 8,65)

HF (ms²)

M2 menos M1	3,23 (0,43 a 6,03)*	-1,09 (-3,90 a 1,71)
M2 menos M5	0,11 (-1,64 a 1,85)	1,17 (-0,58 a 2,92)
M3 menos M1	24,42 (-5,78 a 54,62)	-1,66 (-31,86 a 28,54)
M4 menos M1	10,96 (-48,41 a 70,32)	30,09 (-29,27 a 89,45)
M5 menos M1	3,13 (-0,14 a 6,39)	-2,26 (-5,52 a 1,00)
M5 menos M8	0,08 (-0,12 a 0,27)	-0,21 (-0,41 a -0,02)
M6 menos M1	-38,45 (-97,93 a 21,03)	-0,93 (-60,41 a 58,55)
M7 menos M1	-0,05 (-16,52 a 16,42)	11,55 (-4,92 a 28,02)
M8 menos M1	3,05 (-0,23 a 6,33)	-2,05 (-5,33 a 1,23)

LF (nu)

M2 menos M1	1,42 (0,18 a 2,67)*	-0,54 (-1,78 a 0,71)
M2 menos M5	-0,08 (-1,90 a 1,74)	-1,29 (-3,11 a 0,54)
M3 menos M1	1,06 (-0,32 a 2,44)	-0,53 (-1,90 a 0,85)
M4 menos M1	1,70 (-0,72 a 4,12)	0,58 (-1,84 a 3,00)
M5 menos M1	1,51 (-0,66 a 3,67)	0,75 (-1,41 a 2,91)
M5 menos M8	-0,11 (-0,38 a 0,17)	0,30 (0,02 a 0,57)*
M6 menos M1	1,98 (-0,19 a 4,15)	0,44 (-1,73 a 2,61)
M7 menos M1	1,58 (-0,55 a 3,72)	0,58 (-1,55 a 2,72)
M8 menos M1	1,61 (-0,51 a 3,74)	0,45 (-1,67 a 2,58)

HF (nu)

M2 menos M1	-1,42 (-2,67 a -1,18)*	0,54 (-0,71 a 1,78)
M2 menos M5	0,09 (-1,72 a 1,91)	1,26 (-0,56 a 3,07)
M3 menos M1	-1,06 (-2,44 a 0,32)	0,53 (-0,85 a 1,90)
M4 menos M1	-1,70 (-4,11 a 0,71)	-0,58 (-2,99 a 1,84)
M5 menos M1	-1,52 (-3,67 a 0,64)	-0,72 (-2,88 a 1,44)
M5 menos M8	0,10 (-0,15 a 0,34)	-0,27 (-0,52 a -0,02)*
M6 menos M1	-1,98 (-4,16 a 0,19)	-0,44 (-2,61 a 1,73)
M7 menos M1	-1,58 (-3,72 a 0,55)	-0,58 (-2,72 a 1,55)
M8 menos M1	-1,61 (-3,74 a 0,51)	-0,45 (-2,58 a 1,67)

Plot de Poincaré**SD1 (ms)**

M2 menos M1	0,81 (0,10 a 1,51)*	-0,30 (-1,00 a 0,41)
M2 menos M5	0,09 (-0,19 a 0,38)	-0,34 (-0,63 a -0,06)*
M3 menos M1	1,53 (0,32 a 2,75)*	-0,32 (-1,53 a 0,90)
M4 menos M1	1,17 (-1,68 a 4,02)	1,17 (-1,68 a 4,01)
M5 menos M1	0,71 (-0,08 a 1,50)	0,05 (-0,74 a 0,84)
M5 menos M8	-0,11 (-0,38 a 0,17)	0,29 (0,02 a 0,56)*
M6 menos M1	0,56 (-0,25 a 1,38)	-0,24 (-1,05 a 0,58)
M7 menos M1	0,67 (-0,39 a 1,74)	0,40 (-0,67 a 1,46)
M8 menos M1	0,82 (0,11 a 1,52)	-0,24 (-0,95 a 0,46)

SD2 (ms)

M2 menos M1	1,74 (0,23 a 3,25)*	-0,62 (-2,14 a 0,89)
M2 menos M5	0,06 (-0,27 a 0,38)	-0,37 (-0,69 a -0,04)*
M3 menos M1	1,02 (-0,86 a 2,90)	-0,60 (-2,48 a 1,27)
M4 menos M1	3,65 (-11,10 a 18,40)	7,11 (-7,64 a 21,86)
M5 menos M1	1,68 (0,11 a 3,25)*	-0,26 (-1,83 a 1,31)
M5 menos M8	-0,08 (-0,30 a 0,13)	0,23 (0,02 a 0,45)*
M6 menos M1	1,43 (-0,19 a 3,05)	-0,48 (-2,11 a 1,14)
M7 menos M1	1,53 (-0,48 a 3,53)	0,54 (-1,46 a 2,54)
M8 menos M1	1,76 (0,24 a 3,29)*	-0,49 (-2,02 a 1,04)

Valores apresentados em diferença média e intervalos de confiança de 95%.

Legenda: ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; nu: unidades normalizadas; M1: 10 minutos basais em repouso antes da POT; M2: estímulo teste com algômetro da MCD 1; M3: estímulo condicionante da MCD 1; M4: estímulo condicionado com algômetro da MCD 1; M5: durante CIR; M6: estímulo teste com algômetro da MCD 2; M7: estímulo condicionante da MCD 2; M8: estímulo condicionado com algômetro da MCD 2; MCD 1: modulação condicionada da dor inicial; MCD 2: modulação condicionada da dor final.

5.6 Discussão

O objetivo do estudo foi investigar o efeito agudo do CIR no sistema de MCD e a correlação entre a MCD e a modulação autonômica cardíaca em mulheres com osteoartrite de joelho. A primeira hipótese de que uma sessão de CIR iria promover a melhora da MCD e a segunda hipótese de que haveria correlação entre as variáveis de MCD e os índices da VFC não foram confirmadas.

Na avaliação do desfecho de limiar de dor a pressão interpreta-se que quando o valor do momento pós é maior que o momento pré, o Δ é positivo e significa que o limiar de dor foi aumentado após o estímulo. Isso indica responsividade do sistema de modulação endógena da

dor (Yarnitsky *et al.*, 2015; Courtney *et al.*, 2016). Embora não houve diferenças estatisticamente significantes, os valores de mediana do Δ Joelho Mais Acometido obteve valor positivo no grupo CIR no MCD 1 e passou para valor negativo na MCD 2, enquanto no grupo CIR-P o valor aumenta da MCD 1 para a MCD 2. Com isso, pode-se sugerir que o estímulo da intervenção (CIR) tenha gerado mais estresse do que o placebo e isso dificultou a capacidade de recuperação do sistema de modulação da dor que é disfuncional nessas participantes (Katz; Arant; Loeser, 2021). No Δ Joelho Contralateral, o comportamento foi oposto do joelho mais acometido, houve leve aumento da MCD 1 para a MCD 2 no CIR e diminuição no CIR-P. No Δ Mão, o comportamento foi parecido com o do joelho mais acometido.

Na avaliação do desfecho intensidade da dor (escala EVA, 0-100 mm) interpreta-se que quando o valor do momento pós é menor que o momento pré, o Δ é negativo, e significa que o valor da escala foi diminuído após o estímulo. Isso indica responsividade do sistema de modulação endógena da dor (Yarnitsky *et al.*, 2015). Também não houve diferenças estatisticamente significantes, os valores de diferença média nos três locais aparecem com a MCD 2 levemente diminuída comparada a MCD 1 no grupo CIR e no grupo CIR-P, sendo o Joelho Mais Acometido e Mão do grupo CIR os que mais diminuíram o valor de dor e Joelho Contralateral no CIR-P. De alguma forma o sistema de modulação da dor tentou responder ao estresse e diminuiu a dor. Porém, não chegou a ser clinicamente relevante (Schliessbach *et al.*, 2019).

Com relação a esses achados sobre limiar de dor a pressão e intensidade da dor, eles corroboram com o estudo de Norbury *et al.* (2023) comparando o condicionamento isquêmico (PCI) com o placebo em participantes saudáveis (sexo masculino e feminino, média de idade de $27,8 \pm 4,5$ anos) que após a intervenção foram submetidos a um teste de

pressão ao frio em que foram avaliados a dor a pressão, a tolerância a dor e a intensidade da dor.

Norbury *et al.* (2023) encontraram melhora a tolerância à dor ao frio no grupo que realizou a intervenção (aumento de 30%), mas não houve efeito claro para limiar de dor a pressão ou na intensidade da dor (Norbury *et al.*, 2023). Neste caso, o PCI poderia ser usado como uma ferramenta para melhorar a tolerância à dor e sugere um potencial efeito de modulação da dor condicionada devido a diminuição da dor relatada do entre os ciclos de isquemia e reperfusão (Norbury *et al.*, 2023).

O teste de MCD, que examina a capacidade dos mecanismos descendentes da dor (Courtney; Fernández-De-Las-Peñas; Bond, 2017), depende de diversos fatores, como por exemplo, que uma inibição menos eficiente da dor pode estar associada a piores sintomas de dor clínica (Fernandes *et al.*, 2019). Neste estudo as participantes relataram dor e incapacidade leve a moderada, o que pode ter refletido em resultados não clinicamente relevantes.

Em relação a modulação autonômica cardíaca no grupo que realizou o CIR, as mudanças referentes sugerem que: na MCD 1, a modulação vagal aumentou no momento de estímulo teste comparada ao momento de repouso (M2-M1), refletida nos aumentos dos índices parassimpáticos (rMSSD, HF [ms²] e SD1), além disso, os índices globais, SDNN e SD2, também aumentaram. Porém, o HF [nu] diminuiu, enquanto o LF [nu] aumentou. A hipótese levantada para explicar esses resultados é que a via simpática aumentou devido ao estímulo mecânico realizado na coxa pelo algômetro e que cessava quando a participante relatasse desconforto, mas logo a via parassimpática foi ativada de forma compensatória (Cho; Kim, 2019; Grau; Kollikowski; Bloch, 2016).

Esse fato, pode ter se repetido nos momentos dos estímulo condicionante da MCD 1 com água gelada comparado ao repouso (M3-M1), refletida por meio do aumento dos índices

vagais (rMSSD e SD1); no teste de MCD 2, houve aumento dos índices globais (SDNN, LF [ms²] e SD2) no momento do estímulo teste com algômetro comparado ao momento basal (M6-M1) sugerindo aumento da via simpática, seguido do aumento do índice vagal, rMSSD, no momento do estímulo condicionado com algômetro comparado ao momento basal (M8-M1). O que refletiu no balanço simpato-vagal do SNA, que ocorreu após a intervenção e ao teste de MCD 2 (Cho; Kim, 2019; Grau; Kollikowski; Bloch, 2016).

Os índices globais (SDNN e SD2) aumentaram do momento da intervenção CIR comparado ao momento basal (M5-M1), o que sugere predomínio da via simpática. Isso pode ter ocorrido devido os diferentes estímulos teste com algômetro e estímulo condicionante com água gelada que precederam o CIR. Já em relação ao grupo que realizou o CIR-P, os índices vagais (rMSSD e SD1) diminuíram no momento da aplicação do CIR placebo comparado ao momento do estímulo condicionado com algômetro no teste de MCD 2 (M5-M8), já os índices globais (SDNN, LF [nu] e SD2) diminuíram, o que sugere retirada da via simpática. Podemos inferir que o estímulo mecânico na intervenção placebo não foi capaz de estimular a via simpática, o que foi o oposto do ocorrido nos momentos M5-M1 no grupo CIR.

Em síntese, observa-se que no grupo CIR houve mais momentos com alterações nos índices autonômicos do que no grupo CIR-P. Isso de alguma forma traz informação que a intervenção pode ter contribuído de alguma forma para causar mais modificações no SNA. A técnica de CIR, por utilizar períodos de isquemia e reperfusão, com a POT realizada neste estudo, pode ter gerado vasoconstrição e vasodilatação local/na coxa por meio dos estímulos de aumento e diminuição de pressão realizado pelo manguito de pressão na região proximal da coxa, diferente do CIR placebo (Bruton; Hilal-Dandan, 2018; Hall; Michael, 2021). No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela.

Apesar de não existir correlação, pode-se observar a interação dinâmica entre as vias simpática e parassimpática que regula a resposta do SNC a diferentes estímulos. Pessoas com

dor crônica que tem disfunção do SNA podem obter respostas variáveis frente a estressores. Isso dificulta a avaliação do SNA em pessoas com dores crônicas e com mais idade, portanto, o CIR precisa ser mais investigado não só de forma aguda e/ou após uma única sessão, mas durante e após a realização de mais sessões em populações de mais idade e com diferentes doenças crônicas.

Como perspectivas futuras, pode-se dizer que embora não tenhamos sido capazes de fornecer evidências de uma associação entre a disfunção do SNA e a modulação da dor, mais estudos precisam ser realizados para elucidar essa relação. Além disso, mais estudos são necessários para confirmar a repercussão do CIR na MCD e na modulação autonômica cardíaca e para validar a aplicabilidade do CIR no manejo de dores crônicas, de forma aguda e crônica em populações com disfunções musculoesqueléticas.

Esse estudo pode ser considerado inovador por ser um dos primeiros a investigar a complexa relação entre MCD e a modulação autonômica cardíaca, indicando como as respostas autonômicas podem influenciar a sensibilidade à dor e vice-versa. Embora os achados estatisticamente significativos sejam limitados, o estudo sugere que o CIR pode provocar alterações relevantes no controle autonômico.

Por ser uma das primeiras investigações focadas em mulheres com osteoartrite de joelho, o estudo fornece uma base científica inicial para desenvolver protocolos terapêuticos com CIR. Além disso, ele demonstra a importância de realizar ensaios clínicos que incluam intervenções repetidas e avaliações de longo prazo para determinar o impacto clínico real da técnica. A inclusão de instrumentos confiáveis, como o cardiofrequencímetro para análise da VFC e o algômetro para avaliação do limiar de dor à pressão, reforça a possibilidade de uso dessas ferramentas no monitoramento clínico de pacientes com dores crônicas.

O fato da técnica utilizar apenas um manguito de pressão facilita sua aplicação em centros de reabilitação, tornando-o acessível para pacientes com limitações físicas e o acesso,

para que possa ser implementada em centros de prevenção e reabilitação. Além disso, o presente estudo focou em uma população específica com uma condição clínica muito prevalente, o que aumenta o potencial de gerar impacto clínico relevante.

No entanto, algumas limitações são: o fato do terapeuta não ser cego; a avaliação dos efeitos agudos de apenas uma sessão de CIR, o que pode não ter sido suficiente para gerar alterações clinicamente relevantes no sistema de modulação da dor ou no SNA; apesar das tendências observadas, os resultados principais não apresentaram significância estatística, o que limita as conclusões e sugere necessidade de estudos futuros com maior amostragem, com diferentes subgrupos e intervenções crônicas.

O presente estudo é um marco inicial na validação do CIR como uma ferramenta terapêutica para manejo de dor em populações com osteoartrite de joelho. Ele fornece percepções que podem influenciar práticas clínicas e orientar pesquisas futuras, reforçando a importância de estratégias acessíveis e baseadas em evidências no tratamento de condições crônicas.

5.7 Conclusão

Uma sessão de CIR não foi capaz de promover a melhora da MCD e mostrar correlação com os índices da VFC em mulheres com osteoartrite de joelho.

5.8 Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – código de financiamento 001 e a todos os colaboradores desta pesquisa (pacientes, pesquisadores e alunos do Laboratório de Fisioterapia Desportiva).

5.9 Conflito de Interesses

Os autores declararam não ter conflitos de interesse.

Referências

ALTMAN, R. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. **Arthritis and rheumatism**, v. 29, n. 8, p. 1039–1049, 1986.

ARENDT-NIELSEN, L. et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. **Pain**, v. 149, n. 3, p. 573–581, 2010.

BAECKE, J. A.; BUREMA, J.; FRIJTERS, J. E. R. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 36, n. 5, p. 936–942, 1982.

BARBOSA, T. C. et al. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise. **Scand. J Med Sci. Sports**, v. 25, n. 3, p. 356–364, 2015.

BERENBAUM, F.; MENG, Q.-J. The brain-joint axis in osteoarthritis: nerves, circadian clocks and beyond. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 12, n. 9, p. 508–516, 2016.

BEZERRA DE MORAIS, A. T. et al. Galvão de Moura Filho A. Upper limbs total occlusion pressure assessment: Doppler ultrasound reproducibility and determination of predictive variables. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 37, p. 437–441, 2017.

BLAUENFELDT, R. A. et al. Remote ischemic conditioning for acute stroke: The RESIST randomized clinical trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 330, n. 13, p. 1236–1246, 2023.

BRIEN, O. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: A meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. **The journal of pain: official journal of the American Pain Society**, p. 819–836, 2018.

BRUEHL, S.; CHUNG, O. Y. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 28, n. 4, p. 395–414, 2004.

CERQUEIRA, M. S. et al. Effects of individualized ischemic preconditioning on protection against eccentric exercise-induced muscle damage: a randomized controlled trial. **Sports Health**, v. 13, n. 6, p. 554–564, 2021.

CERQUEIRA, M. S.; DE BRITO VIEIRA, W. H. Effects of blood flow restriction exercise with very low load and low volume in patients with knee osteoarthritis: protocol for a randomized trial. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 135, 2019.

CHALAYE, P. et al. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. **Pain**, v. 154, n. 8, p. 1377–1382, 2013.

CHANG, W.-J. et al. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps

strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. **PloS one**, v. 12, n. 6, p. e0180328, 2017.

CHO, Y. J.; KIM, W. H. Perioperative cardioprotection by remote ischemic conditioning. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4839, 2019.

COURTNEY, C. A. et al. Joint mobilization enhances mechanisms of conditioned pain modulation in individuals with osteoarthritis of the knee. **The Journal of orthopaedic and sports physical therapy**, v. 46, n. 3, p. 168–176, 2016.

COURTNEY, C. A.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; BOND, S. Mechanisms of chronic pain – key considerations for appropriate physical therapy management. **The journal of manual & manipulative therapy**, v. 25, n. 3, p. 118–127, 2017.

CRENSHAW, A. G. et al. Wide tourniquet cuffs more effective at lower inflation pressures. **Acta orthopaedica Scandinavica**, v. 59, n. 4, p. 447–451, 1988.

DANKEL, S. J. et al. Are higher blood flow restriction pressures more beneficial when lower loads are used? **Physiology international**, v. 104, n. 3, p. 247–257, 2017b.

DANKEL, S. J. et al. The acute muscular response to two distinct blood flow restriction protocols. **Physiology international**, v. 104, n. 1, p. 64–76, 2017a.

DOBSON, F. et al. OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 21, n. 8, p. 1042–1052, 2013.

ENKO, K. et al. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. **The journal of physiological sciences: JPS**, v. 61, n. 6, p. 507–513, 2011.

FERNANDES, C. et al. Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity: A systematic review of its concurrent validity. **Pain**, v. 160, n. 12, p. 2679–2690, 2019.

FREITAS, E. D. S. et al. Acute physiological responses to resistance exercise with continuous versus intermittent blood flow restriction: A randomized controlled trial. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 132, 2020.

GILES, D.; DRAPER, N.; NEIL, W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 3, p. 563–571, 2016.

GONÇALVES, R. S. et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Portuguese version of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). **Osteoarthritis and cartilage**, v. 17, n. 9, p. 1156–1162, 2009.

HAUGEN, F. P. The autonomic nervous system and pain. **Anesthesiology**, v. 29, n. 4, p. 785–792, 1968.

HESS, D. C. et al. Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the

brain. **Nature reviews. Neurology**, v. 11, n. 12, p. 698–710, 2015.

HUGHES, L. et al. Influence and reliability of lower-limb arterial occlusion pressure at different body positions. **PeerJ**, v. 6, n. e4697, p. e4697, 2018.

KATZ, J. N.; ARANT, K. R.; LOESER, R. F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A Review: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, n. 6, p. 568–578, 2021.

KING, C. D. et al. Experimental pain sensitivity differs as a function of clinical pain severity in symptomatic knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 21, n. 9, p. 1243–1252, 2013.

KINSER, A. M.; SANDS, W. A.; STONE, M. H. Reliability and validity of a pressure algometer. **Journal of strength and conditioning research**, v. 23, n. 1, p. 312–314, 2009.

LARSEN, K. L. et al. Effect of deep slow breathing on pain-related variables in osteoarthritis. **journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur [Pain research & management]**, v. 2019, p. 5487050, 2019.

MOANA-FILHO, E. J.; HERRERO BABILONI, A.; THEIS-MAHON, N. R. Endogenous pain modulation in chronic orofacial pain: a systematic review and meta-analysis. **Pain**, v. 159, n. 8, p. 1441–1455, 2018.

MOTA, G. R. et al. Ischemic preconditioning has no effect on maximal arm cycling exercise in women. **European journal of applied physiology**, v. 120, n. 2, p. 369–380, 2020.

MOUROT, L.; BOUHADDI, M.; REGNARD, J. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. **Physiological research**, v. 58, n. 1, p. 83–91, 2009.

NORBURY, R. et al. Remote ischaemic preconditioning increase tolerance to experimentally induced cold pain. **European journal of sport science: EJSS: official journal of the European College of Sport Science**, v. 23, n. 12, p. 2435–2442, 2023.

PORTNEY, G. L.; WATKINS, P. M. **Power analysis and determination of sample size. Foundations of Clinical Research: Applications to practice**. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1993.

RANDICH, A.; MAIXNER, W. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 8, n. 3, p. 343–367, Outono 1984.

SARDINHA, A. et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Habitual Physical Activity Questionnaire. **Rev Psiquiatr Clin**, v. 37, n. 1, p. 16–22, 2010.

SCHLIESSBACH, J. et al. Reference values of conditioned pain modulation. **Scandinavian journal of pain**, v. 19, n. 2, p. 279–286, 2019.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in public health**, v. 5, p. 258, 2017.

SÖDERVALL, J. et al. Heart rate variability in sciatica patients referred to spine surgery: a case control study. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 14, n. 1, p. 149, 2013.

SPITZ, R. W. et al. The position of the cuff bladder has a large impact on the pressure needed for blood flow restriction. **Physiological measurement**, v. 41, n. 1, p. 01NT01, 2020.

TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210–220, 2014.

THOMPSON, K. A. et al. Optimism and psychological resilience are beneficially associated with measures of clinical and experimental pain in adults with or at risk for knee osteoarthritis. **The clinical journal of pain**, v. 34, n. 12, p. 1164–1172, 2018.

TREWEEK, S. et al. Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta-analysis. **BMJ open**, v. 3, n. 2, p. e002360, 2013.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

WILLIAMS, A. et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **BMC medicine**, v. 16, n. 1, p. 167, 2018.

YANG, J. et al. Hypoalgesia and conditioned pain modulation in blood flow restriction resistance exercise. **International journal of sports medicine**, v. 45, n. 11, p. 810–819, 2024.

YARNITSKY, D. et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing: CPM consensus meeting recommendations 2014. **European journal of pain (London, England)**, v. 19, n. 6, p. 805–806, 2015.

YUN, A. J.; LEE, P. Y.; DOUX, J. Osteoarthritis: an example of phenoptosis through autonomic dysfunction? **Medical hypotheses**, v. 67, n. 5, p. 1079–1085, 2006.

Materiais Suplementares

Material suplementar 1. Resultados de Dor e Limiar de dor nos momentos da MCD 1 e 2.

Variáveis	CIR (n= 22)	CIR-P (n= 22)
Dor (EVA, 0-100 mm)		
Joelho Mais Acometido (M2) - MCD 1 ^b	15,00 (32,50)	20,00 (40,00)
Joelho Mais Acometido (M4) - MCD 1 ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Joelho Mais Acometido (M6) - MCD 2 ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Joelho Mais Acometido (M8) - MCD 2 ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Joelho Contralateral (M2) - MCD 1 ^b	15,00 (32,50)	20,00 (40,00)
Joelho Contralateral (M4) - MCD 1 ^b	15,00 (32,50)	20,00 (40,00)
Joelho Contralateral (M6) - MCD 2 ^b	15,00 (32,50)	20,00 (40,00)
Joelho Contralateral (M8) - MCD 2 ^b	15,00 (32,50)	20,00 (40,00)
Mão (M2) - MCD 1 ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Mão (M4) - MCD 1 ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Mão (M6) - MCD 2 ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Mão (M8) - MCD 2 ^a	37,09 ± 20,45	36,82 ± 14,72
Limiar de dor (algômetro, kgf/cm²)		
Joelho Mais Acometido (M2) - MCD 1 ^a	5,36 ± 1,99	5,57 ± 2,28
Joelho Mais Acometido (M4) - MCD 1 ^b	4,99 (2,64)	5,15 (3,15)
Joelho Mais Acometido (M6) - MCD 2 ^b	4,31 (3,43)	5,02 (3,34)
Joelho Mais Acometido (M8) - MCD 2 ^b	4,06 (3,51)	5,31 (2,48)

Joelho Contralateral (M2) - MCD 1 ^a	5,68 ± 2,11	5,44 ± 2,16
Joelho Contralateral (M4) - MCD 1 ^b	5,27 (3,33)	4,95 (2,10)
Joelho Contralateral (M6) - MCD 2 ^b	4,73 (3,91)	4,66 (2,69)
Joelho Contralateral (M8) - MCD 2 ^a	5,24 ± 2,14	5,36 ± 1,80
Mão (M2) - MCD 1 ^a	5,96 ± 2,25	5,85 ± 1,83
Mão (M4) - MCD 1 ^a	6,13 ± 2,36	5,59 ± 2,04
Mão (M6) - MCD 2 ^b	4,96 (3,04)	5,62 (1,98)
Mão (M8) - MCD 2 ^b	4,80 (3,03)	5,57 (1,98)

Valores apresentados em ^a média ± desvio padrão; ^b mediana (intervalo interquartil).

Legenda: CIR: condicionamento isquêmico remoto; CIR-P: condicionamento isquêmico remoto placebo; mm: milímetro; kgf/cm²: quilograma-força por centímetro quadrado; M: momento; MCD 1: modulação condicionada da dor inicial; MCD 2: modulação condicionada da dor final; EVA: escala visual analógica.

Material suplementar 2. ANCOVA (idade) para resultados dos índices no domínio do tempo da VFC após CIR comparado ao CIR-P.

Índices de VFC	Diferenças intragrupos		Diferenças intergrupos
	CIR (n= 22)	CIR-P (n= 22)	CIR – CIR-P
<i>Mean RR (ms)</i>			
M1	897,71 ± 154,40 894,36 (198,75)	849,09 ± 194,66 854,50 (357,25)	35,18 (-86,28 a 156,65)
M2	898,86 ± 154,26 895,43 (198,75)	849,09 ± 194,66 854,50 (357,25)	37,63 (-83,86 a 159,12)
M3	893,00 ± 158,07 892,50 (207,00)	849,09 ± 194,66 854,50 (357,25)	31,45 (-91,19 a 154,09)
M4	898,86 ± 154,26 895,43 (198,75)	839,68 ± 187,85 847,50 (304,25)	43,31 (-75,37 a 161,98)
M5	898,86 ± 154,26 895,43 (198,75)	848,23 ± 194,79 854,50 (357,25)	38,09 (-83,43 a 159,61)
M6	899,24 ± 154,70 895,62 (198,75)	848,14 ± 194,96 854,50 (357,25)	38,68 (-83,04 a 160,41)
M7	898,86 ± 154,26 895,43 (198,75)	849,00 ± 196,08 854,50 (357,25)	36,91 (-85,09 a 158,90)
M8	898,86 ± 154,26 895,43 (198,75)	848,14 ± 194,96 854,50 (357,25)	38,28 (-83,31 a 159,87)
<i>SDNN (ms)</i>			
M1	74,66 ± 60,69 50,05 (117,62)	52,17 ± 45,49 30,75 (88,05)	27,35 (-9,68 a 64,39)
M2	75,52 ± 59,76 50,05 (117,62)	52,17 ± 45,48 30,75 (88,05)	29,19 (-7,41 a 65,79)
M3	75,18 ± 59,41 50,05 (112,70)	52,17 ± 45,48 30,75 (88,05)	28,83 (-7,63 a 65,29)
M4	75,52 ± 59,76 50,05 (117,62)	59,01 ± 53,30 30,75 (93,73)	25,07 (-13,75 a 63,88)
	75,52 ± 59,76	52,46 ± 45,21	28,80 (-7,71 a 65,28)

M5	50,05 (117,62)	30,75 (88,05)	
M6	75,23 ± 59,61 50,05 (117,62)	52,30 ± 45,37 30,75 (88,05)	22,93 (-8,82 a 54,69)
M7	75,52 ± 59,76 50,05 (117,62)	52,96 ± 45,08 32,85 (88,05)	28,05 (-8,46 a 64,55)
M8	75,52 ± 59,76 50,05 (117,62)	52,30 ± 45,37 30,75 (88,05)	29,10 (-7,46 a 65,67)
<i>rMSSD (ms)</i>			
M1	54,10 ± 36,86 54,70 (61,08)	46,06 ± 37,32 30,60 (55,75)	10,46(-15,20 a 36,12)
M2	54,82 ± 35,93 55,06 (61,08)	46,07 ± 37,32 30,60 (55,75)	12,02 (-13,28 a 37,32)
M3	55,83 ± 36,78 55,57 (75,20)	46,06 ± 37,32 30,60 (55,75)	13,08 (-12,51 a 38,67)
M4	54,82 ± 35,93 55,06 (61,08)	48,64 ± 38,69 30,60 (66,05)	10,47 (-15,25 a 36,19)
M5	54,82 ± 35,93 55,06 (61,08)	46,42 ± 36,97 30,60 (55,55)	11,39 (-13,80 a 36,59)
M6	54,48 ± 35,55 54,89 (59,88)	46,15 ± 37,23 30,60 (55,75)	11,60 (-13,54 a 36,74)
M7	54,82 ± 35,93 55,06 (61,08)	46,86 ± 36,90 34,45 (55,75)	10,84 (-14,34 a 36,02)
M8	54,82 ± 35,93 55,06 (61,08)	46,15 ± 37,23 30,60 (55,75)	11,96 (-13,31 a 37,23)

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil), diferença média e intervalos de confiança (IC) de 95%.

Legenda: ms: milissegundos; M1: 10 minutos basais em repouso antes da POT; M2: estímulo teste com algômetro da MCD 1; M3: estímulo condicionante da MCD 1; M4: estímulo condicionado com algômetro da MCD 1; M5: durante CIR; M6: estímulo teste com algômetro da MCD 2; M7: estímulo condicionante da MCD 2; M8: estímulo condicionado com algômetro da MCD2; MCD1: modulação condicionada da dor inicial; MCD 2: modulação condicionada da dor final.

Material suplementar 3. ANCOVA (idade) para resultados dos índices no domínio da frequência da VFC após CIR comparado ao CIR-P.

Índices de VFC	Diferenças intragrupos		Diferenças intergrupos
	CIR (n= 22)	CIR-P (n= 22)	CIR – CIR-P
<i>LF (ms²)</i>			
M1	3926,24 ± 4889,91 603,50 (6545,50)	2388,59 ± 4407,31 402,00 (1671,00)	2113,26 (-1089,94 a 5316,47)
M2	3932,14 ± 4885,24 603,50 (6545,25)	2388,64 ± 4407,28 402,00 (1671,00)	2125,88 (-1220,59 a 4307,60)
M3	3806,10 ± 4738,35 603,50 (6163,00)	2388,64 ± 4407,28 402,00 (1671,00)	1992,88 (-1155,11 a 5140,86)
M4	3932,14 ± 4885,24 603,50 (6545,25)	2811,00 ± 4645,43 434,00 (3799,75)	1871,20 (-1393,49 a 5135,89)
M5	3768,51 ± 4945,16 536,00 (6545,25)	2391,82 ± 4405,55 402,00 (1640,25)	2081,54 (-1129,23 a 5292,31)
M6	3946,48 ± 4884,74 603,50 (6545,25)	2391,82 ± 4405,55 402,00 (1640,25)	2138,85 (-1061,15 a 5338,84)
M7	3932,14 ± 4885,24 603,50 (6545,25)	2421,23 ± 4393,87 422,00 (1640,25)	2076,95 (-1120,90 a 5274,81)
M8	3932,14 ± 4885,24 603,50 (6545,25)	2391,82 ± 4405,55 402,00 (1640,25)	2123,72 (-5323,97 a 1076,52)
<i>HF (ms²)</i>			
M1	1409,43 ± 1577,47 943,00 (2031,00)	1385,82 ± 2364,79 266,00 (1324,75)	57,67 (-1335,87 a 1451,22)
M2	1411,48 ± 1575,67 943,00 (2031,00)	1385,91 ± 2364,73 266,00 (1324,75)	62,00 (-1331,00 a 1455,00)
M3	1432,10 ± 1587,45 943,00 (2252,25)	1385,91 ± 2364,73 266,00 (1324,75)	83,76 (-1312,44 a 1479,95)
M4	1411,48 ± 1575,67 943,00 (2031,00)	1424,82 ± 2352,54 271,00 (1324,75)	38,54 (-1349,26 a 1426,34)

M5	1411,48 ± 1575,67 943,00 (2031,00)	1384,64 ± 2365,50 266,00 (1324,75)	63,06 (-1330,26 a 1456,38)
M6	1371,10 ± 1512,06 943,00 (2031,00)	1384,77 ± 2365,41 266,00 (1324,75)	20,16 (-1356,11 a 1396,42)
M7	1411,48 ± 1575,67 943,00 (2031,00)	1395,27 ± 2360,31 277,00 (1324,75)	46,07 (-1345,20 a 1437,34)
M8	1411,48 ± 1575,67 943,00 (2031,00)	1384,77 ± 2365,41 266,00 (1324,75)	62,77 (-1330,51 a 1456,05)
<i>LF (nu)</i>			
M1	65,11 ± 16,58 73,07 (27,29)	56,53 ± 23,22 539,33 (38,61)	11,85 (-1,96 a 25,65)
M2	66,02 ± 16,52 73,58 (27,29)	56,51 ± 23,22 60,15 (38,61)	13,81 (0,15 a 27,46)*
M3	65,66 ± 16,21 73,58 (26,93)	56,51 ± 23,22 60,15 (38,61)	13,43 (-0,14 a 27,00)
M4	66,02 ± 16,52 73,58 (27,29)	57,91 ± 24,27 61,27 (41,70)	12,96 (-1,04 a 26,96)
M5	66,02 ± 16,53 73,58 (27,29)	57,88 ± 23,75 61,27 (41,70)	12,60 (-1,25 a 26,45)
M6	66,38 ± 16,16 73,58 (23,54)	57,69 ± 24,02 73,58 (27,29)	13,38 (-0,44 a 27,20)
M7	66,02 ± 16,52 73,58 (27,29)	57,79 ± 24,07 61,27 (42,58)	12,85 (-26,80 a 1,11)
M8	66,02 ± 16,52 73,58 (27,29)	57,69 ± 24,02 61,27 (41,70)	13,01 (-26,92 a 0,92)
<i>HF (nu)</i>			
M1	34,86 ± 16,57 26,84 (27,27)	43,35 ± 23,10 39,60 (38,51)	-11,75 (-25,51 a 2,01)
M2	33,95 ± 16,52 26,39 (27,27)	43,37 ± 23,10 39,83 (38,51)	-13,71 (-27,32 a -0,11)*
M3	34,30 ± 16,21 26,39 (26,91)	43,37 ± 23,10 39,83 (38,51)	-13,34 (-26,86 a 0,18)

M4	33,95 ± 16,52 26,39 (27,27)	41,98 ± 24,14 38,68 (41,64)	-12,87 (-26,82 a 1,08)
M5	33,95 ± 16,52 26,39 (27,27)	42,02 ± 23,65 38,68 (41,64)	-12,55 (-26,35 a 1,26)
M6	33,59 ± 16,15 26,39 (23,52)	42,20 ± 23,89 38,68 (41,64)	-13,29 (-27,06 a 0,48)
M7	33,95 ± 16,52 26,39 (27,27)	42,09 ± 23,95 38,68 (42,47)	-12,75 (-26,66 a 1,16)
M8	33,95 ± 16,52 26,39 (27,27)	42,20 ± 23,89 38,68 (41,64)	-12,91 (-26,79 a 0,96)

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil), diferença média e intervalos de confiança (IC) de 95%.

Legenda: ms²: milissegundos ao quadrado; nu: unidades normalizadas; M1: 10 minutos basais em repouso antes da POT; M2: estímulo teste com algômetro da MCD 1; M3: estímulo condicionante da MCD 1; M4: estímulo condicionado com algômetro da MCD 1; M5: durante CIR; M6: estímulo teste com algômetro da MCD 2; M7: estímulo condicionante da MCD 2; M8: estímulo condicionado com algômetro da MCD 2; MCD 1: modulação condicionada da dor inicial; MCD 2: modulação condicionada da dor final.

Material suplementar 4. ANCOVA (idade) para resultados dos índices do *plot* de Poincaré da VFC após CIR comparado ao CIR-P.

Índices de VFC	CIR (n= 22)	CIR-P (n= 22)	CIR – CIR-P
Diferenças intragrupos		Diferenças intergrupos	
SD1 (ms)			
M1	38,33 ± 26,12 38,72 (43,30)	32,65 ± 26,43 21,70 (39,53)	7,41 (-10,77 a 25,59)
M2	38,85 ± 25,46 38,97 (43,30)	32,65 ± 26,44 21,70 (39,53)	8,51 (-9,41 a 26,44)
M3	39,55 ± 26,06 39,33 (53,22)	32,65 ± 26,44 21,70 (39,53)	9,26 (-8,87 a 27,39)
M4	38,85 ± 25,46 38,97 (43,30)	34,47 ± 27,41 21,70 (46,78)	7,41 (-10,81 a 25,64)
M5	38,85 ± 25,46 38,97 (43,30)	32,89 ± 26,19 21,70 (39,40)	8,08 (-9,78 a 25,93)
M6	38,60 ± 25,19 38,85 (42,45)	32,71 ± 26,37 21,70 (39,53)	8,21 (-9,60 a 26,02)
M7	38,85 ± 25,46 38,97 (43,30)	33,20 ± 26,14 24,40 (39,53)	7,68 (-10,16 a 25,52)
M8	38,85 ± 25,46 38,97 (43,30)	32,71 ± 26,37 21,70 (39,53)	8,47 (-26,38 a 9,43)
SD2 (ms)			
M1	97,57 ± 82,76 57,10 (154,30)	64,53 ± 60,51 37,75 (100,32)	39,58 (-10,49 a 89,64)
M2	98,67 ± 81,61 57,10 (154,30)	64,54 ± 60,50 37,75 (100,32)	41,94 (-7,58 a 91,45)
M3	97,97 ± 80,88 57,10 (148,72)	64,54 ± 60,50 37,75 (100,32)	41,20 (-8,03 a 90,43)
M4	98,67 ± 81,61 57,10 (154,30)	74,19 ± 72,25 37,75 (121,95)	36,12 (-16,72 a 88,96)
M5	98,67 ± 81,61 57,10 (154,30)	64,85 ± 60,22 37,75 (100,25)	41,51 (-7,93 a 90,95)

M6	98,35 ± 81,47 57,10 (154,30)	64,70 ± 60,36 37,75 (100,25)	41,49 (-7,93 a 90,91)
M7	98,67 ± 81,61 57,10 (154,30)	65,50 ± 60,06 39,45 (100,25)	40,56 (-8,86 a 89,98)
M8	98,67 ± 81,61 57,10 (154,30)	64,70 ± 60,36 37,75 (100,25)	41,83 (-7,65 a 91,30)

Valores apresentados em média ± desvio-padrão, mediana (intervalo interquartil), diferença média e intervalos de confiança (IC) de 95%.

Legenda: ms: milissegundos; M1: 10 minutos basais em repouso antes da POT; M2: estímulo teste com algômetro da MCD 1; M3: estímulo condicionante da MCD 1; M4: estímulo condicionado com algômetro da MCD 1; M5: durante CIR; M6: estímulo teste com algômetro da MCD 2; M7: estímulo condicionante da MCD 2; M8: estímulo condicionado com algômetro da MCD 2; MCD1: modulação condicionada da dor inicial; MCD 2: modulação condicionada da dor final.

CONSIDERAÇÕES FINAIS DA TESE

Esta tese investigou os efeitos do CIR no manejo da dor e na modulação autonômica cardíaca em mulheres com osteoartrite de joelho, contribuindo para o avanço do conhecimento sobre intervenções não invasivas no contexto da dor crônica. Embora os resultados não tenham demonstrado melhora significativa na MCD ou correlação com os índices de VFC em uma única sessão, as evidências sugerem que o CIR pode influenciar o SNA, promovendo aumento da modulação parassimpática durante a intervenção.

Os achados reforçam o potencial do CIR em ajustar a dinâmica do SNA, caracterizada por maior tônus vagal e posterior modulação simpática, o que indica uma resposta adaptativa ao estímulo. No entanto, a ausência de efeitos significativos na MCD destaca a necessidade de explorar a técnica em protocolos mais longos ou repetidos, além de integrar o CIR a abordagens terapêuticas multimodais que considerem tanto o sistema autonômico quanto os mecanismos centrais de regulação da dor.

Do ponto de vista prático, os resultados enfatizam que o CIR pode ser uma ferramenta complementar promissora no manejo da dor crônica, especialmente considerando sua simplicidade, acessibilidade e potencial segurança. Contudo, sua eficácia plena ainda depende de investigações adicionais para entender melhor as interações entre os sistemas autonômico e nociceptivo, principalmente em condições musculoesqueléticas crônicas.

O trabalho também faz refletir sobre novos caminhos para pesquisas futuras que busquem aprimorar a compreensão e aplicação dessa técnica no campo da reabilitação e da dor crônica.

REFERÊNCIAS DA TESE

ADLAN, A. M. et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis - A systematic review. **Semin. Arthritis Rheum**, v. 44, n. 3, p. 283–304, 2014.

ALTMAN, R. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. **Arthritis and rheumatism**, v. 29, n. 8, p. 1039–1049, 1986.

ARENDT-NIELSEN, L. et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. **Pain**, v. 149, n. 3, p. 573–581, 2010.

BAECKE, J. A.; BUREMA, J.; FRIJTERS, J. E. R. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 36, n. 5, p. 936–942, 1982.

BARBOSA TC, MACHADO AC, BRAZ ID, FERNANDEZ IA, VIANNA LC, NOBREGA AC, et al. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during handgrip exercise. **Scand J Med Sci Sports**. 2015;25(3):356–64.

BARBOSA, R. et al. Impact of functional training on cardiac autonomic modulation, cardiopulmonary parameters and quality of life in healthy women. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 36, n. 4, p. 318–325, 2016.

BASALAY, M. V. et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning. **Cardiovascular research**, v. 112, n. 3, p. 669–676, 2016.
Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*. 2006;27:s130–3.

BERENBAUM, F.; MENG, Q.-J. The brain-joint axis in osteoarthritis: nerves, circadian clocks and beyond. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 12, n. 9, p. 508–516, 2016.

BEZERRA DE MORAIS, A. T. et al. Galvão de Moura Filho A. Upper limbs total occlusion pressure assessment: Doppler ultrasound reproducibility and determination of predictive variables. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 37, p. 437–441, 2017.

BEZERRA DE MORAIS, A. T. et al. Upper limbs total occlusion pressure assessment: Doppler ultrasound reproducibility and determination of predictive variables. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 37, p. 437–441, 2017.

BIRAL, T. M. et al. Effects of remote ischemic conditioning on conditioned pain modulation and cardiac autonomic modulation in women with knee osteoarthritis: placebo-controlled randomized clinical trial protocol. **Trials**, v. 24, n. 1, p. 502, 2023.

BLAUENFELDT, R. A. et al. Remote ischemic conditioning for acute stroke: The RESIST randomized clinical trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 330, n. 13, p. 1236–1246, 2023.

BOSENGER, N. R. et al. The autonomic and nociceptive response to acute exercise is impaired in people with knee osteoarthritis. **Neurobiology of pain (Elsevier)**, v. 13, n. 100118, p. 100118, 2023.

BOYSEN, N. C.; DRAGON, D. N.; TALMAN, W. T. Parasympathetic tonic dilatory influences on cerebral vessels. **Autonomic neuroscience: basic & clinical**, v. 147, n. 1–2, p. 101–104, 2009.

BRIEN, O. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: A meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. **The journal of pain: official journal of the American Pain Society**, p. 819–836, 2018.

BRUEHL S, CHUNG OY, JIRJIS JN, BIRIDEPALLI S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to non pain general medical patients. **Clin J Pain**. 2005;21:147–53.

BRUEHL, S.; CHUNG, O. Y. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 28, n. 4, p. 395–414, 2004.

BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Porto Alegre: ArtMed, 2018.

CERQUEIRA, M. S. et al. Effects of individualized ischemic preconditioning on protection against eccentric exercise-induced muscle damage: a randomized controlled trial. **Sports Health**, v. 13, n. 6, p. 554–564, 2021.

CERQUEIRA, M. S.; DE BRITO VIEIRA, W. H. Effects of blood flow restriction exercise with very low load and low volume in patients with knee osteoarthritis: protocol for a randomized trial. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 135, 2019.

CHALAYE, P. et al. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. **Pain**, v. 154, n. 8, p. 1377–1382, 2013.

CHAN AW, TETZLAFF JM, ALTMAN DG, LAUPACIS A, GOTZSCHE PC, KRLEZA-JERIC K, et al. SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. **Ann Intern Med**. 2013;158(3):200–7.

CHANG, W.-J. et al. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. **PloS one**, v. 12, n. 6, p. e0180328, 2017.

CHO, Y. J.; KIM, W. H. Perioperative cardioprotection by remote ischemic conditioning. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4839, 2019.

CHOWDHARY, S. et al. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. **Hypertension**, v. 36, n. 2, p. 264–269, 2000.

CHOWDHARY, S.; TOWNEND, J. N. Nitric oxide and hypertension: not just an

endothelium derived relaxing factor! **Journal of human hypertension**, v. 15, n. 4, p. 219–227, 2001.

Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. **J Rheumatol**. 2001;28:581–9.

Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. **Semin Arthritis Rheum**. 2000;29:217–27.

COHEN J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. New York: Routledge; 1988.

COHEN, H. et al. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. **The journal of rheumatology**, v. 28, n. 3, p. 581–589, 2001a.

COHEN, H. et al. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 29, n. 4, p. 217–227, 2000.

COHEN, H. et al. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 3, n. 10, p. 755–760, 2001b.

COURTNEY, C. A. et al. Joint mobilization enhances mechanisms of conditioned pain modulation in individuals with osteoarthritis of the knee. **The Journal of orthopaedic and sports physical therapy**, v. 46, n. 3, p. 168–176, 2016.

COURTNEY, C. A.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; BOND, S. Mechanisms of chronic pain – key considerations for appropriate physical therapy management. **The journal of manual & manipulative therapy**, v. 25, n. 3, p. 118–127, 2017.

CRENSHAW, A. G. et al. Wide tourniquet cuffs more effective at lower inflation pressures. **Acta orthopaedica Scandinavica**, v. 59, n. 4, p. 447–451, 1988.

DANKEL, S. J. et al. Are higher blood flow restriction pressures more beneficial when lower loads are used? **Physiology international**, v. 104, n. 3, p. 247–257, 2017b.

DANKEL, S. J. et al. The acute muscular response to two distinct blood flow restriction protocols. **Physiology international**, v. 104, n. 1, p. 64–76, 2017a.

DE FREITAS MC, RICCI-VITOR AL, QUIZZINI GH, DE OLIVEIRA JVNS, VANDERLEI LCM, LIRA FS, et al. Postexercise hypotension and autonomic modulation response after full versus split body resistance exercise in trained men. **J Exerc Rehabil**. 2018;184(3):399–406.

DEL PASO, R. et al. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. **J. Psychosom. Res**, v. 70, n. 2, p. 125–134, 2011.

DOBSON, F. et al. OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 21, n. 8, p. 1042–1052, 2013.

ENKO, K. et al. Intermittent arm ischemia induces vasodilatation of the contralateral upper limb. **The journal of physiological sciences: JPS**, v. 61, n. 6, p. 507–513, 2011.

FERNANDES, C. et al. Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity: A systematic review of its concurrent validity. **Pain**, v. 160, n. 12, p. 2679–2690, 2019.

FORTE, G. et al. Heart rate variability and pain: A systematic review. **Brain sciences**, v. 12, n. 2, p. 153, 2022.

FREITAS, E. D. S. et al. Acute physiological responses to resistance exercise with continuous versus intermittent blood flow restriction: A randomized controlled trial. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 132, 2020.

GILES, D.; DRAPER, N.; NEIL, W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **European journal of applied physiology**, v. 116, n. 3, p. 563–571, 2016.

GOLDBERGER JJ, LE FK, LAHIRI M, KANNANKERIL PJ, NG J, KADISH AH. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. **Am J Physio Heart Circ Physiol**. 2006;290(6):2446–52.

GONÇALVES, R. S. et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Portuguese version of the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). **Osteoarthritis and cartilage**, v. 17, n. 9, p. 1156–1162, 2009.

GOURINE, A. et al. Remote preconditioning reflex-a neural pathway of cardioprotection during myocardial ischaemia and reperfusion induced by remote ischaemic preconditioning. **Eur Heart J**, v. 31, n. 1, 2010.

GRAU, M.; KOLLIKOWSKI, A.; BLOCH, W. Remote ischemia preconditioning increases red blood cell deformability through red blood cell-nitric oxide synthase activation. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 63, n. 3, p. 185–197, 2016.

HALL, J. E.; MICHAEL, E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica**. GEN Guanabara Koogan, 2021.

HALLMAN, D. M. et al. Effects of static contraction and cold stimulation on cardiovascular autonomic indices, trapezius blood flow and muscle activity in chronic neck-shoulder pain. **European journal of applied physiology**, v. 111, n. 8, p. 1725–1735, 2011.

HARRIS, K. F.; MATTHEWS, K. A. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. **Psychosomatic medicine**, v. 66, n. 2, p. 153–164, 2004.

Haugen FP. The autonomic nervous system and pain. **Anesthesiology**. 1968;29:785–92.

HAUGEN, F. P. The autonomic nervous system and pain. **Anesthesiology**, v. 29, n. 4, p. 785–792, 1968.

HESS, D. C. et al. Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain. **Nature reviews. Neurology**, v. 11, n. 12, p. 698–710, 2015.

Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote Ischemic Conditioning. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:177–95.

HEUSCH, G. et al. Remote ischemic conditioning. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 2, p. 177–195, 2015.

Houte MVD, Oudenhove LV, Bogaerts K, Diest IV, Bergh OVD. Endogenous Pain Modulation: Association with Resting Heart Rate Variability and Negative Affectivity. *Pain Med*. 2018;19:1587–96.

HUGHES, L. et al. Influence and reliability of lower-limb arterial occlusion pressure at different body positions. **PeerJ**, v. 6, n. e4697, p. e4697, 2018.

IMAI K, SATO H, HORI M, KUSUOKA H, OZAKI H, YOKOYAMA H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1529–35.

ISHII, H. et al. Evidence for para- sympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. **J Physiol**, v. 569, p. 617–629, 2005.

IZUMI, H. Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. **General pharmacology**, v. 26, n. 2, p. 237–244, 1995.

JEAN-ST-MICHEL, E. et al. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 43, n. 7, p. 1280–1286, 2011.

JENSEN, R. V. et al. Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. **Basic research in cardiology**, v. 107, n. 5, p. 285, 2012.

KATZ, J. N.; ARANT, K. R.; LOESER, R. F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A Review: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, n. 6, p. 568–578, 2021.

KING, C. D. et al. Experimental pain sensitivity differs as a function of clinical pain severity in symptomatic knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 21, n. 9, p. 1243–1252, 2013.

KINSER, A. M.; SANDS, W. A.; STONE, M. H. Reliability and validity of a pressure algometer. **Journal of strength and conditioning research**, v. 23, n. 1, p. 312–314, 2009.

KLEINBONGARD, P.; SKYSCHALLY, A.; HEUSCH, G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. **Pflugers Archiv: European journal of physiology**, v. 469, n. 2, p. 159–181, 2017.

KRÜGER, M. Remote ischemic preconditioning and beyond-are we getting closer to the

secret of cardioprotection? **Pflugers Archiv: European journal of physiology**, v. 471, n. 11–12, p. 1369–1370, 2019.

LABORDE, S.; MOSLEY, E.; MERTGEN, A. Vagal tank theory: The three rs of cardiac vagal control functioning - resting, reactivity, and recovery. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 458, 2018.

LARSEN, K. L. et al. Effect of deep slow breathing on pain-related variables in osteoarthritis. **journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur [Pain research & management]**, v. 2019, p. 5487050, 2019.

LEMOS LK, TEIXEIRA FILHO CAT, SANTOS FS, BIRAL TM, CAVINA APS, PIZZO JUNIOR E, DAMASCENO SO, VENDRAME JW, PASTRE CM, VANDERLEI FM. Autonomic and cardiovascular responses on post-eccentric exercise recovery with blood flow restriction at different loads: Randomized controlled trial. **Eur J Integr Med.** 2022;53:102148.

MARTINEZ-LAVIN, M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. **Arthritis research & therapy**, v. 9, n. 4, p. 216, 2007.

MEMTSOUDIS SG, STUNDNER O, YOO D, VALLE AGD, BOETTNER F, BOMBARDIERI AM, et al. Does limb preconditioning reduce pain after total knee arthroplasty? A randomized, double-blind study. **Clin Orthop Relat Res.** 2014;472(5):1467–74.

MOANA-FILHO, E. J.; HERRERO BABILONI, A.; THEIS-MAHON, N. R. Endogenous pain modulation in chronic orofacial pain: a systematic review and meta-analysis. **Pain**, v. 159, n. 8, p. 1441–1455, 2018.

MOTA, G. R. et al. Ischemic preconditioning has no effect on maximal arm cycling exercise in women. **European journal of applied physiology**, v. 120, n. 2, p. 369–380, 2020.

MOUROT, L.; BOUHADDI, M.; REGNARD, J. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. **Physiological research**, v. 58, n. 1, p. 83–91, 2009.

NIELSEN R, et al. Pre-operative baroreflex sensitivity and efferent cardiac parasympathetic activity are correlated with post-operative pain. **Acta Anaesthesiol Scand.** 2014;59:475–85.

NORBURY, R. et al. Remote ischaemic preconditioning increase tolerance to experimentally induced cold pain. **European journal of sport science: EJSS: official journal of the European College of Sport Science**, v. 23, n. 12, p. 2435–2442, 2023.

O'BRIEN AT, DEITOS A, PEGO YT, FREGNI F, CARRILLO-DE-LA-PEÑA MT. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. **J Pain.** 2018;19(8):819–36.

PICKERING TG, HALL JE, APPEL LJ, FALKNER BE, GRAVES J, HILL MN, et al. Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in

humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;111(5):697–716.

POLLATOS, O. et al. Blunted autonomic reactivity and increased pain tolerance in somatoform patients. **Pain**, v. 152, n. 9, p. 2157–2164, 2011.

PORTNEY, G. L.; WATKINS, P. M. **Power analysis and determination of sample size. Foundations of Clinical Research: Applications to practice**. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1993.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Funções biológicas do óxido nítrico. **Química nova**, v. 22, n. 4, p. 584–590, 1999.

RANDICH, A.; MAIXNER, W. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 8, n. 3, p. 343–367, Outono 1984.

SANTOS IF, LEMOS LK, BIRAL TM, CAVINA APS, PIZZO JUNIOR E, TEIXEIRA FILHO CAT, et al. Relationship between heart rate variability and performance in eccentric training with blood flow restriction. **Clin Physiol Funct Imaging**. 2022. <https://doi.org/10.1111/cpf.12774>. Online ahead of print.

SARDINHA, A. et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Habitual Physical Activity Questionnaire. **Rev Psiquiatr Clin**, v. 37, n. 1, p. 16–22, 2010.

SCHLIESSBACH J, LÜTOLF C, STREITBERGER K, SCARAMOZZINO P, ARENDT-NIELSEN L, CURATOLO M. Reference values of conditioned pain modulation. **Scand J Pain**. 2019;19(2):279–86.

SCHLIESSBACH, J. et al. Reference values of conditioned pain modulation. **Scandinavian journal of pain**, v. 19, n. 2, p. 279–286, 2019.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in public health**, v. 5, p. 258, 2017.

SLYSZ, J. T.; BURR, J. F. Impact of 8 weeks of repeated ischemic preconditioning on running performance. **European journal of applied physiology**, v. 119, n. 6, p. 1431–1437, 2019.

SÖDERVALL, J. et al. Heart rate variability in sciatica patients referred to spine surgery: a case control study. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 14, n. 1, p. 149, 2013.

SPITZ, R. W. et al. The position of the cuff bladder has a large impact on the pressure needed for blood flow restriction. **Physiological measurement**, v. 41, n. 1, p. 01NT01, 2020.

TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. **Computer methods and programs in biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210–220, 2014.

TERKELSEN, A. J. et al. Heart rate variability in complex regional pain syndrome during rest and mental and orthostatic stress. **Anesthesiology**, v. 116, n. 1, p. 133–146, 2012.

THAYER J, LANE RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. **Biol Psychol.** 2007;74:224–42.

THAYER JF, LANE RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. **J Affect Disord.** 2000;61:201–16.

THIELMANN M, KOTTENBERG E, KLEINBONGARD P, WENDT D, GEDIK N, PASA S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. **Lancet.** 2013;382(9892):597–604.

THIJSEN, D. H. J. et al. Association of exercise preconditioning with immediate cardioprotection: A review. **JAMA cardiology**, v. 3, n. 2, p. 169–176, 2018.

THOMPSON, K. A. et al. Optimism and psychological resilience are beneficially associated with measures of clinical and experimental pain in adults with or at risk for knee osteoarthritis. **The clinical journal of pain**, v. 34, n. 12, p. 1164–1172, 2018.

TRACY LM, KOENIG J, GEORGIOU-KARISTIANIS N, GIBSON SJ, GIUMMARRA MJ, et al. Heart rate variability is associated with thermal heat pain threshold in males, but not females. **Int J Psychophysiol.** 2018;131:37–43.

TRACY, L. M. et al. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. **Pain**, v. 157, n. 1, p. 7–29, 2016.

TREWEEK, S. et al. Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta-analysis. **BMJ open**, v. 3, n. 2, p. e002360, 2013.

TRUCCOLO, A. B. et al. Association between endothelial function and autonomic modulation in patients with Chagas disease. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 100, n. 2, p. 135–140, 2013.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Revista brasileira de cirurgia cardiovascular: orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205–217, 2009.

WILLIAMS, A. et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **BMC medicine**, v. 16, n. 1, p. 167, 2018.

YAMATO T, MAHER C, SARAGIOTTO B, MOSELEY A, HOFFMANN T, ELKINS M, et al. The TIDieR checklist will benefit the physical therapy profession. **Braz J Phys Ther.** 2016;20(3):191–3.

YANG, J. et al. Hypoalgesia and conditioned pain modulation in blood flow restriction resistance exercise. **International journal of sports medicine**, v. 45, n. 11, p. 810–819, 2024.

YARNITSKY, D. et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM)

testing: CPM consensus meeting recommendations 2014. **European journal of pain (London, England)**, v. 19, n. 6, p. 805–806, 2015.

YUN, A. J.; LEE, P. Y.; DOUX, J. Osteoarthritis: an example of phenoptosis through autonomic dysfunction? **Medical hypotheses**, v. 67, n. 5, p. 1079–1085, 2006.

ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 87, n. 6, p. e264–e270, 2006.

Zhou D, Ding J, Ya J, Pan L, Wang Y, Ji X, et al. Remote ischemic conditioning: a promising therapeutic intervention for multi-organ protection. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(8):1825–55.

Duarte, T. M. B. et al. Efeitos do condicionamento isquêmico remoto na modulação condicionada da dor e na modulação autonômica cardíaca em mulheres com osteoartrite de joelho: ensaio clínico randomizado controlado com placebo. 2025.