

Universidade de Brasília (UnB)
Programa de Pós-Graduação em Educação Física

Milena Samora dos Santos

DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS NO CONTROLE NEURAL DA PRESSÃO ARTERIAL
DURANTE O EXERCÍCIO ISOMÉTRICO

Brasília
2020

Milena Samora dos Santos

DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS NO CONTROLE NEURAL DA PRESSÃO ARTERIAL
DURANTE O EXERCÍCIO ISOMÉTRICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Educação Física.

Linha de pesquisa: Aspectos biológicos relacionados ao desempenho e a saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna.

Brasília
2020

SS191d Samora dos Santos, Milena
Diferenças entre os sexos no controle neural da pressão arterial durante o exercício isométrico / Milena Samora dos Santos; orientador Lauro Casqueiro Vianna. -- Brasília, 2020
172 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Educação Física) --
Universidade de Brasília, 2020.

1. Controle neural da circulação. 2. Sistema Nervoso Autônomo. 3. Diferença entre os sexos. 4. Reflexo Pressor do Exercício. I. Casqueiro Vianna, Lauro, orient. II. Título.

Milena Samora dos Santos

**DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS NO CONTROLE NEURAL DA PRESSÃO ARTERIAL
DURANTE O EXERCÍCIO ISOMÉTRICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Educação Física.

Data de aprovação: 21 de agosto de 2020

Dr. Lauro Casqueiro Vianna – orientador
Universidade de Brasília (UnB)

Dr. Ricardo Moreno Lima
Universidade de Brasília (UnB)

Dr^a. Isabelle Magalhães Guedes Freitas
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde Juiz de Fora (Suprema)

Dr^a. Débora Simões de Almeida Colombari
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

Dedico esse trabalho aos meus pais, Sandra e Júnior, pela paciência, confiança e amor incondicional. Aos meus irmãos, Leandro e Juliana, pelo incentivo e compreensão nos momentos que não me fiz presente. E para meu esposo, Diego, por todo amor e suporte ao longo dessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por todas as oportunidades criadas ao longo desta trajetória e por ter me concedido sabedoria para enfrentar os desafios deste Doutorado.

Não há palavras suficientes que demonstrem minha gratidão aos meus pais, Sandra e Júnior. Obrigada por disporem de todas as condições para eu realizar este Doutorado, pelos ensinamentos, apoio e amor incondicional. Obrigada por acreditarem em mim, vocês são minha maior fonte de motivação e exemplo de vida, essa conquista é POR vocês e PARA vocês. Aos meus irmãos, Juliana e Leandro, por entenderem meus momentos de ausência e serem capazes de me ajudar sempre que necessário. Meus melhores amigos, seremos um só coração para sempre. Agradeço meu cunhado Paulo, por cuidar e zelar da minha irmã e da nossa princesinha Manu. Obrigada por fazerem parte dessa conquista, amo vocês!

Obrigada meu esposo, Diego. O fim desse ciclo do Doutorado coincidirá com o início da nossa vida a dois. O seu apoio e parceria foram fundamentais para a realização desse sonho. Obrigada por cada palavra de incentivo, por acreditar sempre em mim e por entender meus momentos de ausência. Que seja uma, dentre inúmeras vitórias que iremos compartilhar nessa vida. Amo você!

Obrigada minha sogra Cleide, por ter me acolhido em sua casa por alguns meses na finalização do Doutorado. Obrigada por sempre torcer por mim e compartilhar vários momentos ao longo desses anos. Obrigada à minha família Samora e Santos, a família do Diego, tios, tias e primos, por terem vivido intensamente tudo isso comigo. Aos meus avós ausentes, neste dia de vitória, a saudade é enorme, mas sei que torceram por mim e tenho certeza que estão orgulhosos. Aos meus amigos, por nunca duvidarem do meu potencial e estarem juntos nessa caminhada mesmo com a distância.

Aos colegas de doutorado que fizeram e fazem parte do grupo de pesquisa do NeuroVÁSQ. Apreendi muito com cada um de vocês. Obrigada por tudo! Em especial, gostaria de agradecer meu querido amigo André, que esteve ao meu lado desde o início. André me ensinou a ser mais crítica e me “transmitiu” toda a sua paixão pela ciência. Foram vários momentos que me inspirei nele como pesquisador e desejo que nossa parceria profissional perdure por muitos anos. Obrigada pelos ensinamentos, foi muito bom estarmos juntos nessa jornada.

Agradeço meu orientador, Lauro Vianna, primeiramente por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa, confiado em minha capacidade de desenvolver este trabalho e em minha dedicação. Obrigada pela paciência, sabedoria e todo conhecimento compartilhado nesses

quatro anos. Você é meu exemplo de pesquisador e professor. Você me ensinou o que É CIÊNCIA de verdade e não mediu esforços para que eu me desenvolvesse e evoluísse como profissional. Você conseguiu enxergar potenciais em mim que eu mesma desconhecia. *You are a star!* Espero que eu consiga seguir seus passos e me tornar um pouco do profissional de sucesso que é. Obrigada também por todos os momentos de *happy-hour* que tivemos. Foi assim que descobri o quão humano você é, e o quanto somos capazes de trabalhar na mesma intensidade que nos divertimos. *Work hard, play hard!* Obrigada!

Obrigada também ao professor James P. Fisher, que foi o orientador do meu Doutorado Sanduíche na Nova Zelândia. Seus ensinamentos ficarão marcados para sempre em minha carreira profissional. Obrigada também à colaboração do professor Julian Paton, à todos os membros do Departamento de Fisiologia e à Universidade de Auckland por cordialmente me receberem e me oportunizarem “*fazer ciência*” de alta qualidade.

Aos professores e colaboradores desse trabalho, obrigada por contribuírem para a realização do mesmo. Aos professores e servidores da FEF-UnB, por executarem suas funções com excelência, sempre com muito zelo e dedicação.

Agradeço à Universidade de Brasília por dispor da estrutura física para realização dos experimentos, e à instituição CAPES que financiou os gastos relacionados à pesquisa.

Agradeço também à Sociedade Americana de Fisiologia (*American Physiological Society*) pelo apoio financeiro e reconhecimento do meu trabalho ao longo do Doutorado.

Agradeço a todos os voluntários que participaram desses Estudos. Vocês foram essenciais para a realização deste trabalho. Muito obrigada por confiarem em nós.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, participaram ou contribuíram para a realização desse sonho. Meu muito obrigado!

“Não é sobre chegar ao topo do mundo e saber que venceu... é sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu.”

Ana Vilela, 2016

RESUMO

O objetivo geral da presente tese foi de verificar as possíveis diferenças entre os sexos nos mecanismos neurovasculares de controle de pressão arterial (PA) durante o exercício isométrico de preensão manual e ativação isolada do metaborreflexo muscular. Para atingir tal objetivo, foram realizados três estudos, que apresentam os seguintes objetivos específicos: o Estudo 1 foi de investigar o efeito da ativação isolada do metaborreflexo muscular no barorreflexo cardíaco e caracterizar as possíveis diferenças relacionadas ao sexo nessa interação em jovens saudáveis. O Estudo 2 foi de investigar as possíveis diferenças entre homens e mulheres jovens na recuperação da frequência cardíaca (FC) e reativação vagal cardíaca no final do exercício isométrico e início da isquemia pós-exercício (IPE). Por fim, o objetivo do Estudo 3 que foi de testar a contribuição dos receptores β -adrenérgicos nas diferenças entre homens e mulheres na regulação da PA durante exercício isométrico e ativação isolada do metaborreflexo muscular. No Estudo 1, 40 voluntários jovens e saudáveis [20 homens ($21 \pm 0,6$ anos) e 20 mulheres ($23 \pm 0,6$ anos)] foram submetidos ao exercício isométrico de preensão manual seguido por ativação isolada do metaborreflexo muscular via IPE. A FC e PA foram medidas batimento-a-batimento, a sensibilidade do barorreflexo cardíaco espontâneo foi analisado utilizando a técnica da sequência e foi estimada a atividade autonômica cardíaca através dos índices de variabilidade da FC (VFC). Os resultados demonstraram que a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea é semelhante entre homens e mulheres durante o repouso. Contudo, ela foi aumentada durante a IPE em homens, mas não em mulheres. Os dados da VFC mostraram um maior aumento da atividade vagal em homens comparado com mulheres durante a IPE. No Estudo 2, 47 voluntários jovens e saudáveis [24 homens (21 ± 2 anos) e 23 mulheres (23 ± 3 anos)] foram recrutados e submetidos ao mesmo protocolo citado anteriormente. Contudo, as análises de FC, PA e VFC foram feitas durante os últimos 30s do exercício e imediatamente após (primeiros 30s do início da IPE). Extrapolando os achados do primeiro estudo, as mulheres apresentaram uma recuperação da FC mais lenta do que os homens nos 30s iniciais da IPE, acompanhado de menores valores de atividade parassimpática para o coração. Por fim, no Estudo 3, foram recrutados 16 voluntários jovens e saudáveis [8 homens ($20 \pm 0,5$ anos) e 8 mulheres ($24 \pm 1,4$ anos)]. As medidas hemodinâmicas foram similares às dos estudos anteriores, adicionando as medidas de volume sistólico, DC e RVP via método *Modelflow*. Os participantes foram submetidos a um protocolo de exercício isométrico isquêmico seguido por IPE. Além disso, de maneira cega e randomizada, os participantes também foram submetidos à ingestão de pílula placebo e bloqueador não seletivo dos receptores β -adrenérgicos (40mg propranolol). Durante a condição de placebo, a resposta de PA ao exercício foi menor em mulheres comparada com os homens. Contudo, o β -bloqueio atenuou a resposta de PA nos homens por uma redução no DC. Por outro lado, as mulheres não apresentaram alteração na resposta de PA, pois apesar de também terem reduzido o DC, aumentaram robustamente a RVP. Em conclusão, os estudos mostraram que há diferença entre os sexos na interação entre barorreflexo cardíaco e metaborreflexo muscular. Além disso, que diferenças entre os sexos na recuperação da FC durante a ativação do metaborreflexo muscular já são pronunciadas imediatamente após a interrupção do exercício, potencialmente mediadas por diferenças na reativação vagal. Por fim, conclui-se que há diferenças entre os sexos na regulação da PA durante o exercício isométrico de preensão manual e que são mediadas, principalmente, por receptores β -adrenérgicos.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Autônomo. Frequência cardíaca. Pressão arterial. Reflexo Pressor do Exercício. Diferenças entre os Sexos. Bloqueio β -adrenérgico.

ABSTRACT

The overall aim of the present thesis was to verify the possible sex differences in the neurovascular mechanisms of blood pressure (BP) control during isometric *handgrip* exercise and isolated muscle metaboreflex activation. Three studies were carried out, which present the following specific aims: Study 1 aimed to investigate the effect of isolated muscle metaboreflex activation on cardiac baroreflex activity, and also to characterize the possible sex related differences in this interaction. The aim of Study 2 was to further explore the findings from Study 1 investigating the possible sex related differences in heart rate (HR) recovery and vagal reactivation at the end of isometric exercise and onset of post-exercise ischemia (PEI). Finally, the aim of Study 3 was to test the role of β -adrenergic receptors in the differences between men and women in BP regulation during isometric exercise and isolated muscle metaboreflex activation. In Study 1, 40 young and healthy volunteers [20 men (21 ± 0.6 yr) and 20 women (23 ± 0.6 yr)] underwent an isometric *handgrip* exercise followed by muscle metaboreflex activation via PEI. Beat-to-beat HR and BP were continuously measured. In addition, the spontaneous cardiac baroreflex sensitivity was analyzed using the sequence technique, and cardiac autonomic activity was estimated using HR variability (HRV) indexes. The results demonstrated that spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is similar between men and women at rest. However, it was increased during PEI in men, but not in women. HRV indexes showed a greater increase in vagal activity in men compared to women during PEI. In Study 2, 47 young and healthy participants [24 men (21 ± 2 yr) and 23 women (23 ± 3 yr)] were recruited and submitted to the same protocol of exercise and PEI. However, the HR, BP and HRV were analyzed during the last 30s of the exercise and immediately after the cessation of exercise (first 30s at the onset of PEI). Women demonstrated a slower HR recovery compared to men at the onset of PEI. This result was accompanied by a lower response in parasympathetic activity to the heart in women compared to men. In Study 3, 16 young and healthy participants [8 men (20 ± 0.5 yr) and 8 women (24 ± 1.4 yr)] were recruited. Hemodynamic measurements were similar from those previous studies with further measurements of stroke volume, CO and TPR using *Modelflow* method. The participants underwent an ischemic isometric exercise protocol followed by PEI. In addition, in a blind and randomized design, participants were also submitted to a placebo pill and a non-selective blocker of β -adrenergic receptors (40mg propranolol). During the placebo condition, the BP response to exercise was lower in women compared to men. During β -blockade, men showed an attenuated BP response during exercise by a reduction in CO. Even though women also demonstrated a reduction in CO during the β -blockade, the BP response was not affected because they have a robust increase in TPR. In conclusion, the studies showed that there is a sex related differences in the interaction between cardiac baroreflex and muscle metaboreflex. Furthermore, the sex differences in HR recovery during muscle metaboreflex activation are already pronounced immediately after the cessation of exercise, potentially mediated by differences in vagal reactivation. In addition, there are sex differences in BP regulation during isometric *handgrip* exercise, mainly mediated by β -adrenergic receptors.

Keywords: Autonomic Nervous System. Heart rate. Blood pressure. Exercise Pressor Reflex. Sex Differences. β -adrenergic Blockade.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Página

Figura 1. Possíveis diferenças entre os sexos nos mecanismos neurovasculares de controle da pressão arterial durante o exercício isométrico	20
Figura 2. Desenho de Vesalius do sistema nervoso baseado na descrição de Galen	22
Figura 3. Representação do sistema nervoso autônomo por Willis.....	23
Figura 4. Esquema ilustrando as áreas neurais envolvidas no controle do fluxo parassimpático e simpático	26
Figura 5. Primeira evidência científica da resposta de frequência cardíaca durante o exercício dinâmico	27
Figura 6. Primeira evidência científica da resposta pressórica durante o exercício	28
Figura 7. Contribuição dos sistemas simpático e parassimpático na resposta de frequência cardíaca durante exercício	29
Figura 8. Resposta da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício	30
Figura 9. Respostas cardiovasculares ao exercício isométrico em um único sujeito	31
Figura 10. Mecanismos centrais e periféricos para o controle cardiovascular durante o exercício proposto em 1893	33
Figura 11. Respostas de frequência ventilatória e cardíaca durante exercício imaginário	34
Figura 12. Regiões ativadas no cérebro durante exercício imaginário de handgrip sob condição de hipnose.....	35
Figura 13. Respostas de pressão arterial e frequência cardíaca com bloqueio neuromuscular e da atividade nervosa parassimpática.....	36
Figura 14. Respostas de ventilação e pressão arterial ao exercício isométrico em gatos com solução de lidocaína na raiz dorsal da medula espinhal	37
Figura 15. Desenho representativo dos receptores e substâncias envolvidas no reflexo pressor do exercício.....	39
Figura 16. Desenho esquemático do protocolo de exercício passivo no cicloergômetro de pernas e resposta da frequência cardíaca	40
Figura 17. Desenho representativo da manobra de isquemia pós-exercício e as respostas de pressão arterial.....	41
Figura 18. Desenho esquemático das aferências e eferências neurais em resposta às alterações de pressão arterial via mecanismos barorreflexos	44
Figura 19. Desenho esquemático do resetamento do barorreflexo carótido durante o exercício dinâmico	46
Figura 20. Estrutura conceitual para a interação central entre barorreceptor arterial e as aferências musculares esqueléticas no NTS	48
Figura 21. Desenho esquemático da técnica de sequência para avaliar o barorreflexo arterial espontâneo	50
Figura 22. Representação esquemática dos mecanismos neurais que controlam os ajustes cardiovasculares durante o exercício	51
Figura 23. Relação entre massa ventricular esquerda e direita em função da área de superfície corporal.....	53

Figura 24. Magnitude do resetamento do barorreflexo arterial durante o exercício em homens e mulheres	57
Figura 25. Relação entre atividade nervosa simpática com resistência vascular periférica e débito cardíaco em homens e mulheres	59
Figura 26. Desenho representativo da influência do sexo na regulação da pressão arterial em humanos	62
Figura 27. Fórmula química do β -estradiol, um dos estrogênios produzidos pelo ovário	63
Figura 28. Vias de sinalização dos receptores de estrogênio	64
Figura 29. Protocolo experimental do Estudo 1	69
Figura 30. Resposta da sensibilidade barorreflexa cardíaca em homens e mulheres durante ativação isolada do metaborreflexo muscular.....	76
Figura 31. Protocolo experimental do Estudo 2	80
Figura 32. Alteração da frequência cardíaca e pressão arterial média imediatamente após a interrupção do exercício isométrico no início da ativação do metaborreflexo muscular em homens e mulheres	83
Figura 33. Alteração no intervalo RR e nos índices de variabilidade da frequência cardíaca imediatamente após a interrupção do exercício isométrico e início da ativação do metaborreflexo muscular em homens e mulheres	84
Figura 34. Protocolo experimental do Estudo 3	88
Figura 35. Respostas de pressão arterial média, débito cardíaco e resistência vascular periférica durante exercício isométrico isquêmico sob condição de placebo e β -bloqueio em homens e mulheres	90
Figura 36. Dados individuais e alterações durante o exercício na pressão arterial média, débito cardíaco e resistência vascular periférica nas condições de placebo e β -bloqueio em homens e mulheres	91
Figura 37. Dados individuais e alterações durante a isquemia pós-exercício na pressão arterial média, débito cardíaco e resistência periférica nas condições placebo e β -bloqueio em homens e mulheres	93
Figure 38. Representação dos resultados da presente Tese	103

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Respostas cardiovasculares ao exercício dinâmico e isométrico	32
Tabela 2. Características dos participantes do Estudo 1	72
Tabela 3. Variáveis hemodinâmicas em repouso, exercício isométrico de preensão manual, isquemia pós-exercício e recuperação em homens e mulheres	73
Tabela 4. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência em repouso, isquemia pós-exercício e recuperação em homens e mulheres	74
Tabela 5. Características dos participantes do Estudo 2	81
Tabela 6. Variáveis hemodinâmicas e variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício isométrico de preensão manual	81
Tabela 7. Características dos participantes do Estudo 3	89
Tabela 8. Variáveis hemodinâmicas em repouso sob condição de placebo e β -bloqueador em homens e mulheres	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análises de variância
ASC	Área de superfície corporal
ASICs	Canais iônicos sensíveis a ácidos
ATP	Trifosfato de adenosina
CCI	Coefficiente de correlação intraclass
CVL	Caudoverolateral
CVM	Contração voluntária máxima
CVT	Condutância vascular total
DC	Débito cardíaco
DPM	Desvio padrão da média
EPM	Erro padrão da média
FC	Frequência cardíaca
GAIN_{all}	Todas as sequências barorreflexas
GAIN_{down}	Sequências barorreflexas para baixo
GAIN_{up}	Sequências barorreflexas para cima
HF	High frequency
IMC	Índice de massa corporal
IML	Intermediolateral
IPE	Isquemia pós-exercício
LF	Low frequency
NK1-R	Receptores neurocininas-1
NTS	Núcleo do trato solitário
ON	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
pNN50	Porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms
P2X	Receptores purinérgicos
RMSSD	Raiz quadrada da média da soma sucessivas das diferenças no intervalo RR
RVL	Rostroventrolateral
RVP	Resistência vascular periférica
SDNN	Desvio padrão dos intervalos RR normais
TRPV1	Receptor de potencial transitório vanilóide 1
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLf	Very low frequency
VS	Volume sistólico

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa – Primeira letra do alfabeto Grego (<i>άλφα</i>)
β	Beta – Segunda letra do alfabeto Grego (<i>βήτα</i>)
Δ	Delta – Quarta letra do alfabeto Grego (<i>δέλτα</i>)
δ	Delta – Quarta letra do alfabeto Grego (<i>δέλτα</i>)

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivos Específicos.....	21
3 REVISÃO DA LITERATURA	22
3.1 Sistema nervoso autônomo	22
3.2 Respostas hemodinâmicas ao exercício	26
3.3 Controle neural da circulação durante o exercício	32
3.3.1 <i>Comando central</i>	33
3.3.2 <i>Reflexo pressor do exercício</i>	36
3.3.3 <i>Barorreflexo arterial</i>	43
3.4 Diferenças entre os sexos	52
3.4.1 <i>Anatomia e fisiologia em repouso</i>	52
3.4.2 <i>Respostas fisiológicas ao exercício</i>	54
3.4.3 <i>Controle neural do sistema cardiovascular</i>	55
3.4.4 <i>Sensibilidade dos receptores β-adrenérgicos</i>	60
3.4.5 <i>Estrogênio e suas funções no sistema cardiovascular</i>	63
4 ESTUDO 1	67
4.1 Título	67
4.2 Objetivo	67
4.3 Hipótese.....	67
4.4 Métodos	67
4.4.1 <i>Sujeitos</i>	67
4.4.2 <i>Protocolos experimentais</i>	68
4.4.3 <i>Sensibilidade baroreflexa cardíaca espontânea</i>	69
4.5 Resultados	71
4.6 Conclusão	77
5 ESTUDO 2.....	78
5.1 Título	78
5.2 Objetivo	78
5.3 Hipótese.....	78
5.4 Material e métodos	78
5.4.1 <i>Participantes.....</i>	78
5.4.2 <i>Medidas cardiovasculares</i>	79
5.4.3 <i>Protocolo de isquemia pós-exercício</i>	79
5.4.4 <i>Análise de dados e estatística</i>	80

5.5	Resultados	81
5.6	Conclusão	84
6	ESTUDO 3.....	85
6.1	Título	85
6.2	Objetivo	85
6.3	Hipótese.....	85
6.4	Material e métodos	85
6.4.1	<i>Aprovação ética.....</i>	85
6.4.2	<i>Participantes.....</i>	86
6.4.3	<i>Medidas experimentais</i>	86
6.4.4	<i>Procedimentos experimentais.....</i>	87
6.4.5	<i>Análise dos dados e estatística</i>	88
6.5	Resultados	88
6.6	Conclusão	93
7	DISCUSSÃO GERAL.....	94
7.1	Limitações	100
7.2	Perspectivas clínicas	102
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	103
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
	ANEXO A – Publicação Estudo 1	121
	ANEXO B – Parecer Comitê de Ética Estudo 1 e 2.....	123
	ANEXO C – Publicação Estudo 2	124
	ANEXO D – Publicação Estudo 3.....	126
	ANEXO E – Parecer Comitê de Ética Estudo 3.....	128
	ANEXO F – Produções científicas durante o doutoramento (primeiro autor)	129
	ANEXO G – Produções científicas durante o doutoramento (em colaboração)	133
	ANEXO H – Premiações recebidas durante o doutoramento	141
	ANEXO I – Permissão para reprodução de figuras	146

1 INTRODUÇÃO

Vários mecanismos neurais são responsáveis pelos ajustes autonômicos durante o exercício físico e, através de uma complexa interação entre eles, controlam as mudanças hemodinâmicas e cardiovasculares. Estão envolvidos os sinais neurais descendentes do cérebro (comando central); sinais periféricos decorrentes de aferências mecânicas e metabólicas da contração do músculo esquelético (reflexo pressor do exercício); *feedbacks* originados do estiramento de receptores aórticos e carotídeos (barorreflexo arterial) e, receptores de estiramento sensíveis à baixa pressão e volume sanguíneo central, localizados no coração, grandes veias e pulmões (barorreflexo cardiopulmonar) (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). Apesar do amplo conhecimento dos mecanismos centrais e periféricos envolvidos nos ajustes cardiovasculares durante o exercício, suas possíveis interações não são totalmente compreendidas.

O reflexo pressor do exercício é composto pelos mecanorreceptores musculares, que são receptores estimulados por deformações mecânicas induzidas por estiramento (STEBBINS; BROWN; LEVIN; LONGHURST, 1988); e pelos metaborreceptores musculares, que são estimulados por metabólitos da contração muscular (MITCHELL; KAUFMAN; IWAMOTO, 1983). Já o barorreflexo arterial é composto por barorreceptores carotídeos e aórticos que são terminações nervosas livres que funcionam como sensores de mudanças na pressão arterial (PA) (HEYMANS, 1960; HEYMANS; VAN DEN HEUVEL-HEYMANS, 1951; KOCH, 1931). Evidências neuroanatômicas indicam que esses mecanismos neurais ascendem para o sistema nervoso central e são integrados em uma mesma região do bulbo, denominada núcleo do trato solitário (NTS) e bulbo rostroventrolateral (RVL) (POTTS, 2006). Além disso, esses mecanismos atuam de forma integrada durante o exercício físico ajustando adequadamente as respostas autonômicas para o sistema cardiovascular. Por exemplo, o aumento esperado da excitabilidade de neurônios barossensitivos no NTS, causado pela elevação da PA induzida pelo exercício, é impedido pela ativação dos circuitos neurais inibitórios no NTS por mecanismo de *feedback* aferente dos músculos esqueléticos. Contudo, o efeito do metaborreflexo muscular sobre o barorreflexo arterial durante o exercício físico ainda é inconsistente na literatura (CUI; WILSON; SHIBASAKI; HODGES *et al.*, 2001; FISHER; YOUNG; FADEL, 2008; ICHINOSE; SAITO; WADA; KITANO *et al.*, 2002; IELLAMO; PIZZINELLI; MASSARO; RAIMONDI *et*

al., 1999; SPAAK; SUNDBLAD; LINNARSSON, 1998). A razão dessas discrepâncias pode ser atribuída à variação dos métodos utilizados para avaliar a função barorreflexa arterial, a modalidade e intensidade do exercício, tamanho da massa muscular envolvida no exercício, assim como, as possíveis diferenças relacionadas ao sexo. De fato, a maioria desses estudos incluíram apenas homens na amostra e não foram projetados para investigar a possível existência de diferenças relacionadas ao sexo nessa interação dos mecanismos neurais durante o exercício.

A manobra de isquemia pós-exercício (IPE) proposta por Alam e Smirk em 1937 é amplamente utilizada para investigar isoladamente o metaborreflexo muscular em humanos. Essa manobra consiste no aprisionamento dos metabólitos produzidos durante o exercício na musculatura ativa previamente, preservando-se a estimulação majoritariamente das fibras aferentes do tipo IV (ALAM; SMIRK, 1937). Durante a IPE, a PA e a atividade nervosa simpática aumentada durante o exercício físico permanecem elevadas (MARK; VICTOR; NERHED; WALLIN, 1985), enquanto a frequência cardíaca (FC) retorna aos níveis basais (FISHER; SEIFERT; HARTWICH; YOUNG *et al.*, 2010). Essa rápida queda da FC no final do exercício e primeiros segundos de IPE é uma resposta confusa e complexa durante o momento transitório entre exercício-IPE. Fisher *et al.* (2010) empregaram uma abordagem farmacológica em homens saudáveis e demonstraram que a queda da FC para valores basais durante o primeiro minuto de IPE foi mais lenta e menos completa sob bloqueio parassimpático. Assim, sugeriu-se que a queda rápida da FC nos primeiros segundos do início da IPE é mediada principalmente pela reativação vagal cardíaca, que supera a ativação simpática cardíaca induzida pelo isolamento do metaborreflexo muscular, provavelmente devido à perda de estímulos advindos do comando central e dos mecanorreceptores musculares, ou ainda ação de mecanismos barorreflexos (FISHER; SEIFERT; HARTWICH; YOUNG *et al.*, 2010; IELLAMO; PIZZINELLI; MASSARO; RAIMONDI *et al.*, 1999; O'LEARY, 1985). Embora Fisher e colaboradores (2010) elucidaram os mecanismos autonômicos pelos quais a FC é regulada pelo metaborreflexo muscular, são desconhecidas as possíveis diferenças entre os sexos nessa rápida reativação vagal cardíaca imediatamente após a interrupção do exercício e início da IPE.

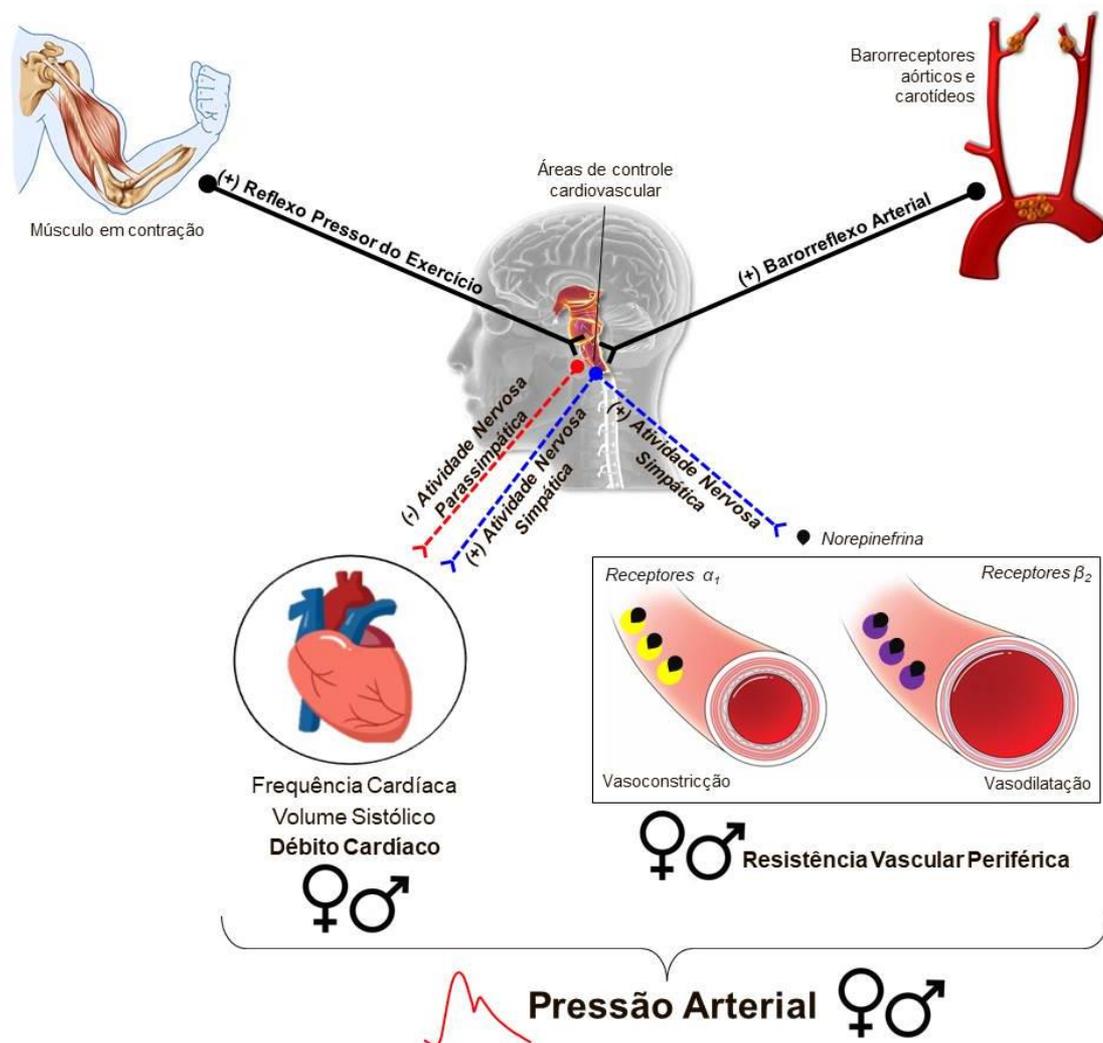
A investigação de possíveis diferenças entre os sexos no controle neural da circulação durante o exercício físico é altamente plausível, uma vez que estudos prévios mostraram diferenças sexuais marcantes na função autonômica em repouso (BAKER;

LIMBERG; RANADIVE; JOYNER, 2016; HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2011; HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2009; KIM; DEO; VIANNA; BALANOS *et al.*, 2011; PRODEL; BARBOSA; GALDINO; NOBREGA *et al.*, 2018) e durante manobras estressantes, como por exemplo, alteração postural (SHOEMAKER; HOGEMAN; KHAN; KIMMERLY *et al.*, 2001), teste de estresse mental (VIANNA; SILVA; NÓBREGA, 2014), estimulação do nervo trigêmeo (PRODEL; BARBOSA; NÓBREGA; VIANNA, 2018) e exercício estático (ETTINGER; SILBER; COLLINS; GRAY *et al.*, 1996; TEIXEIRA; RITTI-DIAS; ANTONINO; BOTTARO *et al.*, 2018). Ettinger e colaboradores (1996) demonstraram que, durante o exercício físico estático, as mulheres têm respostas pressóricas e simpáticas atenuadas quando comparadas com os homens (ETTINGER; SILBER; COLLINS; GRAY *et al.*, 1996). Contudo, ainda é controverso na literatura se a causa dessa resposta atenuada nas mulheres é por um menor aumento no débito cardíaco (DC) e/ou menores aumentos na ação neural de controle de resistência vascular periférica (RVP) total, uma vez que essas variáveis são determinantes da PA (isto é, $PA = DC \times RVP$) (EISENACH; BARNES; PIKE; SOKOLNICKI *et al.*, 2005; ELSTAD; NADLAND; TOSKA; WALLOE, 2009; KIVINIEMI; FRANCES; TIINANEN; CRAEN *et al.*, 2011). Além de diferenças inter-individuais mediadas por metaborreflexo muscular nos componentes que regulam a PA durante o exercício (WATANABE; ICHINOSE; TAHARA; NISHIYASU, 2014), especula-se que os hormônios sexuais femininos podem contribuir para essas diferenças entre os sexos, uma vez que eles possuem efeito direto na função de receptores β -adrenérgicos presentes na musculatura lisa vascular. Evidências científicas sugerem que a vasodilatação mediada por receptores β_2 -adrenérgicos é aumentada em mulheres jovens em repouso devido a uma maior sensibilidade desses receptores comparado com homens em similar idade (HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2011; KNEALE; CHOWIENCZYK; BRETT; COLTART *et al.*, 2000). Porém, ainda é desconhecido se a diferença entre os sexos na sensibilidade dos receptores β_2 -adrenérgicos observada em repouso, também pode ser encontrada durante o exercício isométrico.

A introdução da presente Tese foi esquematicamente representada na Figura 1. Nela estão demonstrados os dois principais mecanismos neurais estudados ao longo da Tese (isto é, o reflexo pressor do exercício e o barorreflexo arterial), que emergem nas

áreas específicas de controle cardiovascular no bulbo, onde as informações neurais aferentes são integradas e interpretadas, acarretando em modulações apropriadas na atividade nervosa simpática e parassimpática. A modulação da FC gera alterações no DC, enquanto que modulações da atividade nervosa simpática nos vasos sanguíneos periféricos alteram a RVP. Além disso, a figura representativamente também considera as possíveis influências das diferenças entre os sexos nesses mecanismos neurovasculares de controle da PA durante o exercício.

Figura 1. Possíveis diferenças entre os sexos nos mecanismos neurovasculares de controle da pressão arterial durante o exercício isométrico



Fonte: própria da autora.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar as possíveis diferenças entre os sexos nos mecanismos neurovasculares de controle de PA durante o exercício isométrico de prensão manual e ativação isolada do metaborreflexo muscular.

2.2 Objetivos Específicos

Estudo 1: investigar o efeito da ativação isolada do metaborreflexo muscular no barorreflexo cardíaco e caracterizar as possíveis diferenças relacionadas ao sexo nessa interação em jovens saudáveis.

Estudo 2: investigar as possíveis diferenças entre homens e mulheres jovens na recuperação da FC e reativação vagal cardíaca no final do exercício isométrico e início da IPE.

Estudo 3: testar a contribuição dos receptores β -adrenérgicos nas diferenças entre homens e mulheres na regulação da PA durante exercício isométrico e ativação isolada do metaborreflexo muscular.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Sistema nervoso autônomo

O desenvolvimento do nosso entendimento atual do sistema nervoso autônomo tem uma história rica e teve seu início há muito tempo. A noção de que o corpo era dividido em dois sistemas (um “*animal*” e um “*orgânico*”, ou seja, somático e autônomo) originou-se dos antigos Gregos. Contudo, a primeira figura da antiguidade que acreditou nessa divisão foi Galen, que foi capaz de seguir o nervo vago até as cavidades torácicas e abdominais. Galen conseguiu descobrir a maior parte dos nervos cranianos, agrupando os nervos glossofaríngeo, vago e nervos acessórios com o tronco simpático como sendo o “*sexto nervo craniano*”, o qual ele acreditava ter sua origem em uma única estrutura dentro do próprio crânio e que era operado por “*espíritos*”. O próximo estudioso que fez avanços na anatomia do sistema nervoso autônomo foi Vesalius, que não alterou a descrição do “*sexto nervo craniano*” proposto por Galen (Figura 2).

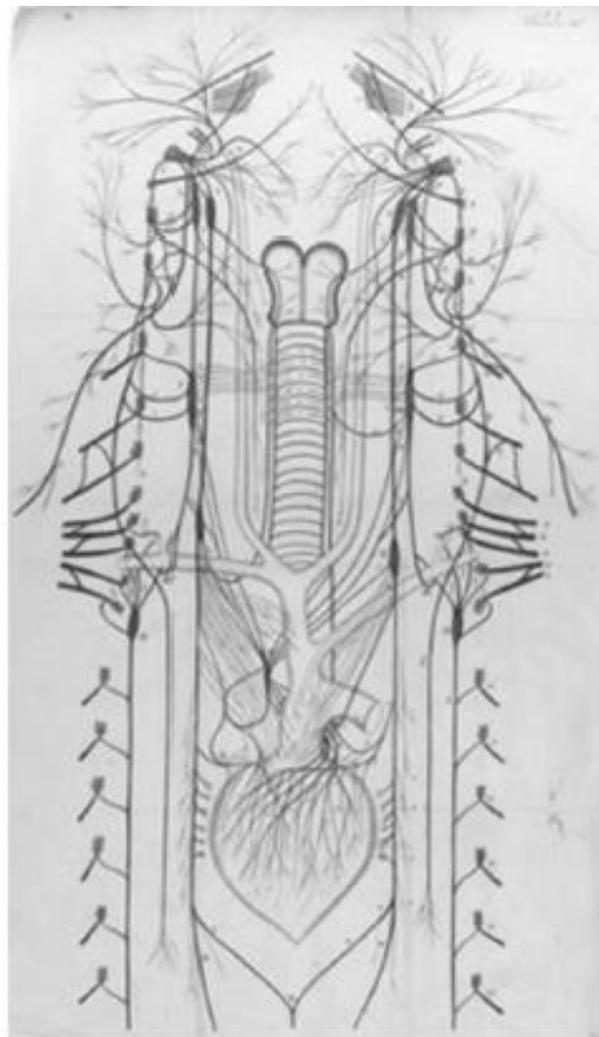
Figura 2. Desenho de Vesalius do sistema nervoso baseado na descrição de Galen



Fonte: Reproduzido de Vesalius (1543) em Oakes et al. (2016a) com permissão (Ver Anexo I).

Outro “erro” de Galen que Vesalius perpetuou em sua crença foi de que o tronco simpático era um ramo do nervo vago (OAKES; FISAHN; IWANAGA; DILORENZO *et al.*, 2016a). Depois disso, vários pesquisadores continuaram estudando as divisões do sistema nervoso e a origem dos nervos simpáticos e vago. A ideia de que o tronco simpático era distinto do vago foi proposta por Charles Étienne e Bartolomeo Eustachi em 1545, e Riolan sustentou essa ideia (FRENCH, 1971). Thomas Willis também foi uma grande personalidade nesta história quando descreveu os plexos, gânglios e nervos do sistema nervoso autônomo (Figura 3).

Figura 3. Representação do sistema nervoso autônomo por Willis



Fonte: Reproduzido de Oakes et al. (2016a) com permissão (Ver Anexo I).

Winslow (1732), Meckel (1751), Johnstone (1764) até Bichat (1800,1801, 1802) aprofundaram muito os conceitos e funções dos gânglios simpáticos como sendo

centros independentes. Além disso, verificaram a existência de movimentos voluntários e involuntário, adotando termos como “*nervos vegetativos*” e “*nervos animais*”. Esses conceitos foram aperfeiçoados por anatomistas da época como Reil (1807), Ehrenberg (1833), Valentin (1836), Remak (1838), Beck (1846), entre outros, até chegar à Era Moderna com Gaskell (1886). Já nesse tempo foram criados termos como “*sistema nervoso involuntário*” para se referir aos neurônios eferentes localizados de fora do sistema nervoso central. Juntamente com Langley (1921), termos como fibras “*pré*” e “*pós-ganglionares*” foram introduzidos. O termo “*Para-sympathetic*” foi introduzido em 1905 para incluir divisões dos nervos bulbo-sacrais. Em 1933, Dale propôs a divisão do sistema nervoso autônomo em adrenérgico e colinérgico, baseado na substância liberada pelas fibras quando estimuladas. Além disso, é importante destacar várias técnicas e métodos introduzidos por Albert Kuntz que foram amplamente utilizadas para estudar o sistema nervoso autônomo. O início do século XX também foi de grandes avanços na compreensão do sistema nervoso autônomo, quando Kreidl e Karplus conseguiram demonstrar que o hipotálamo exercia controle do sistema simpático cervical (OAKES; FISAHN; IWANAGA; DILORENZO *et al.*, 2016b; WEBBER, 1978).

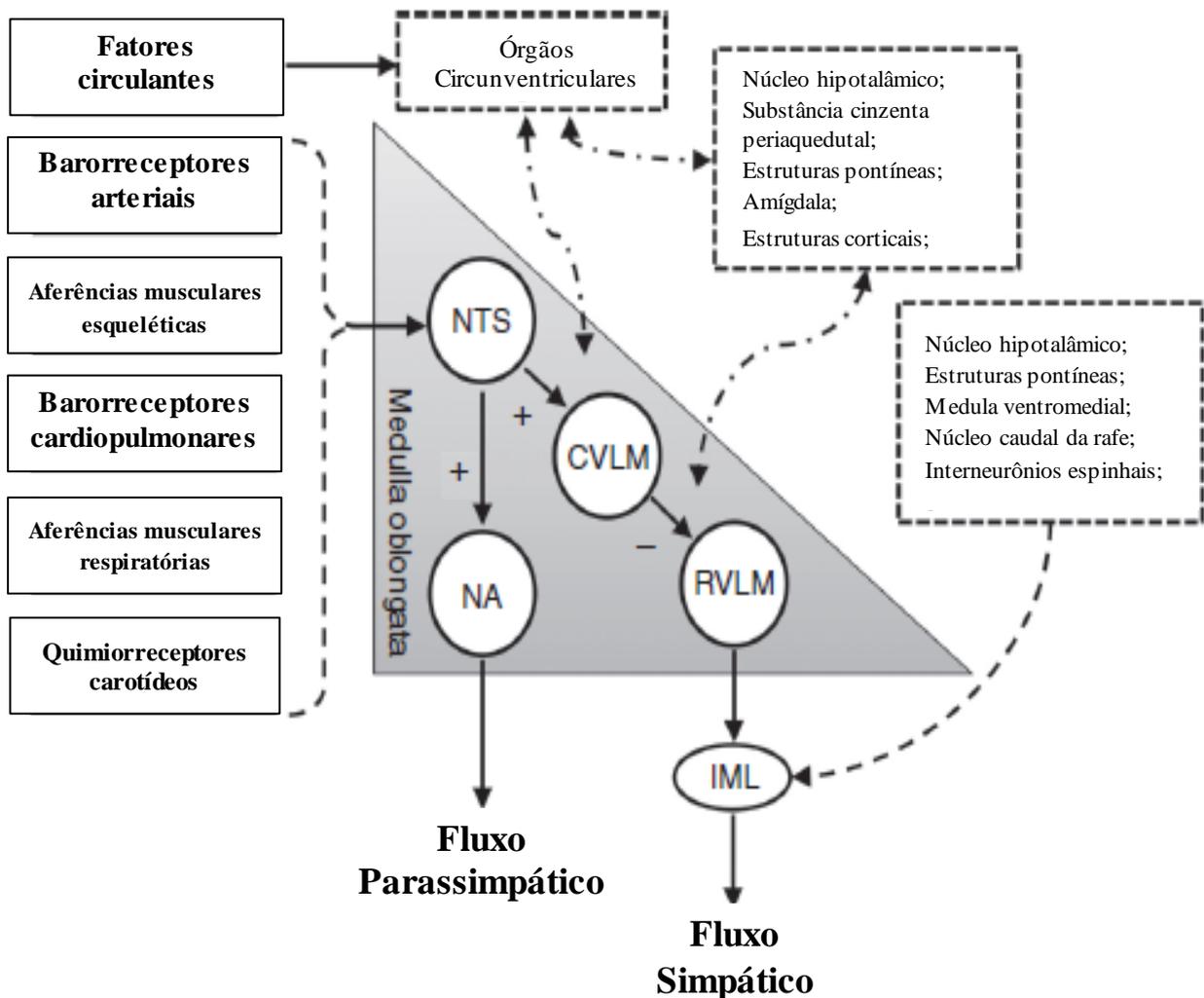
A história do desenvolvimento dos conceitos do sistema nervoso autônomo é brilhantemente descrita em livros (CLARKE E; LS, 1987) e artigos de revisão. Desde artigos mais antigos (ACKERKNECHT, 1974; WEBBER, 1978) até mais recentes, que dividem a história em duas partes: de Galen até Bichat (OAKES; FISAHN; IWANAGA; DILORENZO *et al.*, 2016a), e de Reil até a Era Moderna (OAKES; FISAHN; IWANAGA; DILORENZO *et al.*, 2016b). Essa breve contextualização histórica sobre o sistema nervoso autônomo é essencial para compreendermos a origem dos conceitos e funções que sabemos nos dias de hoje.

O sistema nervoso autônomo possui uma característica de ser rápido e intenso para alterar o funcionamento visceral. Predominantemente, o sistema autônomo é ativado por centros localizados na medula espinhal, tronco cerebral, hipotálamo e algumas regiões do córtex cerebral. Quando o sistema é ativado, os sinais eferentes autônomos são transmitidos por meios de dois grandes componentes, chamados sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático (GUYTON; HALL, 1997). Além de descrever o termo “*homeostase*”, cujo significado é importantíssimo para o entendimento da fisiologia humana, Walter B. Cannon brilhantemente também cunhou

a frase “*fight or flight*”. Em seus experimentos, Cannon coletou evidências para mostrar que quando um animal está altamente “*despertado*”, o ramo simpático do sistema nervoso autônomo combina com o hormônio adrenalina para mobilizar o animal para uma resposta de emergência de “*luta ou fuga*” (BROWN; FEE, 2002; CANNON, 1939). Apesar de esse mecanismo descrever mudanças fisiológicas que ocorrem quando um indivíduo se depara com uma situação de perigo ou ameaça, podemos extrapolá-lo para as alterações do sistema nervoso autônomo durante a preparação do indivíduo para um esforço físico imediato (GOLDSTEIN, 2019). Além de alterações do sistema nervoso autônomo e hormonal, as respostas de “*luta e fuga*” e/ou preparação para o exercício físico, envolvem outros sistemas no organismo. Contudo, uma vez que os estudos apresentados nessa tese são relacionados com o controle neural da circulação, serão enfatizadas as funções do sistema nervoso autônomo no sistema cardiovascular.

Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos estão situados no núcleo ambíguo e núcleo motor dorsal do vago (JAING, 2006). Os axônios percorrem dentro do décimo nervo craniano (nervo vago) e fazem sinapses em um neurônio pós-ganglionar localizado no plexo cardíaco. Já os neurônios pré-ganglionares simpáticos estão localizados na coluna intermediolateral (IML) da medula espinhal na região torácica e lombar superior (T1 - L2; toracolombar), que recebem forte impulso excitatório proveniente do bulbo RVL. Interações complexas entre esses circuitos neurais centrais, as aferências periféricas ao NTS, e fatores circulantes, ocorrem principalmente no tronco cerebral (medula oblongata) e determinam as respostas eferentes autonômicas de fluxo simpático e parassimpático para o sistema cardiovascular (Figura 4) (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). Além disso, a neurotransmissão pós-ganglionar parassimpática é colinérgica, liberando acetilcolina sobre os receptores muscarínicos no coração. Já a neurotransmissão simpática é tanto colinérgica na IML (pré-ganglionar), quanto adrenérgica (pós-ganglionar), liberando então norepinefrina nos receptores β_1 do coração (DAMPNEY, 1994; JAING, 2006).

Figura 4. Esquema ilustrando as áreas neurais envolvidas no controle do fluxo parassimpático e simpático



Legenda: IML, intermediolateral; NA, núcleo ambíguo; NTS, núcleo do trato solitário. Tradução para o Português: CVLM (Caudal ventrolateral medulla), bulbo caudolateral; RVLM (Rostral ventrolateral medulla), bulbo rostroventrolateral. **Fonte:** Adaptado de Fisher et al. (2015) com permissão (Ver Anexo I).

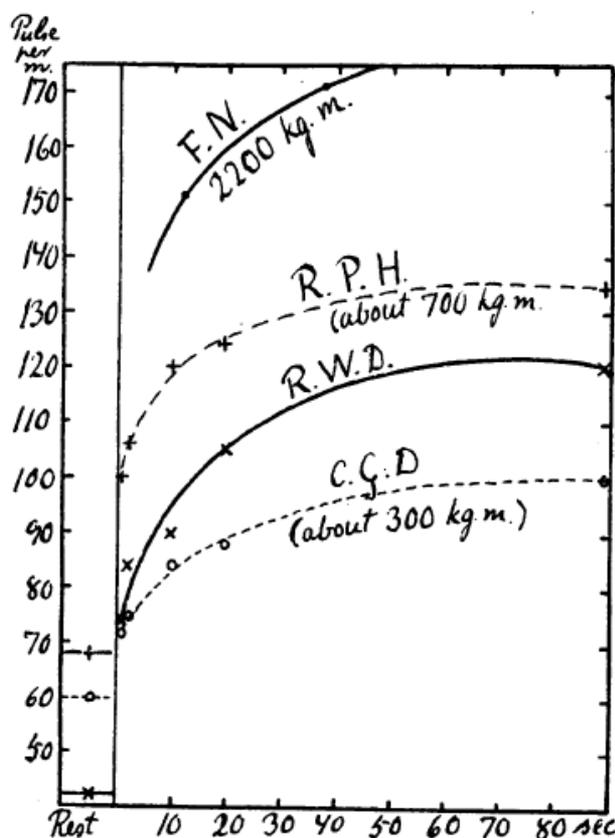
3.2 Respostas hemodinâmicas ao exercício

Os exercícios podem ser classificados em dinâmicos e estáticos. Brevemente, o exercício dinâmico é caracterizado pelo desenvolvimento de força com o músculo se encurtando à medida que contrai; enquanto que exercício estático é caracterizado pelo desenvolvimento de força sem qualquer alteração no comprimento do músculo ou ângulo da articulação, sendo frequentemente chamado de contração isométrica (ou seja, *iso* = mesmo, *métrica* = comprimento) (FORJAZ; TINUCCI, 2000). De acordo com o protocolo de exercício utilizado nos Estudos que compõe essa tese, e baseado na premissa de que as respostas cardiovasculares são influenciadas pela massa muscular

envolvida e os tipos de contrações realizadas, serão abordados primordialmente as respostas hemodinâmicas ao exercício isométrico.

Apesar de vários elegantes estudos sobre os efeitos do exercício isométrico no sistema cardiovascular ter sido provenientes dos laboratórios de Lindhard, Krogh e colegas, junto com Freyshuss (1970), a primeira evidência científica de resposta de FC foi feita por Florence Buchanan, que trabalhava em Oxford. Esse registro foi feito em 1913, utilizando um eletrocardiograma durante o repouso e exercício em um triciclo estacionário (Figura 5) (KROGH; LINDHARD, 1913).

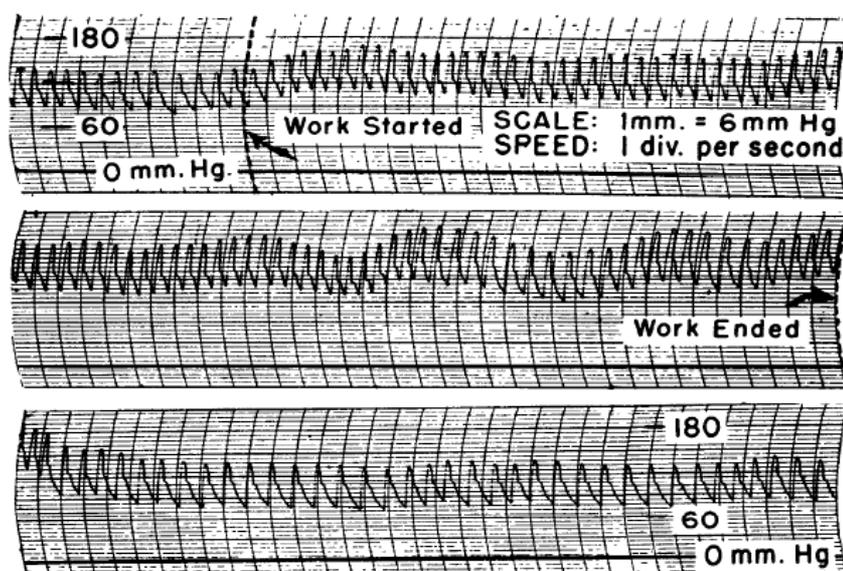
Figura 5. Primeira evidência científica da resposta de frequência cardíaca durante o exercício dinâmico



Legenda: FN, RPH, RWD e CÇD são as iniciais dos nomes dos voluntários do protocolo. Tradução para o Português: **Pulse**, pulsação ou frequência cardíaca; **Rest**, repouso. **Fonte:** Reproduzido de Krogh e Lindhard (1913) com permissão (Ver Anexo I).

Já as primeiras evidências científicas mostrando o aumento da PA durante o exercício estático de prensão manual (*handgrip*) foram descritas e caracterizadas por Alam e Smirk (1937) e Tuttle e Horvath (1957), utilizando medida direta de PA através de um cateter na artéria braquial dos participantes (Figura 6).

Figura 6. Primeira evidência científica da resposta pressórica durante o exercício



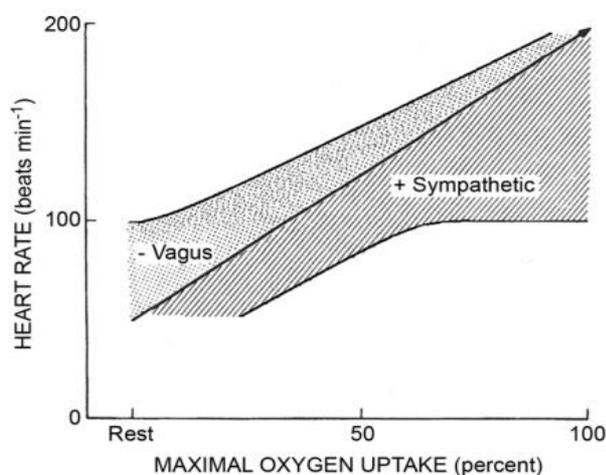
	Média de 27 registros de 9 sujeitos					
	Sys- tolic	S.D.	Dias- tolic	S.D.	Heart rate	S.D.
	<i>mm Hg</i>		<i>mm Hg</i>		<i>per min.</i>	
Resting level	125	7.6	69	6.7	66	8.6
End of 15 sec. work	160	14.2	93	9.8	93	10.0
End of 30 sec. work	165	14.2	103	13.6	96	11.3
End of 45 sec. work	176	17.9	113	14.3	97	12.9
10 sec. after work	143	7.6	73	7.1	71	10.7
60 sec. after work	130	6.6	69	6.4	66	8.6

Legenda: Tradução para o Português: **After**, depois; **Diastolic**, diastólica; **End**, fim; **Heart rate**, frequência cardíaca; **Resting level**, nível de repouso; **Scale**, escala; **Speed**, velocidade; **SD (Standard deviation)**, desvio padrão; **Systolic**, sistólica; **Work**, exercício; **Work Ended**, fim do exercício; **Work Started**, início do exercício. **Fonte:** Adaptado de Tuttle e Horvath (1957) com permissão (Ver Anexo D).

A partir de 1960, contudo, os efeitos do exercício isométrico no sistema cardiovascular foram extensivamente compreendidos e investigados. Nesses estudos, níveis gradativos de contração muscular de *handgrip* foram utilizados para mostrar que realmente havia um robusto aumento da PA, e que a magnitude do aumento estaria em função da intensidade do esforço isométrico, expressa como uma porcentagem da contração voluntária máxima (CVM). Similarmente, aumentos da FC e DC também estavam altamente relacionados com o grau de esforço da contração (MITCHELL; WILDENTHAL, 1974).

Para isso, de modo geral, as atividades eferentes parassimpáticas e simpáticas modulam o funcionamento cronotrópico, inotrópico e lusitrópico do coração. Em repouso, há uma predominância do sistema nervoso parassimpático no controle da FC e é amplamente reconhecida a rica inervação simpática nos ventrículos. Contudo, Coote (2013) evidenciou inervação parassimpática também na região dos ventrículos, o que teria um significado funcional no controle do ritmo e contratilidade do coração. No entanto, a importância da regulação parassimpática na função contrátil ventricular durante o exercício ainda precisa ser elucidada. Na transição repouso-exercício há uma inibição, ou “*retirada*” vagal instantaneamente após o início do exercício, como já foi postulado há mais de 100 anos (BOWEN, 1904) e reafirmado posteriormente (ROWELL, 1986; TIPTON, 2003). O aumento progressivo e proporcional da FC junto com o aumento da intensidade do exercício é explicado pelo início da contribuição do sistema nervoso simpático (ROWEL, 1993; ROWELL, 1986; WHITE; RAVEN, 2014), como mostra na Figura 7.

Figura 7. Contribuição dos sistemas simpático e parassimpático na resposta de frequência cardíaca durante exercício

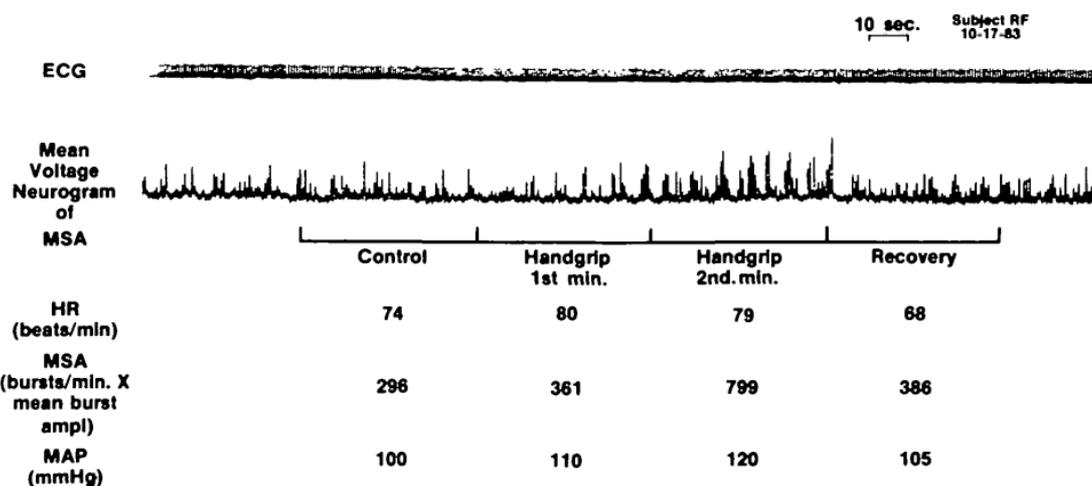


Legenda: Tradução para o Português: **Beats**, batimentos; **Heart rate**, frequência cardíaca; **Maximal oxygen uptake**, captação máxima de oxigênio; **Rest**, repouso; **Sympathetic**, simpático; **Vagus**, vago.
Fonte: Modificado de Rowel (1993) reproduzido em White e Rave (2014) com permissão (Ver Anexo I).

Um dos motivos de existir essa diferença de ação do sistema nervoso simpático e parassimpático no coração, no início do exercício, é a velocidade de condução do impulso nervoso entre os ramos (fibras não mielinizadas com velocidade de ~1m/s e fibras mielinizadas com velocidade de ~15m/s, respectivamente) (DAMPNEY, 1994). Sugere-se ainda que a ativação simpática no início do exercício não é uniforme para todos os tecidos do corpo, mas que isso garante apropriados ajustes cardiovasculares.

Por exemplo, há aumentos imediatos na atividade nervosa simpática no rim (KOTCHEN; HARTLEY; RICE; MOUGEY *et al.*, 1971) e na microvasculatura da pele (DELIUS; HAGBARTH; HONGELL; WALLIN, 1972; SAITO; NAITO; MANO, 1990), o que garante a redistribuição para a musculatura ativa logo no início do exercício. Ao mesmo tempo, a falta de aumento ou até mesmo inibição da atividade simpática nos vasos que irrigam a musculatura ativa facilita a vasodilatação e aumenta o fluxo sanguíneo para essa região (REMENSNYDER; MITCHELL; SARNOFF, 1962; ROWELL, 1974; THOMAS; HANSEN; VICTOR, 1994). Quando a atividade nervosa simpática muscular foi medida pela primeira vez por microneurografia durante exercício isométrico de *handgrip*, os autores observaram um atraso de 1 min no aumento da descarga simpática no início do exercício (MARK; VICTOR; NERHED; WALLIN, 1985). Porém, mesmo que tardiamente, o aumento da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício é evidente e também tem um comportamento dependente da intensidade e duração do esforço (Figura 8).

Figura 8. Resposta da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício

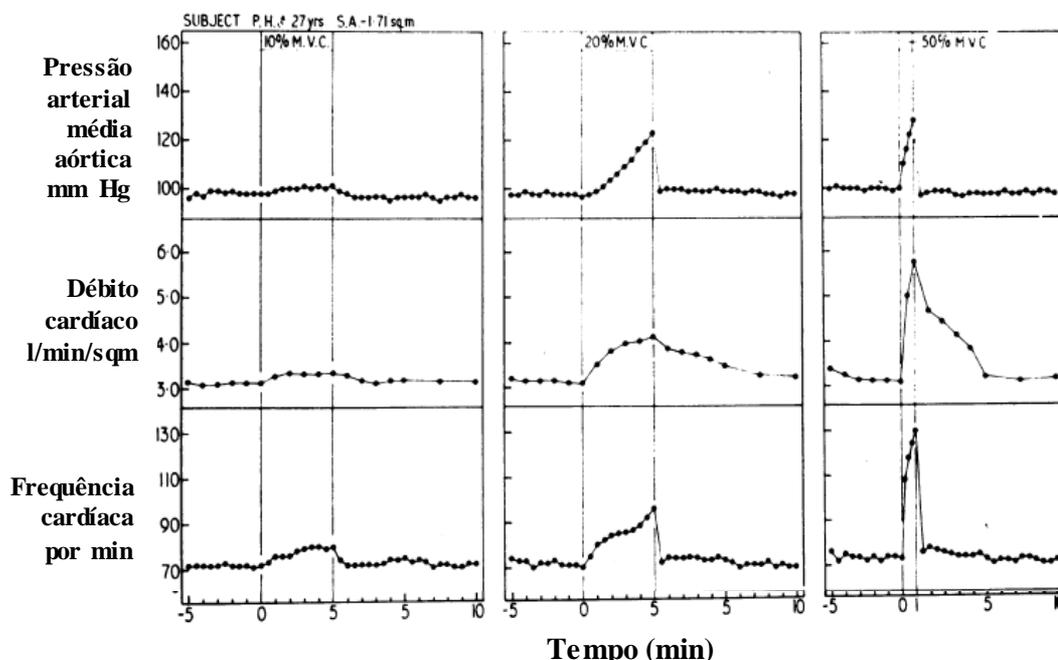


Legenda: Beats, batimentos; Bursts, disparos; ECG, eletrocardiograma. Tradução para o Português: Control, controle; HR (Heart rate), frequência cardíaca; MSA (Muscle sympathetic activity), atividade nervosa simpática; MAP (Mean arterial pressure), pressão arterial média; Mean burst ampl, amplitude média de disparos; Mean voltage neurogram, voltagem média do neurograma; Recovery, recuperação. **Fonte:** Reproduzido de Mark et al. (1985) com permissão (Ver Anexo I).

Apesar de a atividade nervosa simpática muscular estar relacionada com mudanças na RVP em repouso (FAIRFAX; PADILLA; VIANNA; DAVIS *et al.*, 2013; MINSON; HALLIWILL; YOUNG; JOYNER, 2000; RAY; MONAHAN, 1985), estudos demonstraram que ela é inalterada durante o exercício de *handrip* a 30% da

CVM (BEZUCHA; LENSER; HANSON; NAGLE, 1982). Ou seja, a ação do simpático no coração contribui para os aumentos no DC através de aumento da contratilidade do miocárdio e também da FC, mas a influência da atividade nervosa simpática na RVP e suas contribuições para as respostas pressóricas durante o exercício são conflitantes na literatura (CHOI; STEBBINS; NHO; KIM *et al.*, 2012; SHOEMAKER; MATTAR; KERBECI; TROTTER *et al.*, 2007; WATANABE; ICHINOSE; TAHARA; NISHIYASU, 2014). Sugere-se que o tipo, duração e intensidade de exercício, bem como a massa muscular envolvida podem alterar esse padrão. Mais detalhes sobre isso serão abordados no Estudo 3. De uma maneira geral, o exercício isométrico é caracterizado por aumentos na FC, DC e PA proporcional à intensidade do esforço. A Figura 9 é proveniente de um clássico e elegante estudo e sumariza as respostas cardiovasculares de apenas um sujeito que foi submetido a exercício isométrico em diferentes intensidades (LIND; MCNICOL, 1967). Adicionalmente, a Tabela 1 foi confeccionada baseada no artigo expositivo e retrospectivo da Prof. Dr. Patrícia C. Brum que sumariza as principais respostas cardiovasculares ao exercício dinâmico e isométrico (BRUM; FORJAZ; TINUCCI; NEGRÃO, 2004).

Figura 9. Respostas cardiovasculares ao exercício isométrico em um único sujeito



Legenda: Sujeito de iniciais do nome P.H. de 27 anos de idade. Tradução para o Português: **MVC (Maximal voluntary contraction)**, contração voluntária máxima. **Fonte:** Adaptado de Lind et al (1967). **Título do artigo:** *Muscular Factors which Determine the Cardiovascular Responses to Sustained and*

Rhythmic Exercise. Título da Figura: Cardiovascular responses of a normal subject during and after sustained handgrip contractions at 10%, 20%, and 50% MVC. Canadian Medical Association Journal (Mar. 25, 1967, vol. 96, 706-713). © Canadian Medical Association (1967). Este trabalho está protegido por direitos autorais e a criação desta cópia foi realizada com a permissão do Canadian Medical Association Journal (www.cmaj.ca) e do Access Copyright. Qualquer alteração de seu conteúdo ou cópia adicional de qualquer forma é estritamente proibida, a menos que permitido por lei. Ver permissão no Anexo I.

Tabela 1. Respostas cardiovasculares ao exercício dinâmico e isométrico

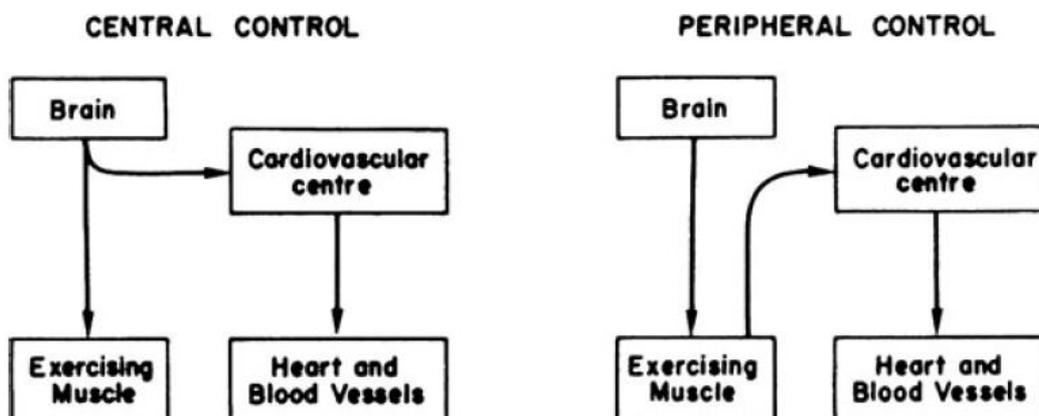
Exercício	Frequência Cardíaca	Volume Sistólico	Débito Cardíaco	Resistência Vascular Periférica	Pressão Arterial
Dinâmico	↑	↑	↑	↓	↑ PAS ↔ ↓ PAD
Isométrico	↑	↔ ↓	↑	↔ ↑	↑

Legenda: PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica. **Fonte:** da própria autora baseado em Brum et al. (2004).

3.3 Controle neural da circulação durante o exercício

Para controlar com precisão as alterações hemodinâmicas mencionadas acima, vários mecanismos neurais e, interações complexas entre eles, têm sido postulados há mais de 100 anos. Um dos primeiros pesquisadores da área foi o Professor Johan Johanson (1862-1938), que publicou um artigo sobre “*Os efeitos da atividade muscular na função respiratória e cardíaca*” (JOHANSSON, 1893). Em seus experimentos, o autor verificou que durante movimentos passivos nos membros de coelhos, havia um aumento pequeno na FC. Por outro lado, quando o membro do coelho se movia e uma contração muscular acontecia (exercício), o aumento da FC era muito maior e também tinha aumentos da PA. Baseado nisso, ele postulou então que ambos os mecanismos centrais e periféricos causavam mudanças no sistema cardiovascular durante o exercício, mas que o central era mais importante (Figura 10) (MITCHELL, 2013).

Figura 10. Mecanismos centrais e periféricos para o controle cardiovascular durante o exercício proposto em 1893



Legenda: Tradução em Português: **Blood Vessels**, vasos sanguíneos; **Brain**, cérebro; **Cardiovascular centre**, centro cardiovascular; **Central control**, controle central; **Exercising muscle**, músculos em exercício; **Heart**, coração; **Peripheral control**, controle periférico. **Fonte:** Reproduzido de Mitchell (2013) com permissão (Ver Anexo I).

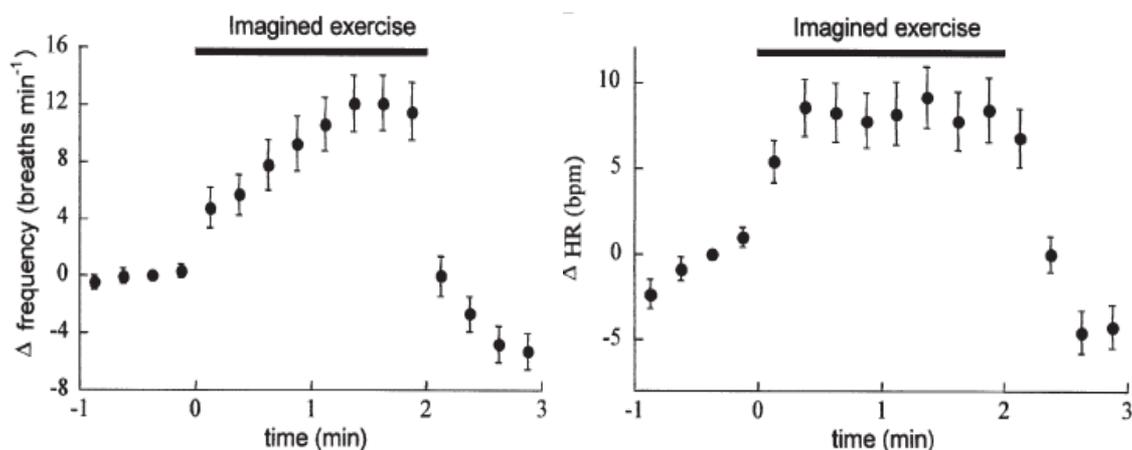
3.3.1 Comando central

No final do século XIX e início do século XX, Johansson (1893), Krogh e Lindhard (1917, 1913) demonstraram, pela primeira vez, que as alterações cardíacas e respiratórias ocorriam quase que imediatamente ao início do exercício voluntário, sugerindo que elas seriam iniciadas centralmente por “*irradiação de impulsos do córtex motor*” (KROGH; LINDHARD, 1913). Assim, desde a década de 1970, o conceito de sinais descendentes dos centros cerebrais superiores serem capazes de influenciar as respostas cardiovasculares e respiratórias ao exercício paralelamente à ativação somatomotora do músculo esquelético foi comumente designado como “*comando central*” (GOODWIN; MCCLOSKEY; MITCHELL, 1972), sendo também definido classicamente como um sistema de *feedforward*, implicando o controle da atividade cardiovascular sem *feedback* contínuo.

Existem muitos métodos comumente utilizados que tentam entender a influência isolada do comando central. Um desses métodos é a antecipação ao exercício, no qual um “*comando*” é dado ao participante no período pré-exercício e as variáveis cardiorrespiratórias são recordadas entre o comando e o início do exercício propriamente dito, para verificar as respostas antecipatórias (CALLISTER; NG; SEALS, 1985; GREEN; WANG; PURVIS; OWEN *et al.*, 2007). Hipnose e uso de imagens também têm sido estratégias que podem manipular exclusivamente a percepção

de esforço em seres humanos e o papel do comando central nas respostas cardiovasculares (THORNTON; GUZ; MURPHY; GRIFFITH *et al.*, 2001; WANG; MORGAN, 1992; WILLIAMSON; MCCOLL; MATHEWS, 2003; WILLIAMSON; MCCOLL; MATHEWS; MITCHELL *et al.*, 2001; 2002). Os resultados mostraram aumentos da ventilação e FC durante o exercício imaginário (Figura 11) (THORNTON; GUZ; MURPHY; GRIFFITH *et al.*, 2001).

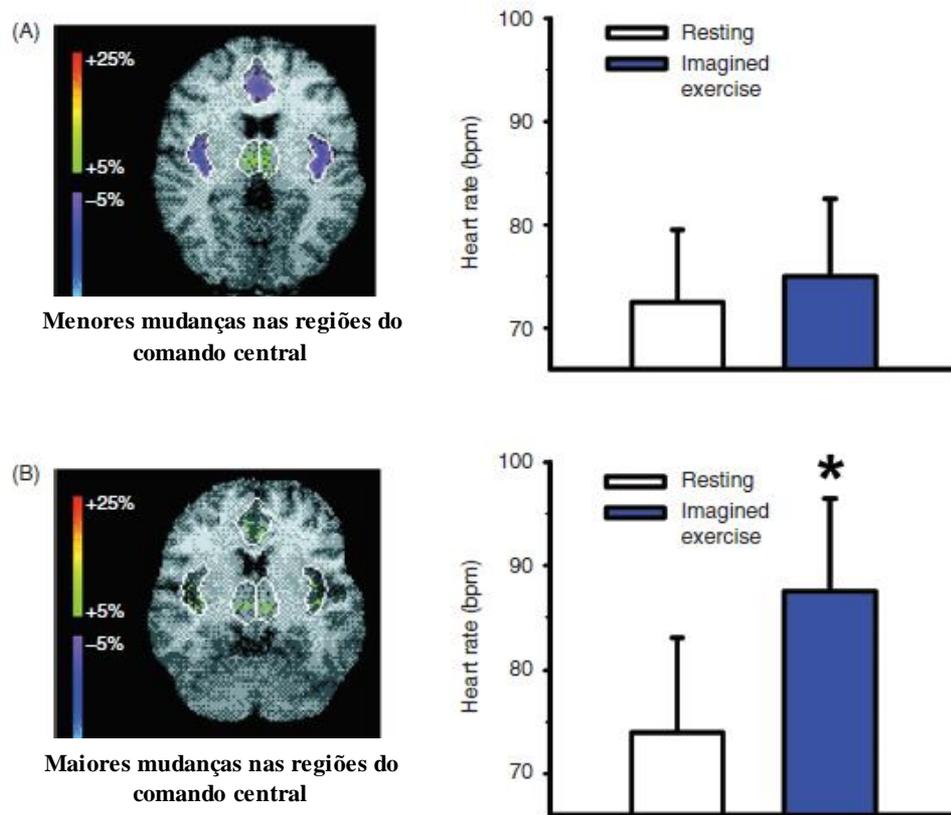
Figura 11. Respostas de frequência ventilatória e cardíaca durante exercício imaginário



Legenda: Tradução para o Português: **Bpm** (beats per minute), batimentos por minuto; **Breaths**, respirações; **Frequency**, frequência; **HR (Heart rate)**, frequência cardíaca; **Imagined exercise**, exercício imaginário; **Time**, tempo. **Fonte:** Reproduzido de Thornton et al. (2001) com permissão (Ver Anexo I).

Em animais, a estimulação cerebral direta combinada com medidas das variáveis cardiorrespiratórias identificou importantes regiões cerebrais potencialmente envolvidas no comando central, incluindo áreas do córtex frontal e regiões locomotivas subtalâmicas (ou seja, hipotálamo, mesencéfalo, amígdala) (ELDRIDGE; MILLHORN; WALDROP, 1981). Em humanos, evidências mostram que exercício imaginário (ou seja, sob condição de hipnose) de *handgrip* provocam alterações cardiovasculares advindas de ativação de regiões insulares, córtex singular e talâmico (Figura 12).

Figura 12. Regiões ativadas no cérebro durante exercício imaginário de handgrip sob condição de hipnose

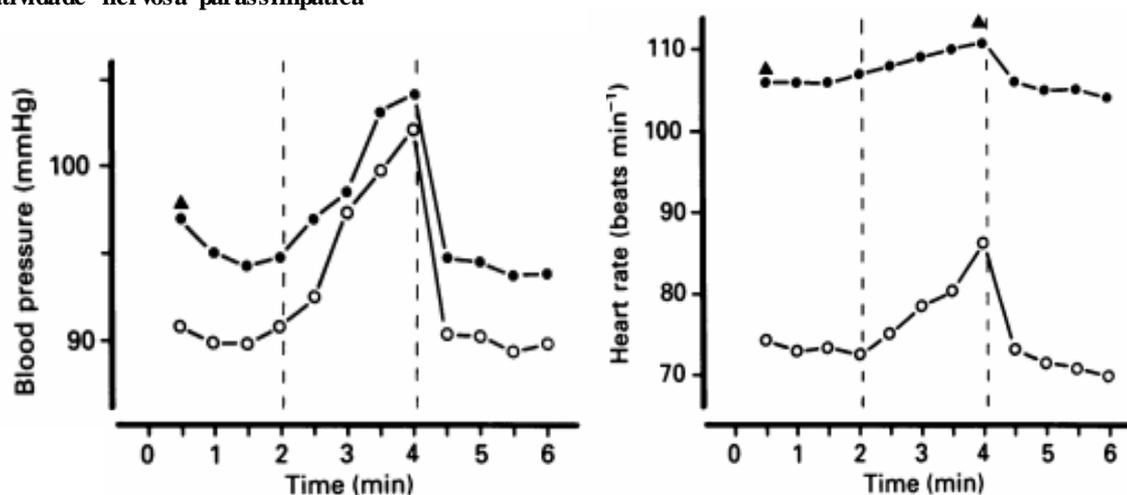


Legenda: No painel A, os resultados mostram a situação dos indivíduos que receberam menor hipnotização e que reportaram menores percepções ao esforço, assim a resposta de FC não se altera quando comparada com repouso. Já no painel B, os resultados mostram a situação dos indivíduos que receberam maior hipnotização, ou seja, aumentos similares na ativação das regiões singular anterior e insular quando comparados com o exercício real (propriamente dito). Além disso, nesse caso, os indivíduos reportaram maiores percepções de esforços e a FC aumentou significativamente comparado com o repouso. Tradução para o Português: **Bpm (Beats per minute)**, batimentos por minuto; **Heart rate**, frequência cardíaca; **Imagined exercise**, exercício imaginário; **Resting**, repouso. **Fonte:** Adaptado de Williamson et al. (2002) em Mueller et al. (2017) com permissão (Ver Anexo I).

Esses estudos demonstraram que as respostas cardiorrespiratórias são proporcionais ao esforço percebido e à ativação do comando central. Além disso, o exercício feito com o bloqueio neuromuscular parcial ou completo também é usado para isolar os efeitos do comando central e, mais ainda, mostrar que ele não opera isolado, podendo ser influenciado pelas aferências do músculo esquelético (AMANN; BLAIN; PROCTOR; SEBRANEK *et al.*, 2011a; b; VICTOR; PRYOR; SECHER; MITCHELL, 1989). Por exemplo, Victor et al. (1989) observaram que durante o bloqueio neuromuscular utilizando *Curare*, apesar da produção de força no *handgrip* ter sido 15% ou menos da CVM, se observou aumentos significativos na FC, PA e atividade nervosa simpática muscular. Contudo, realizando o *handgrip* a 30% da CVM sem bloqueio neuromuscular, somente a resposta da FC foi semelhante à situação de

bloqueio. Já Mitchell e colaboradores (1989) bloquearam parcialmente as aferências neuromusculares com doses de Tubocarina e também bloquearam o sistema nervoso parassimpático com atropina, avaliando as respostas de FC e PA durante exercício isométrico de *handgrip*. Analisando as respostas das tentativas que tiveram o nível de força sustentada e não sustentada, a FC e PA ficaram exacerbadas sob bloqueio das aferências neuromusculares, mostrando maior influência do comando central nessa situação de bloqueio. Contudo, o aumento da FC no início do exercício foi abolido com o uso da atropina e bloqueio neuromuscular (Figura 13). Assim, conclui-se que a retirada do tônus vagal no nodo sinusal é o mecanismo que explica o aumento da FC no início do exercício sendo, então, parcialmente mediada por ativação do comando central (MITCHELL; REEVES; ROGERS; SECHER *et al.*, 1989).

Figura 13. Respostas de pressão arterial e frequência cardíaca com bloqueio neuromuscular e da atividade nervosa parassimpática



Legenda: Valores médios de sete voluntários realizando exercício isométrico de *handgrip*. Os círculos brancos representam a situação com bloqueio neuromuscular da Tubocarina e os círculos pretos representam a resposta do bloqueio neuromuscular junto com o bloqueio parassimpático com atropina. O triângulo preto representa que há diferença entre os valores de repouso com os valores usando atropina e também na situação com tubocarina. Tradução para o Português: **Beats**, batimentos; **Blood pressure**, pressão arterial; **Heart rate**, frequência cardíaca; **Time**, tempo. **Fonte:** Reproduzido de Mitchell et al. (1989) com permissão (Ver Anexo I).

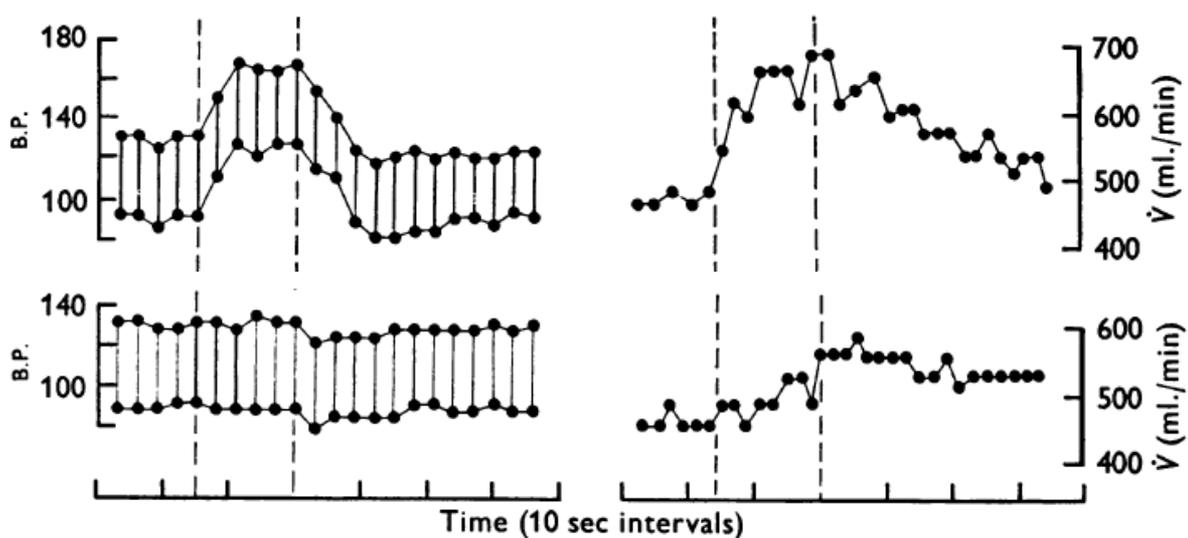
3.3.2 Reflexo pressor do exercício

No final do século XIX, reconheceu-se a contribuição reflexa originada da musculatura esquelética para as respostas cardiovasculares ao exercício. O grande marco dessas descobertas foi o trabalho realizado por Alam e Smirk em 1937, que propuseram que respostas cardiovasculares e respiratórias ao exercício não poderiam ser

exclusivamente pelo comando central (ALAM; SMIRK, 1937). A partir desse estudo, várias pesquisas foram realizadas para compreender os mecanismos reflexos neurais musculares, incluindo os componentes aferentes e eferentes (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). Coletivamente esses componentes receberam o nome de reflexo pressor do exercício (MCCLOSKEY; MITCHELL, 1972).

Coote e colaboradores (1971) evocaram contrações musculares por estimulação elétrica em gatos anestesiados e observaram que a resposta pressórica induzida pela contração muscular foi abolida quando a raiz dorsal (recebendo estímulos sensoriais do músculo esquelético) foi seccionada (COOTE; HILTON; PEREZ-GONZALEZ, 1971). No entanto, não se pôde presumir que apenas as aferências do tipo I e II foram estimuladas neste estudo. Já McCloskey e Mitchell (1972) utilizaram gatos e exercício isométrico para demonstrar que as respostas cardiovasculares e respiratórias com o bloqueio anodal (bloqueia preferencialmente grandes fibras mielinizadas, como tipo I e II) eram sustentadas; enquanto que as respostas eram abolidas com a aplicação de anestésicos locais na raiz dorsal da medula espinal (bloqueio predominante de pequenas fibras aferentes dos tipos III e IV não mielinizados e mielinizados) (Figura 14) (MCCLOSKEY; MITCHELL, 1972). Assim, concluiu-se que as respostas reflexas de PA são mediadas primordialmente por fibras aferentes do tipo III e IV.

Figura 14. Respostas de ventilação e pressão arterial ao exercício isométrico em gatos com solução de lidocaína na raiz dorsal da medula espinal



Legenda: Os painéis do lado esquerdo estão representando a resposta de pressão arterial, enquanto que os do lado direito, a resposta de ventilação durante exercício isométrico em gatos. O par de gráficos de cima é a situação controle e os de baixo é a situação logo após aplicação de anestésicos locais na raiz dorsal da

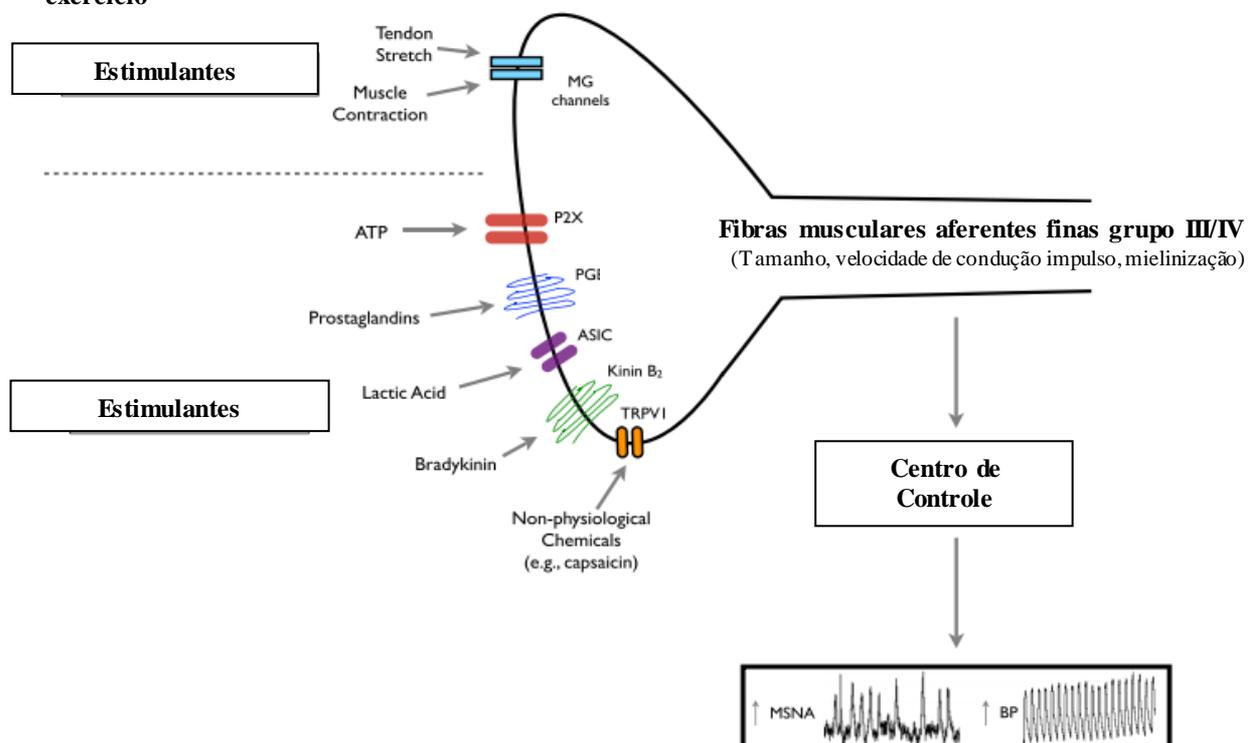
medula espinhal. A resposta abolida de pressão arterial e ventilação na situação bloqueio mostra a contribuição reflexa das fibras aferentes do tipo III e IV. Tradução para o Português: **BP (Blood pressure)**, pressão arterial; **Intervals**, intervalo; **Time**, tempo; **V**, ventilação. **Fonte:** Reproduzido de McCloskey e Mitchell (1972) com permissão (Ver Anexo I).

Ambas as fibras aferentes musculares do tipo III e IV são pequenas em diâmetro (<1,5 μm) (STACEY, 1969), contudo possuem algumas diferenças entre elas. As fibras do tipo III são mielinizadas, com uma velocidade de condução de 2,6 a 30 m/s sendo descritas como fibras A δ . As fibras do tipo IV são não-mielinizadas com velocidades de condução <2,5 m/s e descritas como fibras C (KAUFMAN; ROTTO; RYBICKI, 1988; MCCLOSKEY; MITCHELL, 1972). Anatomicamente, as terminações nervosas das fibras do tipo III têm sido identificadas nas junções miotendinosas e tendões, tecidos conectivos, fibras musculares extra- e intra-fusais, e na camada adventícia dos vasos sanguíneos (STACEY, 1969). Já as terminações nervosas das fibras do tipo IV têm sido identificadas em tecidos conectivos, na camada adventícia dos vasos sanguíneos e são espalhadas por grande área dos tecidos (STACEY, 1969). Tanto as fibras do tipo III quanto as do tipo IV são altamente responsivas à contração muscular estática. Contudo, a maior parte das aferências do tipo III é rapidamente disparada no início da contração muscular (~1s), rapidamente adaptáveis (taxas de disparo diminuem depois do início da contração) e atingem seu pico de disparos proporcionalmente à tensão gerada no músculo (KAUFMAN; LONGHURST; RYBICKI; WALLACH *et al.*, 1983; KAUFMAN; ROTTO; RYBICKI, 1988; KAUFMAN; WALDROP; RYBICKI; ORDWAY *et al.*, 1984; MENSE; STAHNKE, 1983). Em contrapartida, as fibras aferentes do tipo IV demonstram um atraso no tempo de latência (~4 a 30s) devido à demora em dar início o acúmulo de metabólitos. Além disso, essas fibras continuam ou até aumentam a taxa de disparo ao longo de toda a duração da contração, não necessariamente tendo relação com a tensão muscular realizada (KAUFMAN; LONGHURST; RYBICKI; WALLACH *et al.*, 1983; KAUFMAN; ROTTO; RYBICKI, 1988; KAUFMAN; WALDROP; RYBICKI; ORDWAY *et al.*, 1984; MENSE; STAHNKE, 1983). Essas diferenças anatômicas e eletrofisiológicas das fibras do tipo III e IV levam à classificação dos dois ramos do reflexo pressor do exercício: mecanorreflexo muscular (fibras do tipo III com mecanorreceptores mais responsivos à estímulos mecânicos de estiramento); e metaborreflexo muscular (fibras do tipo IV com metaborreceptores mais responsivos à estímulos químicos/metabólicos) (KAUFMAN; LONGHURST; RYBICKI; WALLACH *et al.*, 1983; KAUFMAN;

ROTTA; RYBICKI, 1988; KAUFMAN; WALDROP; RYBICKI; ORDWAY *et al.*, 1984; MENSE; STAHNKE, 1983).

Contudo, tanto as fibras musculares aferentes do tipo III e IV possuem uma variedade de receptores que incluem: canais iônicos sensíveis à ácidos (ASICs), receptor de potencial transitório vanilóide 1 (TRPV1), e receptores purinérgicos (P2X) (GREANEY; WENNER; FARQUHAR, 2015; KAUFMAN; LONGHURST; RYBICKI; WALLACH *et al.*, 1983; MICHAEL; PRIESTLEY, 1999; SUTHERLAND; BENSON; ADELMAN; MCCLESKEY, 2001). Esses canais são sensíveis à ação de potássio, ácido láctico, bradicinina, produtos da cicloxigenase (prostaglandinas, tromboxanes), trifosfato de adenosina (ATP) e difosfato (Figura 15). Assim, é importante ressaltar que a maior parte das fibras do tipo III/IV são consideradas polimodais, ou seja, são fibras receptivas a estímulos concomitantemente mecânicos e metabólicos (HANNA; KAUFMAN, 1985; KAUFMAN; LONGHURST; RYBICKI; WALLACH *et al.*, 1983; ROTTO; KAUFMAN, 1985).

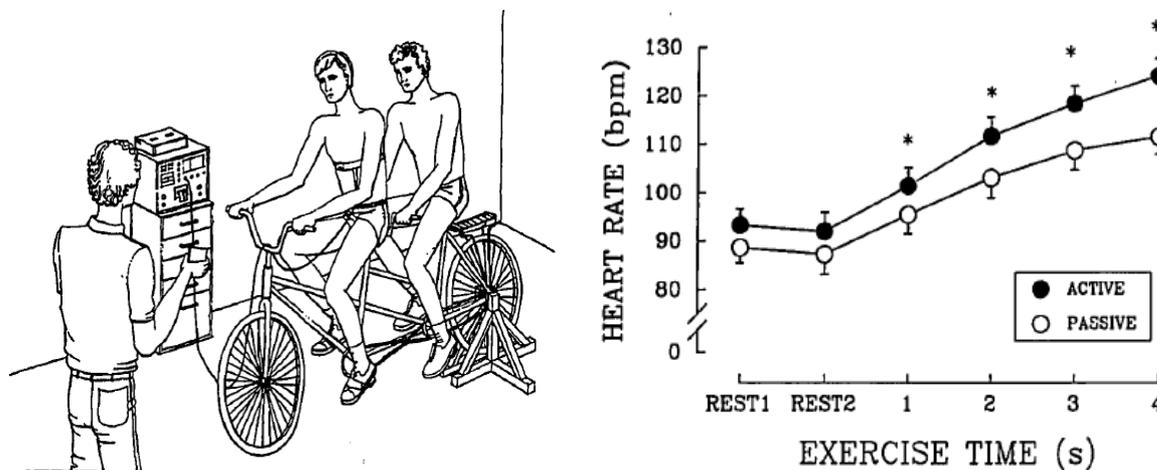
Figura 15. Desenho representativo dos receptores e substâncias envolvidas no reflexo pressor do exercício



Legenda: Tradução para o Português: **BP (Blood pressure)**, pressão arterial; **Bradykinin**, bradicinina; **Capsaicin**, capsaicina; **Channels**, canais; **Lactic Acid**, ácido láctico; **MSNA (Muscle sympathetic nerve activity)**, atividade nervosa simpática muscular; **Muscle contraction**, contração muscular; **Non-physiological chemicals**, produtos químicos não fisiológicos, **Prostaglandins**, prostaglandinas; **Tendon stretch**, alongamento tendão. **Fonte:** Adaptado de Greaney et al. (2015) com permissão (Ver Anexo I).

Historicamente, o mecanorreflexo muscular tem sido difícil de isolar em seres humanos devido à influência confusa do comando central e da acumulação de metabólitos que acompanham a contração muscular. Tentativas de isolar o mecanorreflexo muscular em humanos empregaram compressão de membros (BELL; WHITE, 2005), alongamento ou movimento passivo (CUI; BLAHA; MORADKHAN; GRAY *et al.*, 2006; CUI; MASCARENHAS; MORADKHAN; BLAHA *et al.*, 2008; FISHER; BELL; WHITE, 2005), exercícios de baixa intensidade (BATMAN; HARDY; LEUENBERGER; SMITH *et al.*, 1985) e exercícios de baixa intensidade eletricamente estimulados (DAVIES; STARKIE, 1985). A primeira investigação humana usando alongamento passivo não observou alterações na FC ou PA em comparação aos valores basais (BAUM; SELLE; LEYK; ESSFELD, 1995; WILLIAMSON; MITCHELL; OLESEN; RAVEN *et al.*, 1994). No entanto, Nobrega e Araujo (1993) descobriram que, na ausência de comando central (exercício passivo de cicloergômetro), a ativação exclusiva de mecanorreflexo muscular causou aumento da FC no início do exercício (Figura 16).

Figura 16. Desenho esquemático do protocolo de exercício passivo no cicloergômetro de pernas e resposta da frequência cardíaca



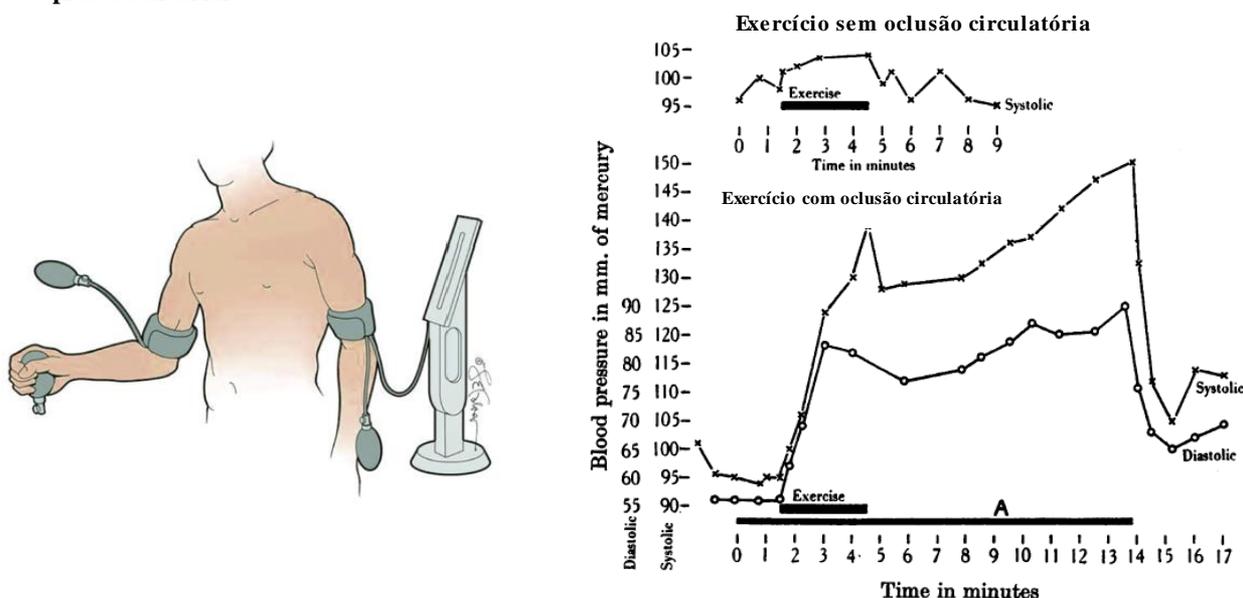
Legenda: A figura da esquerda é uma ilustração da situação experimental. Durante o exercício passivo, o sujeito senta-se no banco da frente e o pesquisador, sentado no banco de trás, realiza o exercício no pedal, movimentando a perna do sujeito. No gráfico da direita, os círculos pretos representam o exercício ativo e os brancos, o exercício passivo. Tradução para o Português: **Active**, ativo; **Bpm (Beats per minute)**, batimentos por minuto; **Exercise time**, tempo de exercício; **Heart rate**, frequência cardíaca; **Passive**, passivo; **Rest**, repouso. Fonte: Reproduzido de Nobrega e Araujo (1993)

Gladwell e Coote (2002) também confirmaram a resposta taquicárdica reflexa via ativação de aferências musculares mecanossensíveis com alongamento passivo do

tríceps sural. Além disso, eles também observaram uma resposta cardíaca diminuída ao alongamento passivo após a administração de glicopirrolato, que é um fármaco anticolinérgico muscarínico (GLADWELL; FLETCHER; PATEL; ELVIDGE *et al.*, 2005), indicando que o mecanorreflexo muscular contribui para o aumento inicial da FC no início do exercício por uma inibição vagal cardíaca.

O outro ramo do reflexo pressor do exercício foi testado, em seres humanos, com a restrição do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos em exercício (isto é, hipoperfusão), fazendo com que os metabólitos produzidos durante a contração ficassem aprisionados na musculatura esquelética previamente ativa, mantendo a estimulação das aferências musculares quimicamente/metabolicamente sensíveis (ROWEL, 1993). Ou seja, com o cessamento do exercício, há a interrupção da ativação pelo comando central e *feedback* mecânico da musculatura ativa provenientes da contração voluntária, e isola-se o mecanismo reflexo metabólico muscular dos demais mecanismos. Alam e Smirk (1937) foram os pioneiros em isolar esse mecanismo reflexo utilizando a técnica de IPE. Eles descobriram que os aumentos da PA induzidos pelo exercício permaneceram elevados acima dos valores de repouso durante a IPE (Figura 17) (ALAM; SMIRK, 1937).

Figura 17. Desenho representativo da manobra de isquemia pós-exercício e as respostas de pressão arterial



Legenda: A figura da esquerda é um desenho esquemático do protocolo de isquemia pós-exercício. O sujeito executa o exercício de *handgrip* com a mão direita e a medida de pressão arterial é feita no braço esquerdo. Além disso, o *cuff* localizado no mesmo braço do exercício é para ocluir o fluxo de sangue. **Fonte:** Reproduzido de Mitchell (2013) com permissão (Ver Anexo I). O gráfico da direita é o registro

original que mostra o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica durante o exercício sem a oclusão circulatória (gráfico menor em cima) e com a oclusão circulatória (gráfico maior embaixo). As pressões arteriais sistólica e diastólica permanecem elevadas durante o momento A (oclusão circulatória pós-exercício). Tradução para o Português: **Blood pressure**, pressão arterial; **Diastolic**, diastólica; **Exercise**, exercício; **Mercury**, mercúrio; **Minutes**, minutos; **Systolic**, sistólica; **Time**, tempo. **Fonte:** Adaptado de Alam e Smirk (1937) com permissão (Ver Anexo I).

A evidência mais forte para um aumento reflexo da PA e atividade nervosa simpática, mediado pelo metabolismo muscular, aconteceu através de investigações em pacientes com doença de McArdle. A doença de McArdle é caracterizada pela incapacidade de quebrar o glicogênio muscular e subsequentemente criar ácido láctico, devido a uma deficiência de miofosforilase. Esses pacientes apresentam respostas de PA e atividade nervosa simpática abolidas durante o exercício e ativação isolada do metaborreflexo muscular via IPE (FADEL; WANG; TUNCEL; WATANABE *et al.*, 2003).

Os aumentos exagerados na PA observados em exercícios com restrição do fluxo sanguíneo, e os aumentos sustentados durante a IPE, também são acompanhados por aumentos no DC (SPRANGER; SALA-MERCADO; COUTSOS; KAUR *et al.*, 2013) e aumentos variáveis na RVP (PIEPOLI; CLARK; COATS, 1995; SPRANGER; SALA-MERCADO; COUTSOS; KAUR *et al.*, 2013; TEIXEIRA; DAHER; SOUZA; RAMOS *et al.*, 2018). Apesar da resposta de PA ser bem definida, a influência do metaborreflexo muscular na resposta de FC e regulação cardíaca ainda é controverso na literatura (ROWELL; O'LEARY, 1985; TEIXEIRA; FERNANDES; VIANNA, 2020; TEIXEIRA; RAMOS; SAMORA; SABINO-CARVALHO *et al.*, 2018). Como já mencionado anteriormente, durante a ativação isolada do metaborreflexo muscular, via IPE, há uma manutenção dos aumentos induzidos pelo exercício na atividade nervosa simpática, RVP e PA, enquanto a FC retorna aos valores de repouso (ALAM; SMIRK, 1937; TEIXEIRA; FERNANDES; VIANNA, 2019; 2020). Elegantemente, Fisher e colaboradores (2010) usaram uma abordagem farmacológica desafiadora (eliminando o tônus parassimpático e/ou simpático cardíaco) para examinar o controle autonômico da FC durante a ativação do metaborreflexo em humanos. Sugeriu-se que o metaborreflexo muscular aumenta a atividade nervosa simpática para o coração, mas que essa resposta taquicárdica é geralmente “*mascarada*” durante a IPE por um tônus parassimpático também aumentado devido à reativação vagal. Essa reativação vagal acontece provavelmente pela perda de estímulos neurais do comando central e dos

mecanorreceptores musculares após a interrupção do exercício e/ou mecanismo barorreflexo (IELLAMO; PIZZINELLI; MASSARO; RAIMONDI *et al.*, 1999; O'LEARY, 1985). Isso também ficou evidente ao observar que os índices de variabilidade da FC (VFC) que estimam a atividade do nervo parassimpático também estavam aumentados durante a IPE (FISHER; SEIFERT; HARTWICH; YOUNG *et al.*, 2010; TEIXEIRA; DAHER; SOUZA; RAMOS *et al.*, 2018). Além disso, as possíveis influências do sexo nessa resposta de recuperação da FC durante a ativação isolada do metaborreflexo muscular serão abordadas no Estudo 2 da presente Tese.

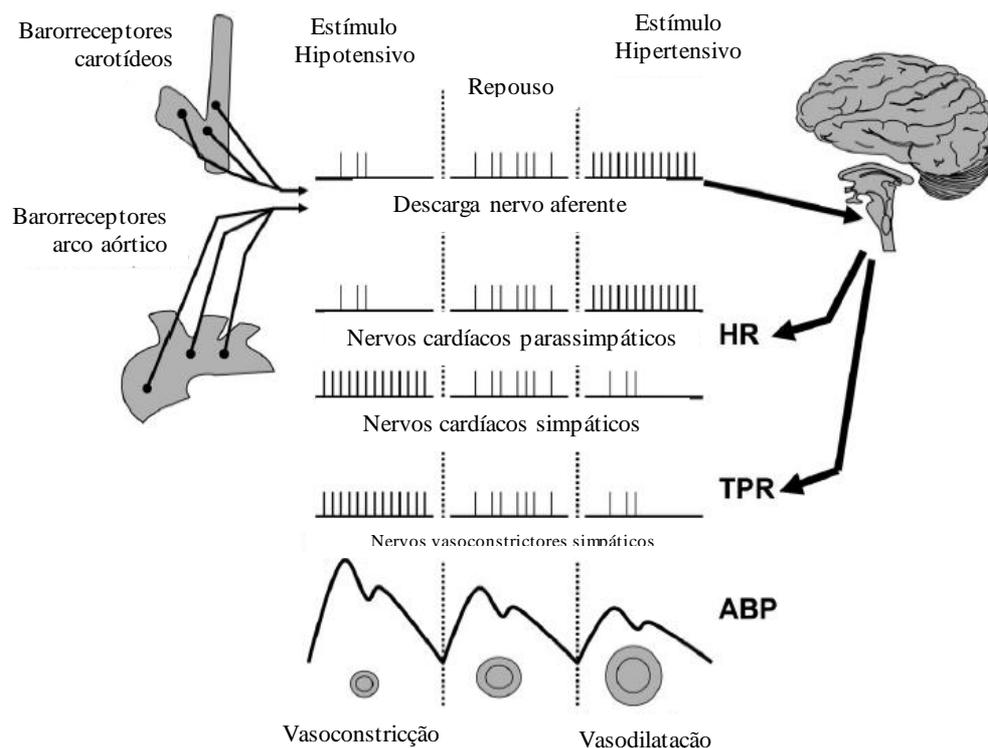
Em resumo, as aferências musculares do tipo III e IV evocam, de maneira dependente da intensidade, aumentos nas eferências da atividade nervosa simpática e diminuição da atividade nervosa parassimpática, gerando aumentos na contratilidade cardíaca, volume sistólico (VS), FC e PA (MURPHY; MIZUNO; MITCHELL; SMITH, 2011). Indubitavelmente, os ajustes mediados pelo reflexo pressor do exercício no sistema autônomo garantem adequadas respostas do sistema cardiovascular frente ao exercício.

3.3.3 Barorreflexo arterial

O barorreflexo arterial é o mecanismo primário envolvido no controle homeostático da PA batimento-a-batimento em curto prazo. Brevemente, os “*sensores*” de alterações da PA são os barorreceptores arteriais que são compreendidos por terminações nervosas livres não capsuladas localizadas na borda adventícia das artérias do seio carotídeo e no arco aórtico. Esse sistema funciona em um controle de *feedback* negativo que detecta mudanças conformacionais nos barorreceptores levando à alterações de disparos neuronais aferentes (HEYMANS, 1960; HEYMANS; VAN DEN HEUVEL-HEYMANS, 1951). O estiramento do vaso, por um aumento de PA, causa mudanças conformacionais nos barorreceptores induzindo disparos neuronais aferentes. Um ramo do nervo glossofaríngeo e do nervo de Hering levam esses impulsos provenientes dos barorreceptores carótidos, enquanto pequenos ramos do nervo vago levam os impulsos dos barorreceptores aórticos. Essas aferências são integradas centralmente no NTS. O NTS exerce um tônus simpato-excitatório no bulbo caudoventrolateral (CVL), simpato-inibitório no bulbo RVL além de um tônus excitatório no núcleo ambíguo (DAMPNEY, 1994). Assim, o sistema nervoso

simpático e parassimpático são modulados a fim de manter a PA em seu ponto de operação (DAMPNEY; HORIUCHI; TAGAWA; FONTES *et al.*, 2003; SAGAWA, 1983). Em contrapartida, quando há uma queda da PA, o disparo neuronal aferente é reduzido, resultando em uma diminuição da atividade nervosa parassimpática e aumento da atividade nervosa simpática. Em ambos os casos, os ajustes autonômicos afetam tanto o coração quanto os vasos sanguíneos, alterando DC e RVP respectivamente, para retornar a PA para valores originais de ponto de operação (FADEL; OGOH; KELLER; RAVEN, 2003; HEYMANS, 1960; JOYNER, 2006; SAGAWA, 1983). Ou seja, a ação de tamponamento via barorreflexo arterial para um aumento de PA é evocando uma bradicardia reflexa e vasodilatação periférica, enquanto que, quando há uma queda de PA, a resposta barorreflexa é de taquicardia e vasoconstrição periférica (Figura 18).

Figura 18. Desenho esquemático das aferências e eferências neurais em resposta às alterações de pressão arterial via mecanismos barorreflexos

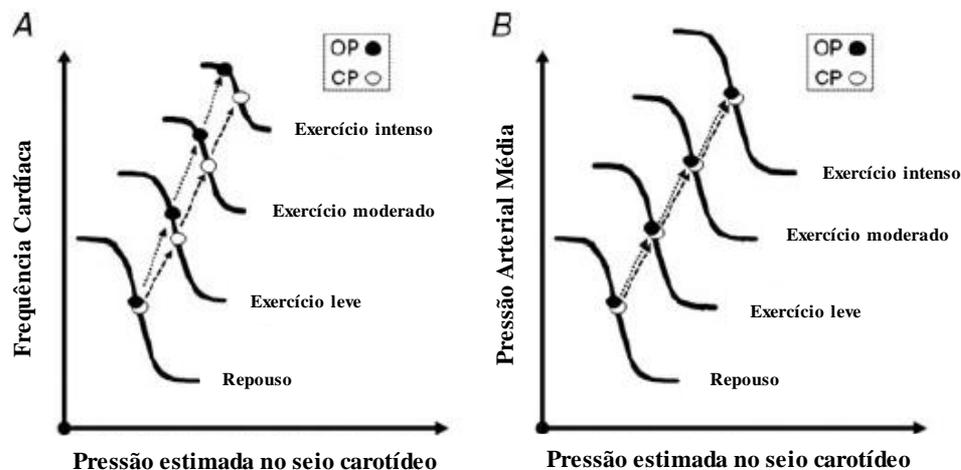


Legenda: Tradução para o Português: **ABP (Arterial blood pressure)**, pressão sanguínea arterial; **HR (Heart rate)**, frequência cardíaca; **TPR (Total peripheral resistance)**, resistência periférica total. **Fonte:** Adaptado de Fadel et al. (2003) em Fisher et al. (2015) com permissão (Ver Anexo I).

A relação inversa entre FC e PA estabelece o princípio fundamental do sistema barorreflexo e foi descrito, pela primeira vez, em 1863 por Marey (MAREY, 1863). Subsequentemente, várias investigações foram feitas sobre a anatomia dos

barorreceptores, como se dá o processamento neural das alterações de PA e as funções gerais de todo o arco barorreflexo (FADEL; RAVEN, 2012). Além disso, a contribuição funcional do barorreflexo arterial durante o exercício tem sido um assunto de extenso debate. Isso se deve à observação de que, se o barorreflexo atua em um sistema de *feedback* negativo com direções análogas entre FC e PA, o sistema estaria “*desativado*”, uma vez que ambos estão aumentados durante o exercício (BRISTOW; BROWN; CUNNINGHAM; GOODE *et al.*, 1969). Além disso, as alterações mediadas pelo barorreflexo na FC em resposta a infusões de adrenalina foram atenuados durante o exercício, sugerindo que a sensibilidade do reflexo estaria significativamente diminuída pelo exercício (PICKERING; GRIBBIN; PETERSEN; CUNNINGHAM *et al.*, 1972). Por outro lado, evidências também mostraram que a função barorreflexa estava atuando normalmente durante o exercício. No início de 1966, Bevergard e Shepherd foram os primeiros a reportarem que a regulação da PA, via barorreflexo, estava inalterada durante o exercício (BEVEGÅRD; SHEPHERD, 1966). Depois deles, Melcher e Donald (1981) construíram uma curva estímulo-resposta dos barorreceptores carotídeos durante o exercício em cachorros. Esse foi o primeiro estudo que demonstrou que a curva da função barorreflexa estava na verdade “*resetada*” durante o exercício, sem nenhuma alteração na sensibilidade. Em humanos, Potts e colaboradores (1993) confirmaram esses achados durante o exercício dinâmico de pernas, mostrando que o barorreflexo carotídeo operava em valores de PA maiores, induzidos pelo exercício. Esse deslocamento para a direita e para cima da curva estímulo-resposta barorreflexa para maiores valores de PA e FC, junto com a preservação da sensibilidade barorreflexa, permite com que o barorreflexo opere nos valores de PA durante o exercício tão efetivo quanto comparado com os valores em repouso (Figura 19) (RAVEN; FADEL; OGOH, 2006; RAVEN; POTTS; SHI, 1997). Adicionalmente, vários estudos demonstraram que esse resetamento do barorreflexo ocorre em uma relação direta com a intensidade do exercício e que vários mecanismos neurais contribuem para isso (FADEL; RAVEN, 2012; OGOH; FADEL; NISSEN; JANS *et al.*, 2003; PAPELIER; ESCOURROU; GAUTHIER; ROWELL, 1994).

Figura 19. Desenho esquemático do resetamento do barorreflexo carótido durante o exercício dinâmico



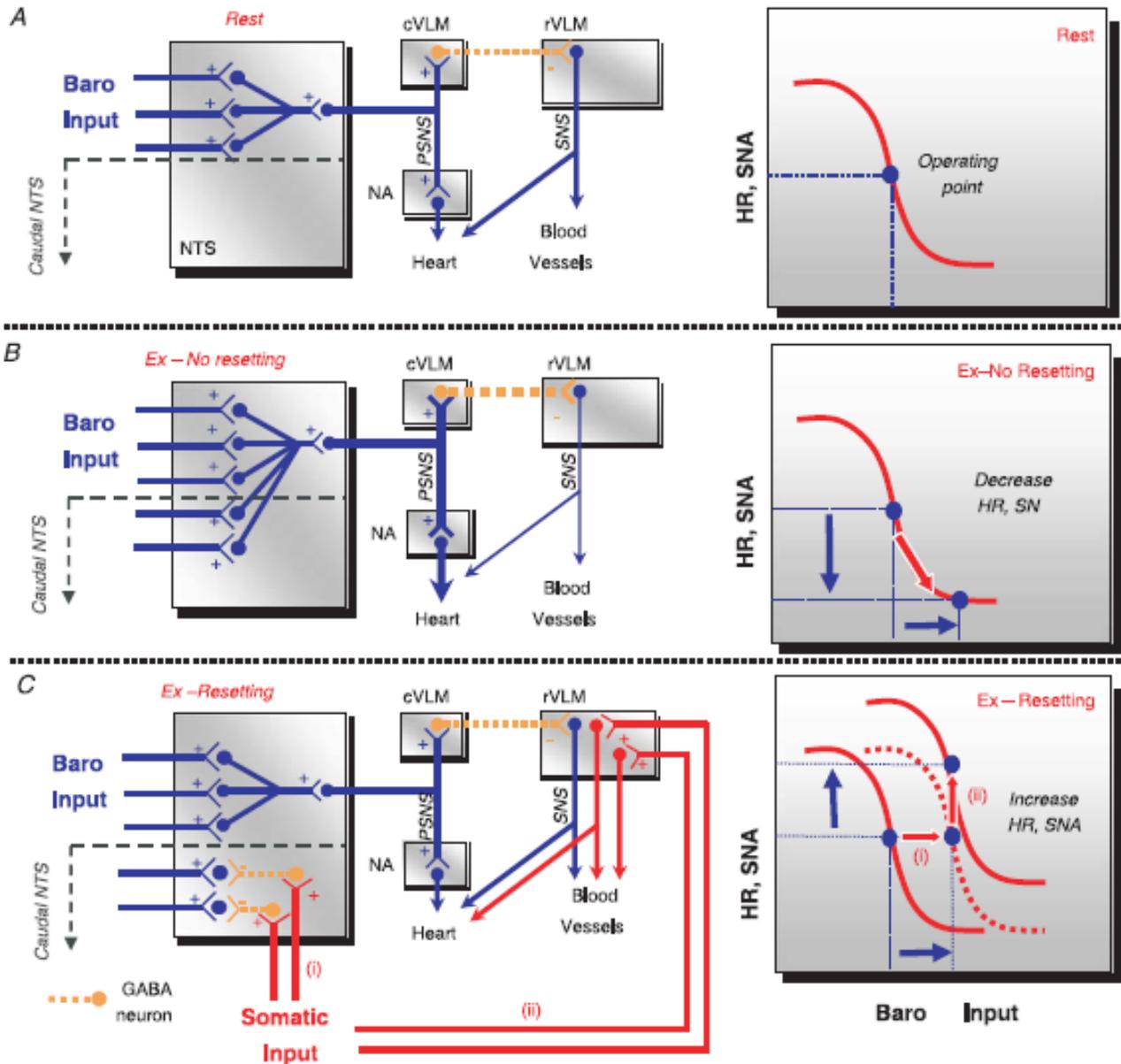
Legenda: Tradução para o Português: **CP (Centering Point)**, ponto central; **OP (Operating Point)**, ponto de operação. OP é o valor de operação do barorreflexo antes do estímulo e CP é o valor no qual, para uma dada mudança na pressão arterial, a resposta depressora e pressora são iguais. Tanto a curva de controle do barorreflexo da frequência cardíaca (A) e pressão arterial (B) são deslocadas para cima e para direita durante o exercício. Contudo, o OP da curva do barorreflexo para controle da frequência cardíaca se distancia do CP e fica mais perto do limiar da curva estímulo-resposta, o que diminui a amplitude de resposta à medida que a intensidade do exercício aumenta. **Fonte:** Adaptado de Fadel e Raven (2012) com permissão (Ver Anexo I).

Como mencionado anteriormente, vários mecanismos foram postulados para explicar o resetamento do barorreflexo carotídeo durante o exercício. Por exemplo, o efeito do comando central no resetamento barorreflexo foi testado em gatos (MCILVEEN; HAYES; KAUFMAN, 2001), em humanos durante contração muscular involuntária (CARRINGTON; WHITE, 2002; IELLAMO; LEGRAMANTE; RAIMONDI; PERUZZI, 1997), e utilizando bloqueios parciais das fibras motoras durante exercício *handgrip* (GALLAGHER; FADEL; STRØMSTAD; IDE *et al.*, 2001b; QUERRY; SMITH; STRØMSTAD; IDE *et al.*, 2001). Para corroborar com os achados prévios, Ogoh e colaboradores (2002) utilizaram uma técnica capaz de aumentar a ativação do comando central, bem como atenuá-lo, através de vibração do tendão patelar durante a extensão de joelhos. Reduzir a ação do comando central resultou em um deslocamento da curva barorreflexa para baixo e para a esquerda. Por outro lado, o aumento do comando central deslocou a curva barorreflexa carótida para cima e para direita (OGOHO; WASMUND; KELLER; A *et al.*, 2002). Assim, coletivamente, esses estudos demonstram o papel do comando central no resetamento do barorreflexo carotídeo durante o exercício.

Além disso, estudos também demonstraram a função do reflexo pressor do exercício no resetamento do barorreflexo arterial. Com a ativação seletiva e isolada do metaborreflexo muscular via IPE, verificou-se um deslocamento da curva do barorreflexo carotídeo (PAPELIER; ESCOURROU; HELLOCO; ROWELL, 1997). Outros estudos utilizaram diferentes técnicas para ativar o reflexo pressor do exercício e verificaram que, de fato, há o resetamento do barorreflexo carotídeo, mas divergentes resultados foram encontrados no que diz respeito à sensibilidade do sistema. Alguns mostraram que há um aumento da sensibilidade barorreflexa arterial durante ativação do reflexo pressor do exercício (EIKEN; CONVERTINO; DOERR; DUDLEY *et al.*, 1992), outros redução (SHI; POTTS; FORESMAN; RAVEN, 1993), e até mesmo que não há nenhuma alteração (GALLAGHER; FADEL; STRØMSTAD; IDE *et al.*, 2001a; SMITH; QUERRY; FADEL; GALLAGHER *et al.*, 2003). Por fim, estudos mais recentes tentaram isolar os componentes mecânicos e metabólicos do reflexo pressor do exercício e suas influências na modulação do barorreflexo arterial, provendo maiores suportes de que há essa interação entre mecanismos neurais (DREW; BELL; WHITE, 2008; DREW; MCINTYRE; RING; WHITE, 2008; FISHER; YOUNG; FADEL, 2008).

Resumidamente, sugere-se que o comando central e o reflexo pressor do exercício interagem em suas funções independentes, de modo que os sinais aferentes de um, facilitam a “*entrada*” dos sinais do outro, resultando no resetamento do barorreflexo arterial durante o exercício. Como o comando central é caracterizado por ser um mecanismo de *feedforward*, provavelmente é o principal regulador no resetamento do barorreflexo durante o exercício, enquanto o reflexo pressor do exercício, por ser um mecanismo de *feedback* tenha um papel mais modulador (POTTS; MITCHELL, 1998). Brilhantemente, Jeffrey T. Potts em 2006 propôs um modelo de estrutura conceitual para a interação central entre barorreceptor arterial e as aferências musculares no NTS (Figura 20) (POTTS, 2006). Apesar de complexo, o modelo de Potts representado na gravura mostra as possíveis vias nas quais o reflexo pressor do exercício atua no NTS para que haja o resetamento do barorreflexo arterial. Além disso, um dos fatores que influencia essa interação é o sexo, que será discutido mais detalhadamente no Estudo 1 da presente tese.

Figura 20. Estrutura conceitual para a interação central entre barorreceptor arterial e as aferências musculares esqueléticas no NTS



Legenda: Ex, exercício; NA, núcleo ambíguo; NTS, núcleo do trato solitário. Tradução para o Português: **Baro (Baroreflex) input**, entrada do barorreflexo; **Blood vessels**, vasos sanguíneos; **cVLM (Caudal ventrolateral medulla)**, bulbo caudoventrolateral; **Decrease**, diminuição; **Heart**, coração; **HR (Heart rate)**, frequência cardíaca; **Increase**, aumento; **GABA neuron**, neurônio GABA; **No**, não; **Operating point**, ponto de operação; **PSNS (Parasympathetic nervous system)**, sistema nervoso parassimpático; **Rest**, repouso; **Resetting**, resetamento; **rVLM (Rostral ventrolateral medulla)**, bulbo rostroventrolateral; **SNA (Sympathetic nerve activity)**, atividade nervosa simpática; **SNS (Sympathetic nervous system)**, sistema nervoso simpático; **Somatic input**, entrada somática. O painel A descreve a função barorreflexa em repouso (como já descrito anteriormente). O painel B é um modelo de resposta barorreflexa caso não houvesse o resetamento da curva durante o exercício. Ou seja, níveis elevados de PA detectados pelos barorreceptores durante o exercício aumentariam a ativação no NTS, consequentemente a atividade neural transmitida ao NA e ao bulbo CVL além de inibição dos neurônios pré-motores simpáticos no bulbo RVL. Isso levaria a uma diminuição da FC e da inibição simpática, respectivamente. O painel C mostra que há uma ativação da circuitaria inibitória via *feedback* negativo proveniente do músculo esquelético durante o exercício. Nesse modelo, há uma normalização da atividade no NTS e isso limita a inibição via barorreflexo no coração e vasculatura periférica. Essa circuitaria inibitória é o causador do resetamento da curva de função barorreflexa lateralmente.

Importante notar que esses mecanismos são “*anatomicamente*” restritos à parte caudal do NTS. Contudo, estímulos somáticos também podem fazer simpatoexcitação nos neurônios do bulbo RVL, aumentando FC e atividade nervosa simpática diretamente. **Fonte:** Reproduzido de Potts (2006) com permissão (Ver Anexo I).

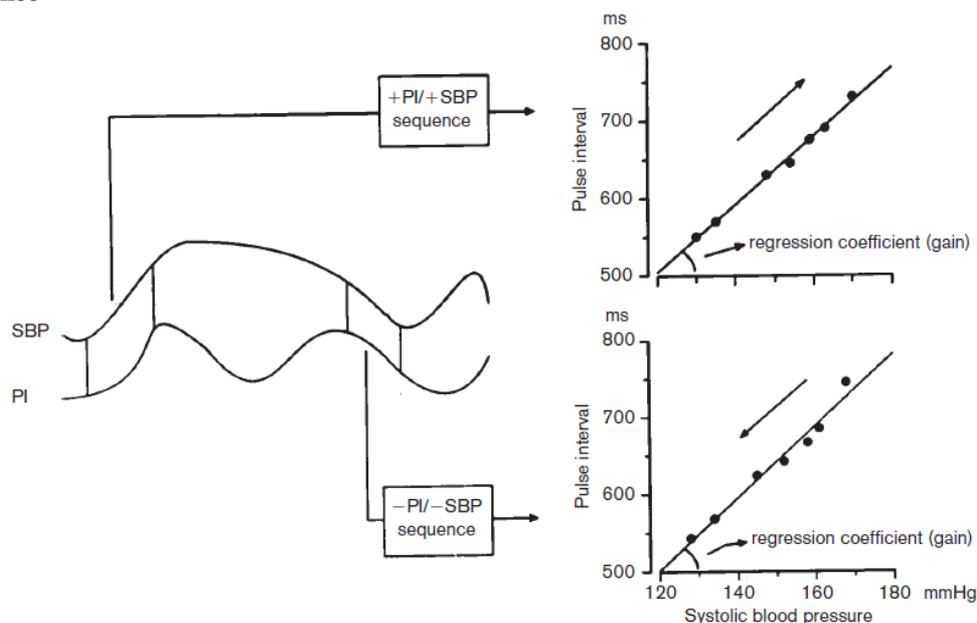
Além de o barorreflexo arterial ser conhecido por representar um mecanismo de importância fundamental para o controle da PA em curto prazo na vida diária, ele também é profundamente envolvido na fisiopatologia de várias doenças cardiovasculares onde o comprometimento de suas funções pode contribuir para o aparecimento de complicações clínicas. Isso estimulou um aumento progressivo do interesse para a avaliação da função barorreflexa em humanos (PARATI; DI RIENZO; MANCIA, 2000). Os métodos pioneiros incluem massagem do seio carotídeo, estimulação elétrica da carótida nos nervos sinusais, anestesia de nervos carotídeo e vago, e também oclusão de artérias carótidas comum (MANCIA; MARK, 1983).

Pelo nível de invasividade considerável e, em alguns casos, um aumentado risco ao participante, as técnicas acima deixaram de ser empregadas e foram substituídas por novos métodos laboratoriais. Alguns exemplos são: a manobra de Valsalva (KORNER; TONKIN; UTHER, 1976), o teste de inclinação da cabeça (*head-up tilting*), pressão negativa de membros inferiores (*lower-body negative pressure*) (SAMUELOFF; BROWSE; SHEPHERD, 1966), pressão positiva ou negativa utilizando um colar cervical (*neck chamber*) (ECKBERG; CAVANAUGH; MARK; ABOUD, 1975), injeção intravenosa em bólus de um medicamento vasoativo (SMYTH; SLEIGHT; PICKERING, 1969), dentre outros (PARATI; DI RIENZO; MANCIA, 2000; 2001). Vantagens e desvantagens de cada método para avaliar o barorreflexo arterial têm sido amplamente exploradas. Contudo, baseado nos métodos utilizados na presente Tese, é importante ressaltar a avaliação do barorreflexo arterial em humanos de forma espontânea (PARATI; POMIDOSSI; RAMIREZ; CESANA *et al.*, 1985).

Diversos métodos são propostos para avaliar o barorreflexo espontâneo, mas o mais utilizado é a técnica da sequência (PARATI; DI RIENZO; MANCIA, 2000). Brevemente, a técnica da sequência é baseada na identificação, em um determinado tempo e de forma espontânea, as sequências de quatro ou mais ciclos cardíacos que ocorrem um aumento progressivo da PA sistólica acompanhado por alongamento do intervalo RR (sequências de +intervalo RR/+PA sistólica), ou ainda, sequências que haja diminuição progressiva da PA sistólica acompanhada por encurtamento no

intervalo RR (sequências de -intervalo RR/-PA sistólica) (PARATI; MUTTI; FRATTOLA; CASTIGLIONI *et al.*, 1994). Depois da identificação das sequências, a inclinação da regressão linear entre mudanças da PA sistólica e intervalos RR é tomada como um índice da sensibilidade da modulação barorreflexa arterial da FC (Figura 21) (PARATI; DI RIENZO; MANCIA, 2000).

Figura 21. Desenho esquemático da técnica de sequência para avaliar o barorreflexo arterial espontâneo



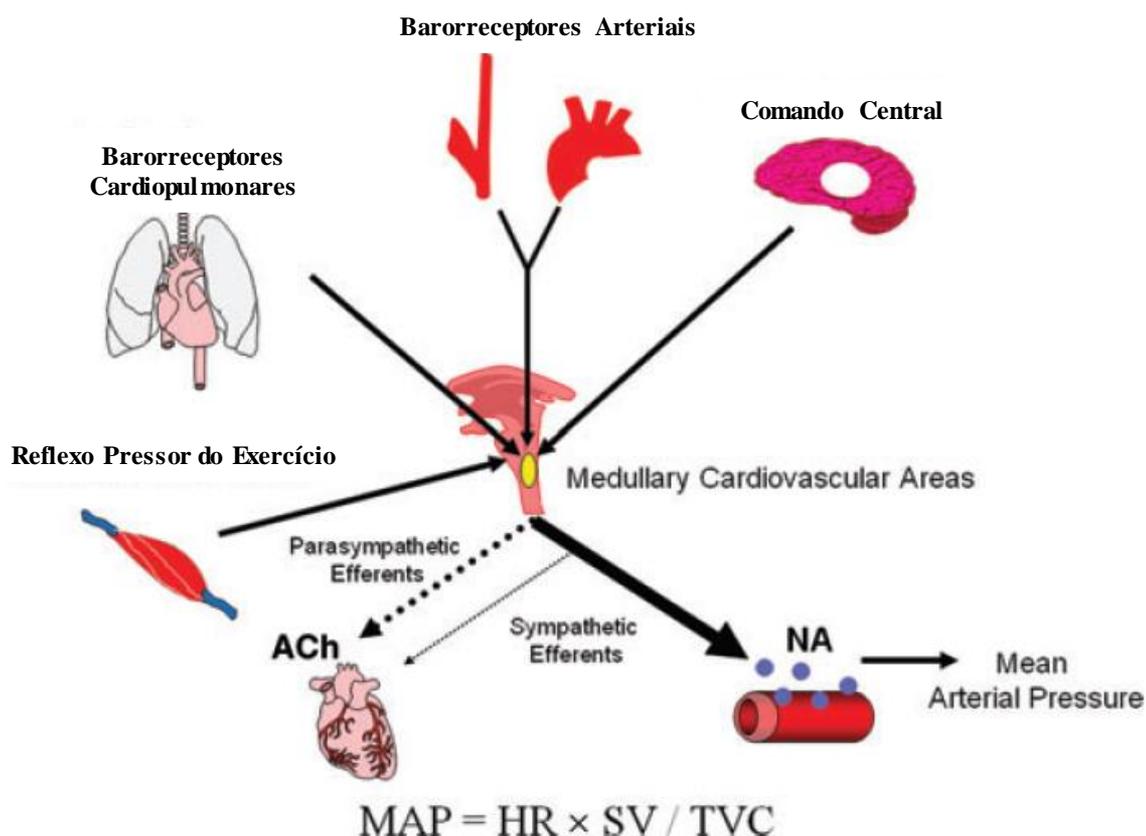
Legenda: Tradução para o Português: **Gain**, ganho; **PI (Pulse Interval)**, intervalo de pulso; **Regression coefficient**, coeficiente da regressão; **Sequence**, sequência; **Systolic blood pressure**, pressão arterial sistólica. **Fonte:** Reproduzido de Parati et al. (1992) em Parati et al. (2000) com permissão (Ver Anexo I).

A técnica da sequência tem sido comparada com o método de injeção de drogas vasoativas, considerada o “*padrão ouro*” para avaliação do barorreflexo arterial, e altas correlações entre os dois métodos foram encontradas (PARLOW; VIALE; ANNAT; HUGHSON *et al.*, 1995). Resumidamente, essas técnicas modernas de analisar o barorreflexo arterial de forma espontânea têm provido novas descobertas de como esse importante mecanismo de regulação cardiovascular acontece na vida diária. Além disso, essa técnica permite o acompanhamento clínico da evolução de vários pacientes em diversas doenças cardiovasculares (PARATI; DI RIENZO; MANCIA, 2000).

Como conclusão e resumidamente, os sinais neurais descendentes do cérebro (comando central); sinais periféricos decorrentes de aferências mecânicas e metabólicas da contração do musculoesquelético (reflexo pressor do exercício); *feedbacks* originados do estiramento de receptores aórticos e carotídeos (barorreflexo arterial),

coração e pulmões (barorreflexo cardiopulmonar) contribuem para a modulação da atividade nervosa simpática e parassimpática durante o exercício (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). Esses sinais convergem centralmente dentro das áreas de controle cardiovascular na medula oblongata. As alterações subsequentes no fluxo autonômico garantem mudanças na FC e contratilidade, bem como no diâmetro dos vasos de resistência de vários leitos teciduais, para então modular o DC (FC e SV), e a condutância vascular total (CVT), respectivamente. Assim, alterações apropriadas da PA média podem acontecer de acordo com a intensidade e modalidade do exercício realizado (FADEL; RAVEN, 2012). Os principais mecanismos neurais e suas interações, que foram amplamente abordados nos Estudos que compõe essa tese, foram elegantemente representados em uma figura esquemática em um artigo de revisão escrito por Paul J. Fadel e Peter R. Raven em 2012 (Figura 22).

Figura 22. Representação esquemática dos mecanismos neurais que controlam os ajustes cardiovasculares durante o exercício



Legenda: ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina. Tradução para o Português: **HR (Heart rate)**, frequência cardíaca; **MAP (Mean Arterial Pressure)**, pressão arterial média; **Parasympathetic efferents**, eferências parassimpáticas; **Sympathetic efferents**, eferências simpáticas; **SV (Stroke Volume)**, volume sistólico; **TVC (Total Vascular Conductance)**, condutância vascular total. **Fonte:** Adaptado de Fadel e Raven (2012) com permissão (Ver Anexo I).

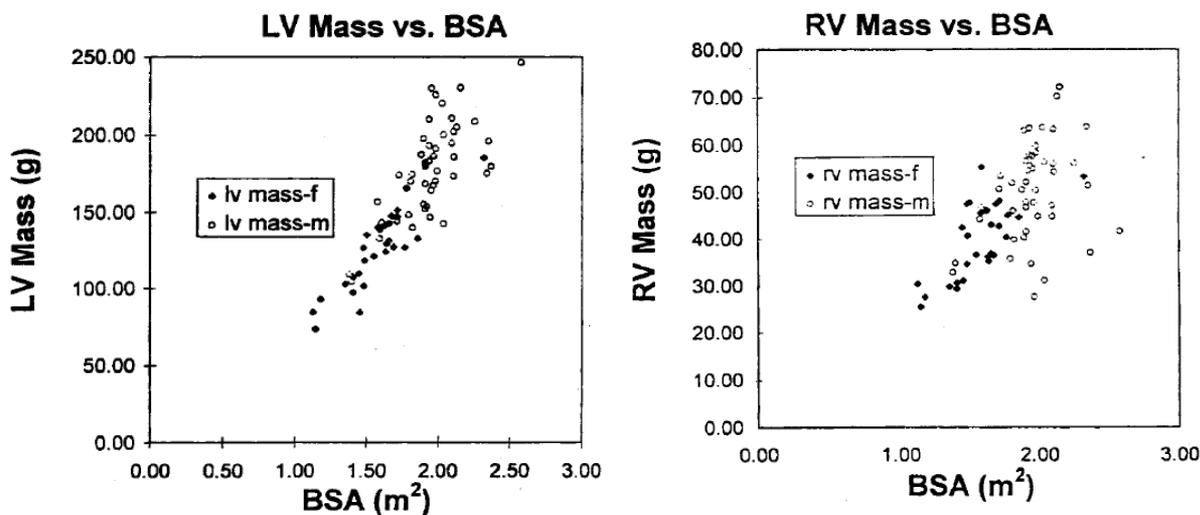
3.4 Diferenças entre os sexos

3.4.1 Anatomia e fisiologia em repouso

Há alguns anos, estudos em animais têm demonstrado que as células musculares do coração possuem receptores específicos do sexo e que são potencialmente influenciados pelos hormônios androgênicos circulantes (KRIEG; SMITH; BARTSCH, 1978). Essas diferenças podem caracterizar, por exemplo, as diferenças expressas no tamanho do ventrículo, além da atividade de várias enzimas, sugerindo uma direta regulação hormonal no miocárdio (KOENIG; GOLDSTONE; LU, 1982; KRIEG; SMITH; BARTSCH, 1978). De fato, em humanos, a anatomia e funcionalidade ventricular diferem entre homens e mulheres (DE SIMONE; DEVEREUX; ROMAN; GANAU *et al.*, 1991).

Evidências utilizando a técnica “*padrão ouro*” para avaliação da função cardíaca (Ressonância Magnética) mostram claramente diferenças morfológicas entre os sexos. Por exemplo, Sandstede e colaboradores (2000) reportaram que homens possuem maiores valores comparado com mulheres na massa do ventrículo esquerdo (155 ± 18 e 110 ± 16 g), no volume diastólico do ventrículo esquerdo (118 ± 27 e 96 ± 21 ml), VS do ventrículo esquerdo (40 ± 13 e 29 ± 9 ml), massa do ventrículo direito (52 ± 10 e 39 ± 5 g), volume diastólico ventricular direito (131 ± 28 e 100 ± 23 ml) e VS ventricular direito (53 ± 17 e 33 ± 15 ml) (SANDSTEDTE; LIPKE; BEER; HOFMANN *et al.*, 2000). Importante ressaltar que a normalização desses valores pela área de superfície corporal (ASC) não eliminou a diferença na massa cardíaca de ambos os lados e volume ventricular direito, o que corrobora com outro clássico estudo da área (LORENZ; WALKER; MORGAN; KLEIN *et al.*, 1999) (Figura 23). Esses dados sugerem que a análise funcional do ventrículo esquerdo é relativamente independente do sexo, enquanto que, para os aspectos morfológicos, deve-se levar em consideração se o indivíduo é homem ou mulher.

Figura 23. Relação entre massa ventricular esquerda e direita em função da área de superfície corporal



Legenda: Tradução para o Português: **BSA (Body surface área)**, área de superfície corporal; **F (Female)**, fêmeas, mulheres; **LV (Left ventricle)**, ventrículo esquerdo; **M (Male)**, macho, homens; **Mass**, massa; **RV (Right ventricle)**, ventrículo direito. Figura mostra que independente do tamanho do corpo, homens apresentam maiores valores de massa ventricular comparado com mulheres. **Fonte:** Reproduzido de Lorenz et al (1999) com permissão da BMC® sem documento escrito formal.

Em média, as mulheres são mais baixas e mais leve que os homens, com valores de PA ligeiramente mais baixos. Consistente com as diferenças de tamanho corporal, as mulheres também apresentam menores DC e volumes cardíacos (JOYNER; BARNES; HART; WALLIN *et al.*, 2015). Uma possível explicação para maiores valores de DC em homens pode ser os maiores volume de sangue e número de hematócritos em comparação com mulheres (PATE; SPARLING; WILSON; CURETON *et al.*, 1987). Além disso, essas diferenças podem ser explicadas pelas diferenças na composição corporal e na taxa metabólica de repouso. Embora a taxa metabólica seja tipicamente semelhante por *kg* de tecido magro em homens e mulheres, as mulheres geralmente têm mais gordura corporal (BEHNKE; WILMORE, 1974). Portanto, quanto menor massa de tecido magro (especialmente músculo esquelético), normalmente observada em mulheres, significa que há menos demanda periférica de oxigênio e, portanto, menos necessidade de fornecimento de oxigênio aos tecidos periféricos (JOYNER; BARNES; HART; WALLIN *et al.*, 2015).

3.4.2 Respostas fisiológicas ao exercício

O reconhecimento dessas diferenças e semelhanças entre homens e mulheres no que diz respeito às funções cardiovasculares e hemodinâmicas em repouso faz com que as diferenças sexuais nas respostas fisiológicas ao exercício sejam indiscutivelmente inevitáveis. Nas últimas décadas, a participação das mulheres em várias formas de atividade física aumentou dramaticamente. Assim, estudos têm sido propostos para compreender os efeitos da influência do sexo nos mecanismos fisiológicos associado ao exercício (CHARKOUDIAN; JOYNER, 2004). Como mencionado anteriormente, em média, as mulheres são menores que os homens e têm menos massa muscular (e mais massa gorda) por um dado tamanho de corpo. Isso levou à ideia de que certos tipos de variáveis fisiológicas, se corrigidas para o tamanho do corpo, abolissem as diferenças entre os sexos. Por exemplo, o consumo máximo de oxigênio, que é considerado o índice “*padrão ouro*” para avaliar aptidão cardiorrespiratória. Normalmente, a unidade de medida do consumo máximo de oxigênio é $\text{mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$, mas isso não leva em consideração a composição corporal, como por exemplo, nas mulheres, a aumentada massa gorda. Portanto, em média, homens apresentam maior desempenho máximo e maior consumo de oxigênio comparado com as mulheres (HIGGINBOTHAM; MORRIS; COLEMAN; COBB, 1984; SULLIVAN; COBB; HIGGINBOTHAM, 1991).

Por outro lado, quando homens e mulheres foram pareados pela força muscular, as mulheres fadigam mais tardiamente e lentamente e se recuperam mais rapidamente que os homens (FULCO; ROCK; MUZA; LAMMI *et al.*, 1999; HUNTER; ENOKA, 1985). A maior capacidade de resistência em mulheres pode estar relacionada com a força absoluta mais baixa, resultando em uma menor compressão dos vasos sanguíneos pelo músculo em contração e, portanto, melhor fluxo sanguíneo e suprimento de oxigênio (ASTRAND; RODAHL, 1974). Além disso, essas diferenças entre os sexos na fatigabilidade ao exercício podem estar relacionadas ao tipo e composição da fibra muscular esquelética, fatores neurais, e diferenças no uso do substrato (KENT-BRAUN; NG, 1985). Já no ponto de vista cardíaco, o volume do coração, a massa ventricular esquerda e VS durante o exercício máximo são menores em mulheres do que homens (KUCHER; LIPP; SCHWERZMANN; ZIMMERLI *et al.*, 2001). Além disso, a capacidade pulmonar também é menor em mulheres do que em homens (HARMS; ROSENKRANZ, 2008). Em combinação com o menor volume sanguíneo, o menor

número de hematócritos e hemoglobinas (DE SIMONE; DEVEREUX; ROMAN; GANAU *et al.*, 1991), o transporte de oxigênio também fica prejudicado nas mulheres em comparação com os homens. Resultados como esses citados acima implicam "*que os homens são, no entanto, melhores máquinas de trabalho que as mulheres*" (ASTRAND, 1956). Entretanto, estudos epidemiológicos demonstram menor prevalência de doenças cardíacas e menor incidência de hipertensão arterial em mulheres na pré-menopausa em comparação com homens, porém isso é reduzido após a menopausa (LERNER; KANNEL, 1986; SCHENCK-GUSTAFSSON, 1996). Esses achados sugerem efeitos cardioprotetores significativos dos hormônios reprodutivos nas mulheres, tema que será debatido nas próximas seções.

3.4.3 Controle neural do sistema cardiovascular

Vários estudos têm examinado as diferenças entre os sexos na VFC utilizando os índices de balanço da atividade simpática/parassimpática. A maioria desses estudos encontrou que mulheres possuem menor razão LF/HF do que homens, além de também apresentarem maiores valores no componente HF da VFC (SINNREICH; KARK; FRIEDLANDER; SAPOZNIKOV *et al.*, 1998). Esses resultados sugerem uma preponderância vagal sobre a simpática no controle da FC batimento-a-batimento nas mulheres. Por outro lado, homens demonstraram ter maiores valores do componente LF da VFC e da razão LF/HF quando comparado com mulheres, sugerindo uma maior influência simpática no controle da FC (DART; DU; KINGWELL, 2002; LIAO; BARNES; CHAMBLESS; SIMPSON *et al.*, 1995; RYAN; GOLDBERGER; PINCUS; MIETUS *et al.*, 1994). Este último resultado também é suportado por níveis de adrenalina circulante 2 a 6 vezes maiores nos homens (EVANS; ZIEGLER; PATWARDHAN; OTT *et al.*, 1985). Baseado nisso, a tendência seria de que a FC em repouso fosse maior em homens do que em mulheres (OGAWA; SPINA; MARTIN; KOHRT *et al.*, 1992). Contudo, essa resposta parece ser controversa na literatura, no qual respostas similares de FC em repouso têm sido reportadas (CHARKOUDIAN; JOYNER; JOHNSON; EISENACH *et al.*, 2005; HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2011; NARKIEWICZ; PHILLIPS; KATO; HERING *et al.*, 2005; TEIXEIRA; RITTI-DIAS; ANTONINO; BOTTARO *et al.*, 2018). Koenig e Thayer (2016) brilhantemente publicaram uma meta-análise sobre as diferenças entre os sexos

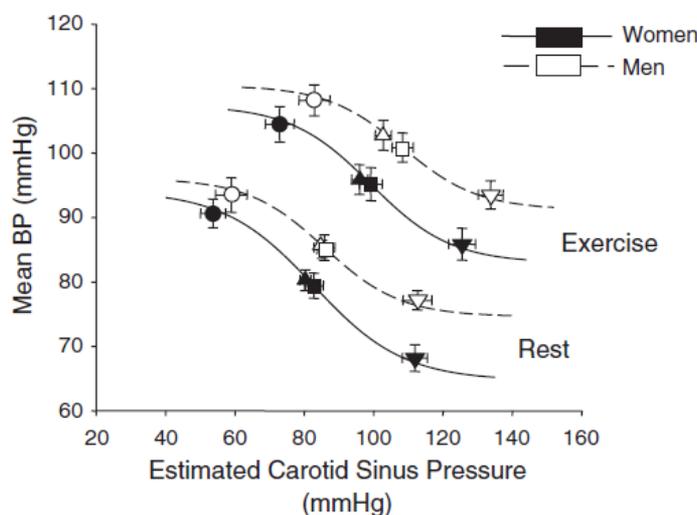
nos principais índices de VFC. Os autores concluíram que as análises que mostram diferenças entre os sexos na regulação autonômica da FC são complexas e que valores de FC não provê, por si só, indicadores de doenças cardiovasculares, particularmente em mulheres (KOENIG; THAYER, 2016).

A PA, particularmente a sistólica, apresenta valores menores em mulheres comparadas com homens da mesma idade em repouso (CHRISTOU; JONES; JORDAN; DIEDRICH *et al.*, 2005; OGAWA; SPINA; MARTIN; KOHRT *et al.*, 1992). Como mencionado anteriormente, o sistema barorreflexo é um dos mecanismos de controle agudo da PA. Vários estudos em humanos relataram que a sensibilidade barorreflexa cardíaca é menor em mulheres comparada com homens (ABDELRAHMAN; MERRILL; WOOLLES, 1994; BESKE; ALVAREZ; BALLARD; DAVY, 2001; CONVERTINO, 1998; LAITINEN; HARTIKAINEN; VANNINEN; NISKANEN *et al.*, 1998). No entanto, outros estudos não indicaram diferenças entre homens e mulheres (COOKE; LUDWIG; HOGG; ECKBERG *et al.*, 2002; GUASTI; GRIMOLDI; MAINARDI; PETROZZINO *et al.*, 1999; LINDBLAD, 1977; TANK; DIEDRICH; SZCZECH; LUFT *et al.*, 2005). Além disso, é sabido que a fase do ciclo menstrual das mulheres interfere diretamente na sensibilidade barorreflexa arterial (KIM; DEO; VIANNA; BALANOS *et al.*, 2011; MINSON; HALLIWILL; YOUNG; JOYNER, 2000; TANAKA; SATO; UMEHARA; NISHIKAWA, 2003), e que ela não é afetada por terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa (HUNT; TAYLOR; HAMNER; GAGNON *et al.*, 2001).

Já durante o exercício isométrico, homens atingem valores mais altos de PA quando comparado com mulheres (ETTINGER; SILBER; COLLINS; GRAY *et al.*, 1996; JARVIS; VANGUNDY; GALBREATH; SHIBATA *et al.*, 2011). Apesar de algumas evidências sugerirem que o estrogênio pode atenuar os mecanismos neurais de controle de PA durante o exercício, (ETTINGER; SILBER; GRAY; SMITH *et al.*, 1998; SCHMITT; KAUFMAN, 2003a), Kim *et al.* (2012) demonstraram que a magnitude do resetamento do barorreflexo carotídeo para o controle da FC durante o exercício não foi diferente entre homens e mulheres (Figura 24), tampouco entre as fases do ciclo menstrual nas mulheres. Esses resultados sugerem que, apesar dos homens alcançarem maiores valores de PA durante o exercício, e as mulheres exibirem maiores respostas da FC via barorreflexo (principalmente em resposta ao estímulo

hipertensivo na carótida), o resetamento do barorreflexo parece não ser influenciado pelo sexo.

Figura 24. Magnitude do resetamento do barorreflexo arterial durante o exercício em homens e mulheres



Legenda: Média dos dados mostrando o deslocamento da curva barorreflexa para cima e para direita do repouso para o exercício moderado dinâmico. Linha contínua e símbolos pretos representam as mulheres. Linhas tracejadas e símbolos brancos representam os homens. Quadrados representam os pontos centrais da curva barorreflexa, triângulos indicam os pontos de operação do barorreflexo, os círculos indicam os limiares pressóricos do seio carotídeo e os triângulos invertidos representam o ponto de saturação do barorreflexo. Tradução para o Português: **Estimated Carotid Sinus Pressure**, pressão estimada no seio carotídeo; **Exercise**, exercício; **Mean BP (Blood pressure)**, pressão arterial média; **Men**, homens; **Rest**, repouso; **Women**, mulheres. **Fonte:** Reproduzido de Kim et al. (2012) com permissão (Ver Anexo I).

Inconsistências na literatura mencionadas acima são altamente plausíveis, haja vista a divergência de técnicas para se medir a FC, a sensibilidade do barorreflexo arterial, a heterogeneidade da amostra estudada (critérios de exclusão para o estudo, por exemplo), o grande intervalo de idade, a falta de controle do estado hormonal nas mulheres (de acordo com o ciclo menstrual) entre outros. O Estudo 1 da presente Tese ampliará o conhecimento sobre as diferenças entre os sexos na sensibilidade barorreflexa arterial e, mais ainda, as possíveis interações durante o exercício e ativação isolada do metaborreflexo muscular.

Além da ação do barorreflexo cardíaco controlando as alterações da PA por meio de mudanças na FC, é importante ressaltar a influência do sexo no controle barorreflexo arterial da atividade nervosa simpática muscular. De modo geral, a atividade nervosa simpática é menor em mulheres do que em homens durante o repouso (~20% a 25%) (CONVERTINO; LUDWIG; COOKE, 2004; HART; CHARKOUDIAN, 2014; HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2009;

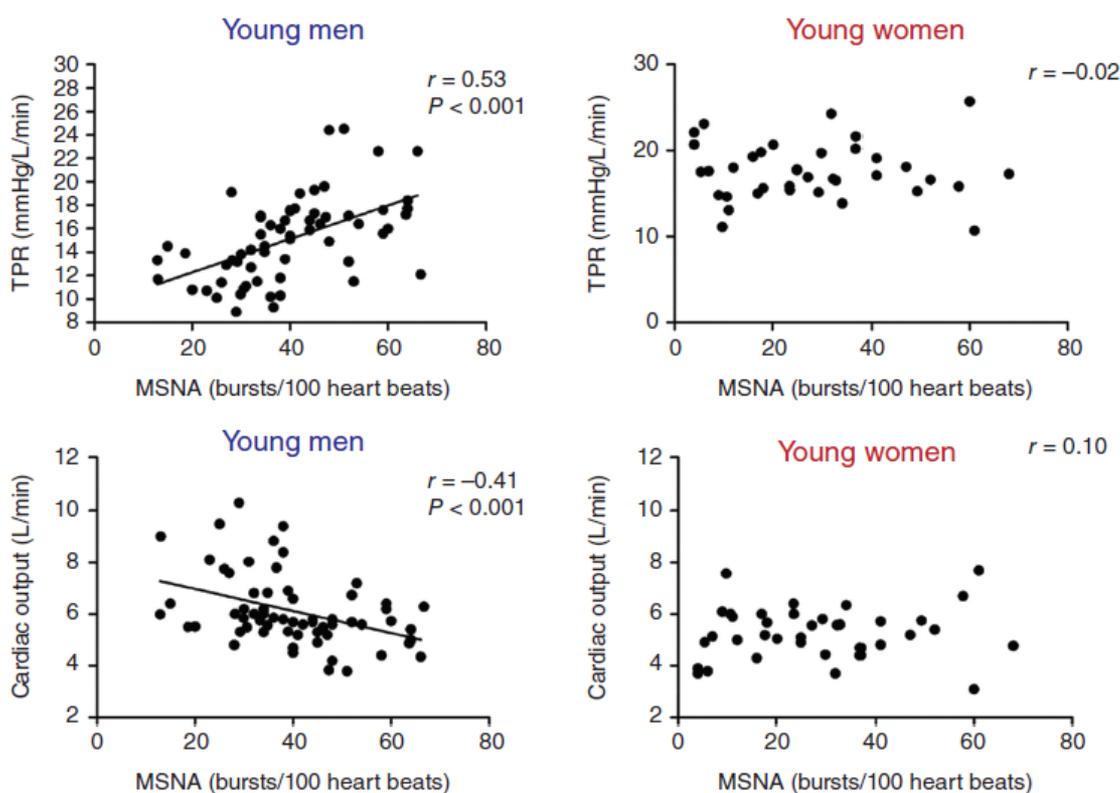
HART; JOYNER; WALLIN; CHARKOUDIAN, 2012), enquanto que a sensibilidade barorreflexa foi reportada ser maior (HOGARTH; MACKINTOSH; MARY, 2007), similar (TANK; DIEDRICH; SZCZECH; LUFT *et al.*, 2005) ou prejudicada (CHRISTOU; JONES; JORDAN; DIEDRICH *et al.*, 2005). Em homens, estudos têm mostrado que as mudanças na PA mediadas pelo barorreflexo são predominantemente atribuídas às alterações na RVP do que no DC (OGOHO; FADEL; MONTEIRO; WASMUND *et al.*, 2002; OGOHO; FADEL; NISSEN; JANS *et al.*, 2003). Já nas mulheres, as respostas mediadas pelo barorreflexo são diminuídas devido às menores mudanças na RVP por uma atenuada responsividade vasoconstrictora (HOGARTH; MACKINTOSH; MARY, 2007; KNEALE; CHOWIENCZYK; BRETT; COLTART *et al.*, 2000). Isso ficou claro no estudo proposto por Kim e colaboradores (2011) que demonstraram que estímulos hipotensivos na carótida elucidaram similares respostas de PA em homens e mulheres, por mudanças na CVT. Contudo, em resposta ao estímulo hipertensivo na carótida, mulheres exibiram exagerada redução na PA em comparação com os homens, mas isso se deu à maior bradicardia e redução de DC (KIM; DEO; VIANNA; BALANOS *et al.*, 2011). De modo geral, parece que mulheres “*dependem*” mais do DC para controle da PA via barorreflexo do que os homens, que, em contrapartida “*dependem*” mais da vasculatura periférica.

Os efeitos das mudanças na atividade nervosa simpática muscular, tipicamente medida via mudanças da CVT, advindas de mudanças da PA via barorreflexo simpático, é conhecido como transdução vascular. Esse mecanismo também já foi descrito por ser atenuado em mulheres comparado com homens (BRIANT; BURCHELL; RATCLIFFE; CHARKOUDIAN *et al.*, 2016; KELLER; CUI; DAVIS; LOW *et al.*, 2006). Além disso, recentemente Hissen e colaboradores (2019) demonstraram que há uma relação inversa entre sensibilidade barorreflexa simpática e a transdução vascular em homens, mas não em mulheres, e que esse mecanismo compensatório interage para regular efetivamente a PA e manter a homeostasia (HISSEN; MACEFIELD; BROWN; TAYLOR, 2019). Apesar de ser extremamente importante entender os fatores que medeiam essas diferenças no controle da PA via barorreflexo, o que é realmente fundamental para a regulação da PA é a vasoconstrição-vasodilatação mediada pelo sistema nervoso simpático (FISHER; KIM; HARTWICH; FADEL, 2012).

De fato, a atividade nervosa simpática possui uma relação diretamente proporcional com a RVP e inversamente proporcional com o DC, em homens jovens

(CHARKOUDIAN; JOYNER; JOHNSON; EISENACH *et al.*, 2005). Interessantemente, essas relações direta e indireta são inexistentes nas mulheres de mesma idade (CHARKOUDIAN; JOYNER; JOHNSON; EISENACH *et al.*, 2005; HART; JOYNER; WALLIN; CHARKOUDIAN, 2012; HART; JOYNER; WALLIN; JOHNSON *et al.*, 2009) (Figura 25). Contudo, o comportamento dessas correlações se tornam aparentes em mulheres na pós-menopausa, similarmente aos homens jovens, sugerindo um papel dos hormônios sexuais, principalmente o estrogênio, como fator de modulação da atividade neural simpática no tônus vasoconstrictor nas mulheres (HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2011; JOYNER; BARNES; HART; WALLIN *et al.*, 2015).

Figura 25. Relação entre atividade nervosa simpática com resistência vascular periférica e débito cardíaco em homens e mulheres



Legenda: A correlação positiva entre atividade nervosa simpática muscular e resistência vascular periférica, assim como a correlação inversa entre atividade nervosa simpática muscular e débito cardíaco são encontradas apenas em homens jovens (painéis da esquerda). A falta dessas relações nas mulheres (painéis da direita) sugere que elas regulem a PA diferentemente dos homens. Tradução para o Português: **Bursts**, disparos; **Cardiac output**, débito cardíaco; **Heart beats**, batimentos cardíacos; **MSNA (Muscle sympathetic nerve activity)**, atividade nervosa simpática muscular; **TPR (Total peripheral resistance)**, resistência vascular periférica; **Young men**, homens jovens; **Young women**, mulheres jovens. **Fonte:** Reproduzido de Joyner et al. (2015) com permissão (Ver Anexo I).

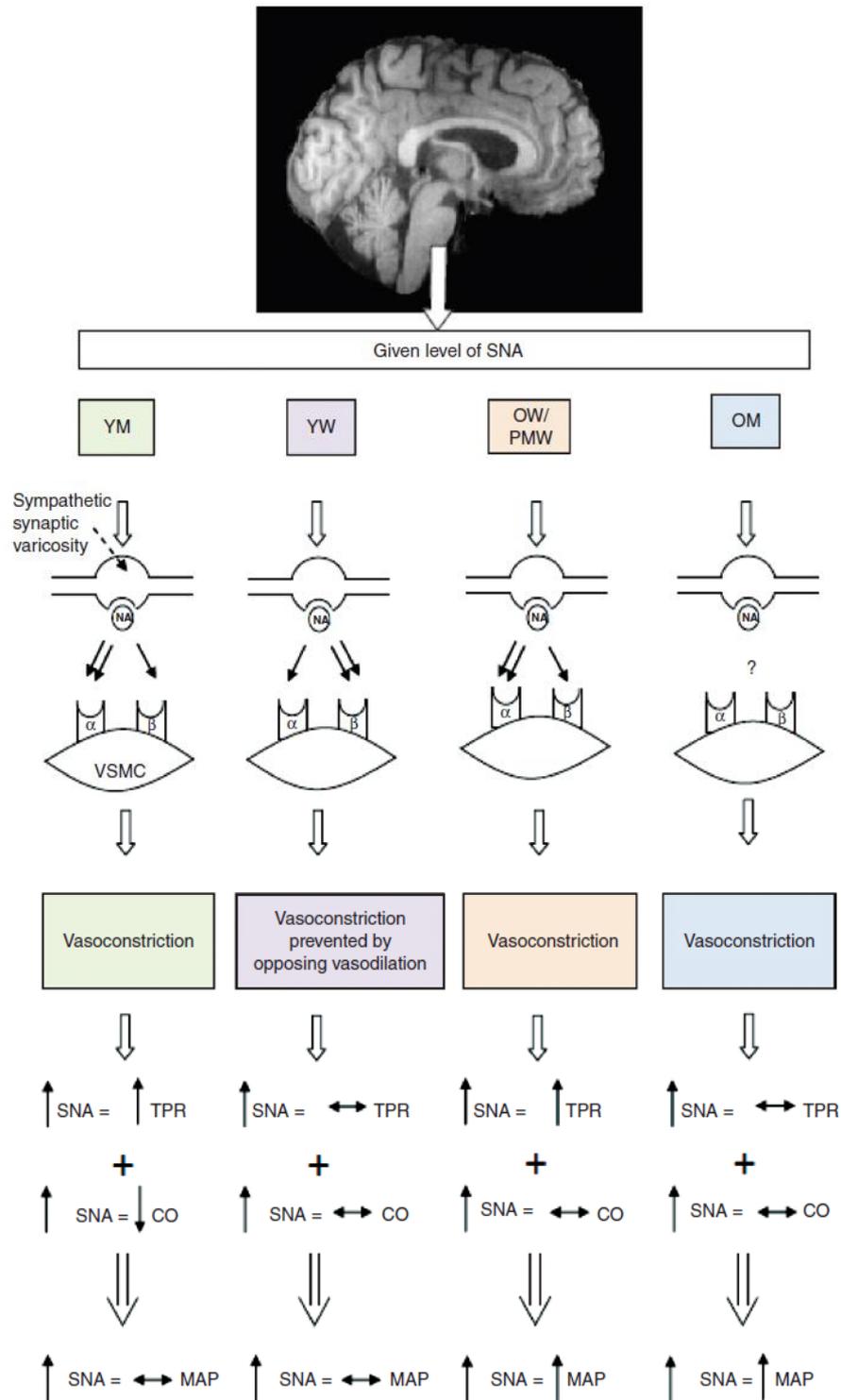
3.4.4 Sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos

O tônus constrictor é um importante fator determinante da PA, sendo controlado por nervos adrenérgicos e mediadores do endotélio vascular. A norepinefrina é um dos principais neurotransmissores simpáticos na periferia, agindo principalmente em receptores α -adrenérgicos, mas também é um importante agonista de receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos. Quando os receptores β_2 -adrenérgicos são estimulados por seus agonistas, eles causam uma vasodilatação, diferentemente da ação dos α -adrenérgicos, e isso é principalmente mediado por ativação da via L-arginina/óxido nítrico (ON) (DAWES; CHOWIENCZYK; RITTER, 1997). Para explicar a diferença encontrada entre homens e mulheres na sensibilidade vasoconstrictora à ação da norepinefrina (KNEALE; CHOWIENCZYK; COCKCROFT; COLTART *et al.*, 1997), Kneale e colaboradores lideram um estudo clássico, o qual hipotetizavam que essa resposta se dava como consequência de uma aumentada sensibilidade à estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos nas mulheres. Para testar isso, os autores compararam a sensibilidade da resistência vascular do antebraço à ação vasodilatadora do albuterol (agonista seletivo de receptores β_2 -adrenérgicos) em homens e mulheres. A hipótese do estudo foi confirmada, mostrando que as mulheres apresentavam uma vasodilatação maior do que os homens de maneira dose-dependente ($\Delta 10,4 \pm 1,1$ ml/min/100ml *vs.* $6,8 \pm 0,5$ ml/min/100ml) (KNEALE; CHOWIENCZYK; BRETT; COLTART *et al.*, 2000). Baseado nisso, anos depois, Hart e colaboradores (2011) testaram se essa aumentada sensibilidade dos receptores β_2 -adrenérgicos nas mulheres influenciavam o balanço entre atividade nervosa simpática muscular, RVP e DC. Utilizando a técnica de microneurografia para avaliar a atividade nervosa simpática muscular, os autores infundiram doses de norepinefrina antes e depois de realizarem o bloqueio sistêmico dos receptores β -adrenérgicos com propranolol. As mudanças na CVT com a infusão de norepinefrina foram maiores nas mulheres durante o β -bloqueio quando comparado com homens. Além disso, antes do bloqueio, os autores reafirmaram a falta de relação entre atividade nervosa simpática e RVP nas mulheres, contudo, isso se alterou depois do uso do propranolol. Brillantemente, esse estudo demonstrou, pela primeira vez, que a vasodilatação mediada pelos receptores β -adrenérgicos compensa a ação vasoconstrictora dos receptores α -adrenérgicos nas mulheres. E, ainda, perceberam que esse efeito é “perdido” durante a menopausa nas mulheres (HART; CHARKOUDIAN;

WALLIN; CURRY *et al.*, 2011). Essa conclusão amplia a provável influência/efeitos do estrogênio na função vascular periférica. Assim, essas diferenças entre homens e mulheres poderiam sugerir possíveis explicações para as diferenças entre os sexos na regulação da PA agudamente ou na responsividade às manobras simpato-excitatórias, como por exemplo o exercício. Mais detalhes da possível função dos receptores β -adrenérgicos nas diferenças entre homens e mulheres na regulação da PA serão descritas no Estudo 3 da presente Tese.

Elegantemente, Joyner e colaboradores fizeram uma figura representativa resumindo o que foi descrito acima no que diz respeito às diferenças entre os sexos na regulação da PA. Vale ressaltar que os autores incluíram também mulheres na pós-menopausa e homens mais velhos, pois possivelmente, há também uma influência da idade nesses mecanismos regulatórios (Figura 26).

Figura 26. Desenho representativo da influência do sexo na regulação da pressão arterial em humanos

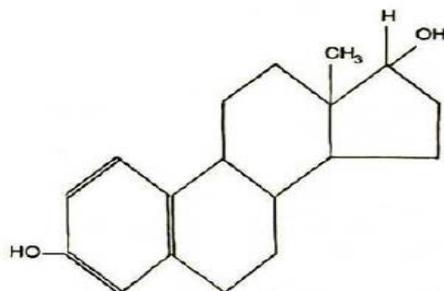


Legenda: α , receptor α -adrenérgico; β , receptor β -adrenérgico; NA, noradrenalina. Tradução para o Português: CO (Cardiac output), débito cardíaco; Given level of SNA (Sympathetic nerve activity), um dado nível de atividade nervosa simpática; MAP (Mean arterial pressure), pressão arterial média; OW (Older women), mulheres mais velhas; OM (Older men), homens mais velhos; PMW (Postmenopausal women), mulheres na menopausa; SNA (Sympathetic nerve activity), atividade nervosa simpática; Sympathetic synaptic varicosity, varicosidade sináptica simpática; TPR (Total peripheral resistance), resistência periférica total; Vasoconstriction, vasoconstrição; Vasoconstriction prevented by opposing vasodilation, vasoconstrição impedida pela vasodilatação de oposição; VSMC (Vascular smooth muscle), músculo liso vascular; YM (Young men), homens jovens; YW (Young women), mulheres jovens. Fonte: Reproduzido de Joyner et al. (2015) com permissão (Ver Anexo I).

3.4.5 Estrogênio e suas funções no sistema cardiovascular

Como mencionado nas seções anteriores, uma das possíveis explicações para a diferença entre os sexos na regulação da PA é a concentração dos hormônios sexuais. Os principais esteroides femininos são os estrogênios (β -estradiol, estrona e estriol) e a progesterona, envolvidos no desenvolvimento, manutenção e controle da função reprodutiva (GUYTON; HALL, 1997). O principal estrogênio secretado é o β -estradiol, sendo muitas vezes chamado simplesmente por estrogênio, assim como foi referido ao longo de toda a presente Tese (Figura 27).

Figura 27. Fórmula química do β -estradiol, um dos estrogênios produzidos pelo ovário



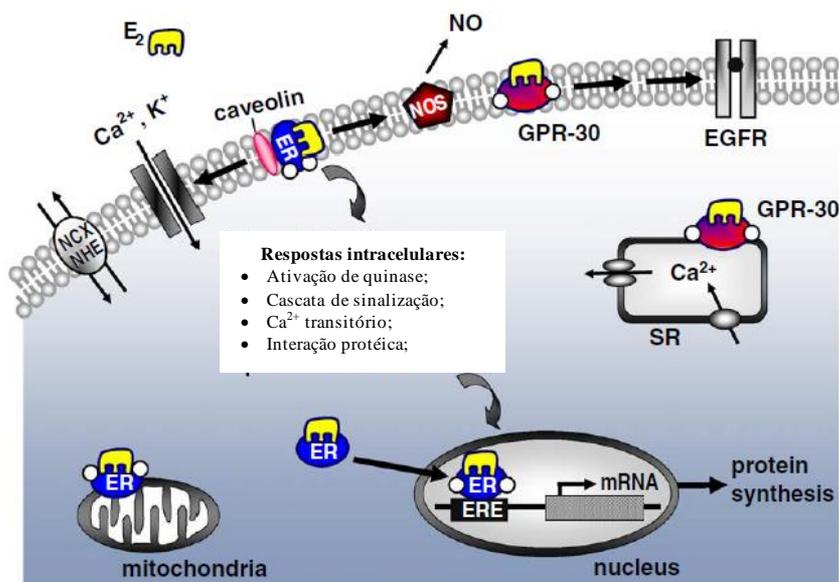
Fonte: Tratado de Fisiológica médica (Página 791) – 9ª edição (GUYTON; HALL, 1997).

O controle hormonal feminino acontece por meio de *feedback* entre a estimulação e produção dos hormônios pelo eixo hipotálamo-hipófise, e a secreção pelos ovários. O estrogênio é também responsável pelas modificações no corpo feminino, características sexuais secundárias (desenvolvimento e maturação das glândulas mamárias), aparecimento de pelos pubianos, sensação de libido, maturação da genitália externa, etc. Essa interação hormonal e a produção cíclica de estrogênios e progesterona pelos ovários acontecem em um ciclo menstrual fisiológico, por um período de 30 a 40 anos nas mulheres (GUYTON; HALL, 1997).

O estrogênio é um hormônio esteroide cujo mecanismo básico de ação se dá pela ligação aos seus receptores intracelulares. A presença de uma proteína receptora de estrogênio foi reportada, pela primeira vez, em 1962 por Elwood Jensen e colaboradores (JENSEN; JACOBSON, 1962). O código genético do DNA foi codificado para essa proteína receptora de estrogênio e então foi clonada em 1986 (GREEN; WALTER; KUMAR; KRUST *et al.*, 1986; GREENE; GILNA; WATERFIELD; BAKER *et al.*,

1986). Atualmente já é conhecido a ampla variedade de subtipos de receptores de estrogênio, sendo as principais isoformas o α e o β . Os receptores de estrogênio α possuem uma sequência de 595 aminoácidos enquanto que os β têm 530. Basicamente, a via de sinalização clássica dos receptores de estrogênio envolve a ligação ao seu ligante específico, a translocação deles do citosol para o núcleo, a dimerização, recrutamento de outros fatores moduladores da transcrição e interação com outras regiões promotoras de DNA (TAYLOR; MARTIN-HIRSCH; MARTIN, 2010). O resultado desse processo é a expressão de genes-alvo e a estimulação/inibição das transcrições gênicas, formando proteínas específicas para uma resposta celular e/ou ativação de cascatas enzimáticas modificando a fisiologia celular (TAYLOR; MARTIN-HIRSCH; MARTIN, 2010; ZHAO; DAHLMAN-WRIGHT; GUSTAFSSON, 2008). Elegantemente, Du et al. (2006) publicaram uma revisão explicando detalhadamente os mecanismos de sinalização nuclear e não nuclear advindos da ligação do estrogênio ao seu receptores (Figura 28). Dado o fato de que esse mecanismo molecular é complexo e, baseado no escopo da presente Tese sobre o efeito do estrogênio no sistema cardiovascular, gostaria de ressaltar a importante via do ON como resultado da ação do estrogênio nas células (DU; FANG; KIRIAZIS, 2006).

Figura 28. Vias de sinalização dos receptores de estrogênio



Legenda: E2, β -estradiol; GPR-30, receptor de estrogênio; Tradução para o Português: ER (Estrogen receptor), receptor de estrogênio; ERE (ER response element), elemento de resposta do receptor de estrogênio; EGFR (Epidermal growth factor receptors), receptores do fator de crescimento epidérmico; Mitochondria, mitocôndria; NO (Nitric oxide), óxido nítrico; Nucleus, núcleo; NOS (nitric oxide synthase), óxido nítrico sintase; Protein synthesis, síntese proteica; SR (Sarcoplasmic reticulum), retículo sarcoplasmático. **Fonte:** Adaptado de Du et al. (2006) com permissão (Ver Anexo I).

Apesar de receptores de estrogênio expressos em diferentes e variados tecidos no corpo, parece altamente plausível a ação deles no tronco cerebral (JOYNER; BARNES; HART; WALLIN *et al.*, 2015). Estudos em animais verificaram que a injeção de estrogênio sistêmico em ratos machos gerou um aumento da atividade eferente do nervo parassimpático e da bradicardia reflexa induzida por fenilefrina, porém foi abolido com a administração do antagonista de receptores de estrogênio (SALEH; CONNELL, 1999). A injeção de estrogênio feita centralmente em ratas nos núcleos do tronco cerebral (por exemplo, NTS e bulbo RVL), causou uma diminuição dos valores de repouso da atividade nervosa simpática e PA, atenuando as respostas induzidas por adrenalina (SALEH; CONNELL; SALEH, 2000). Sugere-se também que o estradiol influencia a sensibilidade barorreflexa simpática (HE; WANG; CROFTON; SHARE, 1998). Já o efeito do estrogênio nas respostas cardiovasculares ao exercício, a injeção intravenosa de estradiol atenuou os aumentos de FC e PA quando o comando central foi evocado isoladamente em gatos (HAYES; MOYA DEL PINO; KAUFMAN, 2002). E quando a infusão de estradiol foi feita na raiz dorsal da medula espinhal, a resposta do reflexo pressor do exercício ficou atenuada em aproximadamente 50% em gatos machos e fêmeas (SCHMITT; KAUFMAN, 2003a; b). Portanto, sugere-se que o estrogênio é capaz de interagir com as vias de sinalização aferentes do reflexo pressor do exercício assim como modular centralmente a resposta pressórica. Haja vista a complexidade e inviabilidade técnica desse tipo de experimentos, em humanos, o efeito do estrogênio nos núcleos centrais de controle cardiovascular são estudados, principalmente, comparando mulheres jovens e suas respostas ao longo do ciclo menstrual, comparando-as com mulheres na pós-menopausa, as quais possuem uma redução drástica na concentração dos hormônios sexuais femininos, ou ainda comparando-as com os homens pareados por idade e em uma fase específica do ciclo menstrual.

Como já mencionado anteriormente, a resposta de PA durante o exercício é atenuada em mulheres jovens quando comparada com homens jovens, mas se tornam maiores em mulheres mais velhas. Um estudo realizado em 1998 testou mulheres que realizaram o procedimento de ovário-histerectomia com e sem reposição de estrogênio durante exercício aeróbico. Os autores verificaram que as respostas de PA, de fato, são atenuadas no grupo que recebia a suplementação do estrogênio (LEWANDOWSKI; PRUSZCZYK; ELAFFI; CHODAKOWSKA *et al.*, 1998). Por outro lado, apesar de

aumentos da atividade nervosa simpática muscular também estar atenuados quando os níveis de estrogênio estão altos nas mulheres ao longo do ciclo menstrual (ETTINGER; SILBER; GRAY; SMITH *et al.*, 1998), ou depois de reposição hormonal nas mulheres pós-menopausa (FADEL; WANG; WATANABE; ARBIQUE *et al.*, 2004), as respostas de PA não foram diferentes durante exercício estático. Esses resultados sugerem que o tipo de exercício está diretamente relacionado com o efeito do estrogênio nas respostas cardiovasculares. Já a resposta da sensibilidade barorreflexa arterial é aumentada na fase do ciclo menstrual que a progesterona e o estrogênio estão altos (MINSON; HALLIWILL; YOUNG; JOYNER, 2000), bem como com a suplementação do estrogênio em mulheres na pós-menopausa (HUNT; TAYLOR; HAMNER; GAGNON *et al.*, 2001).

Por fim, o efeito do estrogênio nos vasos sanguíneos e especificamente nos receptores β -adrenérgicos também já foi investigado (JOYNER; BARNES; HART; WALLIN *et al.*, 2015). Em ratas ovários-histerectomizadas, a suplementação de estrogênio aumentou o relaxamento de artérias mesentéricas mediadas por isoproterenol (FERRER; MEYER; OSOL, 1996). Além disso, essa resposta não foi alterada quando o endotélio foi retirado, sugerindo que o estrogênio aumenta a sensibilidade β -adrenérgica através de um mecanismo não-dependente do endotélio. Outro estudo indica também o aumento da expressão dos receptores β -adrenérgicos no miométrio por modulação da progesterona (VIVAT; COHEN-TANNOUDJI; REVELLI; MUZZIN *et al.*, 1992). Estudos como esses acima mencionados ainda não foram realizados em humanos. Contudo, especula-se que os hormônios sexuais femininos aumentam a biodisponibilidade de ON (Conforme figura 28), o que explicaria o aumento da vasodilatação mediada por receptores β -adrenérgicos na vasculatura periférica. (MILLER; DUCKLES, 2008; SUDHIR; JENNINGS; FUNDER; KOMESAROFF, 1996).

4 ESTUDO 1

4.1 Título

Sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea é aumentada durante IPE nos homens, mas não nas mulheres (Ver anexo A).

4.2 Objetivo

Investigar o efeito da ativação isolada do metaborreflexo muscular na sensibilidade barorreflexa cardíaca, e caracterizar as possíveis diferenças relacionadas ao sexo nessa interação em jovens saudáveis.

4.3 Hipótese

A hipótese inicial é de que haverá diferenças na sensibilidade barorreflexa cardíaca entre homens e mulheres durante a IPE. Além disso, haverá uma resposta atenuada de PA em mulheres jovens durante o protocolo de ativação do metaborreflexo muscular.

4.4 Métodos

4.4.1 Sujeitos

40 voluntários (20 homens e 20 mulheres, idade: $22 \pm 0,4$ anos) foram recrutados. Todos os participantes eram saudáveis, normotensos, não fumantes e fisicamente ativos (auto relato de no mínimo 6 meses, e por 3 dias/semana de atividade física). Nenhum participante fazia uso de medicamentos controlados e não apresentavam históricos ou sintomas de doenças cardiopulmonares, metabólicas ou neurológicas. Para evitar potencial influência dos hormônios sexuais femininos, as mulheres não eram usuárias de pílulas anticoncepcionais orais por, pelo menos, seis meses consecutivos, e foram estudadas durante a fase folicular do ciclo menstrual (ou seja, primeiros cinco dias após o início da menstruação). Todos os participantes leram o

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar deste estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE 76504017.1.0000.0030) em conformidade com a Declaração de Helsinki (Ver anexo B). Todos os participantes se abstiveram de consumir cafeína/álcool e de praticar exercícios físicos por 6 e 24 horas, respectivamente, antes dos testes. Além disso, foi solicitado que os participantes estivessem de jejum de 2h antes dos testes. Para evitar possíveis variações diurnas, os participantes sempre foram testados na mesma hora do dia e na mesma sala silenciosa e com temperatura controlada (22-24 °C).

4.4.2 Protocolos experimentais

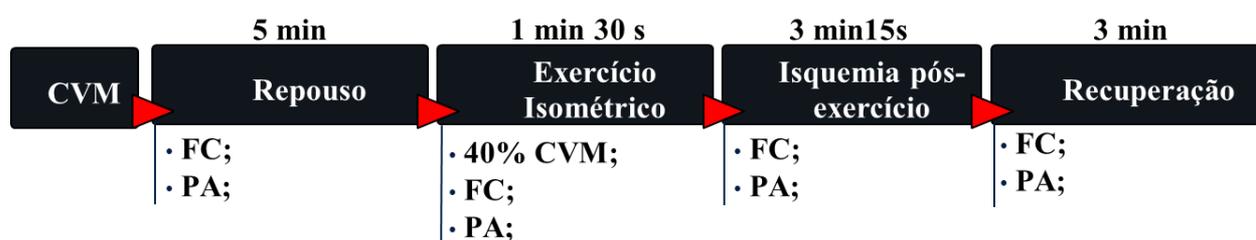
Inicialmente, todos os participantes foram familiarizados com os equipamentos e procedimentos. Peso e altura foram determinados via método padrão, e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado. Os participantes realizaram três esforços máximos cada, separados por, pelo menos, 1 min, sendo o maior valor considerado a CVM.

No protocolo experimental, após a instrumentação, os participantes foram solicitados a sentar (90° de flexão de quadril e joelho) e descansarem por 10 min para estabilização das variáveis cardiovasculares. As variáveis hemodinâmicas em repouso foram registradas nos últimos 5 min. A FC, PA sistólica e PA diastólica foram medidas continuamente batimento-a-batimento por fotopletismografia, (*Human NIBP Controller, ADInstrument, NSW, Austrália*), colocado no dedo médio da mão não dominante do participante, com a mão posicionada ao nível do coração. A PA braquial também foi mensurada com um esfigmomanômetro digital automatizado (*Dixtal, DX2022, Brasil*) para medidas absolutas da PA, confirmando a precisão da PA medida nos dedos. Os movimentos respiratórios foram monitorados usando um cinto pneumático colocado ao redor do abdômen dos participantes (*MLT 1132 Piezo Respiratory Belt Transducer-ADInstruments*) para garantir que os participantes não realizassem a manobra de Valsalva durante o protocolo. O VS batimento-a-batimento foi derivado da onda de PA usando o método *Modelflow (Beatscope 1.1a; Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, The Netherlands)*, que incorpora idade, sexo, peso e estatura. O DC foi calculado a partir da FC batimento-a-batimento e do VS ($DC = FC \times VS$); e a CVT foi calculada como a razão entre DC e PA média. Para levar em consideração o tamanho corporal, o índice cardíaco foi calculado a partir do DC

batimento-a-batimento dividido pela ASC [$ASC (m^2) = 0,20247 \times \text{altura (m)} 0,725 \times \text{peso (kg)} 0,425$] (DU BOIS; DU BOIS, 1989), e o índice de CVT foi calculado a partir do CVT batimento-a-batimento dividido pela ASC. A onda da PA foi coletada a 1000 Hz (*Powerlab, ADInstruments, Bella Vista, New South Wales, Australia*), e os valores batimento-a-batimento de FC, PA sistólica, PA diastólica e PA média foram armazenados para análise *offline* (*LabChart version 5.2, ADInstruments*).

O protocolo consistiu em 90s de exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 40% da CVM, seguidos de 3 min e 15s de IPE para ativar isoladamente o metaborreflexo muscular. A intensidade do exercício foi controlada e mantida por um *feedback* visual da tela do computador do pesquisador. A IPE foi alcançada pela inflação rápida de um manguito posicionado ao redor do braço em exercício até a pressão supra sistólica (240–250 mmHg) 5s antes do final do exercício. Os 15s iniciais de IPE foram eliminados das análises devido à influência confusa da FC (FISHER; SEIFERT; HARTWICH; YOUNG *et al.*, 2010; TEIXEIRA; RAMOS; SAMORA; SABINO-CARVALHO *et al.*, 2018). Após a conclusão da IPE, o manguito foi liberado e a recuperação foi monitorada por cinco minutos. O protocolo experimental está representado na Figura 29.

Figura 29. Protocolo experimental do Estudo 1



Legenda: CVM, contração voluntária máxima; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial.

4.4.3 Sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea

A sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea foi avaliada pela técnica da sequência conforme descrito anteriormente (ANTONINO; TEIXEIRA; MAIA-LOPES; SOUZA *et al.*, 2017; PARATI; DI RIENZO; MANCIA, 2000; TEIXEIRA; RAMOS; SAMORA; SABINO-CARVALHO *et al.*, 2018). Resumidamente, esta abordagem baseia-se na identificação de batimentos consecutivos com aumentos progressivos (ou

diminuições) na PA sistólica (variável de entrada), que sejam acompanhados por um progressivo alongamento (ou encurtamento) do intervalo RR (variável de saída). Sequências barorreflexas cardíacas foram detectadas por um *Software* (*CardioSeries v2.4, Brasil*) somente quando a variação de PA sistólica e intervalo RR foram ≥ 1 mmHg e $\geq 1,0$ ms, respectivamente. Uma regressão linear foi aplicada a cada sequência e apenas aquelas em que o r foi $>0,85$ foram aceitas. A sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea foi determinada para todas as sequências ($GAIN_{all}$) e também separadamente para cima (aumento da PA sistólica – $GAIN_{up}$) e para baixo (diminuição da PA sistólica - $GAIN_{down}$).

4.4.4 Variabilidade da frequência cardíaca

A VFC foi avaliada seguindo o *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (1996). Somente segmentos sem interferência foram analisados. Todos os batimentos ectópicos no traçado do eletrocardiograma foram identificados automaticamente e manualmente excluídos da análise. Uma transformação rápida de *Fourier* foi usada para análise da VFC. VFC foi analisada utilizando métodos lineares no domínio do tempo e da frequência. Para o domínio do tempo foi utilizado a raiz quadrada da média da soma sucessivas das diferenças no intervalo RR (RMSSD), que representa a atividade parassimpática do coração. Já para o domínio da frequência, utilizaram-se componentes espectrais distribuídos em níveis de potência de frequência muito baixos (Very low frequency, VLF: $<0,04$ Hz), alta frequência (High frequency, HF: $0,15-0,4$ Hz) e baixa frequência (Low frequency, LF: $0,04-0,15$ Hz). Os valores LF e HF também foram calculados em unidades normalizadas, dividindo-se cada banda espectral pela potência total menos a potência VLF, multiplicados por 100. A relação LF/HF foi calculada para estimar o equilíbrio simpato-vagal do coração (TASK, 1996).

4.4.5 Análise dos dados e estatística

Foram utilizados 5 min de segmentos de dados para o cálculo da média das variáveis cardiovasculares em repouso e recuperação, enquanto 3 min foram utilizados para o período de IPE. Esses mesmos segmentos de dados foram utilizados para avaliar

a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea e VFC. Medidas obtidas durante o exercício de *handgrip* foram derivadas dos últimos 15s. A alteração de PA sistólica foi calculada pela diferença entre o máximo durante a IPE menos o mínimo do repouso. Além disso, para determinar a duração de dados necessária durante o período de repouso, estimando de forma adequada e confiável a sensibilidade barorreflexa espontânea, reanalisamos 18 indivíduos, comparando os dados batimento-a-batimento entre 3 min e 5 min. O erro típico da medida e o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foram calculados para descrever a variação entre-participantes (ou seja, 3 min vs. 5 min - confiabilidade) (HOPKINS, 2000). O erro típico da medida para $GAIN_{up}$ foi de $1,2 \text{ ms.mmHg}^{-1}$, para $GAIN_{down}$ foi de $0,9 \text{ ms.mmHg}^{-1}$ e $GAIN_{all}$ $0,7 \text{ ms.mmHg}^{-1}$. Além disso, o CCI, outro índice de confiabilidade, foi bastante elevado para o $GAIN_{up}$ (CCI: 0,96, $P < 0,01$), $GAIN_{down}$ (CCI: 0,95, $P < 0,01$) e $GAIN_{all}$ (CCI: 0,96, $P < 0,01$). Assim, 5 min ou 3 min de segmentos de dados foram considerados confiáveis para serem comparados em nossos experimentos.

A distribuição da normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Shapiro–Wilk*. As características dos participantes foram comparadas usando o teste-T de amostra independente. As comparações das variáveis fisiológicas foram feitas usando análises de variância (ANOVA) com medidas repetidas em qual sexo (homens e mulheres) e momento (repouso, exercício, IPE e recuperação) foram os principais fatores. Análises *post-hoc* foram empregadas usando o teste de *Fisher* para investigar os principais efeitos e interação. Em análises não paramétricas, a ANOVA de *Friedman* foi utilizada seguida dos testes de *Wilcoxon–Mann–Whitney*. A relação da magnitude da PA sistólica e mudanças na sensibilidade barorreflexa cardíaca durante a IPE foi avaliada usando uma correlação de coeficientes de *Pearson*. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$ e os valores são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o *Software* de estatística *IBM SPSS*® (versão 20) para *Windows*.

4.5 Resultados

As características dos participantes estão apresentadas na Tabela 2. Homens e as mulheres foram pareados por idade, no entanto, os homens tinham maior estatura, peso, IMC, ASC e CVM do que as mulheres (Todos $P < 0,05$).

Tabela 2. Características dos participantes do Estudo 1

	Homens (n=20)	Mulheres (n=20)	Valor P
Idade (anos)	21 ± 0,6	23 ± 0,6	0,08
Estatura (cm)	177 ± 0,01	163 ± 0,01	<0,01
Peso corporal (kg)	78,0 ± 2,2	61,4 ± 2,2	<0,01
IMC (kg/m²)	24,9 ± 0,6	23,0 ± 0,6	0,04
ASC (m²)	1,95 ± 0,03	1,66 ± 0,03	<0,01
CVM (N)	123,7 ± 5,9	80,5 ± 3,4	<0,01

Valores são representados como média ± EPM. **ASC**, área de superfície corporal; **CVM**, contração voluntária máxima; **IMC**, índice de massa corporal. Valores de P são derivados de teste-T para amostras independentes. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2018) com permissão (Ver Anexo I).

As respostas hemodinâmicas estão apresentadas na Tabela 3. PA sistólica e PA média em repouso foram menores em mulheres do que em homens ($P < 0,01$), enquanto que PA diastólica e FC foram semelhantes. PA sistólica, diastólica e média aumentaram durante o exercício e mantiveram-se elevadas durante a IPE ($P < 0,01$) em homens e mulheres. No entanto, a magnitude do aumento de PA foi maior nos homens. A FC aumentou de maneira semelhante em homens e mulheres durante o exercício isométrico, restaurando aos valores basais durante a IPE. Importante, a diferença entre os valores máximos e mínimos de PA sistólica foi calculada para cada participante durante o repouso e a IPE. Nenhuma interação foi encontrada para a amplitude de PA sistólica ($P = 0,79$), mas houve efeito significativo do tempo ($P = 0,03$), além de ter sido menor em mulheres do que homens em todo o protocolo ($P = 0,003$) (Repouso: 31 ± 2 vs. 28 ± 2 mmHg; IPE: 29 ± 2 vs. 24 ± 1 mmHg). Não foi encontrada interação para VS, DC, índice cardíaco, CVT e índice de CVT (Todos $P > 0,05$), mas todos apresentaram efeitos significativos no tempo ($P < 0,01$). Além disso, VS e DC foram menores nas mulheres do que nos homens em todo o protocolo ($P < 0,01$ para o sexo), no entanto, quando DC e CVT foram corrigidos pela ASC (ou seja, índice cardíaco e índice de CVT, respectivamente), as diferenças de sexo foram abolidas ($P > 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis hemodinâmicas em repouso, exercício isométrico de prensão manual, isquemia pós-exercício e recuperação em homens e mulheres

	Repouso	Exercício Isométrico	IPE	Recuperação	Valor P		
					Sexo	Tempo	Interação
FC (batimentos.min⁻¹)							
Homens	71 ± 2	96 ± 3	69 ± 2	65 ± 2	0,31	<0,01	0,68
Mulheres	74 ± 2	96 ± 5	73 ± 2	70 ± 2			
PA sistólica (mmHg)							
Homens	114 ± 2	168 ± 5*	153 ± 3*	124 ± 2*	<0,01	<0,01	<0,01
Mulheres	98 ± 1†	133 ± 4*†	122 ± 3*†	106 ± 2*†			
PA diastólica (mmHg)							
Homens	60 ± 1	92 ± 3*	82 ± 2*	62 ± 1	<0,01	<0,01	<0,01
Mulheres	56 ± 1	81 ± 2*†	71 ± 1*†	58 ± 1			
PA média (mmHg)							
Homens	77 ± 1	118 ± 3*	108 ± 2*	83 ± 1*	<0,01	<0,01	<0,01
Mulheres	70 ± 1†	100 ± 3*†	90 ± 2*†	74 ± 1†			
VS (ml)							
Homens	94 ± 3	96 ± 4	109 ± 4	106 ± 4	<0,01	<0,01	0,11
Mulheres	70 ± 2	78 ± 3	85 ± 4	79 ± 3			
DC (l.min⁻¹)							
Homens	6,6 ± 0,3	9,2 ± 0,5	7,4 ± 0,3	6,9 ± 0,2	<0,01	<0,01	0,85
Mulheres	5,1 ± 0,2	7,5 ± 0,6	6,2 ± 0,2	5,5 ± 0,2			
Índice cardíaco (l.min.m⁻²)							
Homens	3,4 ± 0,1	4,7 ± 0,2	3,8 ± 0,1	3,5 ± 0,1	0,26	<0,01	0,94
Mulheres	3,1 ± 0,1	4,5 ± 0,3	3,7 ± 0,1	3,3 ± 0,1			
CVT (l.min⁻¹.mmHg⁻¹)							
Homens	0,085 ± 0,004	0,080 ± 0,005	0,069 ± 0,003	0,083 ± 0,002	0,14	<0,01	0,12
Mulheres	0,073 ± 0,002	0,076 ± 0,006	0,069 ± 0,003	0,075 ± 0,003			
Índice CVT (l.min⁻¹.mmHg⁻¹.m⁻²)							
Homens	0,044 ± 0,002	0,041 ± 0,003	0,036 ± 0,001	0,043 ± 0,001	0,13	<0,01	0,20
Mulheres	0,044 ± 0,001	0,046 ± 0,004	0,041 ± 0,001	0,045 ± 0,001			

Os valores representam média \pm EPM. **CVT**, condutância vascular total; **DC**, débito cardíaco; **FC**, frequência cardíaca; **IPE**, isquemia pós-exercício; **VS**, volume sistólico. Os valores de P são derivados da ANOVA com medidas repetidas e análises *post-hoc* foram utilizadas pelo teste de Fisher para verificar a interação. *P <0,05 vs. repouso; †P <0,05 vs. homens. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2018) com permissão (Ver Anexo I).

Os domínios do tempo e frequência da VFC são apresentados na Tabela 4. Os componentes HF e LF em repouso foram menores nas mulheres comparadas aos homens, enquanto RMSSD e LF/HF foram semelhantes. Durante a IPE, RMSSD e HF da VFC, dois índices que representam a atividade vagal cardíaca, aumentaram nas mulheres ($\Delta 7,4 \pm 2,6$ ms; P = 0,02; $\Delta 373,4 \pm 197,3$ ms²; P = 0,04, respectivamente) e aumentaram mais ainda em homens ($\Delta 26,4 \pm 7,1$ ms; P <0,01; $\Delta 1874,9 \pm 756,2$ ms²; P = 0,02, respectivamente). Além disso, esses componentes permaneceram elevados durante a recuperação em ambos os grupos. Por outro lado, o componente LF da VFC permaneceu inalterado durante a IPE em homens e mulheres. Após o procedimento de normalização, HF aumentou e LF diminuiu nos homens durante a PEI; e permaneceram inalterados nas mulheres. Além disso, durante a IPE, a relação LF/HF diminuiu nos homens ($\Delta -0,5 \pm 0,2$; P = 0,003), mas não nas mulheres ($\Delta 0,6 \pm 0,6$; P = 0,33).

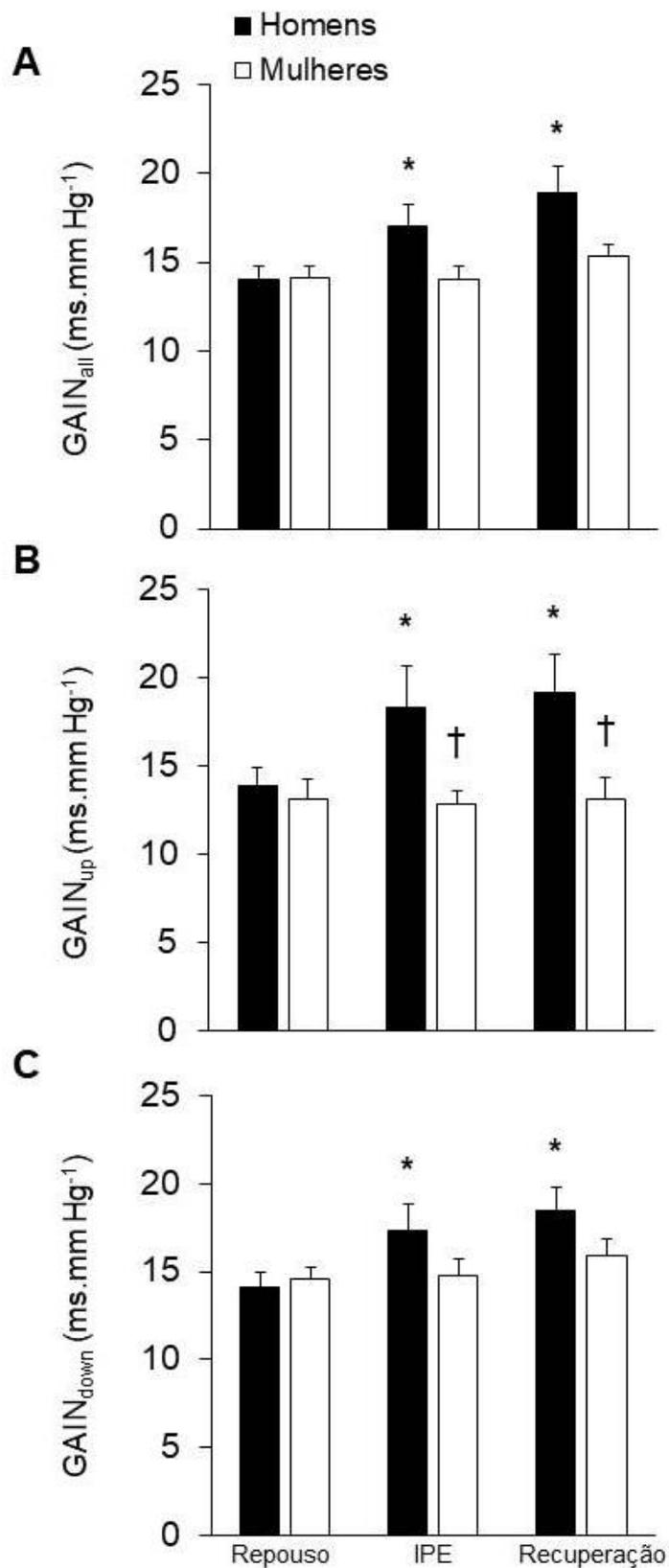
Tabela 4. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência em repouso, isquemia pós-exercício e recuperação em homens e mulheres

	Repouso	IPE	Recuperação
RMSSD (ms)			
Homens	53,8 \pm 6,1	80,1 \pm 12,0*	76,0 \pm 10,9*
Mulheres	43,2 \pm 3,5	50,7 \pm 2,8*†	50,6 \pm 4,1*†
LF (ms²)			
Homens	1814,2 \pm 312,5	1749,1 \pm 271,4	2106,5 \pm 433,8
Mulheres	1322,9 \pm 396,0†	1828,6 \pm 562,2	1608,1 \pm 709,9†
HF (ms²)			
Homens	2044,8 \pm 662,2	3919,7 \pm 1289,3*	3576,7 \pm 1211,3*
Mulheres	986,5 \pm 184,8†	1359,8 \pm 175,5*†	1238,7 \pm 181,2*†
LF (nu)			
Homens	49,1 \pm 3,1	38,4 \pm 3,6*	40,9 \pm 3,0*
Mulheres	48,6 \pm 2,7	47,2 \pm 4,2	42,7 \pm 3,2
HF (nu)			
Homens	50,7 \pm 2,6	61,1 \pm 3,0*	58,2 \pm 2,6*
Mulheres	52,0 \pm 2,4	53,5 \pm 3,8	57,6 \pm 2,8
LF/HF			
Homens	1,4 \pm 0,2	0,9 \pm 0,2*	1,0 \pm 0,1*
Mulheres	1,4 \pm 0,2	2,0 \pm 0,8	1,1 \pm 0,2

Valores representam média \pm EPM. **HF (High Frequency)**, alta frequência; **IPE**, isquemia pós-exercício; **LF (Low Frequency)**, baixa frequência; **RMSSD**, raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas no intervalo R-R da VFC. Os valores de P são derivados da ANOVA de Friedman, seguida pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, *P <0,05 vs. repouso; †P <0,05 vs. homens. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2018) com permissão (Ver Anexo I).

As respostas da sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea estão apresentadas na Figura 30. O ganho da sensibilidade barorreflexa em repouso para cima, para baixo e todas as sequências, foram semelhante entre homens e mulheres. A sensibilidade barorreflexa aumentou do repouso para a IPE em homens ($GAIN_{all}$: $\Delta 3,0 \pm 1,1$ ms.mmHg⁻¹, $P = 0,03$; $GAIN_{up}$: $\Delta 4,4 \pm 2,1$ ms.mmHg⁻¹, $P = 0,04$; $GAIN_{down}$: $\Delta 3,3 \pm 1,4$ ms.mmHg⁻¹, $P = 0,03$), mas não em mulheres ($GAIN_{all}$: $\Delta -0,04 \pm 1,0$ ms.mmHg⁻¹, $P = 0,97$; $GAIN_{up}$: $\Delta -0,3 \pm 0,9$ ms.mmHg⁻¹, $P = 0,77$; $GAIN_{down}$: $\Delta 0,2 \pm 1,2$ ms.mmHg⁻¹, $P = 0,87$). Além disso, a sensibilidade barorreflexa cardíaca nos homens permaneceu elevada durante a recuperação. Apesar de não haver interação no número de sequências ($P = 0,31$), houve efeito significativo do tempo ($P < 0,05$) que não foi diferente entre homens e mulheres em todo o protocolo ($P = 0,11$) (Homens: 41 ± 3 vs. mulheres: 32 ± 3 em repouso; Homens: 20 ± 2 vs. Mulheres: 17 ± 2 durante a IPE; Homens: 37 ± 3 vs. mulheres: 28 ± 3 na recuperação).

Figura 30. Resposta da sensibilidade barorreflexa cardíaca em homens e mulheres durante ativação isolada do metaborreflexo muscular



Legenda: Sensibilidade barorreflexa de todas as seqüências (GAIN_{all} - A), para seqüências de aumento (GAIN_{up} - B) e de queda (GAIN_{down} - C) da pressão arterial em repouso, isquemia pós-exercício e recuperação em homens (barras pretas) e mulheres (barras brancas). **IPE**, isquemia pós-exercício. *P <0,05 vs. repouso; †P <0,05 vs. Homens. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2018) com permissão (Ver Anexo I).

4.6 Conclusão

Em resumo, nossos achados demonstraram que a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea é aumentada durante a IPE em homens, mas não em mulheres. Além disso, a PA aumentou durante o exercício de *handgrip* e permaneceu elevada durante IPE, no entanto, essas respostas foram atenuadas em mulheres. No geral, esses resultados nos permitem sugerir uma diferença relacionada ao sexo na sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea desencadeada pela ativação isolada do metaborreflexo muscular em jovens saudáveis.

5 ESTUDO 2

5.1 Título

Diferenças entre os sexos na reativação vagal cardíaca no final do exercício isométrico de prensão manual e início do isolamento do metaborreflexo muscular (Ver anexo C).

5.2 Objetivo

Investigar as possíveis diferenças entre homens e mulheres jovens na recuperação da FC e reativação vagal cardíaca no final do exercício isométrico e início da IPE.

5.3 Hipótese

A hipótese inicial é de que as mulheres apresentem uma recuperação mais lenta da FC comparada com os homens no final do exercício isométrico de prensão manual durante os primeiros 30 segundos de IPE devido a uma atenuada reativação vagal cardíaca.

5.4 Material e métodos

5.4.1 Participantes

Os participantes se abstiveram de cafeína/álcool e exercício físico por pelo menos 12 horas antes do teste. Todos os participantes eram saudáveis, normotensos, não fumantes e fisicamente ativos. Nenhum participante fazia uso de medicamentos controlados e não apresentava histórico ou sintomas de doenças cardiopulmonares, metabólicas ou neurológicas. Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE 76504017.1.0000.0030), de acordo com a Declaração de Helsinque (Ver anexo B). Todos os participantes leram e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes dos testes. Quarenta e sete participantes foram incluídos no presente estudo. Parte

desta amostra já tinha sido usada em um estudo anterior do nosso laboratório, porém para testar uma hipótese diferente (Estudo 1). Todos os participantes foram testados na mesma hora do dia, na mesma sala silenciosa e com temperatura controlada (22–24°C). Todas as mulheres não eram usuárias de pílulas anticoncepcionais orais por, pelo menos, seis meses consecutivos e foram estudadas durante a fase folicular do ciclo menstrual (ou seja, cinco primeiros dias após o início da menstruação). A primeira visita foi para familiarização com todos os equipamentos e procedimentos do estudo. O peso e a estatura foram determinados por métodos padrão e o IMC calculado.

5.4.2 Medidas cardiovasculares

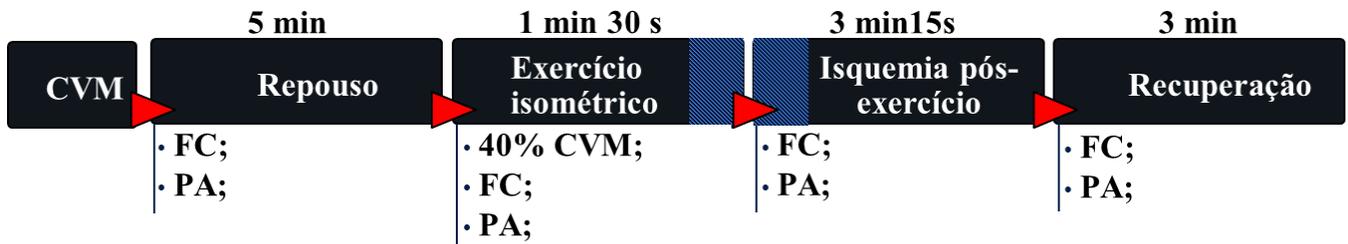
Os participantes realizaram três esforços máximos, cada separado por, pelo menos, 1 min, e o maior valor foi considerado a CVM. Os participantes estavam sentados e as medidas hemodinâmicas de repouso foram registradas por 10 min. A FC, a PA sistólica, diastólica e a média foram medidas continuamente batimento-a-batimento por fotopletagemografia (*Human NIBP Controller, ADInstruments, NSW, Australia*), colocado no dedo médio da mão não dominante, com a mão posicionada ao nível do coração. A PA braquial também foi mensurada com um esfigmomanômetro digital automatizado (*Dixtal, DX2022, Brasil*) para medidas absolutas da PA, confirmando a precisão da medida no dedo. Os movimentos respiratórios foram monitorados usando um cinto pneumático colocado ao redor do abdômen dos sujeitos (*MLT 1132 Piezo Respiratory Belt Transducer – ADInstruments*) para garantir que os participantes não realizassem a manobra de Valsalva durante o protocolo. A onda da PA foi recordada em 1000 Hz e armazenada para análise *offline* (*Powerlab, AD Instruments, Bella Vista, New South Wales, Australia with LabChart 8 software, ADInstruments*).

5.4.3 Protocolo de isquemia pós-exercício

Os participantes realizaram 90 s de exercício isométrico de preensão manual em 40% da CVM, seguidos de 3 min de IPE para isolar o metaborreflexo muscular. A intensidade do exercício foi controlada e mantida por *feedback* visual da tela do computador do pesquisador. A IPE foi alcançada pela inflação rápida de um manguito posicionado ao redor do braço em exercício em uma pressão supra sistólica (240-250

mmHg) 5s antes do final do exercício. O manguito foi liberado após a conclusão da IPE. O protocolo experimental está representado na Figura 31.

Figura 31. Protocolo experimental do Estudo 2



Legenda: A área em azul representa o trecho de 30s selecionado para análise dos dados. CVM, contração voluntária máxima; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial.

5.4.4 Análise de dados e estatística

Foram utilizados 5 min de segmentos de dados para o cálculo das variáveis cardiovasculares médias em repouso. A resposta ao exercício foi analisada utilizando-se uma janela média de 10s durante os últimos 30s, enquanto o início da IPE foi analisado durante os primeiros 30s imediatamente após a interrupção do exercício. Dados do intervalo RR batimento-a-batimento foram utilizados para calcular a VFC em um *software* desenvolvido no *Matlab* com uma interface gráfica (*SinusCor 1.0.0, Brasil*) que foi validada anteriormente em relação ao *software* padrão (BARTELS; NEUMAMM; PEÇANHA; CARVALHO, 2017). A VFC foi analisada no domínio do tempo, fornecendo informações sobre a variabilidade ultracurta do sinal: RMSSD; desvio padrão dos intervalos RR normais (SDNN); e porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms (pNN50) (ESCO; FLATT, 2014; HAMILTON; MCKECHNIE; MACFARLANE, 2004). Todas essas medidas de variação de curta duração estimam variações de alta frequência da FC, mediadas principalmente pela atividade do nervo parassimpático e são altamente correlacionadas (TASK, 1996). A distribuição da normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. As características dos sujeitos foram comparadas usando o teste-T para amostras independentes. A ANOVA para medidas repetidas seguida do teste-T de *Student* com correção de *Bonferroni* foi usada para investigar os principais efeitos e interações. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$ e os valores são apresentados como média \pm desvio padrão da média (DPM). Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o *software IBM SPSS® Statistics (versão 20)* e os dados foram plotados usando

o Prism, versão 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, Estados Unidos) para Windows.

5.5 Resultados

As características dos participantes estão descritas na Tabela 5. Mulheres e homens foram pareados por IMC, contudo, os homens apresentaram maiores valores de peso, estatura e CVM do que as mulheres (Todos $P < 0,05$).

Tabela 5. Características dos participantes do Estudo 2

	Homens (n=24)	Mulheres (n=23)	Valor de P
Idade (anos)	21 ± 2	23 ± 3	0,04
Estatura (m)	1,78 ± 0,06	1,63 ± 0,07	<0,001
Peso (kg)	78 ± 10	62 ± 10	<0,001
IMC (kg/m²)	24,6 ± 2,8	23,1 ± 2,6	0,06
CVM (N)	615 ± 140	401 ± 73	<0,001

Valores estão representados como média ± DPM. **CVM**, contração voluntária máxima; **IMC**, índice de massa corporal. Valor de P é derivado de teste-T para amostras independentes. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2020).

As respostas hemodinâmicas em repouso e durante o exercício isométrico de preensão manual estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6. Variáveis hemodinâmicas e variabilidade da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício isométrico de preensão manual

	Homens	Mulheres	Valor de P		
			Sexo	Tempo	Interação
PA sistólica, mmHg					
Repouso	115 ± 8	100 ± 5*	<0,001	<0,001	0,001
Exercício	164 ± 21 [†]	131 ± 16 ^{*†}			
Δ	50 ± 20	32 ± 14*	0,001		
PA diastólica, mmHg					
Repouso	59 ± 8	57 ± 5	0,015	<0,001	0,037
Exercício	88 ± 13 [†]	79 ± 9 ^{*†}			
Δ	28 ± 11	22 ± 9*	0,038		
PA média, mmHg					
Repouso	77 ± 7	71 ± 5*	<0,001	<0,001	0,014
Exercício	113 ± 14 [†]	98 ± 10 ^{*†}			
Δ	36 ± 13	27 ± 10*	0,013		
FC, batimentos.min⁻¹					
Repouso	71 ± 9	74 ± 9	0,893	<0,001	0,148
Exercício	96 ± 13	93 ± 13			
Δ	24 ± 12	19 ± 12	0,156		

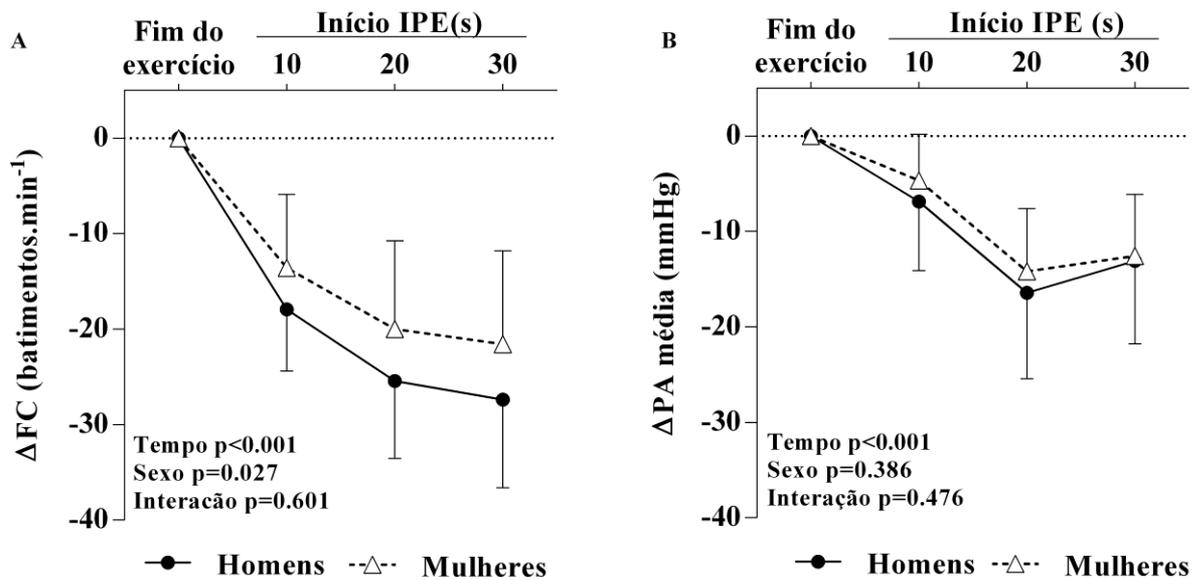
Intervalo RR, ms					
Repouso	856 ± 127	827 ± 101	0,840	<0,001	0,121
Exercício	639 ± 96	658 ± 86			
Δ	-217 ± 108	-169 ± 103	0,121		
Variabilidade da Frequência Cardíaca					
RMSSD, ms					
Repouso	50,49 ± 22,93	47,82 ± 18,82	0,846	<0,001	0,450
Exercício	25,91 ± 17,52	26,71 ± 10,84			
Δ	-24,58 ± 13,93	-21,11 ± 17,17	0,448		
SDNN, ms					
Repouso	67,38 ± 25,74	59,93 ± 18,48	0,473	<0,001	0,200
Exercício	31,75 ± 19,52	31,84 ± 14,50			
Δ	-35,62 ± 20,62	-28,09 ± 19,03	0,200		
pNN50, %					
Repouso	27,04 ± 15,59	25,91 ± 13,47	0,840	<0,001	0,783
Exercício	7,79 ± 12,69	7,55 ± 7,49			
Δ	-19,25 ± 10,12	-18,36 ± 11,92	0,784		

Valores estão representados como média ± DPM. **FC**, frequência cardíaca; **PA**, Pressão arterial; **pNN50**, porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem em mais de 50ms; **RMSSD**, raiz média ao quadrado das sucessivas diferenças do intervalo RR; **SDNN**, desvio padrão dos intervalos RR normais. *P <0,05 vs. homens; †P <0,05 vs. repouso dentro do grupo. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2020).

A PA sistólica e média foram menores nas mulheres em comparação aos homens (Tabela 6). Como esperado, a PA sistólica, diastólica e média aumentaram durante o exercício isométrico, com os homens atingindo um valor maior do que as mulheres. A FC aumentou significativamente e o intervalo RR diminuiu durante o exercício isométrico de preensão manual em magnitude semelhante em homens e mulheres. Os índices de VFC diminuíram durante o exercício de maneira semelhante em homens e mulheres, com exceção do SDNN.

A Figura 32 mostra a recuperação da FC e da PA média no final do exercício e primeiros 30 s de IPE. A recuperação da FC foi mais lenta nas mulheres (10s: Δ -14 ± 8 batimentos.min⁻¹; 20s: Δ -20 ± 9 batimentos.min⁻¹; e 30s: Δ -22 ± 10 batimentos.min⁻¹) em comparação com homens (10s: Δ -18 ± 6 batimentos.min⁻¹; 20s: Δ -25 ± 8 batimentos.min⁻¹; e 30s: Δ -27 ± 9 batimentos.min⁻¹) independentemente do tempo (P = 0,027; Fig. 32A). Notavelmente, a queda da PA média foi semelhante entre homens (10s: Δ -7 ± 7 mmHg; 20s: Δ -16 ± 9 mmHg; e 30s: Δ -13 ± 9 mmHg) e mulheres (10s: Δ -5 ± 5 mmHg; 20s: Δ -14 ± 7 mmHg; e 30s: Δ -13 ± 6 mmHg; P = 0,386) no início da IPE (P = 0,386; Fig. 32B).

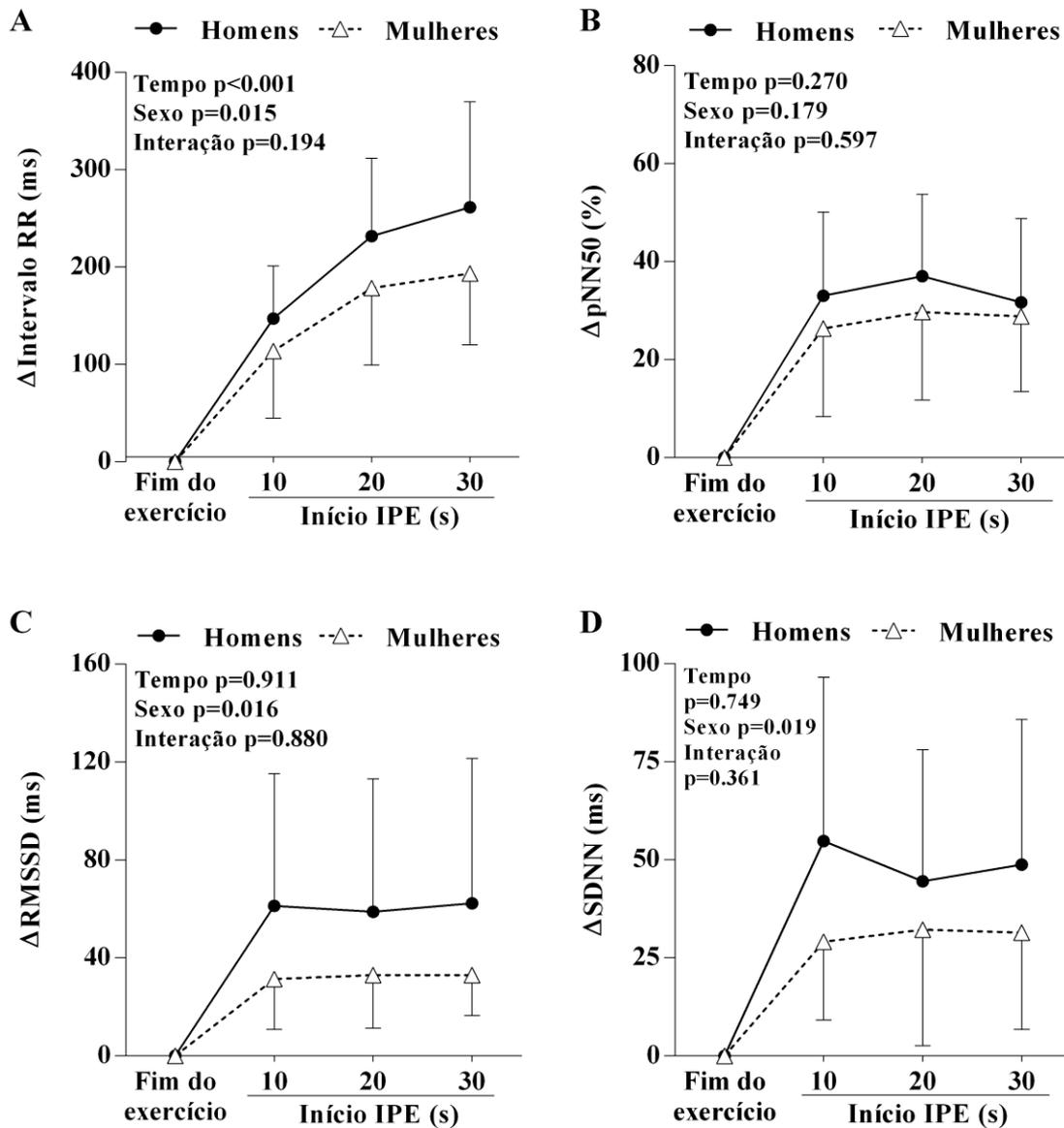
Figura 32. Alteração da frequência cardíaca e pressão arterial média imediatamente após a interrupção do exercício isométrico no início da ativação do metaborreflexo muscular em homens e mulheres



Legenda: FC, frequência cardíaca; IPE, isquemia pós-exercício; PA, pressão arterial. **Fonte:** elaboração do autor. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2020).

A Figura 33 mostra a recuperação do intervalo RR e a reativação vagal cardíaca, representada por pNN50, RMSSD e SDNN, no final do exercício isométrico e primeiros 30s de IPE. O aumento do intervalo RR foi mais lento nas mulheres (10s: $\Delta 114 \pm 69$ ms; 20s: $\Delta 179 \pm 76$ ms; e 30s: $\Delta 194 \pm 73$ ms) em comparação com os homens (10s: $\Delta 147 \pm 54$ ms; 20s: $\Delta 232 \pm 80$ ms; e 30s: $\Delta 261 \pm 108$ ms) independentemente do tempo ($P = 0,015$; Fig. 33A). O aumento no RMSSD (Fig. 33C) e SDNN (Fig. 33D) foi menor nas mulheres em comparação aos homens ao final do exercício e início da IPE ($P = 0,016$ e $P = 0,019$, respectivamente).

Figura 33. Alteração no intervalo RR e nos índices de variabilidade da frequência cardíaca imediatamente após a interrupção do exercício isométrico e início da ativação do metaborreflexo muscular em homens e mulheres



Legenda: IPE, isquemia pós-exercício; pNN50, porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem em mais de 50ms; RMSSD, raiz média ao quadrado das sucessivas diferenças do intervalo RR; SDNN, desvio padrão dos intervalos RR normais. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2020).

5.6 Conclusão

Em resumo, nosso estudo demonstrou que as mulheres tiveram uma recuperação mais lenta da FC ao final do exercício isométrico e início da IPE em comparação aos homens, sugerindo uma diferença entre os sexos na reativação vagal cardíaca em jovens saudáveis.

6 ESTUDO 3

6.1 Título

Diferenças entre os sexos na regulação da PA durante exercício isométrico isquêmico: o papel dos receptores β -adrenérgicos (Ver anexo D).

6.2 Objetivo

Testar a contribuição dos receptores β -adrenérgicos nas diferenças entre homens e mulheres na regulação da PA durante exercício isométrico e ativação isolada do metaborreflexo muscular.

6.3 Hipótese

Na vigência do bloqueio agudo dos receptores β -adrenérgicos haverá um aumento da RVP exclusivamente nas mulheres, o que irá alterar os mecanismos que regulam a PA durante o exercício. Além disso, a resposta de PA em mulheres será atenuada quando comparado com homens durante exercício isométrico isquêmico e ativação isolada do metaborreflexo muscular.

6.4 Material e métodos

6.4.1 Aprovação ética

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética Comitê de Pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE:92350318.0.0000.0030) e em conformidade com a Declaração de Helsiki (Ver Anexo E). Todos os participantes foram informados do objetivo e potenciais riscos do estudo provendo consentimento por escrito antes da participação.

6.4.2 Participantes

Oito homens e oito mulheres foram selecionados para o estudo. Os participantes eram normotensos, não fumantes e ativamente ativos. Nenhum participante usava medicamentos controlados e não apresentava histórico de doenças cardiopulmonares, metabólicas ou neurológicas. Para minimizar as potenciais influências da circulação dos hormônios femininos no controle da PA, todas as mulheres eram não usuárias de anticoncepcionais orais por, pelo menos, seis meses consecutivos e foram estudadas durante a fase folicular do ciclo menstrual (ou seja, primeiros cinco dias após início da menstruação). Todos os participantes foram convidados a abster-se de consumir cafeína/álcool e praticar exercícios físicos por 6 e 24 h, respectivamente, antes das visitas do estudo. Os participantes estavam 1-h pós-prandial após a chegada ao laboratório. Para evitar possíveis variações diurnas, cada participante foi testado na mesma hora do dia na mesma sala silenciosa e com temperatura controlada (22–24 °C).

6.4.3 Medidas experimentais

A FC foi medida usando um eletrocardiograma de II derivações (*DX2022; Dixtal, Manaus, Brasil*). A PA foi continuamente medida batimento-a-batimento por fotopletoislografia usando um dispositivo Finometer (*Human NIBP Controller; ADInstruments, Bella Vista, NSW, Australia*) localizado no dedo médio da mão não dominante. Além disso, a PA braquial do braço dominante também foi medida com um esfigmomanômetro digital automatizado (*DX2022; Dixtal*) para validar as medidas de PA da fotopletoislografia nos dedos. Os movimentos respiratórios foram monitorados usando um cinto pneumático colocado ao redor do abdômen (*MLT 1132 Piezo Respiratory Transdutor de correia; ADInstruments*) para garantir que os participantes não realizassem manobras de Valsalva durante o protocolo. As ondas de PA e da FC foram recordadas a 1000 Hz (*Powerlab; ADInstruments*) e os valores batimento-a-batimento foram armazenados para análise *offline* (*LabChart version 5.2; ADInstruments*).

O VS do ventrículo esquerdo batimento-a-batimento foi estimado através da onda da PA usando o método *Modelflow* (*Beatscope 1.1a; Finapres Medical Systems, Amsterdã, Países Baixos*), que incorpora idade, sexo, peso e estatura. O DC foi

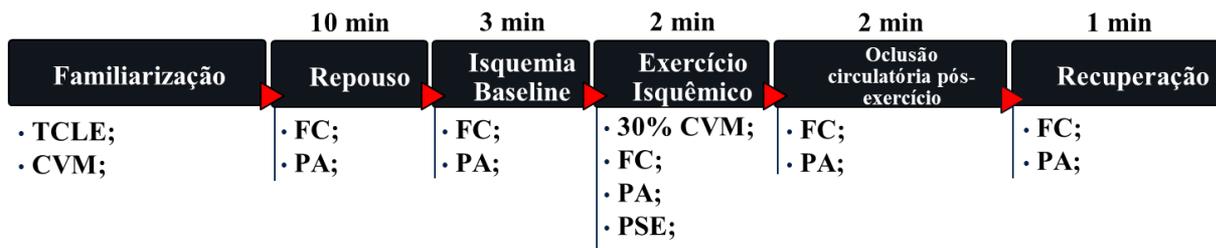
calculado a partir da FC e VS batimento-a-batimento ($DC = FC \times VS$). A RVP foi calculada como a razão entre a PA média e DC ($RVP = PA \text{ média}/DC$).

6.4.4 Procedimentos experimentais

Antes das visitas experimentais, os participantes foram familiarizados com todos os equipamentos, com o exercício isométrico isquêmico e protocolo de IPE. O peso e estatura foram determinados via métodos padrão e o IMC foi calculado. Depois disso, os participantes realizaram um teste de CVM com um dinamômetro realizado na mão dominante. A CVM foi determinada como a mais alta dos três esforços máximos, cada separada por 1 min. O protocolo experimental foi realizado em duas visitas ao laboratório, separadas por 48-72 h. Para testar nossa hipótese de que os receptores β -adrenérgicos desempenham um papel fundamental nas diferenças entre os sexos na regulação da PA durante o exercício isométrico isquêmico, uma única cápsula não identificável contendo placebo ou 40 mg de propranolol foram administrados por via oral ~50 min antes dos testes experimentais. O bloqueador não seletivo e a pílula placebo foram administrados aleatoriamente de maneira duplo-cega. Todos os procedimentos experimentais foram realizados na posição supina. O protocolo de exercício isométrico isquêmico consistiu em 3 min de isquemia, seguido de 2 min de exercício a 30% da CVM e 2 min de IPE. A isquemia foi induzida antes do início do exercício para evocar respostas mais robustas de PA induzidas pelo metaborreflexo muscular.

A isquemia durante o exercício foi induzida inflando um manguito de PA na parte superior do braço dominante aos níveis supra sistólicos (240 mmHg). A intensidade do exercício foi controlada e mantida por *feedback* da tela do computador do pesquisador. Após o fim da IPE, o manguito foi liberado e a recuperação foi monitorada por 1 min. Participantes foram solicitados a avaliar sua percepção de esforço no final do exercício através da escala de Borg. O desenho experimental está representado na Figura 34.

Figura 34. Protocolo experimental do Estudo 3



Legenda: CVM, contração voluntária máxima; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; PSE, percepção subjetiva de esforço; TCLE, termo de consentimento livre e esclarecido.

6.4.5 Análise dos dados e estatística

Todas as variáveis fisiológicas foram obtidas e as médias foram calculadas durante o momento de isquemia em repouso (3 min). Os valores máximos das variáveis cardiovasculares foram analisados durante o exercício isquêmico (2 min) e no período de IPE (2min) em janelas de médias de 30s. Os dados foram analisados estatisticamente usando o *software IBM SPSS Statistics (versão 20)* para *Windows*. Os dados dos grupos foram apresentados como médias \pm EPM. A normalidade de todas as variáveis foi testada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. As características dos homens e mulheres foram comparadas por um teste-T de *Student* não pareado. Foram feitas comparações estatísticas das variáveis hemodinâmicas em repouso usando uma ANOVA de duas vias com medidas repetidas em que sexo (homens, mulheres) e drogas (placebo, bloqueio) foram os principais fatores. Comparação das respostas fisiológicas de isquemia em repouso para o exercício isométrico isquêmico foram analisadas utilizando-se uma ANOVA 2x2 (condição x droga) com medidas repetidas para homens e mulheres. Análise *post-hoc* foi empregada usando o teste de *Fisher* para investigar os principais efeitos e interações. Além disso, comparações de valores nas variáveis hemodinâmicas que não apresentaram normalidade nos dados foram feitas usando ANOVA de *Friedman* seguida por *Wilcoxon-Mann-Whitney*. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$.

6.5 Resultados

Homens e mulheres foram pareados por IMC, embora estatura, peso corporal e CVM fossem maiores nos homens (Todos $P < 0,01$; Tabela 7).

Tabela 7. Características dos participantes do Estudo 3

	Homens (n=8)	Mulheres (n=8)	Valor P
Idade (anos)	20 ± 0,5	24 ± 1,4	0,027
Estatura (cm)	179 ± 0,02	164 ± 0,03	<0,010
Peso corporal (kg)	77 ± 3	63 ± 3	<0,010
IMC (kg.m ⁻²)	24 ± 1	23 ± 0,5	0,571
ASC(m ²)	2,0 ± 0,04	1,7 ± 0,05	<0,010
CVM (N)	597 ± 54	400 ± 27	<0,010

Dados estão representados como média ± EPM. ASC, área de superfície corporal; CVM, contração voluntária máxima; IMC, índice de massa corporal. Fonte: Reproduzido de Samora et al. (2019) com permissão (Ver Anexo I).

As variáveis hemodinâmicas de repouso estão mostradas na Tabela 8. As mulheres aumentaram a RVP durante a condição de bloqueio, apresentando maiores valores nessa condição em comparação com os homens. Nenhuma interação significativa foi encontrada nas outras variáveis hemodinâmicas de repouso sob as condições de placebo e bloqueio em homens e mulheres (Todos P >0,05).

Tabela 8. Variáveis hemodinâmicas em repouso sob condição de placebo e β-bloqueador em homens e mulheres

Variáveis Hemodinâmicas	Homens (n=8)		Mulheres (n=8)		Valor de P		
	Placebo	β-bloqueador	Placebo	β-bloqueador	Sexo	Droga	Interação
FC (batimentos.min ⁻¹)	60 ± 2	57 ± 3	67 ± 2	60 ± 2	0,160	0,038	0,341
PA sistólica (mmHg)	119 ± 6	116 ± 4	108 ± 3	106 ± 3	0,095	0,303	0,814
PA diastólica (mmHg)	63 ± 3	60 ± 3	63 ± 1	63 ± 1	0,702	0,541	0,193
PA média (mmHg)	83 ± 4	80 ± 3	78 ± 2	78 ± 2	0,373	0,407	0,379
VS (ml)	110,8 ± 4,3	104,7 ± 4,0	82,3 ± 4,6	76,7 ± 4,4	<0,01	0,053	0,911
DC (l.min ⁻¹)	6,7 ± 0,4	6,1 ± 0,3	5,5 ± 0,3	4,6 ± 0,2	0,039	0,022	0,443
RVP (mmHg.l ⁻¹ .min)	12,7 ± 0,7	13,5 ± 0,9	14,6 ± 0,6	17,3 ± 0,7 ^{†‡}	0,037	0,020	0,019

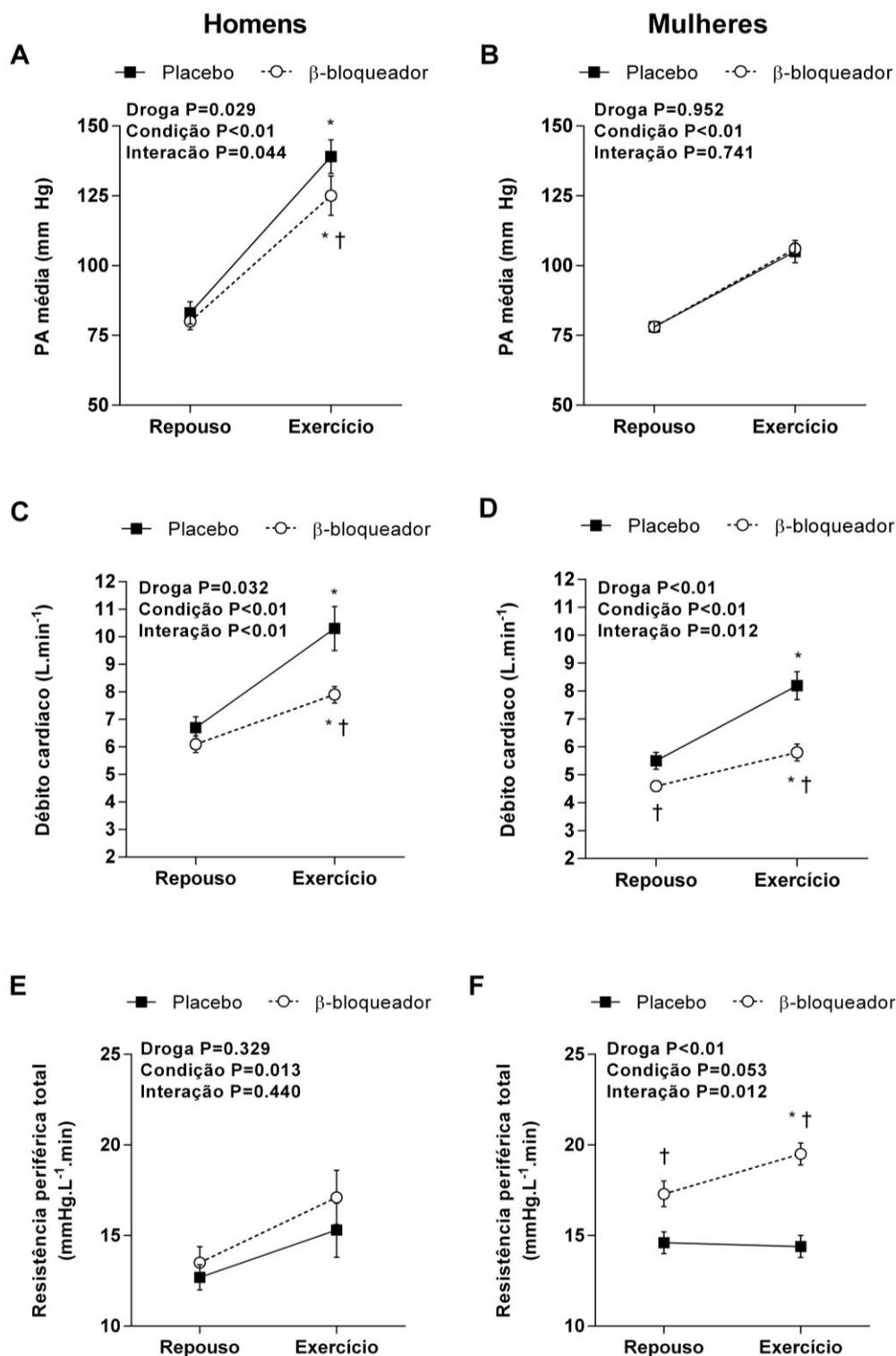
Dados estão representados como média ± EPM. DC, débito cardíaco; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; RVP, resistência vascular periférica; VS, volume sistólico. Fonte: Reproduzido de Samora et al. (2019) com permissão (Ver Anexo I).

A classificação na escala Borg ao final do exercício isquêmico não foi afetado pelo β-bloqueio. Além disso, não há diferença entre homens e mulheres sob condição placebo (Homens: 16 ± 0,7 unidades vs. Mulheres: 17 ± 0,8 unidades; P = 0,73) e sob condição de bloqueio (Homens: 16 ± 0,7 unidades vs. Mulheres: 16 ± 0,8 unidades; P = 0,73). Durante o exercício isquêmico sob a condição de placebo, a FC aumentou de maneira semelhante em homens e mulheres (Homens: Δ38 ± 3 batimentos.min⁻¹ vs. Mulheres: Δ29 ± 4 batimentos.min⁻¹; P = 0,105). Além disso, o β-bloqueio atenuou a

elevação da FC durante o exercício isquêmico em ambos (Homens: $\Delta 27 \pm 3$ batimentos. min^{-1} ; $P = 0,017$ vs. Mulheres: $\Delta 18 \pm 3$ batimentos. min^{-1} ; $P = 0,012$).

A figura 35 mostra as respostas hemodinâmicas durante exercício isométrico isquêmico em homens e mulheres.

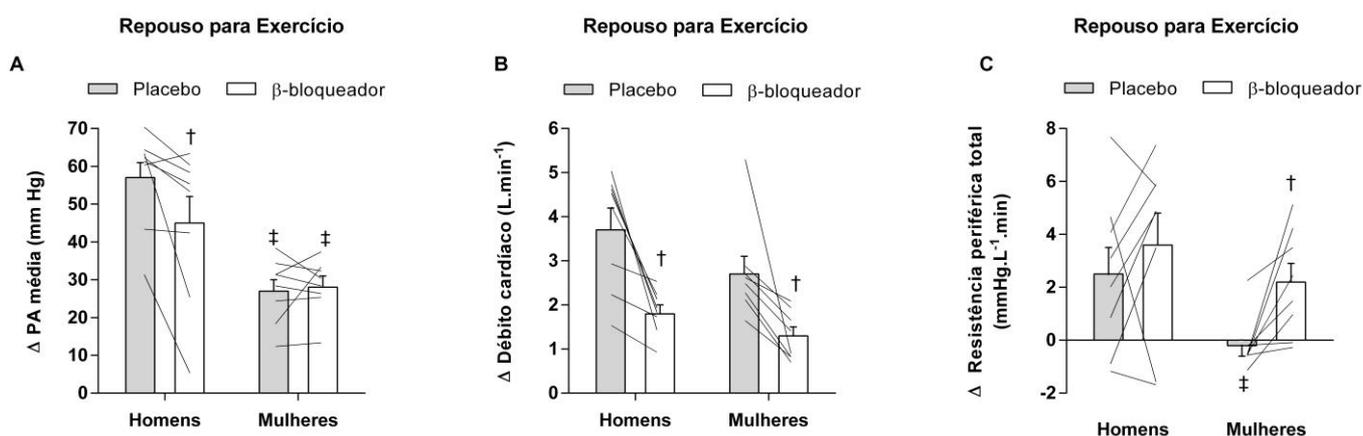
Figura 35. Respostas de pressão arterial média, débito cardíaco e resistência vascular periférica durante exercício isométrico isquêmico sob condição de placebo e β -bloqueio em homens e mulheres



Legenda: Os painéis da esquerda representam os resultados nos homens, e os da direita os resultados nas mulheres. Quadrados pretos mostram a situação placebo, enquanto que os círculos brancos mostram os dados sob condição de β -bloqueio. PA, pressão arterial. *P < 0,05 vs. repouso na mesma condição de droga; †P < 0,05 vs. placebo. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2019) com permissão (Ver Anexo I).

A PA aumentou do repouso isquêmico para o exercício nas condições de placebo em homens (Fig. 35A) e mulheres (Fig. 35B). Contudo, homens alcançaram um valor mais alto em comparação com as mulheres ($\Delta 57 \pm 4$ vs. $\Delta 27 \pm 3$ mmHg; P = 0,01; Fig. 36A). Alteração da PA média do repouso para o exercício isquêmico foi semelhante em mulheres sob a condição de β -bloqueio ($\Delta 28 \pm 3$ mmHg; P = 0,889; Fig. 36A), mas foi significativamente atenuada em homens ($\Delta 45 \pm 7$ mmHg; P = 0,025; Fig. 36A).

Figura 36. Dados individuais e alterações durante o exercício na pressão arterial média, débito cardíaco e resistência vascular periférica nas condições de placebo e β -bloqueio em homens e mulheres



Legenda: As linhas representam os dados individuais (n = 8); As barras cinza representam a condição placebo enquanto que as brancas a condição β -bloqueio. PA, pressão arterial; †P < 0,05 vs. placebo; ‡P < 0,05 vs. homens na mesma condição de droga. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2019) com permissão (Ver Anexo I).

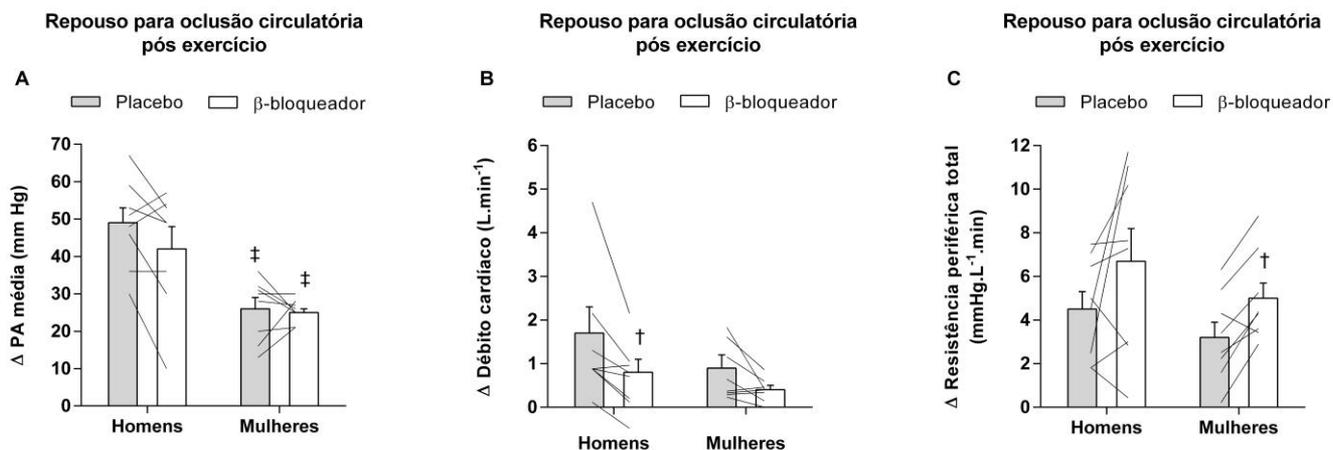
Embora homens e mulheres exibissem aumentos na PA média durante o exercício, os componentes que mediam essas respostas pressoras (ou seja, DC e RVP) variaram consideravelmente (Fig. 35, C-F). Sob as condições de placebo, homens e mulheres mostraram similares aumentos em DC (Homens: $\Delta 3,7 \pm 0,5$ L.min⁻¹ vs. Mulheres: $\Delta 2,7 \pm 0,4$ L.min⁻¹; P = 0,234; Fig. 36B), mas a RVP aumentou somente em homens (Homens: $\Delta 2,5 \pm 1,0$ mmHg.L⁻¹.min vs. Mulheres: $\Delta 0,2 \pm 0,4$ mmHg.L⁻¹.min; P = 0,038; Fig. 36C). Além disso, o β -bloqueio atenuou o aumento de DC durante o exercício isquêmico em homens ($\Delta 1,8 \pm 0,2$ L.min⁻¹; P = 0,012; Fig. 36B) e mulheres ($\Delta 1,3 \pm 0,2$ L.min⁻¹; P = 0,012; Fig. 36B). Curiosamente, a condição de β -bloqueio não

teve efeito na RVP em homens ($\Delta 3,6 \pm 1,2$ mmHg.L⁻¹.min; P = 0,326; Fig. 36C), enquanto que as mulheres mostraram um aumento robusto da RVP durante o exercício ($\Delta 2,2 \pm 0,7$ mmHg.L⁻¹.min; P = 0,012; Fig. 36C). Estes resultados indicam que os componentes que contribuem para as respostas pressóricas durante o exercício isométrico isquêmico diferem entre homens e mulheres e essas diferenças relacionadas ao sexo são mediadas pelos receptores β -adrenérgicos.

A FC reduziu dos valores de exercício durante a IPE em todas as condições (P <0,01 *vs.* exercício). Sob a condição placebo, a FC permaneceu elevada em relação aos valores de repouso em homens ($\Delta 12 \pm 5$ batimentos.min⁻¹; P = 0,04) enquanto que as mulheres recuperaram para os níveis basais ($\Delta 5 \pm 3$ batimentos.min⁻¹; P = 0,15). Durante o β -bloqueio, a FC permaneceu inalterada em relação ao repouso durante a oclusão pós-exercício em homens ($\Delta 6 \pm 4$ batimentos.min⁻¹; P = 0,13) e mulheres ($\Delta 1 \pm 2$ batimentos.min⁻¹; P = 0,56).

A Figura 37 mostra as mudanças nas respostas hemodinâmicas durante IPE. Na condição placebo, a PA média teve maiores aumentos em homens em comparação com mulheres ($\Delta 49 \pm 4$ mmHg *vs.* $\Delta 26 \pm 3$ mmHg; P = 0,01; Fig. 37A). A condição de β -bloqueio não alterou a resposta da PA média durante a IPE em homens ($\Delta 42 \pm 6$ mmHg; P = 0,161) ou mulheres ($\Delta 25 \pm 1$ mmHg; P = 0,99) e, portanto, as diferenças entre os sexos permaneceram aparentes. Sob as condições de placebo, o DC permaneceu elevado nos homens e nas mulheres. O bloqueio atenuou a resposta de DC nos homens ($\Delta 1,7 \pm 0,6$ L.min⁻¹ *vs.* $\Delta 0,8 \pm 0,3$ L.min⁻¹; P = 0,017; Fig. 37B), mas não nas mulheres ($\Delta 0,9 \pm 0,3$ L.min⁻¹ *vs.* $\Delta 0,4 \pm 0,1$ L.min⁻¹; P = 0,062; Fig. 37B). A RVP se manteve elevada durante a IPE em homens e mulheres na condição placebo. Além disso, o β -bloqueio não teve efeito nos homens ($\Delta 4,5 \pm 0,8$ mmHg.L⁻¹.min *vs.* $\Delta 6,7 \pm 1,5$ mmHg.L⁻¹.min; P = 0,208; Fig. 37C) mas contribuiu para um aumento adicional da RVP em mulheres ($\Delta 3,2 \pm 0,7$ mmHg.L⁻¹.min *vs.* $\Delta 5,0 \pm 0,7$ mmHg.L⁻¹.min; P = 0,017; Fig. 37C).

Figura 37. Dados individuais e alterações durante a isquemia pós-exercício na pressão arterial média, débito cardíaco e resistência periférica nas condições placebo e β -bloqueio em homens e mulheres



Legenda: As linhas representam os dados individuais ($n = 8$); As barras cinza representam a condição placebo enquanto que as brancas a condição β -bloqueio. **PA**, pressão arterial; $\dagger P < 0,05$ vs. placebo; $\ddagger P < 0,05$ vs. homens na mesma condição de droga. **Fonte:** Reproduzido de Samora et al. (2019) com permissão (Ver Anexo I).

6.6 Conclusão

Em resumo, os presentes achados indicam que as diferenças relacionadas ao sexo na regulação da PA durante exercício isométrico isquêmico e a ativação do metaborreflexo muscular são mediadas por receptores β -adrenérgicos.

7 DISCUSSÃO GERAL

O principal achado do Estudo 1 é que a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea é aumentada durante a IPE em homens, mas não em mulheres, sugerindo uma diferença entre os sexos na interação entre barorreflexo arterial e metaborreflexo muscular em jovens saudáveis. Estudos anteriores em humanos examinando a influência das aferências musculares metabolicamente sensíveis (metaborreflexo muscular) na sensibilidade barorreflexa, encontraram resultados ambíguos. Alguns (CUI; WILSON; SHIBASAKI; HODGES *et al.*, 2001; FISHER; YOUNG; FADEL, 2008; ICHINOSE; SAITO; WADA; KITANO *et al.*, 2002; IELLAMO; PIZZINELLI; MASSARO; RAIMONDI *et al.*, 1999; SPAAK; SUNDBLAD; LINNARSSON, 1998), mas não todos (HARTWICH; FOWLER; WYNN; FISHER, 2010; SALA-MERCADO; ICHINOSE; HAMMOND; ICHINOSE *et al.*, 2007), relataram que a sensibilidade barorreflexa espontânea permaneceu inalterada durante ativação do metaborreflexo muscular. Já Carrington e White (2001) verificaram aumento da sensibilidade barorreflexa espontânea durante a IPE de flexão plantar eletricamente induzida em homens saudáveis, corroborando com nossos resultados. Contudo, demonstramos que a sensibilidade barorreflexa espontânea em mulheres permaneceu inalterada durante a IPE. Assim, nosso estudo contribui para a literatura indicando que o metaborreflexo muscular interage com barorreflexo cardíaco no controle neural das funções cardiovasculares de maneira dependente do sexo.

Os mecanismos relacionados às diferenças entre os sexos na sensibilidade barorreflexa espontânea durante a ativação do metaborreflexo muscular são desconhecidos, mas alguns aspectos fisiológicos devem ser considerados. Evidências neuroanatômicas indicam que o barorreflexo arterial e as aferências do músculo esquelético compartilham vias neurais centrais comuns, incluindo o NTS e o bulbo RVL (POTTS, 2006). Quando os metaborreceptores musculares são ativados via IPE, estímulos para o NTS podem diminuir a ativação tônica do bulbo CVL, atenuando assim a inibição do bulbo RVL, o que desencadeia um aumento do fluxo simpático (reflexo simpato-excitatório). O efeito resultante é a manutenção do aumento da PA induzido pelo exercício (FISHER; OGOH; JUNOR; KHAJA *et al.*, 2009; FISHER; SEIFERT; HARTWICH; YOUNG *et al.*, 2010). Em contrapartida, quando há um aumento da PA, os barorreceptores são “*estirados*” e esta deformação causa um aumento no disparo neuronal aferente, o que resulta em um aumento reflexo da

atividade do nervo parassimpático e diminuição da atividade do nervo simpático (FADEL; RAVEN, 2012). Porém, estudos anteriores (POTTS; MITCHELL, 1998; SHERIFF; O'LEARY; SCHER; ROWELL, 1990) demonstraram que as aferências provenientes dos metaborreceptores musculares interagem centralmente com as aferências dos barorreceptores carotídeos para alterar o comportamento do barorreflexo arterial. Baseado nisso, podemos especular que maiores valores de PA durante a IPE em homens, comparado com as mulheres, geraram maior estímulo das aferências barorreflexas, fornecendo mais excitação dos motoneurônios vagais cardíacos no NTS (ou seja, aumentaram mais a atividade do nervo parassimpático), por isso a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea aumentou. De fato, medidas de índices parassimpáticos da VFC (RMSSD e componente HF) aumentaram robustamente durante a IPE em homens e, apesar do RMSSD também ter aumentado em mulheres, isso não foi suficiente para manifestar aumentos na sensibilidade barorreflexa cardíaca. Nesse sentido, especulamos que o aumento da sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea durante a IPE em homens é, em parte, explicado por um efeito tamponante do barorreflexo arterial em resposta ao maior aumento da PA induzida pelo metaborreflexo muscular. Contudo, nossos dados não apresentaram relação entre o aumento da PA sistólica e a alteração da sensibilidade barorreflexa cardíaca em homens ($r = 0,07$, $P = 0,77$) e mulheres ($r = 0,19$, $P = 0,42$), ou seja, a magnitude de mudança na PA não explica completamente o aumento da sensibilidade barorreflexa cardíaca.

Então, outros mecanismos podem contribuir para essas diferenças entre os sexos encontradas durante a IPE. Primeiramente, é importante considerar as diferenças entre os sexos nos valores absolutos de força muscular. Recentemente, Notay et al. (2018) relataram que as maiores respostas de PA ao exercício isométrico de *handgrip* observadas consistentemente nos homens em comparação com as mulheres, são abolidas após ajustar os efeitos com os valores de CVM. Porém, este estudo não investigou o (s) mecanismo (s) responsável (is) por esses efeitos da CVM nas respostas de PA durante o exercício. Em segundo lugar, existem evidências da existência de receptores de estrogênio no tronco cerebral, como no bulbo ventrolateral e NTS, fornecendo indícios de um possível mecanismo através dos quais concentrações de estrogênio circulantes podem influenciar a atividade dessa área (PELLETIER; LIAO; FOLLEA; GOVINDAN, 1988; SIMONIAN; HERBISON, 1997). No entanto, Hartwich et al. (2013) relataram que a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea permaneceu inalterada do repouso para a IPE em mulheres, independente das flutuações hormonais

ao longo do ciclo menstrual, indicando que seja improvável a mediação pelo estrogênio na interação barorreflexo e metaborreflexo. Por fim, uma possível explicação é de que as mulheres apresentam menor distensibilidade da artéria carótida em comparação com os homens (HAYWARD; KELLY, 1997), e conseqüentemente isso resulta em uma menor transdução mecânica no estiramento dos barorreceptores, atenuando a resposta barorreflexa cardiovascular (BESKE; ALVAREZ; BALLARD; DAVY, 1985).

Nossos achados também mostraram manutenção da sensibilidade barorreflexa cardíaca aumentada em homens durante a recuperação, o que poderia indicar um mecanismo barorreflexo mediado pelo sistema nervoso parassimpático, uma vez que o RMSSD e o poder de alta frequência da VFC também permaneceram elevados durante a recuperação. Um estudo anterior demonstrou achados semelhantes (DIPLA; PAPADOPOULOS; ZAFEIRIDIS; KYPAROS *et al.*, 2013), no entanto, o mecanismo dessa resposta autonômica durante a recuperação após a IPE ainda é desconhecido. Estudos em animais (CHEN; BECHTOLD; TABOR; BONHAM, 2009; CHEN; BONHAM, 2010) sugerem que a internalização dos receptores neurocininas-1 (NK1-R) induzidas pelo exercício reduz a excitabilidade dos interneurônios GABA após o exercício, resultando em uma reduzida inibição dos neurônios GABA no NTS. Assim, essas respostas durante a recuperação poderiam ser explicadas por essa desinibição dos neurônios no NTS na via barorreflexa, traduzindo uma maior produção excitatória do NTS para diferentes núcleos autonômicos aumentando a atividade parassimpática.

Nossos resultados do Estudo 2 não mostraram diferenças entre os sexos na resposta da FC durante o exercício isométrico de preensão manual, porém, a recuperação da FC após a interrupção do exercício foi mais lenta nas mulheres em comparação aos homens no início da IPE. Como a queda na PA média foi semelhante entre os sexos nesse mesmo momento, nossos dados sugerem claramente uma reativação vagal cardíaca atenuada em mulheres, em vez de um tamponamento por parte do barorreflexo arterial mediando as respostas da FC. Essa reativação vagal cardíaca atenuada em mulheres também foi confirmada pelos menores índices de VFC (RMSSD e SDNN) em comparação com homens no final do exercício e nos primeiros 30s de IPE. Sugerimos, pela primeira vez, uma diferença relacionada ao sexo na reativação vagal cardíaca imediatamente após a interrupção do exercício isométrico e início da IPE.

Além disso, o Estudo 2 extrapola e corrobora com o Estudo 1, que mostrou um aumento da sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea em homens, mas não em mulheres durante a IPE. Esses achados são condizentes um com o outro, uma vez que a

sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea é fortemente relacionada com a atividade parassimpática no coração (FISHER; OGOH; JUNOR; KHAJA *et al.*, 2009; TEIXEIRA; DAHER; SOUZA; RAMOS *et al.*, 2018). Portanto, a falta de aumento da sensibilidade barorreflexa cardíaca nas mulheres durante a IPE apoia a alegação de que as mulheres têm uma reativação vagal cardíaca atenuada e isso é claramente observado imediatamente após a interrupção do exercício (ou seja, no momento transitório entre exercício-IPE).

Notavelmente, a recuperação da FC tem aplicações clínicas e estudos anteriores sugeriram que a recuperação tardia da FC é um preditor independente de mortalidade (COLE; BLACKSTONE; PASHKOW; SNADER *et al.*, 1999; IMAI; SATO; HORI; KUSUOKA *et al.*, 1994; JOUVEN; EMPANA; SCHWARTZ; DESNOS *et al.*, 2005). No entanto, ainda é controverso se o sexo afeta a recuperação da FC após o exercício dinâmico (ANTELMÍ; CHUANG; GRUPI; LATORRE MDO *et al.*, 2008; ARENA; ARROWOOD; FEI; SHELAR *et al.*, 2010; NUNES; BARROSO; PEREIRA ADA; KRIEGER *et al.*, 2014). Por exemplo, Mendonca *et al.* (2017) demonstraram que não há diferença entre os sexos na FC no 1º min de recuperação após o exercício de cicloergômetro. Contudo, após a realização de análises de regressão múltipla, esses autores encontraram uma interação entre sexo e captação máxima de oxigênio predizendo a FC no 2º min de recuperação. Apesar das discrepâncias acima mencionadas, foi postulado um efeito dependente do sexo na recuperação da FC.

Embora nossos dados apoiem parcialmente essas descobertas anteriores, vale ressaltar que há diferenças na dinâmica autonômica durante a recuperação do exercício. Em geral, a desaceleração da FC após um exercício ergométrico padrão (esteira e cicloergômetro) reflete uma combinação de reativação vagal e retirada simpática (IMAI; SATO; HORI; KUSUOKA *et al.*, 1994; PIERPONT; VOTH, 2004). No entanto, em nosso protocolo de IPE, a atividade simpática é constantemente elevada via ativação isolada do metaborreflexo muscular (FISHER; ADLAN; SHANTSILA; SECHER *et al.*, 2013; TEIXEIRA; FERNANDES; VIANNA, 2019). Além disso, uma vez que analisamos apenas os primeiros 30s da IPE, destaca-se o papel fundamental da reativação vagal cardíaca mediando a rápida queda da FC (FISHER; ADLAN; SHANTSILA; SECHER *et al.*, 2013; FISHER; SEIFERT; HARTWICH; YOUNG *et al.*, 2010). Assim, nossos dados sugerem diferenças entre os sexos na reativação vagal cardíaca após a interrupção do exercício isométrico no início da IPE, sustentando e extrapolando as evidências científicas de que o controle autonômico da circulação em

repouso e durante o exercício é afetado pelo sexo (HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2011; HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2009; PRODEL; BARBOSA; GALDINO; NOBREGA *et al.*, 2018; PRODEL; BARBOSA; NÓBREGA; VIANNA, 2018).

Até onde sabemos, o Estudo 3 é o primeiro que examinou as diferenças entre homens e mulheres nos componentes que regulam a PA durante o exercício isométrico isquêmico de preensão manual sob β -bloqueio. O nosso principal achado nesse estudo é que a resposta da PA durante o exercício isométrico em mulheres é mediada por aumentos em DC enquanto que nos homens por aumentos em DC e RVP. Por outro lado, o aumento da PA durante o exercício é mantido durante a ativação do metaborreflexo muscular devido a aumentos na RVP em homens e mulheres. Mulheres mostraram um aumento robusto na RVP sob β -bloqueio durante o exercício isquêmico isométrico e ativação do metaborreflexo muscular enquanto isso não foi observado em homens. Coletivamente, os dados do Estudo 3 indicam que as diferenças relacionadas ao sexo na regulação da PA durante exercício isométrico isquêmico são mediadas por receptores β -adrenérgicos.

Estudos anteriores investigando o efeito do sexo na hemodinâmica das respostas durante exercício isométrico concluíram que as mulheres jovens apresentam menor resposta de PA comparada aos homens (ETTINGER; SILBER; COLLINS; GRAY *et al.*, 1996; JARVIS; VANGUNDY; GALBREATH; SHIBATA *et al.*, 2011). Nossos achados estão de acordo com esses estudos e isso pode estar relacionado, em parte, à menor estimulação dos metaborreceptores. Sabe-se que as mulheres produzem menos subprodutos metabólicos durante exercício estático, evocando menos simpatoexcitação mediada por metaborreceptores em comparação com os homens (ETTINGER; SILBER; COLLINS; GRAY *et al.*, 1996). Além disso, a massa muscular (PETROFSKY; LIND, 1980; WILSON; DYKE; PARSONS; WALL *et al.*, 1995), o nível absoluto de força gerado durante o exercício (CORNETT; HERR; GRAY; SMITH *et al.*, 2000; NOTAY; LEE; INCOGNITO; SEED *et al.*, 2018) e polimorfismos nos receptores presentes no músculo esquelético (NOTAY; KLINGEL; LEE; DOHERTY *et al.*, 2018) podem ser outros mecanismos que contribuem para as diferenças entre os sexos na resposta de PA ao exercício. Porém, em nosso estudo, todos os voluntários realizaram o protocolo de exercício isométrico isquêmico (oclusão do fluxo sanguíneo durante o exercício), para eliminar as diferenças de fluxo sanguíneo para o músculo esquelético ativo durante a contração. Além disso, vale ressaltar que os resultados de classificações na escala de

Borg foram semelhantes entre homens e mulheres ao longo dos protocolos, sugerindo uma ativação semelhante do comando central.

Para investigar mais profundamente o (s) mecanismo (s) subjacente (s) das diferenças entre os sexos nas repostas de PA durante o exercício isométrico, nós examinamos os componentes que regulam a PA. Até onde sabemos, apenas um estudo investigou sistematicamente os respectivos papéis de DC e RVP mediando a resposta pressórica durante o exercício isométrico e que mostrou existir grande variabilidade interindividual nos resultados (WATANABE; ICHINOSE; TAHARA; NISHIYASU, 2014). No entanto, a maioria dos sujeitos era homens (32 homens e 7 mulheres) e o estudo não investigou diferenças relacionadas ao sexo. Assim, nosso estudo amplia esse conhecimento quando demonstra que a resposta da PA em mulheres durante o exercício isométrico é predominantemente regulada por um aumento de DC, enquanto que homens mostraram um aumento em DC e RVP. Esses resultados estão em concordância com estudos anteriores (O'LEARY; SHERIFF, 1995; SHOEMAKER; MATTAR; KERBECI; TROTTER *et al.*, 2007; WYSS; ARDELL; SCHER; ROWELL, 1983), embora o (s) mecanismo (s) para essas diferenças relacionadas ao sexo na regulação da PA durante o exercício isométrico não são totalmente compreendidos. Watanabe et al. (2014) sugeriram que as respostas cardioaceleradoras e vasoconstrictoras periféricas mediadas pelo metaborreflexo muscular seriam responsáveis pelas diferenças interindividuais nos componentes que regulam a PA durante o exercício. Entretanto, demonstramos que a elevação da PA induzida pelo exercício se mantém durante a IPE, devido ao DC e RVP elevados em homens e mulheres. Apesar de nossos resultados estarem alinhados com outros estudos (BASTOS; WILLIAMSON; HARRELSON; NOBREGA, 2000; LYKIDIS; WHITE; BALANOS, 2008), é provável que o metaborreflexo muscular não explique completamente as diferenças relacionadas ao sexo na regulação da PA durante o exercício.

Outra possível explicação para a diferença relacionada ao sexo na regulação da PA durante o exercício é a ausência de aumento da RVP nas mulheres. De fato, está bem estabelecido que o controle cardiovascular seja acentuadamente diferente entre homens e mulheres (HART; CHARKOUDIAN, 2014; JOYNER; WALLIN; CHARKOUDIAN, 2016) em parte, pelos efeitos dos hormônios sexuais femininos (ou seja, estrogênio e progesterona) no sistema cardiovascular (MENDELSON; KARAS, 1999). Por exemplo, o controle da atividade nervosa simpática muscular na RVP (vasoconstrição) desempenha um papel importante na regulação da PA em homens

jovens, mas não em mulheres jovens em repouso (CHARKOUDIAN; JOYNER; JOHNSON; EISENACH *et al.*, 2005; HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2009). Vários mecanismos podem contribuir para a ausência de relação entre RVP e atividade nervosa simpática em mulheres. Estudos prévios sugerem que o estrogênio tem um efeito vasodilatador direto sobre a vasculatura (GILLIGAN; BADAR; PANZA; QUYYUMI *et al.*, 1994; SCOTT; TREMBLAY; BROCHU; ST-LOUIS, 2007) e também pode aumentar a biodisponibilidade do ON (SUDHIR; JENNINGS; FUNDER; KOMESAROFF, 1996). Além disso, Kneale *et al.* (2000) indicaram que a sensibilidade do receptor β -adrenérgico é aumentada em mulheres jovens em comparação com homens. Coletivamente, esses mecanismos sugerem uma resposta atenuada de vasoconstrição em mulheres devido a vasodilatação mediada por receptores β -adrenérgicos. É importante ressaltar que todos esses estudos foram realizados em repouso e era desconhecido se esses achados poderiam ser extrapolados para condições de exercício. Dado esse cenário, decidimos usar um bloqueador não seletivo de receptores β -adrenérgicos (propranolol oral) para todos os voluntários durante o exercício e ativação do metaborreflexo muscular. Observamos um aumento robusto da RVP em mulheres sob β -bloqueio durante o exercício, sem alteração na magnitude de resposta da PA, diferentemente dos homens. Além disso, durante a condição placebo, observou-se que as mulheres aumentaram a RVP apenas durante a IPE e essas respostas foram acentuadas com o β -bloqueio, e inalteradas nos homens. Coletivamente, esses resultados indicam que as diferenças relacionadas ao sexo na regulação da PA durante o exercício podem ser explicadas por uma resposta vasoconstrictora atenuada em mulheres mediadas por receptores β -adrenérgicos.

7.1 Limitações

Algumas limitações dos três Estudos devem ser consideradas. Primeiramente, estudamos apenas jovens saudáveis e fisicamente ativos, ou seja, nossos resultados não devem ser extrapolados para outra população, por exemplo, homens mais velhos, mulheres na pós-menopausa e/ou sedentários e pacientes doentes. Esse aspecto é de suma importância, uma vez que existem vários estudos mostrando diferenças no controle cardiovascular dependente de idade e/ou presença de doenças (BAKER; LIMBERG; RANADIVE; JOYNER, 2016; HART; CHARKOUDIAN, 2014; HART; JOYNER; WALLIN; CHARKOUDIAN, 2012; SABINO-CARVALHO; TEIXEIRA;

SAMORA; DAHER *et al.*, 2018). Além disso, também não verificamos se há diferenças nas respostas entre as fases do ciclo menstrual das mulheres e/ou se há influência do uso de anticoncepcionais. Outro ponto a ser considerado é que utilizamos apenas exercício isométrico, ou seja, nossos achados também não devem ser extrapolados para diferentes modalidades, durações e intensidades de exercícios, bem como outros grupos musculares exercitados.

Algumas considerações experimentais devem ser ressaltadas especificamente para cada estudo. Por exemplo, no Estudo 1, a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea foi calculada com base em dados espontâneos que possuem uma gama limitada de dados de pressão para a relação estímulo-resposta barorreflexa. Nesse sentido, fazem-se necessários novos estudos que investiguem a diferença entre os sexos na sensibilidade barorreflexa cardíaca utilizando outros métodos de perturbação, como infusão de drogas vasoativas (Oxford modificado). No Estudo 2, a VFC foi analisada em um ultracurto período de tempo (*ultra-short term*, isto é, 30-seg). Contudo, estudos prévios demonstraram excelentes índices de validade e confiabilidade entre medidas de VFC de ultracurto período de tempo com medidas em períodos de tempo maiores (por exemplo, 5-min) em sujeitos saudáveis (DEKKER; SCHOUTEN; KLOOTWIJK; POOL *et al.*, 1997; HAMILTON; MCKECHNIE; MACFARLANE, 2004; NUSSINOVITCH; ELISHKEVITZ; KATZ; NUSSINOVITCH *et al.*, 2011), atletas (ESCO; FLATT, 2014), idosos (DE BRUYNE; KORS; HOES; KLOOTWIJK *et al.*, 1999), e pacientes durante e depois de infarto do miocárdio (KARP; SHIYOVICH; ZAHGER; GILUTZ *et al.*, 2009).

Já no Estudo 3, vale destacar o efeito sistêmico da droga utilizada. É importante notar que o propranolol é um bloqueador de receptores β -adrenérgicos não seletivo e também pode bloquear os receptores β_1 no coração. Um dos efeitos cardíacos do propranolol é reduzir a FC em repouso, diminuindo o DC. De fato, a droga também pode reduzir a resposta taquicárdica durante o exercício de maneira dose-dependente (CONVISER; NG; ROCKEY; THOMAS, 2017; JOANNIDES; MOORE; IACOB; COMPAGNON *et al.*, 2006). Por isso, selecionamos a mesma dosagem de propranolol (40mg) para homens e mulheres e obtivemos a mesma magnitude de efeito cardíaco (VS, FC e DC) em repouso. Adicionalmente, sugere-se que há uma diferença entre a sensibilidade ao propranolol, uma vez que homens e mulheres possuem tamanhos corporais diferentes. Apesar de o propranolol ser um β -bloqueador não seletivo dos receptores β -adrenérgicos e poder agir sistemicamente, o aumento da RVP sob o β -

bloqueio nas mulheres corrobora com a literatura, na qual infusão intravenosa de propranolol aumenta a resposta vasoconstritora no antebraço em mulheres jovens, mas não em homens (HART; CHARKOUDIAN; WALLIN; CURRY *et al.*, 2011).

7.2 Perspectivas clínicas

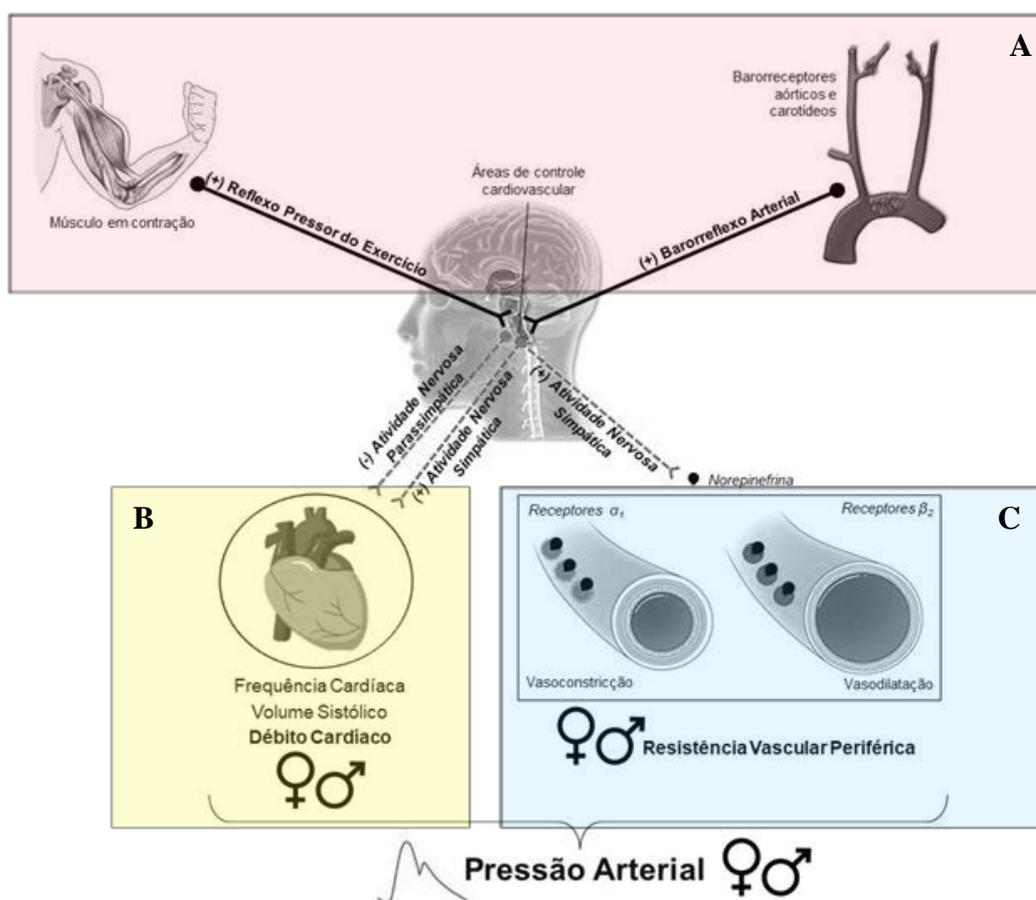
Estudos direcionados à investigação das diferenças entre os sexos na regulação da PA foram fundamentais para o desenvolvimento do que sabemos até hoje sobre o controle da PA em repouso. No entanto, pouco se sabe sobre as respostas de regulação da PA durante o exercício e se as diferenças relacionadas ao sexo persistem. De fato, o sexo tem uma influência importante no equilíbrio integrativo de respostas hemodinâmicas e neurais que regulam o nível de PA de uma determinada pessoa. Assim, levanta-se uma interessante possibilidade de considerar as diferenças entre os sexos na regulação da PA em diversas fisiopatologias (por exemplo, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca) na qual a PA não é regulada adequadamente. Além disso, verificar as diferenças entre os sexos no controle neural da circulação contribui para a especificidade de futuras intervenções terapêuticas de doenças cardiovasculares.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos três Estudos que compuseram a presente Tese podem ser sumarizados representativamente na Figura 38. Resgata-se a Figura 1 com áreas destacadas de acordo com os objetivos específicos de cada Estudo. Ou seja, o Estudo 1 demonstrou que os homens aumentam a sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea durante a ativação isolada do metaborreflexo muscular e as mulheres não (Fig. 38A). O Estudo 2 mostrou que as mulheres possuem uma recuperação mais lenta da FC ao final do exercício isométrico e início da IPE devido à uma atenuada reativação vagal cardíaca (Fig. 38B). E, por fim, o Estudo 3 sugeriu que as diferenças entre homens e mulheres na regulação da PA durante exercício isométrico e a ativação do metaborreflexo muscular são mediadas por receptores β -adrenérgicos (Fig. 38C).

Conclui-se então que há diferenças entre os sexos nos mecanismos neurovasculares de controle de PA durante o exercício isométrico de preensão manual e ativação isolada do metaborreflexo muscular.

Figure 38. Representação dos resultados da presente Tese



Fonte: própria da autora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-RAHMAN, A. R.; MERRILL, R. H.; WOOLLES, W. R. Gender-related differences in the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive humans. **J Appl Physiol**, 77, n. 2, p. 606-613, 1994.
- ACKERKNECHT, E. H. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system. **Med Hist**, 18, n. 1, p. 1-8, 1974.
- ALAM, M.; SMIRK, F. H. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. **J Physiol**, 89, n. 4, p. 372-383, 1937.
- AMANN, M.; BLAIN, G. M.; PROCTOR, L. T.; SEBRANEK, J. J. *et al.* Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. **J Appl Physiol**, 109, n. 4, p. 966-976, 2011a.
- AMANN, M.; BLAIN, G. M.; PROCTOR, L. T.; SEBRANEK, J. J. *et al.* Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans. **J Physiol**, 589, n. Pt 21, p. 5299-5309, 2011b.
- ANTELMÍ, I.; CHUANG, E. Y.; GRUPI, C. J.; LATORRE MDO, R. *et al.* Heart rate recovery after treadmill electrocardiographic exercise stress test and 24-hour heart rate variability in healthy individuals. **Arq Bras Cardiol**, 90, n. 6, p. 380-385, 2008.
- ANTONINO, D.; TEIXEIRA, A. L.; MAIA-LOPES, P. M.; SOUZA, M. C. *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. **Brain Stimul**, 10, n. 5, p. 875-881, Sep - Oct 2017.
- ARENA, R.; ARROWOOD, J. A.; FEL, D.; SHELLAR, S. *et al.* The influence of sex on the relationship between heart rate recovery and other cardiovascular risk factors in apparently healthy subjects. **Scand J Med Sci Sports**, 20, n. 2, p. 291-297, 2010.
- ASTRAND, P. O. Human physical fitness with special reference to sex and age. **Physiol Rev**, 36, n. 3, p. 307-335, 1956.
- ASTRAND, P. O.; RODAHL, K. **Textbook of work physiology: physiological bases of exercise**. New York: McGraw-Hill, 1974.
- BAKER, S. E.; LIMBERG, J. K.; RANADIVE, S. M.; JOYNER, M. J. Neurovascular control of blood pressure is influenced by aging, sex, and sex hormones. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 311, n. 6, p. R1271-R1275, 2016.
- BARTELS, R.; NEUMAMM, L.; PEÇANHA, T.; CARVALHO, A. R. S. SinusCor: an advanced tool for heart rate variability analysis. **Biomed Eng Online**, 16, n. 1, p. 017-0401, 2017.
- BASTOS, B. G.; WILLIAMSON, J. W.; HARRELSON, T.; NOBREGA, A. C. Left ventricular volumes and hemodynamic responses to postexercise ischemia in healthy humans. **Med Sci Sports Exerc**, 32, n. 6, p. 1114-1118, 2000.
- BATMAN, B. A.; HARDY, J. C.; LEUENBERGER, U. A.; SMITH, M. B. *et al.* Sympathetic nerve activity during prolonged rhythmic forearm exercise. **J Appl Physiol**, 76, n. 3, p. 1077-1081, 1985.
- BAUM, K.; SELLE, K.; LEYK, D.; ESSFELD, D. Comparison of blood pressure and heart rate responses to isometric exercise and passive muscle stretch in humans. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, 70, n. 3, p. 240-245, 1995.
- BEHNKE, A.; WILMORE, J. **Evaluation and Regulation of Body Build and Composition**. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall, Inc., 1974.

- BELL, M. P.; WHITE, M. J. Cardiovascular responses to external compression of human calf muscle vary during graded metaboreflex stimulation. **Exp Physiol**, 90, n. 3, p. 383-391, 2005.
- BESKE, S. D.; ALVAREZ, G. E.; BALLARD, T. P.; DAVY, K. P. Gender difference in cardiovagal baroreflex gain in humans. **J Appl Physiol**, 91, n. 5, p. 2088-2092, 1985.
- BESKE, S. D.; ALVAREZ, G. E.; BALLARD, T. P.; DAVY, K. P. Gender difference in cardiovagal baroreflex gain in humans. **J Appl Physiol**, 91, n. 5, p. 2088-2092, 2001.
- BEVEGÅRD, B. S.; SHEPHERD, J. T. Circulatory effects of stimulating the carotid arterial stretch receptors in man at rest and during exercise. **J Clin Invest**, 45, n. 1, p. 132-142, 1966.
- BEZUCHA, G. R.; LENSER, M. C.; HANSON, P. G.; NAGLE, F. J. Comparison of hemodynamic responses to static and dynamic exercise. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, 53, n. 6, p. 1589-1593, 1982.
- BOWEN, W. P. Changes in heart-rate, blood-pressure, and duration of systole resulting from bicycling. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 11, p. 59-77, 1904.
- BRIANT, L. J.; BURCHELL, A. E.; RATCLIFFE, L. E.; CHARKOUDIAN, N. *et al.* Quantifying sympathetic neuro-haemodynamic transduction at rest in humans: insights into sex, ageing and blood pressure control. **J Physiol**, 594, n. 17, p. 4753-4768, 2016.
- BRISTOW, J. D.; BROWN, E. B.; CUNNINGHAM, D. J.; GOODE, R. C. *et al.* Changes in the baroreceptor-cardiac reflex in exercise. **J Physiol**, 201, n. 2, p. 106P-107P, 1969.
- BROWN, T. M.; FEE, E. Walter Bradford Cannon: Pioneer Physiologist of Human Emotions. **American Journal of Public Health**, 92, n. 10, p. 1594-1595, 2002.
- BRUM, P. C.; FORJAZ, C. L. D. M.; TINUCCI, T.; NEGRÃO, C. E. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Rev. paul. Educ. Fís.**, 18, p. 21-31, 2004.
- CALLISTER, R.; NG, A. V.; SEALS, D. R. Arm muscle sympathetic nerve activity during preparation for and initiation of leg-cycling exercise in humans. **J Appl Physiol**, 77, n. 3, p. 1403-1410, 1985.
- CANNON, W. **The wisdom of the body**. New York: WW Norton, 1939.
- CARRINGTON, C. A.; WHITE, M. J. Exercise-induced muscle chemoreflex modulation of spontaneous baroreflex sensitivity in man. **J Physiol**, 536, n. Pt 3, p. 957-962, 2001.
- CARRINGTON, C. A.; WHITE, M. J. Spontaneous baroreflex sensitivity in young and older people during voluntary and electrically evoked isometric exercise. **Age Ageing**, 31, n. 5, p. 359-364, 2002.
- CHARKOUDIAN, N.; JOYNER, M. J. Physiologic considerations for exercise performance in women. **Clin Chest Med**, 25, n. 2, p. 247-255, 2004.
- CHARKOUDIAN, N.; JOYNER, M. J.; JOHNSON, C. P.; EISENACH, J. H. *et al.* Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. **J Physiol**, 568, n. Pt 1, p. 315-321, 2005.
- CHEN, C. Y.; BECHTOLD, A. G.; TABOR, J.; BONHAM, A. C. Exercise reduces GABA synaptic input onto nucleus tractus solitarius baroreceptor second-order neurons via NK1 receptor internalization in spontaneously hypertensive rats. **J Neurosci**, 29, n. 9, p. 2754-2761, 2009.
- CHEN, C. Y.; BONHAM, A. C. Postexercise hypotension: central mechanisms. **Exerc Sport Sci Rev**, 38, n. 3, p. 122-127, 2010.
- CHOI, H. M.; STEBBINS, C. L.; NHO, H.; KIM, K. A. *et al.* Skeletal muscle metaboreflex is enhanced in postmenopausal women. **Eur J Appl Physiol**, 112, n. 7, p. 2671-2678, 2012.

CHRISTOU, D. D.; JONES, P. P.; JORDAN, J.; DIEDRICH, A. *et al.* Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. **Circulation**, 111, n. 4, p. 494-498, 2005.

CLARKE E; LS, J. **Nineteenth-century origins of neuroscientific concepts**. University of California Press, 1987.

COLE, C. R.; BLACKSTONE, E. H.; PASHKOW, F. J.; SNADER, C. E. *et al.* Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **N Engl J Med**, 341, n. 18, p. 1351-1357, 1999.

CONVERTINO, V. A. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. **Am J Physiol**, 275, n. 6, 1998.

CONVERTINO, V. A.; LUDWIG, D. A.; COOKE, W. H. Stroke volume and sympathetic responses to lower-body negative pressure reveal new insight into circulatory shock in humans. **Auton Neurosci**, 111, n. 2, p. 127-134, Apr 30 2004.

CONVISER, J. M.; NG, A. V.; ROCKEY, S. S.; THOMAS, D. P. Cardio-protection afforded by beta-blockade is maintained during resistance exercise. **J Sci Med Sport**, 20, n. 2, p. 196-201, 2017.

COOKE, W. H.; LUDWIG, D. A.; HOGG, P. S.; ECKBERG, D. L. *et al.* Does the menstrual cycle influence the sensitivity of vagally mediated baroreflexes? **Clin Sci**, 102, n. 6, p. 639-644, 2002.

COOTE, J. H. Myths and realities of the cardiac vagus. **J Physiol**, 591, n. 17, p. 4073-4085, 2013.

COOTE, J. H.; HILTON, S. M.; PEREZ-GONZALEZ, J. F. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. **J Physiol**, 215, n. 3, p. 789-804, 1971.

CORNETT, J. A.; HERR, M. D.; GRAY, K. S.; SMITH, M. B. *et al.* Ischemic exercise and the muscle metaboreflex. **J Appl Physiol**, 89, n. 4, p. 1432-1436, 2000.

CUI, J.; BLAHA, C.; MORADKHAN, R.; GRAY, K. S. *et al.* Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. **J Physiol**, 576, n. Pt 2, p. 625-634, 2006.

CUI, J.; MASCARENHAS, V.; MORADKHAN, R.; BLAHA, C. *et al.* Effects of muscle metabolites on responses of muscle sympathetic nerve activity to mechanoreceptor(s) stimulation in healthy humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 294, n. 2, p. 14, 2008.

CUI, J.; WILSON, T. E.; SHIBASAKI, M.; HODGES, N. A. *et al.* Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during posthandgrip muscle ischemia in humans. **J Appl Physiol** (1985), 91, n. 4, p. 1679-1686, Oct 2001.

DAMPNEY, R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. **Physiol Rev**, 74, n. 2, p. 323-364, 1994.

DAMPNEY, R. A.; HORIUCHI, J.; TAGAWA, T.; FONTES, M. A. *et al.* Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. **Acta Physiol Scand**, 177, n. 3, p. 209-218, 2003.

DART, A. M.; DU, X. J.; KINGWELL, B. A. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. **Cardiovasc Res**, 53, n. 3, p. 678-687, 2002.

DAVIES, C. T.; STARKIE, D. W. The pressor response to voluntary and electrically evoked isometric contractions in man. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, 53, n. 4, p. 359-363, 1985.

DAWES, M.; CHOWIENCZYK, P. J.; RITTER, J. M. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway on vasodilation caused by beta-adrenergic agonists in human forearm. **Circulation**, 95, n. 9, p. 2293-2297, 1997.

DE BRUYNE, M. C.; KORS, J. A.; HOES, A. W.; KLOOTWIJK, P. *et al.* Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. **Am J Epidemiol**, 150, n. 12, p. 1282-1288, 1999.

DE MENDONCA, G. V.; TEODOSIO, C.; BRUNO, P. M. Sexual dimorphism in heart rate recovery from peak exercise. **Eur J Appl Physiol**, 117, n. 7, p. 1373-1381, 2017.

DE SIMONE, G.; DEVEREUX, R. B.; ROMAN, M. J.; GANAU, A. *et al.* Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. **Am J Cardiol**, 68, n. 17, p. 1704-1708, 1991.

DEKKER, J. M.; SCHOUTEN, E. G.; KLOOTWIJK, P.; POOL, J. *et al.* Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. **Am J Epidemiol**, 145, n. 10, p. 899-908, 1997.

DELIUS, W.; HAGBARTH, K. E.; HONGELL, A.; WALLIN, B. G. Manoeuvres affecting sympathetic outflow in human skin nerves. **Acta Physiol Scand**, 84, n. 2, p. 177-186, 1972.

DIPLA, K.; PAPADOPOULOS, S.; ZAFEIRIDIS, A.; KYPAROS, A. *et al.* Determinants of muscle metaboreflex and involvement of baroreflex in boys and young men. **Eur J Appl Physiol**, 113, n. 4, p. 827-838, 2013.

DREW, R. C.; BELL, M. P.; WHITE, M. J. Modulation of spontaneous baroreflex control of heart rate and indexes of vagal tone by passive calf muscle stretch during graded metaboreflex activation in humans. **J Appl Physiol**, 104, n. 3, p. 716-723, 2008.

DREW, R. C.; MCINTYRE, D. B.; RING, C.; WHITE, M. J. Local metabolite accumulation augments passive muscle stretch-induced modulation of carotid-cardiac but not carotid-vasomotor baroreflex sensitivity in man. **Exp Physiol**, 93, n. 9, p. 1044-1057, 2008.

DU BOIS, D.; DU BOIS, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. **Nutrition**, 5, n. 5, p. 303-311; discussion 312-303, Sep-Oct 1989.

DU, X. J.; FANG, L.; KIRIAZIS, H. Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: experimental findings, hormonal mechanisms, and molecular mechanisms. **Pharmacol Ther**, 111, n. 2, p. 434-475, 2006.

ECKBERG, D. L.; CAVANAUGH, M. S.; MARK, A. L.; ABBOUD, F. M. A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. **J Lab Clin Med**, 85, n. 1, p. 167-173, 1975.

EIKEN, O.; CONVERTINO, V. A.; DOERR, D. F.; DUDLEY, G. A. *et al.* Characteristics of the carotid baroreflex in man during normal and flow-restricted exercise. **Acta Physiol Scand**, 144, n. 3, p. 325-331, 1992.

EISENACH, J. H.; BARNES, S. A.; PIKE, T. L.; SOKOLNICKI, L. A. *et al.* Arg16/Gly beta2-adrenergic receptor polymorphism alters the cardiac output response to isometric exercise. **J Appl Physiol**, 99, n. 5, p. 1776-1781, 2005.

ELDRIDGE, F. L.; MILLHORN, D. E.; WALDROP, T. G. Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. **Science**, 211, n. 4484, p. 844-846, 1981.

ELSTAD, M.; NADLAND, I. H.; TOSKA, K.; WALLOE, L. Stroke volume decreases during mild dynamic and static exercise in supine humans. **Acta Physiol**, 195, n. 2, p. 289-300, 2009.

ESCO, M. R.; FLATT, A. A. Ultra-short-term heart rate variability indexes at rest and post-exercise in athletes: evaluating the agreement with accepted recommendations. **J Sports Sci Med**, 13, n. 3, p. 535-541, 2014.

ETTINGER, S. M.; SILBER, D. H.; COLLINS, B. G.; GRAY, K. S. *et al.* Influences of gender on sympathetic nerve responses to static exercise. **J Appl Physiol (1985)**, 80, n. 1, p. 245-251, 1996.

- ETTINGER, S. M.; SILBER, D. H.; GRAY, K. S.; SMITH, M. B. *et al.* Effects of the ovarian cycle on sympathetic neural outflow during static exercise. **J Appl Physiol**, 85, n. 6, p. 2075-2081, 1998.
- EVANS, J. M.; ZIEGLER, M. G.; PATWARDHAN, A. R.; OTT, J. B. *et al.* Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. **J Appl Physiol**, 91, n. 6, p. 2611-2618, 1985.
- FADEL, P. J.; OGOH, S.; KELLER, D. M.; RAVEN, P. B. Recent insights into carotid baroreflex function in humans using the variable pressure neck chamber. **Exp Physiol**, 88, n. 6, p. 671-680, 2003.
- FADEL, P. J.; RAVEN, P. B. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. **Exp Physiol**, 97, n. 1, p. 39-50, 2012.
- FADEL, P. J.; WANG, Z.; TUNCEL, M.; WATANABE, H. *et al.* Reflex sympathetic activation during static exercise is severely impaired in patients with myophosphorylase deficiency. **J Physiol**, 548, n. Pt 3, p. 983-993, 2003.
- FADEL, P. J.; WANG, Z.; WATANABE, H.; ARBIQUE, D. *et al.* Augmented sympathetic vasoconstriction in exercising forearms of postmenopausal women is reversed by oestrogen therapy. **J Physiol**, 561, n. Pt 3, p. 893-901, 2004.
- FAIRFAX, S. T.; PADILLA, J.; VIANNA, L. C.; DAVIS, M. J. *et al.* Spontaneous bursts of muscle sympathetic nerve activity decrease leg vascular conductance in resting humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 304, n. 5, p. 4, 2013.
- FERRER, M.; MEYER, M.; OSOL, G. Estrogen replacement increases beta-adrenoceptor-mediated relaxation of rat mesenteric arteries. **J Vasc Res**, 33, n. 2, p. 124-131, 1996.
- FISHER, J. P.; ADLAN, A. M.; SHANTSILA, A.; SECHER, J. F. *et al.* Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. **J Physiol**, 591, n. 15, p. 3777-3788, 2013.
- FISHER, J. P.; BELL, M. P.; WHITE, M. J. Cardiovascular responses to human calf muscle stretch during varying levels of muscle metaboreflex activation. **Exp Physiol**, 90, n. 5, p. 773-781, 2005.
- FISHER, J. P.; KIM, A.; HARTWICH, D.; FADEL, P. J. New insights into the effects of age and sex on arterial baroreflex function at rest and during dynamic exercise in humans. **Auton Neurosci**, 172, n. 1-2, p. 13-22, 2012.
- FISHER, J. P.; OGOH, S.; JUNOR, C.; KHAJA, A. *et al.* Spontaneous baroreflex measures are unable to detect age-related impairments in cardiac baroreflex function during dynamic exercise in humans. **Exp Physiol**, 94, n. 4, p. 447-458, 2009.
- FISHER, J. P.; SEIFERT, T.; HARTWICH, D.; YOUNG, C. N. *et al.* Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. **J Physiol**, 588, n. Pt 7, p. 1117-1127, 2010.
- FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Effect of muscle metaboreflex activation on carotid-cardiac baroreflex function in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 294, n. 5, p. H2296-2304, May 2008.
- FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Compr Physiol**, 5, n. 2, p. 475-512, Apr 2015.
- FORJAZ, C. L. D. M.; TINUCCI, T. A medida da pressão arterial no exercício. **Revista Brasileira Hipertensão**, 7, n. 1, p. 79-87, 2000.
- FRENCH, R. The origins of the sympathetic nervous system from Vesalius to Riolan. **Med Hist**, 15, n. 1, p. 45-54, 1971.
- FREYSCHUSS, U. Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. The elicitation of increments in heart rate, aortic pressure and venomotor tone with the initiation of muscle contraction. **Acta Physiol Scand Suppl**, 342, p. 1-63, 1970.

- FULCO, C. S.; ROCK, P. B.; MUZA, S. R.; LAMMI, E. *et al.* Slower fatigue and faster recovery of the adductor pollicis muscle in women matched for strength with men. **Acta Physiol Scand**, 167, n. 3, p. 233-239, 1999.
- GALLAGHER, K. M.; FADEL, P. J.; STRØMSTAD, M.; IDE, K. *et al.* Effects of exercise pressor reflex activation on carotid baroreflex function during exercise in humans. **J Physiol**, 533, n. Pt 3, p. 871-880, 2001a.
- GALLAGHER, K. M.; FADEL, P. J.; STRØMSTAD, M.; IDE, K. *et al.* Effects of partial neuromuscular blockade on carotid baroreflex function during exercise in humans. **J Physiol**, 533, n. Pt 3, p. 861-870, 2001b.
- GILLIGAN, D. M.; BADAR, D. M.; PANZA, J. A.; QUYYUMI, A. A. *et al.* Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. **Circulation**, 90, n. 2, p. 786-791, 1994.
- GLADWELL, V. F.; COOTE, J. H. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. **J Physiol**, 540, n. Pt 3, p. 1095-1102, 2002.
- GLADWELL, V. F.; FLETCHER, J.; PATEL, N.; ELVIDGE, L. J. *et al.* The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. **J Physiol**, 567, n. Pt 2, p. 713-721, 2005.
- GOLDSTEIN, D. S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 316, n. 4, p. R301-R317, 2019.
- GOODWIN, G. M.; MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. **J Physiol**, 226, n. 1, p. 173-190, 1972.
- GREANEY, J. L.; WENNER, M. M.; FARQUHAR, W. B. Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: role for purinergic receptors. **Auton Neurosci**, 188, p. 51-57, 2015.
- GREEN, A. L.; WANG, S.; PURVIS, S.; OWEN, S. L. *et al.* Identifying cardiorespiratory neurocircuitry involved in central command during exercise in humans. **J Physiol**, 578, n. Pt 2, p. 605-612, 2007.
- GREEN, S.; WALTER, P.; KUMAR, V.; KRUST, A. *et al.* Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. **Nature**, 320, n. 6058, p. 134-139, 1986.
- GREENE, G. L.; GILNA, P.; WATERFIELD, M.; BAKER, A. *et al.* Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. **Science**, 231, n. 4742, p. 1150-1154, 1986.
- GUASTI, L.; GRIMOLDI, P.; MAINARDI, L. T.; PETROZZINO, M. R. *et al.* Autonomic function and baroreflex sensitivity during a normal ovulatory cycle in humans. **Acta Cardiol**, 54, n. 4, p. 209-213, 1999.
- GUYTON; HALL. **Tratado de Fisiología Médica**. Guanabara Koogan 1997.
- HAMILTON, R. M.; MCKECHNIE, P. S.; MACFARLANE, P. W. Can cardiac vagal tone be estimated from the 10-second ECG? **Int J Cardiol**, 95, n. 1, p. 109-115, 2004.
- HANNA, R. L.; KAUFMAN, M. P. Activation of thin-fiber muscle afferents by a P2X agonist in cats. **J Appl Physiol**, 96, n. 3, p. 1166-1169, 1985.
- HARMS, C. A.; ROSENKRANZ, S. Sex differences in pulmonary function during exercise. **Med Sci Sports Exerc**, 40, n. 4, p. 664-668, 2008.
- HART, E. C.; CHARKOUDIAN, N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. **Physiology**, 29, n. 1, p. 8-15, 2014.

HART, E. C.; CHARKOUDIAN, N.; WALLIN, B. G.; CURRY, T. B. *et al.* Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the beta-adrenergic receptors. **J Physiol**, 589, n. Pt 21, p. 5285-5297, 2011.

HART, E. C.; CHARKOUDIAN, N.; WALLIN, B. G.; CURRY, T. B. *et al.* Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation. **Hypertension**, 53, n. 3, p. 571-576, 2009.

HART, E. C.; JOYNER, M. J.; WALLIN, B. G.; CHARKOUDIAN, N. Sex, ageing and resting blood pressure: gaining insights from the integrated balance of neural and haemodynamic factors. **J Physiol**, 590, n. 9, p. 2069-2079, 2012.

HART, E. C.; JOYNER, M. J.; WALLIN, B. G.; JOHNSON, C. P. *et al.* Age-related differences in the sympathetic-hemodynamic balance in men. **Hypertension**, 54, n. 1, p. 127-133, 2009.

HARTWICH, D.; ALDRED, S.; FISHER, J. P. Influence of menstrual cycle phase on muscle metaboreflex control of cardiac baroreflex sensitivity, heart rate and blood pressure in humans. **Exp Physiol**, 98, n. 1, p. 220-232, 2013.

HARTWICH, D.; FOWLER, K. L.; WYNN, L. J.; FISHER, J. P. Differential responses to sympathetic stimulation in the cerebral and brachial circulations during rhythmic handgrip exercise in humans. **Exp Physiol**, 95, n. 11, p. 1089-1097, Nov 2010.

HAYES, S. G.; MOYA DEL PINO, N. B.; KAUFMAN, M. P. Estrogen attenuates the cardiovascular and ventilatory responses to central command in cats. **J Appl Physiol**, 92, n. 4, p. 1635-1641, 2002.

HAYWARD, C. S.; KELLY, R. P. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. **J Am Coll Cardiol**, 30, n. 7, p. 1863-1871, 1997.

HE, X. R.; WANG, W.; CROFTON, J. T.; SHARE, L. Effects of 17beta-estradiol on sympathetic activity and pressor response to phenylephrine in ovariectomized rats. **Am J Physiol**, 275, n. 4, 1998.

HEYMANS, C. Reflexogenic areas of the cardiovascular system. **Perspect Biol Med**, 3, p. 409-417, 1960.

HEYMANS, C.; VAN DEN HEUVEL-HEYMANS, G. New aspects of blood pressure regulation. **Circulation**, 4, n. 4, p. 581-586, 1951.

HIGGINBOTHAM, M. B.; MORRIS, K. G.; COLEMAN, R. E.; COBB, F. R. Sex-related differences in the normal cardiac response to upright exercise. **Circulation**, 70, n. 3, p. 357-366, 1984.

HISSEN, S. L.; MACEFIELD, V. G.; BROWN, R.; TAYLOR, C. E. Sympathetic baroreflex sensitivity is inversely related to vascular transduction in men but not women. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 317, n. 6, p. H1203-H1209, 2019.

HOGARTH, A. J.; MACKINTOSH, A. F.; MARY, D. A. Gender-related differences in the sympathetic vasoconstrictor drive of normal subjects. **Clin Sci**, 112, n. 6, p. 353-361, 2007.

HOPKINS, W. G. Measures of reliability in sports medicine and science. **Sports Med**, 30, n. 1, p. 1-15, 2000.

HUNT, B. E.; TAYLOR, J. A.; HAMNER, J. W.; GAGNON, M. *et al.* Estrogen replacement therapy improves baroreflex regulation of vascular sympathetic outflow in postmenopausal women. **Circulation**, 103, n. 24, p. 2909-2914, 2001.

HUNTER, S. K.; ENOKA, R. M. Changes in muscle activation can prolong the endurance time of a submaximal isometric contraction in humans. **J Appl Physiol**, 94, n. 1, p. 108-118, 1985.

ICHINOSE, M.; SAITO, M.; WADA, H.; KITANO, A. *et al.* Modulation of arterial baroreflex dynamic response during muscle metaboreflex activation in humans. **J Physiol**, 544, n. Pt 3, p. 939-948, Nov 01 2002.

IELLAMO, F.; LEGRAMANTE, J. M.; RAIMONDI, G.; PERUZZI, G. Baroreflex control of sinus node during dynamic exercise in humans: effects of central command and muscle reflexes. **Am J Physiol**, 272, n. 3 Pt 2, 1997.

IELLAMO, F.; PIZZINELLI, P.; MASSARO, M.; RAIMONDI, G. *et al.* Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. **Circulation**, 100, n. 1, p. 27-32, Jul 06 1999.

IMAI, K.; SATO, H.; HORI, M.; KUSUOKA, 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**, 24, n. 6, p. 1529-1535, 1994.

JAING, W. **The Intergrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology and Homeostasis.** . Cambridge University Press, 2006.

JARVIS, S. S.; VANGUNDY, T. B.; GALBREATH, M. M.; SHIBATA, S. *et al.* Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 301, n. 1, p. 20, 2011.

JENSEN, E. V.; JACOBSON, H. I. Basic guides to the mechanism of estrogen action. **Rec Prog Horm Res**, 18, p. 387-414, 1962.

JOANNIDES, R.; MOORE, N.; IACOB, M.; COMPAGNON, P. *et al.* Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. **Br J Clin Pharmacol**, 61, n. 2, p. 127-137, 2006.

JOHANSSON, J. Uber die Einwirkung der Muskelthatigkeit auf die Athmung und die Herzthatigkeit. **Scand Arch Physiol** 5, p. 20-66, 1893.

JOUVEN, X.; EMPANA, J. P.; SCHWARTZ, P. J.; DESNOS, M. *et al.* Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. **N Engl J Med**, 352, n. 19, p. 1951-1958, 2005.

JOYNER, M. J. Baroreceptor function during exercise: resetting the record. **Exp Physiol**, 91, n. 1, p. 27-36, 2006.

JOYNER, M. J.; BARNES, J. N.; HART, E. C.; WALLIN, B. G. *et al.* Neural control of the circulation: how sex and age differences interact in humans. **Compr Physiol**, 5, n. 1, p. 193-215, 2015.

JOYNER, M. J.; WALLIN, B. G.; CHARKOUDIAN, N. Sex differences and blood pressure regulation in humans. **Exp Physiol**, 101, n. 3, p. 349-355, 2016.

KARP, E.; SHIYOVICH, A.; ZAHGER, D.; GILUTZ, H. *et al.* Ultra-short-term heart rate variability for early risk stratification following acute ST-elevation myocardial infarction. **Cardiology**, 114, n. 4, p. 275-283, 2009.

KAUFMAN, M. P.; LONGHURST, J. C.; RYBICKI, K. J.; WALLACH, J. H. *et al.* Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, 55, n. 1 Pt 1, p. 105-112, 1983.

KAUFMAN, M. P.; ROTTO, D. M.; RYBICKI, K. J. Pressor reflex response to static muscular contraction: its afferent arm and possible neurotransmitters. **Am J Cardiol**, 62, n. 8, p. 80013-80014, 1988.

KAUFMAN, M. P.; WALDROP, T. G.; RYBICKI, K. J.; ORDWAY, G. A. *et al.* Effects of static and rhythmic twitch contractions on the discharge of group III and IV muscle afferents. **Cardiovasc Res**, 18, n. 11, p. 663-668, 1984.

KELLER, D. M.; CUI, J.; DAVIS, S. L.; LOW, D. A. *et al.* Heat stress enhances arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity via increased sensitivity of burst gating, not burst area, in humans. **J Physiol**, 573, n. Pt 2, p. 445-451, 2006.

KENT-BRAUN, J. A.; NG, A. V. Specific strength and voluntary muscle activation in young and elderly women and men. **J Appl Physiol**, 87, n. 1, p. 22-29, 1985.

KIM, A.; DEO, S. H.; FISHER, J. P.; FADEL, P. J. Effect of sex and ovarian hormones on carotid baroreflex resetting and function during dynamic exercise in humans. **J Appl Physiol**, 112, n. 8, p. 1361-1371, 2012.

KIM, A.; DEO, S. H.; VIANNA, L. C.; BALANOS, G. M. *et al.* Sex differences in carotid baroreflex control of arterial blood pressure in humans: relative contribution of cardiac output and total vascular conductance. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 301, n. 6, p. 30, 2011.

KIVINIEMI, A. M.; FRANCES, M. F.; TIINANEN, S.; CRAEN, R. *et al.* alpha-Adrenergic effects on low-frequency oscillations in blood pressure and R-R intervals during sympathetic activation. **Exp Physiol**, 96, n. 8, p. 718-735, 2011.

KNEALE, B. J.; CHOWIENCZYK, P. J.; BRETT, S. E.; COLTART, D. J. *et al.* Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. **J Am Coll Cardiol**, 36, n. 4, p. 1233-1238, 2000.

KNEALE, B. J.; CHOWIENCZYK, P. J.; COCKCROFT, J. R.; COLTART, D. J. *et al.* Vasoconstrictor sensitivity to noradrenaline and NG-monomethyl-L-arginine in men and women. **Clin Sci**, 93, n. 6, p. 513-518, 1997.

KOCH, E. **Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes**. Dresden: Steinkopff, 1931.

KOENIG, H.; GOLDSTONE, A.; LU, C. Y. Testosterone-mediated sexual dimorphism of the rodent heart. Ventricular lysosomes, mitochondria, and cell growth are modulated by androgens. **Circ Res**, 50, n. 6, p. 782-787, 1982.

KOENIG, J.; THAYER, J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. **Neurosci Biobehav Rev**, 64, p. 288-310, 2016.

KORNER, P. I.; TONKIN, A. M.; UTHER, J. B. Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuvers in normal man. **J Appl Physiol**, 40, n. 3, p. 434-440, 1976.

KOTCHEN, T. A.; HARTLEY, L. H.; RICE, T. W.; MOUGEY, E. H. *et al.* Renin, norepinephrine, and epinephrine responses to graded exercise. **J Appl Physiol**, 31, n. 2, p. 178-184, 1971.

KRIEG, M.; SMITH, K.; BARTSCH, W. Demonstration of a specific androgen receptor in rat heart muscle: relationship between binding, metabolism, and tissue levels of androgens. **Endocrinology**, 103, n. 5, p. 1686-1694, 1978.

KROGH, A.; LINDHARD, J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. **J Physiol**, 47, n. 1-2, p. 112-136, 1913.

KUCHER, N.; LIPP, E.; SCHWERZMANN, M.; ZIMMERLI, M. *et al.* Gender differences in coronary artery size per 100 g of left ventricular mass in a population without cardiac disease. **Swiss Med Wkly**, 131, n. 41-42, p. 610-615, 2001.

LAITINEN, T.; HARTIKAINEN, J.; VANNINEN, E.; NISKANEN, L. *et al.* Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. **J Appl Physiol**, 84, n. 2, p. 576-583, 1998.

LERNER, D. J.; KANNEL, W. B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. **Am Heart J**, 111, n. 2, p. 383-390, 1986.

- LEWANDOWSKI, J.; PRUSZCZYK, P.; ELAFFI, M.; CHODAKOWSKA, J. *et al.* Blood pressure, plasma NPY and catecholamines during physical exercise in relation to menstrual cycle, ovariectomy, and estrogen replacement. **Regul Pept**, 76, p. 239-245, 1998.
- LIAO, D.; BARNES, R. W.; CHAMBLESS, L. E.; SIMPSON, R. J., JR. *et al.* Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities. **Am J Cardiol**, 76, n. 12, p. 906-912, 1995.
- LIND, A. R.; MCNICOL, G. W. Circulatory responses to sustained hand-grip contractions performed during other exercise, both rhythmic and static. **J Physiol**, 192, n. 3, p. 595-607, 1967.
- LINDBLAD, L. E. Influence of age on sensitivity and effector mechanisms of the carotid baroreflex. **Acta Physiol Scand**, 101, n. 1, p. 43-49, 1977.
- LORENZ, C. H.; WALKER, E. S.; MORGAN, V. L.; KLEIN, S. S. *et al.* Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. **J Cardiovasc Magn Reson**, 1, n. 1, p. 7-21, 1999.
- LYKIDIS, C. K.; WHITE, M. J.; BALANOS, G. M. The pulmonary vascular response to the sustained activation of the muscle metaboreflex in man. **Exp Physiol**, 93, n. 2, p. 247-253, 2008.
- MANCIA, G.; MARK, A. **Arterial baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM (editors): Handbook of physiology, Section 2. The cardiovascular system IV, Volume 3, Part 2.** Bethesda, Maryland: American Physiologic Society, 1983.
- MAREY, E. **Physiologie medicale de la circulation du sang.** Delahaye, Paris, 1863.
- MARK, A. L.; VICTOR, R. G.; NERHED, C.; WALLIN, B. G. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, 57, n. 3, p. 461-469, 1985.
- MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. **J Physiol**, 224, n. 1, p. 173-186, 1972.
- MCILVEEN, S. A.; HAYES, S. G.; KAUFMAN, M. P. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 280, n. 4, 2001.
- MELCHER, A.; DONALD, D. E. Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. **Am J Physiol**, 241, n. 6, 1981.
- MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. **N Engl J Med**, 340, n. 23, p. 1801-1811, 1999.
- MENSE, S.; STAHNKE, M. Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischaemia in the cat. **J Physiol**, 342, p. 383-397, 1983.
- MICHAEL, G. J.; PRIESTLEY, J. V. Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. **J Neurosci**, 19, n. 5, p. 1844-1854, 1999.
- MILLER, V. M.; DUCKLES, S. P. Vascular actions of estrogens: functional implications. **Pharmacol Rev**, 60, n. 2, p. 210-241, 2008.
- MINSON, C. T.; HALLIWILL, J. R.; YOUNG, T. M.; JOYNER, M. J. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. **Circulation**, 101, n. 8, p. 862-868, 2000.
- MITCHELL, J. H. Neural circulatory control during exercise: early insights. **Exp Physiol**, 98, n. 4, p. 867-878, 2013.

- MITCHELL, J. H.; KAUFMAN, M. P.; IWAMOTO, G. A. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. **Annu Rev Physiol**, 45, p. 229-242, 1983.
- MITCHELL, J. H.; REEVES, D. R., JR.; ROGERS, H. B.; SECHER, N. H. *et al.* Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. **J Physiol**, 413, p. 433-445, 1989.
- MITCHELL, J. H.; WILDENTHAL, K. Static (isometric) exercise and the heart: physiological and clinical considerations. **Annu Rev Med**, 25, p. 369-381, 1974.
- MUELLER, P. J.; CLIFFORD, P. S.; CRANDALL, C. G.; SMITH, S. A. *et al.* Integration of Central and Peripheral Regulation of the Circulation during Exercise: Acute and Chronic Adaptations. **Compr Physiol**, 8, n. 1, p. 103-151, 2017.
- MURPHY, M. N.; MIZUNO, M.; MITCHELL, J. H.; SMITH, S. A. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 301, n. 4, p. 12, 2011.
- NARKIEWICZ, K.; PHILLIPS, B. G.; KATO, M.; HERING, D. *et al.* Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. **Hypertension**, 45, n. 4, p. 522-525, Apr 2005.
- NÓBREGA, A. C.; ARAÚJO, C. G. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. **Med Sci Sports Exerc**, 25, n. 1, p. 37-41, 1993.
- NOTAY, K.; KLINGEL, S. L.; LEE, J. B.; DOHERTY, C. J. *et al.* TRPV1 and BDKRB2 receptor polymorphisms can influence the exercise pressor reflex. **J Physiol**, 596, n. 21, p. 5135-5148, 2018.
- NOTAY, K.; LEE, J. B.; INCOGNITO, A. V.; SEED, J. D. *et al.* Muscle Strength Influences Pressor Responses to Static Handgrip in Men and Women. **Med Sci Sports Exerc**, 50, n. 4, p. 778-784, 2018.
- NUNES, R. A.; BARROSO, L. P.; PEREIRA ADA, C.; KRIEGER, J. E. *et al.* Gender-related associations of genetic polymorphisms of alpha-adrenergic receptors, endothelial nitric oxide synthase and bradykinin B2 receptor with treadmill exercise test responses. **Open Heart**, 1, n. 1, p. 2014-000132, 2014.
- NUSSINOVITCH, U.; ELISHKEVITZ, K. P.; KATZ, K.; NUSSINOVITCH, M. *et al.* Reliability of Ultra-Short ECG Indices for Heart Rate Variability. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, 16, n. 2, p. 117-122, 2011.
- O'LEARY, D. S. Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. **J Appl Physiol**, 74, n. 4, p. 1748-1754, 1985.
- O'LEARY, D. S.; SHERIFF, D. D. Is the muscle metaboreflex important in control of blood flow to ischemic active skeletal muscle in dogs? **Am J Physiol**, 268, n. 3 Pt 2, 1995.
- OAKES, P. C.; FISAHN, C.; IWANAGA, J.; DILORENZO, D. *et al.* A history of the autonomic nervous system: part I: from Galen to Bichat. **Childs Nerv Syst**, 32, n. 12, p. 2303-2308, 2016a.
- OAKES, P. C.; FISAHN, C.; IWANAGA, J.; DILORENZO, D. *et al.* A history of the autonomic nervous system: part II: from Reil to the modern era. **Childs Nerv Syst**, 32, n. 12, p. 2309-2315, 2016b.
- OGAWA, T.; SPINA, R. J.; MARTIN, W. H., 3RD; KOHRT, W. M. *et al.* Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. **Circulation**, 86, n. 2, p. 494-503, 1992.
- OGO, S.; FADEL, P. J.; MONTEIRO, F.; WASMUND, W. L. *et al.* Haemodynamic changes during neck pressure and suction in seated and supine positions. **J Physiol**, 540, n. Pt 2, p. 707-716, 2002.
- OGO, S.; FADEL, P. J.; NISSEN, P.; JANS, Ø. *et al.* Baroreflex-mediated changes in cardiac output and vascular conductance in response to alterations in carotid sinus pressure during exercise in humans. **J Physiol**, 550, n. Pt 1, p. 317-324, 2003.

- OGOHI, S.; WASMUND, W. L.; KELLER, D. M.; A, O. Y. *et al.* Role of central command in carotid baroreflex resetting in humans during static exercise. **J Physiol**, 543, n. Pt 1, p. 349-364, 2002.
- PAPÉLIER, Y.; ESCOURROU, P.; GAUTHIER, J. P.; ROWELL, L. B. Carotid baroreflex control of blood pressure and heart rate in men during dynamic exercise. **J Appl Physiol**, 77, n. 2, p. 502-506, 1994.
- PAPÉLIER, Y.; ESCOURROU, P.; HELLOCO, F.; ROWELL, L. B. Muscle chemoreflex alters carotid sinus baroreflex response in humans. **J Appl Physiol**, 82, n. 2, p. 577-583, 1997.
- PARATI, G.; DI RIENZO, M.; MANCIA, G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. **J Hypertens**, 18, n. 1, p. 7-19, Jan 2000.
- PARATI, G.; DI RIENZO, M.; MANCIA, G. Dynamic modulation of baroreflex sensitivity in health and disease. **Ann N Y Acad Sci**, 940, p. 469-487, 2001.
- PARATI, G.; MUTTI, E.; FRATTOLA, A.; CASTIGLIONI, P. *et al.* Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients. **Hypertension**, 23, n. 6 Pt 2, p. 992-996, 1994.
- PARATI, G.; OMBONI, S.; FRATTOLA, A.; DI RIENZO, M. *et al.* **Dynamic evaluation of the baroreflex in ambulant subjects. In: Di Rienzo M, Mancina G, Parati G, Pedotti A, Zanchetti A (editors): Blood pressure and heart rate variability.** 1992. 123-137 p.
- PARATI, G.; POMIDOSSI, G.; RAMIREZ, A.; CESANA, B. *et al.* Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man. **Clin Sci**, 69, n. 5, p. 533-540, 1985.
- PARLOW, J.; VIALE, J. P.; ANNAT, G.; HUGHSON, R. *et al.* Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. **Hypertension**, 25, n. 5, p. 1058-1068, 1995.
- PATE, R. R.; SPARLING, P. B.; WILSON, G. E.; CURETON, K. J. *et al.* Cardiorespiratory and metabolic responses to submaximal and maximal exercise in elite women distance runners. **Int J Sports Med**, 2, p. 91-95, 1987.
- PELLETIER, G.; LIAO, N.; FOLLEA, N.; GOVINDAN, M. V. Mapping of estrogen receptor-producing cells in the rat brain by in situ hybridization. **Neurosci Lett**, 94, n. 1-2, p. 23-28, 1988.
- PETROFSKY, J. S.; LIND, A. R. The blood pressure response during isometric exercise in fast and slow twitch skeletal muscle in the cat. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, 44, n. 3, p. 223-230, 1980.
- PICKERING, T. G.; GRIBBIN, B.; PETERSEN, E. S.; CUNNINGHAM, D. J. *et al.* Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. **Circ Res**, 30, n. 2, p. 177-185, 1972.
- PIEPOLI, M.; CLARK, A. L.; COATS, A. J. Muscle metaboreceptors in hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in men. **Am J Physiol**, 269, n. 4 Pt 2, 1995.
- PIERPONT, G. L.; VOTH, E. J. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. **Am J Cardiol**, 94, n. 1, p. 64-68, 2004.
- POTTS, J. T. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarius: implications for baroreflex resetting during exercise. **Exp Physiol**, 91, n. 1, p. 59-72, Jan 2006.
- POTTS, J. T.; MITCHELL, J. H. Rapid resetting of carotid baroreceptor reflex by afferent input from skeletal muscle receptors. **Am J Physiol**, 275, n. 6, 1998.
- POTTS, J. T.; SHI, X. R.; RAVEN, P. B. Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. **Am J Physiol**, 265, n. 6 Pt 2, 1993.

PRODEL, E.; BARBOSA, T. C.; GALDINO, I.; NOBREGA, A. C. *et al.* Sex differences in the contribution of blood pressure to acute changes in aortic augmentation index. **J Hum Hypertens**, 32, n. 11, p. 752-758, 2018.

PRODEL, E.; BARBOSA, T. C.; NÓBREGA, A. C.; VIANNA, L. C. Cardiovascular response to trigeminal nerve stimulation at rest and during exercise in humans: does sex matter? **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 315, n. 1, p. R68-R75, 2018.

QUERRY, R. G.; SMITH, S. A.; STRØMSTAD, M.; IDE, K. *et al.* Neural blockade during exercise augments central command's contribution to carotid baroreflex resetting. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 280, n. 4, 2001.

RAVEN, P. B.; FADEL, P. J.; OGOH, S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. **Exp Physiol**, 91, n. 1, p. 37-49, 2006.

RAVEN, P. B.; POTTS, J. T.; SHI, X. Baroreflex regulation of blood pressure during dynamic exercise. **Exerc Sport Sci Rev**, 25, p. 365-389, 1997.

RAY, C. A.; MONAHAN, K. D. Sympathetic vascular transduction is augmented in young normotensive blacks. **J Appl Physiol**, 92, n. 2, p. 651-656, 1985.

REMENSNYDER, J. P.; MITCHELL, J. H.; SARNOFF, S. J. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. **Circ Res**, 11, p. 370-380, Sep 1962.

ROTTO, D. M.; KAUFMAN, M. P. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. **J Appl Physiol**, 64, n. 6, p. 2306-2313, 1985.

ROWEL, L. B. **Human Cardiovascular Control**. Oxford University Press, New York, 1993.

ROWELL, L. B. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. **Physiol Rev**, 54, n. 1, p. 75-159, 1974.

ROWELL, L. B. **Human Circulation Regulation during Physical Stress**. Oxford University Press, New York, 1986.

ROWELL, L. B.; O'LEARY, D. S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. **J Appl Physiol**, 69, n. 2, p. 407-418, 1985.

RYAN, S. M.; GOLDBERGER, A. L.; PINCUS, S. M.; MIETUS, J. *et al.* Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? **J Am Coll Cardiol**, 24, n. 7, p. 1700-1707, 1994.

SABINO-CARVALHO, J. L.; TEIXEIRA, A. L.; SAMORA, M.; DAHER, M. *et al.* Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex. **J Neurophysiol**, 120, n. 4, p. 1516-1524, 2018.

SAGAWA, K. **Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed**. In: **Handbook of Physiology. The Cardiovascular System**. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983. 453-496 p.

SAITO, M.; NAITO, M.; MANO, T. Different responses in skin and muscle sympathetic nerve activity to static muscle contraction. **J Appl Physiol**, 69, n. 6, p. 2085-2090, 1990.

SALA-MERCADO, J. A.; ICHINOSE, M.; HAMMOND, R. L.; ICHINOSE, T. *et al.* Muscle metaboreflex attenuates spontaneous heart rate baroreflex sensitivity during dynamic exercise. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 292, n. 6, p. 2, 2007.

SALEH, M. C.; CONNELL, B. J.; SALEH, T. M. Autonomic and cardiovascular reflex responses to central estrogen injection in ovariectomized female rats. **Brain Res**, 879, n. 1-2, p. 105-114, 2000.

- SALEH, T. M.; CONNELL, B. J. Centrally mediated effect of 17beta-estradiol on parasympathetic tone in male rats. **Am J Physiol**, 276, n. 2, 1999.
- SAMORA, M.; INCOGNITO, A. V.; VIANNA, L. C. Sex Differences in Blood Pressure Regulation during Ischemic Isometric Exercise: the Role of the beta-Adrenergic Receptors. **J Appl Physiol**, 20, n. 10, 2019.
- SAMORA, M.; TEIXEIRA, A.; SABINO-CARVALHO, J.; VIANNA, L. Sex differences in cardiac vagal reactivation from the end of isometric handgrip exercise and at the onset of muscle metaboreflex isolation. **Auton Neurosci**, 228, n. 102714, p. Online ahead of print, 2020.
- SAMORA, M.; TEIXEIRA, A. L.; SABINO-CARVALHO, J. L.; VIANNA, L. C. Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women. **Eur J Appl Physiol**, 6, n. 10, p. 018-4004, 2018.
- SAMUELOFF, S. L.; BROWSE, N. L.; SHEPHERD, J. T. Response of capacity vessels in human limbs to head-up tilt and suction on lower body. **J Appl Physiol**, 21, n. 1, p. 47-54, 1966.
- SANDSTEDE, J.; LIPKE, C.; BEER, M.; HOFMANN, S. *et al.* Age- and gender-specific differences in left and right ventricular cardiac function and mass determined by cine magnetic resonance imaging. **Eur Radiol**, 10, n. 3, p. 438-442, 2000.
- SCHENCK-GUSTAFSSON, K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management. **Eur Heart J**, 17, p. 2-8, 1996.
- SCHMITT, P. M.; KAUFMAN, M. P. Estrogen attenuates the exercise pressor reflex in female cats. **J Appl Physiol**, 95, n. 4, p. 1418-1424, 2003a.
- SCHMITT, P. M.; KAUFMAN, M. P. High concentrations of 17beta -estradiol attenuate the exercise pressor reflex in male cats. **J Appl Physiol**, 94, n. 4, p. 1431-1436, 2003b.
- SCOTT, P. A.; TREMBLAY, A.; BROCHU, M.; ST-LOUIS, J. Vasorelaxant action of 17 -estradiol in rat uterine arteries: role of nitric oxide synthases and estrogen receptors. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 293, n. 6, p. 19, 2007.
- SHERIFF, D. D.; O'LEARY, D. S.; SCHER, A. M.; ROWELL, L. B. Baroreflex attenuates pressor response to graded muscle ischemia in exercising dogs. **Am J Physiol**, 258, n. 2 Pt 2, 1990.
- SHI, X.; POTTS, J. T.; FORESMAN, B. H.; RAVEN, P. B. Carotid baroreflex responsiveness to lower body positive pressure-induced increases in central venous pressure. **Am J Physiol**, 265, n. 3 Pt 2, 1993.
- SHOEMAKER, J. K.; HOGEMAN, C. S.; KHAN, M.; KIMMERLY, D. S. *et al.* Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 281, n. 5, 2001.
- SHOEMAKER, J. K.; MATTAR, L.; KERBECCI, P.; TROTTER, S. *et al.* WISE 2005: stroke volume changes contribute to the pressor response during ischemic handgrip exercise in women. **J Appl Physiol**, 103, n. 1, p. 228-233, 2007.
- SIMONIAN, S. X.; HERBISON, A. E. Differential expression of estrogen receptor and neuropeptide Y by brainstem A1 and A2 noradrenaline neurons. **Neuroscience**, 76, n. 2, p. 517-529, 1997.
- SINNREICH, R.; KARK, J. D.; FRIEDLANDER, Y.; SAPOZNIKOV, D. *et al.* Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. **Heart**, 80, n. 2, p. 156-162, 1998.
- SMITH, S. A.; QUERRY, R. G.; FADEL, P. J.; GALLAGHER, K. M. *et al.* Partial blockade of skeletal muscle somatosensory afferents attenuates baroreflex resetting during exercise in humans. **J Physiol**, 551, n. Pt 3, p. 1013-1021, 2003.

- SMYTH, H. S.; SLEIGHT, P.; PICKERING, G. W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. **Circ Res**, 24, n. 1, p. 109-121, 1969.
- SPAACK, J.; SUNDBLAD, P.; LINNARSSON, D. Human carotid baroreflex during isometric lower arm contraction and ischemia. **Am J Physiol**, 275, n. 3 Pt 2, p. H940-945, Sep 1998.
- SPRANGER, M. D.; SALA-MERCADO, J. A.; COUTSOS, M.; KAUR, J. *et al.* Role of cardiac output versus peripheral vasoconstriction in mediating muscle metaboreflex pressor responses: dynamic exercise versus postexercise muscle ischemia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 304, n. 8, p. 20, 2013.
- STACEY, M. J. Free nerve endings in skeletal muscle of the cat. **J Anat**, 105, n. Pt 2, p. 231-254, 1969.
- STEBBINS, C. L.; BROWN, B.; LEVIN, D.; LONGHURST, J. C. Reflex effect of skeletal muscle mechanoreceptor stimulation on the cardiovascular system. **J Appl Physiol** (1985), 65, n. 4, p. 1539-1547, Oct 1988.
- SUDHIR, K.; JENNINGS, G. L.; FUNDER, J. W.; KOMESAROFF, P. A. Estrogen enhances basal nitric oxide release in the forearm vasculature in perimenopausal women. **Hypertension**, 28, n. 3, p. 330-334, 1996.
- SULLIVAN, M. J.; COBB, F. R.; HIGGINBOTHAM, M. B. Stroke volume increases by similar mechanisms during upright exercise in normal men and women. **Am J Cardiol**, 67, n. 16, p. 1405-1412, 1991.
- SUTHERLAND, S. P.; BENSON, C. J.; ADELMAN, J. P.; MCCLESKEY, E. W. Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. **Proc Natl Acad Sci US A**, 98, n. 2, p. 711-716, 2001.
- TANAKA, M.; SATO, M.; UMEHARA, S.; NISHIKAWA, T. Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 285, n. 5, p. 24, 2003.
- TANK, J.; DIEDRICH, A.; SZCZECH, E.; LUFT, F. C. *et al.* Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men. **Hypertension**, 45, n. 6, p. 1159-1164, 2005.
- TASK. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, 93, n. 5, p. 1043-1065, Mar 1 1996.
- TAYLOR, S. E.; MARTIN-HIRSCH, P. L.; MARTIN, F. L. Oestrogen receptor splice variants in the pathogenesis of disease. **Cancer Lett**, 288, n. 2, p. 133-148, 2010.
- TEIXEIRA, A. L.; DAHER, M.; SOUZA, M. C.; RAMOS, P. S. *et al.* Sympathetically mediated cardiac responses to isolated muscle metaboreflex activation following exercise are modulated by body position in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 314, n. 3, p. H593-H602, 2018.
- TEIXEIRA, A. L.; FERNANDES, I. A.; VIANNA, L. C. GABA(A) receptors modulate sympathetic vasomotor outflow and the pressor response to skeletal muscle metaboreflex activation in humans. **J Physiol**, 597, n. 16, p. 4139-4150, 2019.
- TEIXEIRA, A. L.; FERNANDES, I. A.; VIANNA, L. C. Cardiovascular Control During Exercise: The Connectivity of Skeletal Muscle Afferents to the Brain. **Exerc Sport Sci Rev**, 48, n. 2, p. 83-91, 2020.
- TEIXEIRA, A. L.; RAMOS, P. S.; SAMORA, M.; SABINO-CARVALHO, J. L. *et al.* GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 314, n. 4, p. H716-H723, 2018.
- TEIXEIRA, A. L.; RITTI-DIAS, R.; ANTONINO, D.; BOTTARO, M. *et al.* Sex Differences in Cardiac Baroreflex Sensitivity after Isometric Handgrip Exercise. **Med Sci Sports Exerc**, 50, n. 4, p. 770-777, Apr 2018.

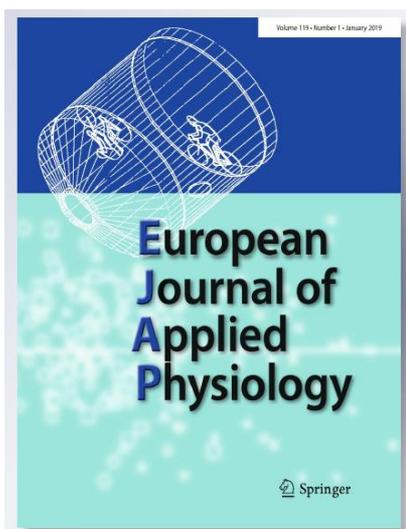
- THOMAS, G. D.; HANSEN, J.; VICTOR, R. G. Inhibition of alpha 2-adrenergic vasoconstriction during contraction of glycolytic, not oxidative, rat hindlimb muscle. **Am J Physiol**, 266, n. 3 Pt 2, 1994.
- THORNTON, J. M.; GUZ, A.; MURPHY, K.; GRIFFITH, A. R. *et al.* Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans. **J Physiol**, 533, n. Pt 3, p. 823-836, 2001.
- TIPTON, C. M. **The autonomic nervous system. In: Tipton CM, editor. Exercise Physiology: People and Ideas.** Oxford University Press, 2003.
- TUTTLE, W. W.; HORVATH, S. M. Comparison of effects of static and dynamic work on blood pressure and heart rate. **J Appl Physiol**, 10, n. 2, p. 294-296, 1957.
- VESALIUS, A. **De Humani Corporis Fabrica.** Basel, 1543.
- VIANNA, L. C.; SILVA, B. M.; NÓBREGA, A. C. Sex differences in blood pressure responses to mental stress are abolished after a single bout of exercise: underlying hemodynamic mechanisms. **J Physiol Sci**, 64, n. 3, p. 213-219, 2014.
- VICTOR, R. G.; PRYOR, S. L.; SECHER, N. H.; MITCHELL, J. H. Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, 65, n. 2, p. 468-476, 1989.
- VIVAT, V.; COHEN-TANNOUJJI, J.; REVELLI, J. P.; MUZZIN, P. *et al.* Progesterone transcriptionally regulates the beta 2-adrenergic receptor gene in pregnant rat myometrium. **J Biol Chem**, 267, n. 12, p. 7975-7978, 1992.
- WANG, Y.; MORGAN, W. P. The effect of imagery perspectives on the psychophysiological responses to imagined exercise. **Behav Brain Res**, 52, n. 2, p. 167-174, 1992.
- WATANABE, K.; ICHINOSE, M.; TAHARA, R.; NISHIYASU, T. Individual differences in cardiac and vascular components of the pressor response to isometric handgrip exercise in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 306, n. 2, p. 8, 2014.
- WEBBER, R. H. Some aspects of the historical development of the autonomic nervous system. **J Neural Transm**, 42, n. 1, p. 3-8, 1978.
- WHITE, D. W.; RAVEN, P. B. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. **J Physiol**, 592, n. 12, p. 2491-2500, 2014.
- WILLIAMSON, J. W.; MCCOLL, R.; MATHEWS, D. Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise. **J Appl Physiol**, 94, n. 5, p. 1726-1734, 2003.
- WILLIAMSON, J. W.; MCCOLL, R.; MATHEWS, D.; MITCHELL, J. H. *et al.* Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. **J Appl Physiol**, 90, n. 4, p. 1392-1399, 2001.
- WILLIAMSON, J. W.; MCCOLL, R.; MATHEWS, D.; MITCHELL, J. H. *et al.* Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. **J Appl Physiol**, 92, n. 3, p. 1317-1324, 2002.
- WILLIAMSON, J. W.; MITCHELL, J. H.; OLESEN, H. L.; RAVEN, P. B. *et al.* Reflex increase in blood pressure induced by leg compression in man. **J Physiol**, 475, n. 2, p. 351-357, 1994.
- WILSON, L. B.; DYKE, C. K.; PARSONS, D.; WALL, P. T. *et al.* Effect of skeletal muscle fiber type on the pressor response evoked by static contraction in rabbits. **J Appl Physiol**, 79, n. 5, p. 1744-1752, 1995.
- WYSS, C. R.; ARDELL, J. L.; SCHER, A. M.; ROWELL, L. B. Cardiovascular responses to graded reductions in hindlimb perfusion in exercising dogs. **Am J Physiol**, 245, n. 3, 1983.

ZHAO, C.; DAHLMAN-WRIGHT, K.; GUSTAFSSON, J. A. Estrogen receptor beta: an overview and update. **Nucl Recept Signal**, 1, n. 6, p. 06003, 2008.

ANEXO A – Publicação Estudo 1

Samora M, Teixeira AL, Sabino-Carvalho JL, Vianna LC, Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during postexercise ischemia in men but not in women. *Eur J of Applied Physiol*, 119:103–111, 2019.

<https://doi.org/10.1007/s00421-018-4004-y>.



Periódico: European Journal of Applied Physiology

Fator de impacto (2019): 2,580



Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women

Milena Samora¹ · André L. Teixeira¹ · Jeann L. Sabino-Carvalho¹ · Lauro C. Vianna¹Received: 9 March 2018 / Accepted: 1 October 2018 / Published online: 6 October 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose To investigate the effect of isolated muscle metaboreflex activation on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (cBRS), and to characterize the potential sex-related differences in this interaction in young healthy subjects.

Methods 40 volunteers (20 men and 20 women, age: 22 ± 0.4 year) were recruited. After 5-min rest period, the subjects performed 90 s of isometric handgrip exercise at 40% of maximal voluntary contraction followed by 3 min of post-exercise ischemia (PEI). Beat-to-beat heart rate and arterial blood pressure were continuously measured by finger photoplethysmography. Spontaneous cBRS was assessed using the sequence technique and heart rate variability was measured in time (RMSSD—standard deviation of the RR intervals) and frequency domains (LF—low and HF—high frequency power).

Results Resting cBRS was similar between men and women. During PEI, cBRS was increased in men ($\Delta 3.0 \pm 1.1$ ms mmHg⁻¹, $P=0.03$) but was unchanged in women ($\Delta -0.04 \pm 1.0$ ms mmHg⁻¹, $P=0.97$). In addition, RMSSD and HF power of heart rate variability increased in women ($\Delta 7.4 \pm 2.6$ ms, $P=0.02$; $\Delta 373.4 \pm 197.3$ ms²; $P=0.04$, respectively) and further increased in men ($\Delta 26.4 \pm 7.1$ ms, $P<0.01$; $\Delta 1874.9 \pm 756.2$ ms²; $P=0.02$, respectively). Arterial blood pressure increased from rest during handgrip exercise and remained elevated during PEI in both groups, however, these responses were attenuated in women.

Conclusions These findings allow us to suggest a sex-related difference in spontaneous cBRS elicited by isolated muscle metaboreflex activation in healthy humans.

Keyword Exercise pressor reflex · Autonomic nervous system · Heart rate · Blood pressure · Sex differences

Abbreviations

ANOVA Analyses of variance

BMI Body mass index

BSA Body surface area

cBRS Cardiac baroreflex sensitivity

CI Cardiac index

CO Cardiac output

DBP Diastolic blood pressure

HF High frequency

HR Heart rate

HRV Heart rate variability

ICC Intraclass correlation coefficient

IHG Isometric handgrip

LF Low frequency

MBP Mean blood pressure

MVC Maximal voluntary contraction

NK1-R Neurokinin-1 receptor

NTS Nucleus tractus solitaries

PEI Post-exercise ischemia

RMSSD Root of the mean of the sum of successive differences

SBP Systolic blood pressure

SV Stroke volume

TVC Total vascular conductance

TVCI Vascular conductance index

VLF Very low frequency

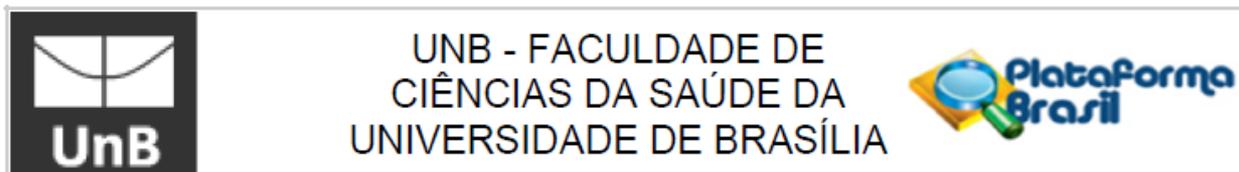
Communicated by Massimo Pagani.

✉ Lauro C. Vianna
lcvianna@unb.br

¹ NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, DF, Brazil

Introduction

Several neural mechanisms are responsible for regulating autonomic adjustments during exercise and through complex interactions control the cardiovascular and hemodynamic changes. These cardiovascular responses are mediated by

ANEXO B - Parecer Comitê de Ética Estudo 1 e 2**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Sensibilidade barorreflexa cardíaca durante ativação do metaborreflexo muscular em homens e mulheres jovens

Pesquisador: Lauro Casqueiro Vianna

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 76504017.1.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Educação Física - UnB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.366.505

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

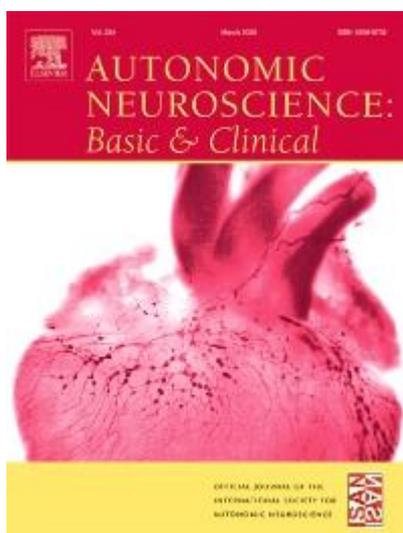
BRASILIA, 16 de Novembro de 2017

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador)

ANEXO C – Publicação Estudo 2

Samora M, Teixeira AL, Sabino-Carvalho JL, Vianna LC, Sex differences in cardiac vagal reactivation from the end of isometric handgrip exercise and at the onset of muscle metaboreflex isolation. *Auton Neuro – Basic and Clinical*, v. 228, *Online ahead of print*, 2020.

doi: 10.1016/j.autneu.2020.102714



Periódico: Autonomic Neuroscience – Basic and Clinical

Fator de impacto (2019): 2,200

FULL LENGTH ARTICLE | VOLUME 228, 102714, NOVEMBER 01, 2020

Sex differences in cardiac vagal reactivation from the end of isometric handgrip exercise and at the onset of muscle metaboreflex isolation

Milena Samora • André L. Teixeira • Jeann L. Sabino-Carvalho • Lauro C. Vianna  Published: August 13, 2020 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102714> •  Check for updates

Highlights

Abstract

Keywords

References

Article Info

Related Articles

Highlights

- The rapid fall in heart rate at the onset of post-exercise ischemia (PEI) is mediated by a parasympathetic reactivation.
- Women presented a slower recovery in heart rate at the cessation of isometric handgrip exercise compared to men.
- Increases in heart rate variability indexes at the cessation of exercise were lower in women compared to men.
- There are sex differences in cardiac vagal reactivation at the cessation of isometric handgrip exercise and onset of PEI.

Abstract

A parasympathetic reactivation is an underlying mechanism mediating the rapid fall in heart rate (HR) at the onset of post-exercise ischemia (PEI) in humans. Herein, we tested the hypothesis that, compared to men, women present a slower HR recovery at the cessation of isometric handgrip exercise (i.e., onset of PEI) due to an attenuated cardiac vagal reactivation. Forty-seven (23 women) young and healthy volunteers were recruited. Subjects performed 90s of isometric handgrip exercise at 40% of maximal voluntary contraction followed by 3-min of PEI. The onset of PEI was analyzed over the first 30s in 10s windows. Cardiac vagal reactivation was indexed using the HR fall and by HR variability metrics (e.g., RMSSD and SDNN) immediately after the cessation of the exercise. HR was significantly increased from rest during exercise in men and women and increases were similar between sexes. However, following the cessation of exercise, the HR recovery was significantly slower in women compared to men regardless of the time point (women vs. men: $\Delta-14 \pm 8$ vs. $\Delta-18 \pm 6$ beats.min⁻¹ at 10s; $\Delta-20 \pm 9$ vs. $\Delta-25 \pm 8$ beats.min⁻¹ at 20s; $\Delta-22 \pm 10$ vs. $\Delta-27 \pm 9$ beats.min⁻¹ at 30s; $P = .027$). RMSSD and SDNN increased at the cessation of exercise in greater magnitude in men compared to women. These findings demonstrate that women had a slower HR recovery at the cessation of isometric handgrip exercise and onset of PEI compared to men, suggesting a sex-related difference in cardiac vagal reactivation in healthy young humans.

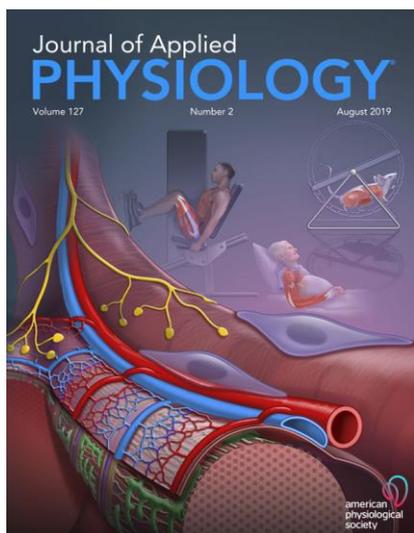
Keywords

[Sex differences](#) • [Cardiac vagal reactivation](#) • [Heart rate](#) • [Exercise pressor reflex](#)

ANEXO D – Publicação Estudo 3

Samora M, Incognito AV, Vianna LC, Sex differences in blood pressure regulation during ischemic isometric exercise: the role of the β -adrenergic receptors. J Appl Physiol, 127: 408–414, 2019.

<https://doi:10.1152/jappphysiol.00270.2019>.



Periódico: Journal of applied Physiology

Fator de impacto (2019): 3,044

RESEARCH ARTICLE

Sex differences in blood pressure regulation during ischemic isometric exercise: the role of the β -adrenergic receptors

✉ Milena Samora,¹ ✉ Anthony V. Incognito,^{1,2} and ✉ Lauro C. Vianna¹

¹NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil; and ²Department of Human Health and Nutritional Sciences, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada

Submitted 17 April 2019; accepted in final form 14 June 2019

Samora M, Incognito AV, Vianna LC. Sex differences in blood pressure regulation during ischemic isometric exercise: the role of the β -adrenergic receptors. *J Appl Physiol* 127: 408–414, 2019. First published June 20, 2019; doi:10.1152/jappphysiol.00270.2019.—We sought to investigate whether the β -adrenergic receptors play a pivotal role in sex-related differences in arterial blood pressure (BP) regulation during isometric exercise. Sixteen volunteers (8 women) performed 2 min of ischemic isometric handgrip exercise (IHE) and 2 min of postexercise circulatory occlusion (PECO). Heart rate (HR) and beat-to-beat arterial BP were continuously measured. Beat-to-beat estimates of stroke volume (ModelFlow) were obtained and matched with HR to calculate cardiac output (\dot{Q}) and total peripheral resistance (TPR). Two trials were randomly conducted between placebo and nonselective β -adrenergic blockade (40 mg propranolol). Under the placebo condition, the magnitude of the BP response in IHE was lower in women compared with men. During PECO, the BP remained elevated and the sex differences persisted. The β -blockade attenuated the BP response during IHE in men ($\Delta 57 \pm 4$ vs. $\Delta 45 \pm 7$ mmHg, $P = 0.025$) due to a reduction in \dot{Q} ($\Delta 3.7 \pm 0.5$ vs. $\Delta 1.8 \pm 0.2$ L/min, $P = 0.012$) while TPR was not affected. In women, however, the BP response during IHE was unchanged ($\Delta 27 \pm 3$ vs. $\Delta 28 \pm 3$ mmHg, $P = 0.889$), despite attenuated \dot{Q} ($\Delta 2.7 \pm 0.4$ vs. $\Delta 1.3 \pm 0.2$ L/min, $P = 0.012$). These responses were mediated by a robust increase in TPR under β -blockade ($\Delta -0.2 \pm 0.4$ vs. $\Delta 2.2 \pm 0.7$ mmHg·L⁻¹·min, $P = 0.012$). These findings demonstrate that the sex differences in arterial BP regulation during ischemic IHE are mediated by β -adrenergic receptors.

NEW & NOTEWORTHY We found that the blood pressure response during isometric exercise in women is mediated by increases in cardiac output, whereas in men it is mediated by increases in both cardiac output and total peripheral resistance. In addition, women showed a robust increase in total peripheral resistance under β -blockade during isometric exercise and muscle metaboreflex activation. These findings demonstrate that sex differences in blood pressure regulation during isometric exercise are mediated by β -adrenergic receptors.

β -adrenergic blockade; cardiac output; total peripheral resistance

INTRODUCTION

During exercise, arterial blood pressure (BP) and heart rate (HR) increase in an intensity-dependent manner, mediated by several neural mechanisms, including central command, the arterial baroreflex, and the skeletal muscle mechano- and

metaboreflex (13, 27). Significant attention has been given to the muscle metaboreflex (i.e., the metabolic component of exercise pressor reflex) due to its predominant role in determining sympathetic vasomotor outflow during exercise (1, 12, 39). However, with regards to BP regulation, it is still controversial whether the pressor response to isometric handgrip exercise (IHE) can be attributable to increases in cardiac output (\dot{Q}) and/or neurally induced increases in total peripheral resistance (TPR) (9, 10, 23, 37, 40).

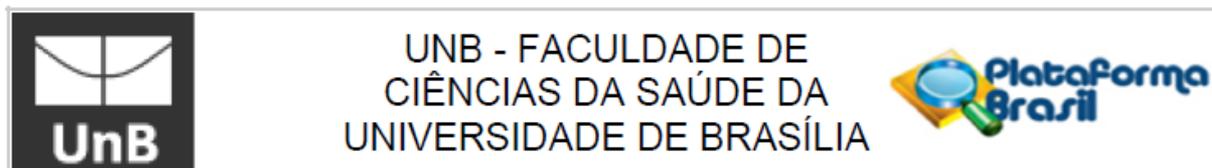
The lack of consistency in previous findings is likely due to considerable individual differences in BP regulation during exercise. Watanabe et al. (41) demonstrated that the magnitude increase in \dot{Q} or TPR during IHE could be dependent on differences in muscle metaboreflex-mediated responses. Importantly, these studies recruited predominantly men and were not designed to investigate potential sex-related differences in the components of BP regulation during IHE. This becomes important because there is a plethora of studies demonstrating significant sex differences in arterial BP regulation during resting conditions (4, 18, 35). Similar to what has been reported in resting conditions, the current literature has shown that women, different from men, modulate BP responses to IHE through increase in \dot{Q} rather than TPR (5, 33, 36). However, the underlying mechanisms driving the cardiac reliance in women are not fully understood.

Previous data suggest that β -adrenergic receptor sensitivity is enhanced in young women compared with age-matched men (24). Consequently, young women present blunted vasoconstrictor responses due to concurrent β -adrenergic-mediated vasodilation of sympathetic nerve activity at rest (17). Thus it is possible that β -adrenergic-mediated vasodilation offsets α -adrenergic vasoconstriction associated with sympathetic activity (17). Importantly, all of these studies were conducted at rest and whether these findings could be extrapolated to exercise condition and muscle metaboreflex activation remains to be determined.

Therefore, we sought to investigate whether β -adrenergic receptors play a role in sex-related differences in BP regulation during ischemic IHE. The purpose of using ischemic isometric exercise was to eliminate the potential variations in the forearm perfusion during muscle contraction and to enhance the muscle metaboreflex during exercise. In addition, isolated muscle metaboreflex activation was achieved via postexercise circulatory occlusion (PECO) as the BP response to exercise is tightly linked to this reflex.

Address for reprint requests and other correspondence: L. C. Vianna, NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, Univ. of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, Brazil (e-mail: lcviana@unb.br).

ANEXO E – Parecer Comitê de Ética Estudo 3

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Diferença entre os sexos na resposta de pressão arterial durante ativação do metaborreflexo muscular: papel dos receptores beta-adrenérgicos.

Pesquisador: Lauro Casqueiro Vianna

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 92350318.0.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Educação Física - UnB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.918.466

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

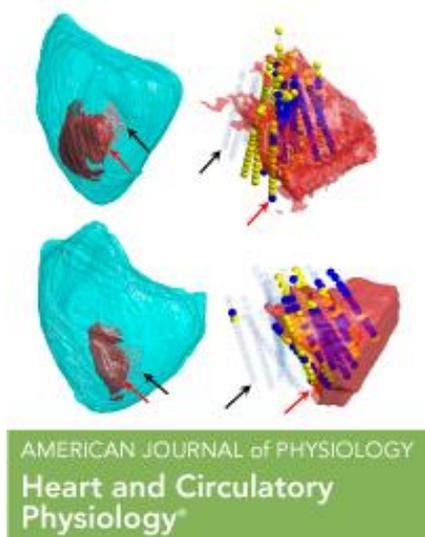
BRASILIA, 26 de Setembro de 2018

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador(a))

ANEXO F – Produções científicas durante o doutoramento (primeiro autor)

Samora M, Vianna LC, Carmo JC, Macedo V, Dawes M, Phillips AA, Paton JFR, Fisher JP. Neurovascular Coupling is Not Influenced by Lower Body Negative Pressure in Humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 319:H22-H31, 2020.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00076.2020>.



Periódico: American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology

Fator de impacto (2019): 3,864

RESEARCH ARTICLE | *Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*

Neurovascular coupling is not influenced by lower body negative pressure in humans

Milena Samora,^{1,2} Lauro C. Vianna,² Jake C. Carmo,³ Victor Macedo,³ Matthew Dawes,¹ Aaron A. Phillips,⁴ Julian F. R. Paton,¹ and James P. Fisher¹

¹Department of Physiology, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ²NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil; ³Biomechanics and Biological Signal Processing Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil; and ⁴Departments of Physiology, Pharmacology, and Clinical Neurosciences, Libin Cardiovascular Institute, Hotchkiss Brain Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Alberta, Canada

Submitted 3 February 2020; accepted in final form 15 May 2020

Samora M, Vianna LC, Carmo JC, Macedo V, Dawes M, Phillips AA, Paton JF, Fisher JP. Neurovascular coupling is not influenced by lower body negative pressure in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 319: H22–H31, 2020. First published May 22, 2020; doi:10.1152/ajpheart.00076.2020.—Cerebral blood flow is tightly coupled with local neuronal activation and metabolism, i.e., neurovascular coupling (NVC). Studies suggest a role of sympathetic nervous system in the regulation of cerebral blood flow. However, this is controversial, and the sympathetic regulation of NVC in humans remains unclear. Since impaired NVC has been identified in several chronic diseases associated with a heightened sympathetic activity, we aimed to determine whether reflex-mediated sympathetic activation via lower body negative pressure (LBNP) attenuates NVC in humans. NVC was assessed using a visual stimulation protocol (5 cycles of 30 s eyes closed and 30 s of reading) in 11 healthy participants (aged 24 ± 3 yr). NVC assessments were made under control conditions and during LBNP at -20 and -40 mmHg. Posterior (PCA) and middle (MCA) cerebral artery mean blood velocity (V_{mean}) and vertebral artery blood flow (VA_{flow}) were simultaneously determined with cardiorespiratory variables. Under control conditions, the visual stimulation evoked a robust increase in $PCA_{V_{\text{mean}}}$ ($\Delta 18.0 \pm 4.5\%$), a moderate rise in VA_{flow} ($\Delta 9.6 \pm 4.3\%$), and a modest increase in $MCA_{V_{\text{mean}}}$ ($\Delta 3.0 \pm 1.9\%$). The magnitude of NVC response was not affected by mild-to-moderate LBNP (all $P > 0.05$ for repeated-measures ANOVA). Given the small change that occurred in partial pressure of end-tidal CO_2 during LBNP, this hypocapnia condition was matched via voluntary hyperventilation in absence of LBNP in a subgroup of participants ($n = 8$). The mild hypocapnia during LBNP did not exert a confounding influence on the NVC response. These findings indicate that the NVC is not influenced by LBNP or mild hypocapnia in humans.

NEW & NOTEWORTHY Visual stimulation evoked a robust increase in posterior cerebral artery velocity and a modest increase in vertebral artery blood flow, i.e., neurovascular coupling (NVC), which was unaffected by lower body negative pressure (LBNP) in humans. In addition, although LBNP induced a mild hypocapnia, this degree of hypocapnia in the absence of LBNP failed to modify the NVC response.

cerebral circulation; neurovascular coupling; sympathetic nervous system

INTRODUCTION

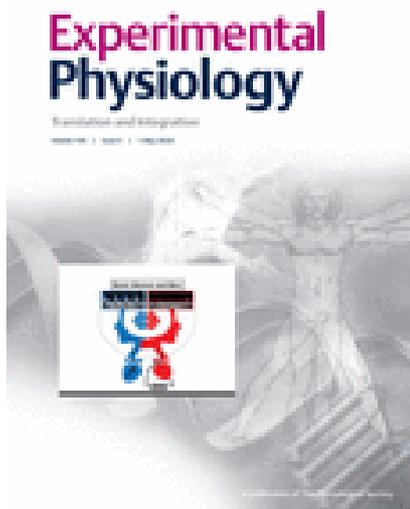
Increases in neuronal activation and metabolism within the brain share a close spatial and temporal association with increases in local blood flow (54). A multitude of feedforward and feedback mediators, e.g., potassium, hydrogen, adenosine, and prostaglandins, are reported to contribute to this phenomenon commonly referred to as neurovascular coupling (NVC) (2, 32, 33). In addition to the involvement of vasodilator factors in the regulation of cerebral blood flow, evidence from both animal (3, 17, 18, 46, 52, 62) and human studies (37, 47) suggests a role for the sympathetic nervous system (9, 18). However, this is controversial, and moreover, the sympathetic regulation of NVC in humans remains unclear.

The cerebral arteries receive α -adrenergic innervation (18, 46) and cerebral vasoconstriction results when these sympathetic nerves are directly stimulated in animals (3, 62). In humans, norepinephrine spillover into the internal jugular vein from the brain has been identified and supports the existence of a functional sympathetic innervation of the cerebral blood vessels (47), whereas sympathoexcitatory maneuvers are reported to cause increased cerebrovascular resistance and/or reductions in blood flow (37, 48, 66). However, studies that have investigated the role of acute sympathetic activation on NVC are limited and equivocal. Indeed, application of a cold pressor test has been reported to augment the NVC response (19), whereas NVC remains unchanged during static exercise and low-to-moderate dynamic exercise (11, 50, 64, 68), but is blunted during exhaustive dynamic exercise (67). Importantly, these sympathoexcitatory maneuvers involve the recruitment of pathways also capable of a direct influence on cerebral blood flow, such as via the activation of cutaneous and skeletal muscle afferents, pain, and feedforward mechanisms from higher brain centers (16, 21). Moreover, they may also induce indirect effects on cerebral blood flow by evoking potentially confounding systemic effects, such as pronounced changes in blood pressure (BP) and arterial blood gas composition (44). Azevedo et al. (4) demonstrated that NVC is not different in supine, seated, and standing upright tilt conditions. However, along with alterations in sympathetic nerve activity elicited by changes in body position, marked changes in BP and thus cerebral perfusion pressure, arterial carbon dioxide tension,

Correspondence: J. P. Fisher (jp.fisher@auckland.ac.nz).

Samora M, Vianna LC, Holding up under pressure: a complex interplay between cerebral blood flow and ventilatory responses to alterations in carbon dioxide. Exp Physiol, 1-2, 2020.

<https://doi.org/10.1113/EP088570>.



Periódico: Experimental Physiology

Fator de impacto (2019): 2,431



VIEWPOINT

Holding up under pressure: a complex interplay between cerebral blood flow and ventilatory responses to alterations in carbon dioxide

Milena Samora  | Lauro C. Vianna 

NeuroVÁSQ⁺ - Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasilia, Brasilia, DF 70910-900, Brazil

Correspondence

Lauro C. Vianna, NeuroVÁSQ⁺ - Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasilia, Darcy Ribeiro Campus, Brasilia, 70910-900, Brazil.

Email: lcvianna@unb.br

This Viewpoint highlights an article by Howe et al. To read this paper, visit <https://doi.org/10.1113/EP088192>.

Although the human brain comprises less than 5% of total body weight, it is considered the most highly perfused organ in the body, receiving up to 15–20% of total cardiac output at rest (Brassard, Tymko, & Ainslie, 2017). Furthermore, the brain consumes a large amount of oxygen and glucose; however, it has a limited capacity for substrate storage. Thus, precise and coordinate regulation of cerebral blood flow (CBF) is critical for the maintenance of cerebrovascular homeostasis. Arterial carbon dioxide (P_{aCO_2}), mean arterial pressure (MAP), cerebral metabolism and neural activity are all important regulators of CBF (Holland, Fisher, & Ainslie, 2019). Control of CBF involves a wide variety of regulatory mechanisms, and interactions between these mechanisms is still an area of intense investigation. For example, it is well established that the cerebral vasculature is profoundly affected by P_{aCO_2} , but other physiological factors such as MAP and ventilation can play a role in determining the CBF changes during CO_2 concentration manipulation. A recent study by Ogoh and colleagues (2019) demonstrated an influence of ventilation on the cerebrovascular response to changes in CO_2 concentration. The main finding of this study was that CBF was higher during hypoventilation and lowered during hyperventilation, while cerebrovascular CO_2 reactivity was unchanged. This was an important step towards a better understanding of how respiratory drive can modify cerebrovascular responses. Nevertheless, the findings of Ogoh et al. (2019) did not satisfy everyone and prompted Howe and colleagues (2020) to design a challenging experimental protocol the results of which they present in this issue of *Experimental Physiology*. Here they provide compelling findings to further our understanding of the relationship between ventilation and CBF.

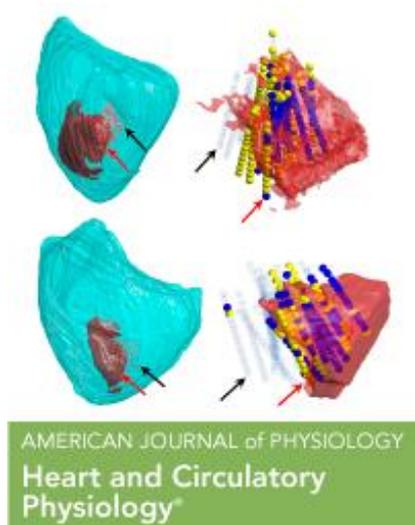
The study aimed to determine whether changes in CBF mediated by ventilation are manifested as a result of concomitant changes in blood pressure. Healthy participants underwent three separate hypercapnic CO_2 reactivity tests (iso-oxic with partial pressure of end-tidal CO_2 (P_{ETCO_2}) elevated by +3, +6 and +9 mmHg above baseline). During the second and third reactivity tests, participants either voluntarily hyper- or hypoventilated. Intra-cranial (middle and posterior cerebral arteries) and extra-cranial (internal carotid and vertebral arteries) CBF were obtained along with cardiovascular and respiratory measurements. Contrary to the previous study by Ogoh et al. (2019), the authors found that neither hypoventilation nor hyperventilation *per se* altered absolute CBF during the CO_2 reactivity test. Additionally, the authors observed that during greater ventilation (i.e. hyperventilation), there was a higher anterior CBF during CO_2 breathing with no influence on global or posterior CBF. The authors further tested the effect of MAP alterations through the calculation of vascular conductance and also included MAP as a covariate in a large retrospective analysis. Vascular conductance increased with increases in P_{ETCO_2} level but was unaffected by the magnitude of voluntary ventilation. When MAP was added as a covariate, CBF was similarly influenced by MAP in a higher level of P_{ETCO_2} and unaltered by the magnitude of ventilation. From these results, it can be supposed that voluntary hyperventilation is associated with a higher anterior CBF during CO_2 breathing due to the associated elevations of MAP rather than ventilation. Collectively, the study by Howe et al. (2020) provides an important indication that ventilation *per se* has no direct influence on cerebrovascular CO_2 reactivity.

ANEXO G – Produções científicas durante o doutoramento (em colaboração)

Incognito AV, Samora M, Shepherd AD, Cartafina RA, Guimarães GMN, Daher M, Millar PJ, Vianna LC. Sympathetic arterial baroreflex hysteresis in humans: different patterns during low and high pressure levels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *Online ahead of print*, 2020.

* Rapid report.

doi: 10.1152/ajpheart.00505.2020



Periódico: American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology

Fator de impacto (2019): 3,864



AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY

HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY

JOURNAL HOME
ISSUES ▾
COLLECTIONS
INFORMATION
ABOUT

SUBMIT

SUBSCRIBE

🔒 | Rapid Report | Cardiovascular Neurohormonal Regulation

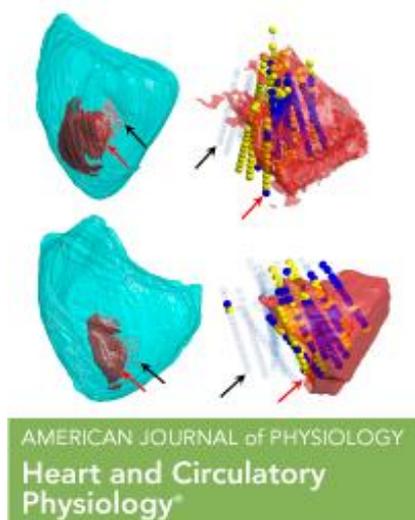
Sympathetic arterial baroreflex hysteresis in humans: different patterns during low and high pressure levels

Anthony V. Incognito, Milena Samora, Andrew D. Shepherd, Roberta Assumpção Cartafina,
Gabriel M.N. Guimarães, Mauricio Daher, Lauro C. Vianna ✉*, and Philip J. Millar ✉* Show fewer authors ^

28 AUG 2020 // <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00505.2020>

Incognito AV, Samora M, Shepherd AD, Cartafina RA, Guimarães GMN, Daher M, Millar PJ, Vianna LC. Arterial baroreflex regulation of muscle sympathetic single-unit activity in men: influence of resting blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1;318(4):H937-H946, 2020.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00700.2019>.



Periódico: American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology

Fator de impacto (2019): 3,864

Am J Physiol Heart Circ Physiol 318: H937–H946, 2020.
First published March 6, 2020; doi:10.1152/ajpheart.00700.2019.

RESEARCH ARTICLE | *Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*

Arterial baroreflex regulation of muscle sympathetic single-unit activity in men: influence of resting blood pressure

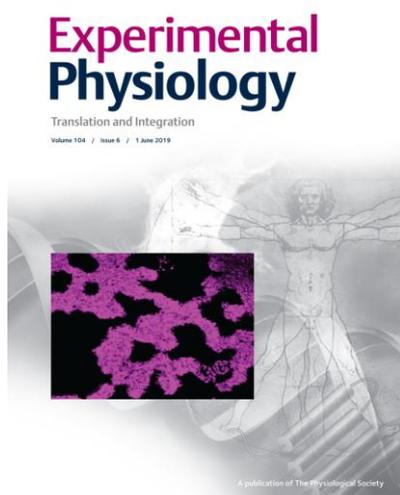
Anthony V. Incognito,^{1,2} Milena Samora,² Andrew D. Shepherd,¹ Roberta A. Cartafina,² Gabriel M. N. Guimarães,³ Mauricio Daher,² Philip J. Millar,^{1*} and Lauro C. Vianna^{2*}

¹Human Health and Nutritional Sciences, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada; ²NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil; and ³University Hospital, University of Brasília, Brasília, Brazil

Submitted 27 November 2019; accepted in final form 2 March 2020

Sabino-Carvalho JL, Samora M, Teixeira AL, Daher M, Vianna LC. Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease. *Exp Physiol*, 104(6):793-799, 2019.

[https://doi:10.1113/EP087620](https://doi.org/10.1113/EP087620).



Periódico: Experimental Physiology

Fator de impacto (2019): 2,431

Received: 29 January 2019

Accepted: 8 March 2019

DOI: 10.1113/EP087620

EP Experimental Physiology WILEY

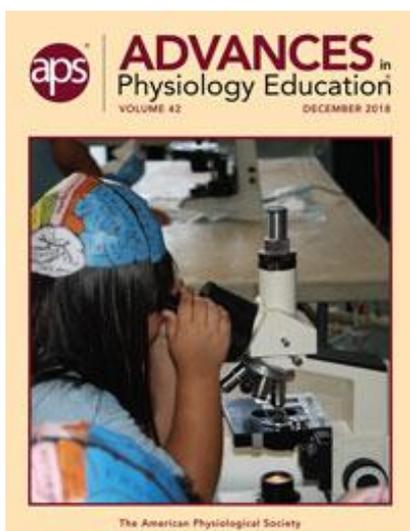
SHORT COMMUNICATION

Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease

Jeann L. Sabino-Carvalho  | Milena Samora  | André L. Teixeira  |
Mauricio Daher | Lauro C. Vianna 

Teixeira AL, Samora M, Vianna LC. Muscle metaboreflex activation via postexercise ischemia as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students. *Adv Physiol Educ*, 43:34-41, 2019.

<https://doi.org/10.1152/advan.00174.2018>.



Periódico: Advances in Physiology Education

Fator de impacto (2019): 1,534

Adv Physiol Educ 43: 34–41, 2019;
doi:10.1152/advan.00174.2018.

HOW WE TEACH | *Classroom and Laboratory Research Projects*

Muscle metaboreflex activation via postexercise ischemia as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students

✉ André L. Teixeira, ✉ Milena Samora, and ✉ Lauro C. Vianna

NeuroVASQ, Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil

Submitted 25 September 2018; accepted in final form 12 November 2018

Incognito AV, Samora M, Cartafina RA, Guimarães GMN, Daher M, Millar PJ, Vianna LC. Pharmacological assessment of the arterial baroreflex in a young healthy obese male with extremely low baseline muscle sympathetic nerve activity. *Clin Auton Res*, 28(6):593-595, 2018.

* Letter to editor

[https://doi: 10.1007/s10286-018-0559-2](https://doi.org/10.1007/s10286-018-0559-2).



Periódico: Clinical Autonomic Research

Fator de impacto (2019): 2,968

Clinical Autonomic Research
<https://doi.org/10.1007/s10286-018-0559-2>

LETTER TO THE EDITOR



Pharmacological assessment of the arterial baroreflex in a young healthy obese male with extremely low baseline muscle sympathetic nerve activity

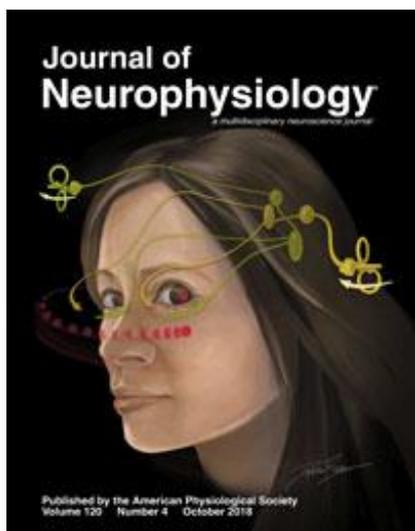
Anthony V. Incognito¹ · Milena Samora² · Roberta A. Cartafina³ · Gabriel M. N. Guimarães³ · Mauricio Daher⁴ · Philip J. Millar¹ · Lauro C. Vianna²

Received: 17 July 2018 / Accepted: 13 August 2018
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Keywords Baroreflex · Sympathetic nervous system · Blood pressure · Microneurography · Modified-Oxford

Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Daher M, Vianna LC. Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex, *J Neurophysiol*, 1;120(4):1516-1524, 2018.

[https:// doi: 10.1152/jn.00308.2018](https://doi.org/10.1152/jn.00308.2018).



Periódico: Journal of Neurophysiology

Fator de impacto (2019): 2,225

J Neurophysiol 120: 1516–1524, 2018.
First published June 27, 2018; doi:10.1152/jn.00308.2018.

RESEARCH ARTICLE | *Nervous System Pathophysiology*

Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex

Jeann L. Sabino-Carvalho, André L. Teixeira, Milena Samora, Maurício Daher, and Lauro C. Vianna

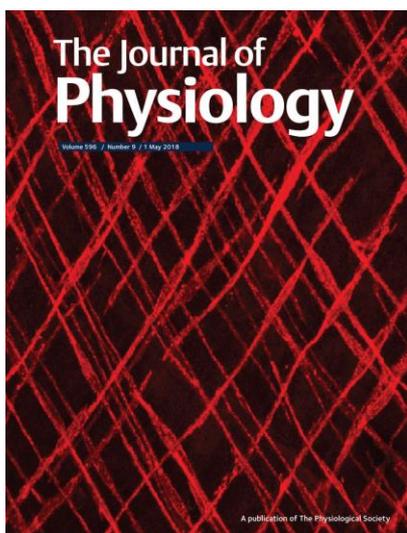
NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil

Submitted 8 May 2018; accepted in final form 25 June 2018

Teixeira AL, Samora M, Sabino-Carvalho JL, Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road? *J Physiol*, 596:1531-1532, 2018.

*Jornal Club

<https://doi.org/10.1113/JP275961>.



Periódico: The Journal of Physiology

Fator de impacto (2019): 4,547

J Physiol 596, 9 (2018) pp. 1531–1532
1531

The Journal of Physiology

JOURNAL CLUB

Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road?

André L. Teixeira , Milena Samora and Jean L. Sabino-Carvalho
NeuroVASC-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil
 Email: andre_teixeira@gmail.com

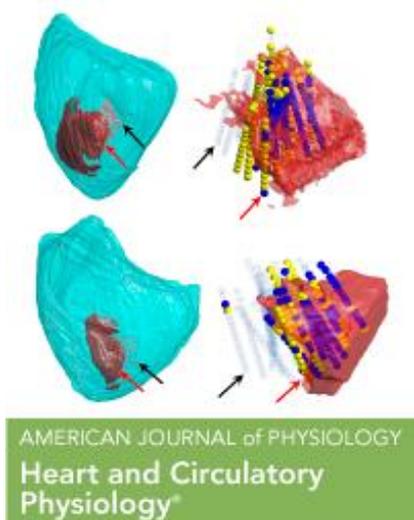
Edited by: Michael Hagan & John Osborn

The cardiovascular response to exercise is governed by both central and peripheral mechanisms that promote alterations in parasympathetic and sympathetic neural activities to the heart and blood vessels to meet the metabolic demands of working skeletal muscle in an intensity-dependent manner. There are at least three distinct neural mechanisms participating in this cardiovascular regulation: (1) central command, (2) the exercise pressor reflex, and (3) the arterial baroreflex. Central command is a feedforward mechanism that, through signals originating in higher brain centres, activates cardiovascular and somatomotor systems in parallel. The exercise pressor reflex is a feedback mechanism originating in skeletal muscle comprising group III and IV skeletal muscle afferents that respond to both mechanical and metabolic stimuli. The arterial baroreflex represents a closed-loop, negative feedback control system involved in regulating arterial blood pressure. Mechanically sensitive receptors located in the carotid body and aortic arch relay information to the brainstem regarding beat-to-beat changes in blood pressure. The resultant neural feedback provides critical information to modulate heart rate (cardiac baroreflex) or peripheral vasoconstrictor outflow (sympathetic baroreflex) in order to maintain pressure homeostasis at rest and in response to perturbations such as standing (Fisher et al. 2015). Historically, the arterial baroreflex was believed to be ‘switched off’ or ‘over-rides’ during exercise due to the linear relationship between heart rate and blood pressure that occurs during physical effort. However, in the 1980s, Donald’s group from the Mayo Medical School found in animals that the open-loop stimulus-response relationship was shifted to operate around the prevailing arterial blood pressure of the exercise, without an alteration in the maximal gain or sensitivity of the reflex (Melcher & Donald, 1981). These results were confirmed later in humans by Raven’s group from the University of North Texas (Potts et al. 1995). Therefore, it is now well accepted that the arterial baroreflex remains functional during exercise by resetting to operate around the prevailing pressure elicited by exercise workload indicating that the arterial baroreflex plays a pivotal role in the neural control of cardiovascular responses during exercise. Despite extensive knowledge of the arterial baroreflex resetting during exercise, the primary mediator of this response remains controversial, since central command and/or exercise pressor reflex appears to play both independent and interactive roles (McIver et al. 2001). To address this issue, Hiran et al. (2018), in their investigation, healthy young men performed electrically evoked (absence of central command) and voluntary (requiring central command) isometric one-legged knee extension at 15% maximum voluntary contraction (50 s contraction and 10 s relaxation for 10 min) under control conditions and following lumbar intrathecal injection of a μ -opioid receptor agonist, fentanyl, which attenuated the central projection of group III/IV muscle afferents at the level of the dorsal horn in the spinal cord without affecting force production (i.e. there was no effect on central command). Spontaneous carotid baroreflex control of arterial blood pressure and heart rate were assessed by rapid application of neck pressure (+40 mmHg) and neck suction (–60 mmHg) to stimulate a hypotensive and hypertensive stimulus to the carotid baroreceptors, respectively. The findings showed that spontaneous carotid baroreflex sensitivity was similar at rest and during both electrically evoked and voluntary exercise independent of attenuation of group III/IV muscle afferents with fentanyl. As expected, under control conditions both electrically evoked and voluntary exercise resulted in a significant upward and rightward shift of the carotid baroreflex blood pressure and heart rate operating points. On the other hand, fentanyl injection attenuated the exercise-induced resetting of the operating point for arterial blood pressure and heart rate during both electrically evoked and voluntary exercise, indicating a reduced shift of the arterial baroreflex operating points with fentanyl and that these responses are independent of central command. The study by Hiran et al. represents a challenging *in vivo* human integrative physiology study which used pharmacological and physiological approaches to test the hypothesis that group III/IV muscle afferent feedback has, independent of central command, a critical role in the resetting of the carotid baroreflex blood pressure and heart rate operating points during exercise. Although the findings strongly support the author’s initial hypothesis, certain aspects should be taken into consideration in interpreting the study’s findings. Firstly, the volunteers were young healthy and recreationally active men, limiting extrapolation of the results to other populations. For example, it is well known that the mechanisms regulating arterial blood pressure differ between men and women, and, as mentioned by the authors in the discussion, the conclusions may not be generalizable to women. In addition, diseased individuals such as hypertensive patients present an impairment in arterial baroreflex control of blood pressure and overactivity of the exercise pressor reflex leading to an exaggerated cardiovascular responses to exercise (Barbosa et al. 2016a) which may directly affect the resetting of the arterial baroreflex. Thus, the precise mechanisms responsible for the arterial baroreflex resetting during exercise in these populations should be specifically assessed by further studies. Secondly, Hiran et al. colleagues have used isometric one-legged knee extension exercise at very low intensity (15% maximum voluntary contraction), and whether the results can be replicated during higher

© 2018 The Authors. The Journal of Physiology © 2018 The Physiological Society
DOI: 10.1113/JP275961

Teixeira AL, Ramos PS, **Samora M**, Sabino-Carvalho JL, Ricardo DR, Colombari E, Vianna LC. GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 314(4):H716-H723, 2018.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00557.2017>.



Periódico: American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology

Fator de impacto (2019): 3,864

Am J Physiol Heart Circ Physiol 314: H716–H723, 2018.
First published December 22, 2017; doi:10.1152/ajpheart.00557.2017.

RESEARCH ARTICLE | *Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*

GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans

André L. Teixeira,¹ Plínio S. Ramos,^{1,2} Milena Samora,¹ Jeann L. Sabino-Carvalho,¹ Djalma R. Ricardo,² Eduardo Colombari,³ and  Lauro C. Vianna¹

¹NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil; ²Maternity Hospital Therezinha de Jesus, Faculty of Health and Medical Sciences (SUPREMA), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil; and ³Department of Physiology and Pathology, School of Dentistry of Araraquara, São Paulo State University, UNESP, Araraquara, São Paulo, Brazil

Submitted 12 September 2017; accepted in final form 18 December 2017

ANEXO H – Premiações recebidas durante o doutoramento

2020 - NCAR Research Recognition Awards - The American Physiological Society,
Neural Control and Autonomic Regulation Section



2019 - International Early Career Physiologist Travel Award - The American Physiological Society



The American Physiological Society

presents the

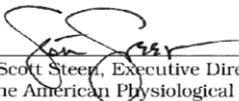
**International Early Career
Physiologist Travel Award**

to

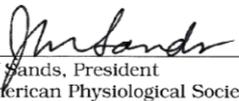
**Milena Samora
University of Brasilia**

at its annual business meeting

April 08, 2019


Scott Steep, Executive Director
The American Physiological Society




Jeff Sands, President
The American Physiological Society

2019 - Pan-American Congress Travel Award Program - The American Physiological Society



American
Physiological
Society

Empowering discovery to improve health

6120 Executive Blvd., Suite 600 • Rockville, Maryland 20852-4911 USA • T: 301.634.7164 • F: 301.634.7241 • webmaster@the-aps.org • the-aps.org

January 23, 2019

Ms. Milena Samora
University of Brasilia
Physical Education
Asa Norte
Faculty of Physical Education
Brasilia, 70910900
Brazil

Dear Ms. Samora:

I am pleased to inform you that the American Physiological Society has approved your application for the 2019 Pan-American Congress Travel Award. The Society has allocated \$500 for you to attend the 2019 PANAM Congress for Physiological Sciences scheduled for May 27th – June 3rd in Havana, Cuba. More information on the Congress can be found at <http://www.panam2019.com/>.

The award funds will be reimbursed after the Pan-Am Congress. You will need to submit receipts providing evidence that you have attended the Congress. It is anticipated that you will need to send copies of your registration, airline, and hotel receipts. In addition, you will be asked to complete a survey designed to assess your opinions about the Congress. The survey link and reimbursement form will be distributed to you in advance of the Congress.

Congratulations on your selection as a travel award recipient for the 2nd Pan American Congress! I hope to see you in Havana.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Scott Steen', with a horizontal line extending to the right.

Scott Steen, FASAE, CAE
Executive Director

2019 - Menção Honrosa na categoria Tema Livre Oral no XXIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP).



XXIII SIMPÓSIO BRASILEIRO DE FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR



MENÇÃO HONROSA

A comissão científica do XXIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular confere a **Milena Samora** esta distinção em reconhecimento pela qualidade do trabalho apresentado no simpósio que ocorreu entre os dias 24 e 27 de Fevereiro de 2019, cuja participação contribuiu para o brilhantismo do evento.


Prof. Dr. Eduardo Colombari
Presidente da Comissão Organizadora
XXIII SBFCV

2017 - International Union of Physiological Sciences (IUPS) Congress Travel Award,
The American Physiological Society,



The American Physiological Society

9650 Rockville Pike • Bethesda, Maryland 20814-3991 USA • TEL: 301.634.7164 • FAX: 301.634.7241
www.the-aps.org • webmaster@the-aps.org • facebook.com/AmericanPhysiologicalSociety • twitter.com/APSPhysiology

Milena Samora
University of Brasilia
SGAN 911, módulo F, Ed. Green Park, bloco A007, Asa Norte
Brasília, 70790-110
Brazil

Dear Milena,

Recently you received notification that your application for an IUPS Travel Award from the American Physiological Society had not been approved. However, the Society was just notified by the National Science Foundation that its application for support had been approved. Therefore, the Society is prepared to offer you a travel award to facilitate your participation in the 38th IUPS Congress in Rio de Janeiro. If you are no longer planning to attend the Congress or if you have received support from another source, please inform the APS immediately so funds can be directed to another individual. **If you are planning to accept our offer of an IUPS Travel Award, please let us know by Friday, July 14.**

In order to obtain reimbursement for expenses, you must complete **all** of the following steps **after** attending the IUPS Congress:

- 1) Complete the IUPS survey regarding your experience at the 38th Congress. Click on or copy and paste this link: <https://www.surveymonkey.com/r/IUPS17> to the survey. **This survey must be complete before reimbursement is provided.**
- 2) Fill out the attached reimbursement form with wire transfer info. If requesting a check please list your address in the space given.
- 3) Email a copy of your receipts (airfare, hotel, etc.), meeting registration confirmation and completed reimbursement form to Esther Samuel at esamuel@the-aps.org or fax it to 301-634-7418. Please make sure all receipts have clear and legible amounts paid printed on the receipt.

Please note that you will be reimbursed the lesser amount of either the IUPS Award amount granted to you or the total amount requested with receipts documentation. All items listed above must be completed to receive your reimbursement.

Best wishes,
Esther

ANEXO I – Permissão para reprodução de figuras**SPRINGER NATURE****Thank you for your order!**

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Ms. Milena Samora
Order Date: Jul 8, 2020
Order Number: 4864351189528
Publication: Child's Nervous System
Title: A history of the autonomic nervous system: part I: from Galen to Bichat
Type of Use: Thesis/Dissertation
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer care@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

WILEY

Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 8, 2020
Order Number:	4864360070807
Publication:	Wiley Books
Title:	Autonomic Adjustments to Exercise in Humans
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

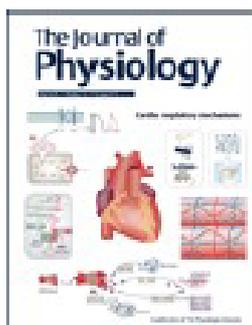
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 8, 2020
Order Number:	4864360350026
Publication:	Journal of Physiology
Title:	The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-846-2777
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 28, 2020
Order Number:	4877670266050
Publication:	8750-7587
Title:	Comparison of Effects of Static and Dynamic Work on Blood Pressure and Heart Rate
Type of Use:	Thesis/Dissertation
Order Total:	0.00 USD

(Original Order Number: 501582359)

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

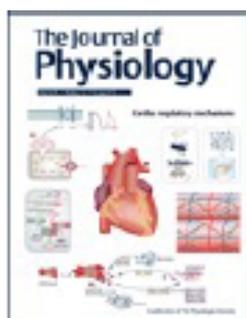
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-848-2777
customer-care@copyright.com



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 8, 2020
Order Number:	4864350686397
Publication:	Journal of Physiology
Title:	Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 8, 2020
Order Number:	4864410103951
Publication:	Circulation Research
Title:	Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans.
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777.
customer care@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

From: Access Copyright Permissions Group
Sent: quinta-feira, 9 de julho de 2020 15:50
To: Milena Samora
Subject: Re: Question Re: Access Copyright Permission Request Confirmation-27655f711a19d5

Hi Milena,

Thanks for clarifying. Students wishing to use CMA material in a thesis/dissertation, except where the thesis/dissertation is to be made commercially available for purchase through organizations like ProQuest (this is then Republishing), is available at no charge.

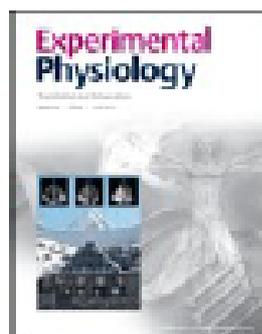
Please use the following copyright statement:

Reprinted from (insert author names) (insert article and figure title) Canadian Medical Association Journal (insert article date, volume and issue numbers and page number(s)). © Canadian Medical Association (insert article year). This work is protected by copyright and the making of this copy was with the permission of the Canadian Medical Association Journal (www.cmaj.ca) and Access Copyright. Any alteration of its content or further copying in any form whatsoever is strictly prohibited unless otherwise permitted by law.

Kind regards,
Christina

Christina Ransom, MI

Information Specialist
Access Copyright, The Canadian Copyright Licensing Agency
69 Yonge Street, Suite 1100
Toronto, ON M5E 1K3
P: [416-868-1620](tel:416-868-1620) ext. 235
TF: [800-893-5777](tel:800-893-5777)
F: [416-868-1621](tel:416-868-1621)
cransom@accesscopyright.ca
www.accesscopyright.ca



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 8, 2020
Order Number:	4864500093068
Publication:	Experimental Physiology
Title:	Neural circulatory control during exercise: early insights
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

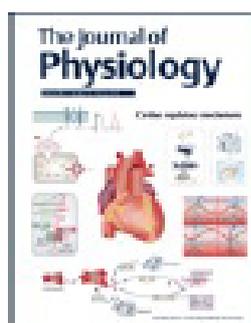
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 8, 2020
Order Number:	4864501455492
Publication:	Journal of Physiology
Title:	Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-238-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

WILEY

Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Ms. Milena Samora
Order Date: Jul 8, 2020
Order Number: 4864510926739
Publication: Wiley Books
Title: Integration of Central and Peripheral Regulation of the Circulation during Exercise: Acute and Chronic Adaptations
Type of Use: Dissertation/Thesis
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

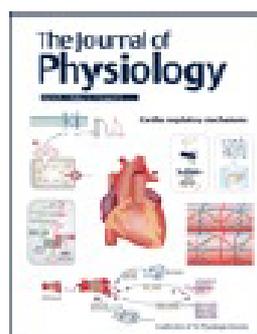
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 8, 2020
Order Number:	4864530221741
Publication:	Journal of Physiology
Title:	Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man.
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

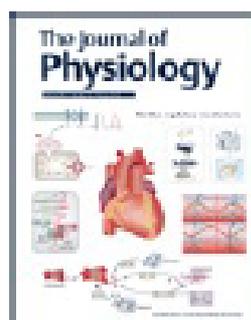
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-648-2777.
customer-care@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 9, 2020
Order Number:	4865051172370
Publication:	Journal of Physiology
Title:	Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

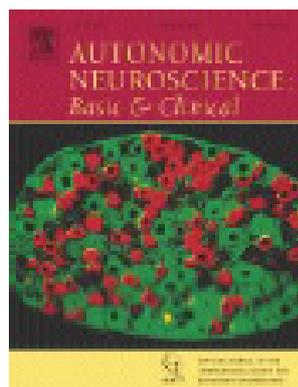
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 9, 2020
Order Number:	4865061086111
Publication:	Autonomic Neuroscience
Title:	Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: Role for purinergic receptors
Type of Use:	reuse in a thesis/dissertation
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 9, 2020
Order Number:	4865070355065
Publication:	Medicine & Science in Sports & Exercise
Title:	Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

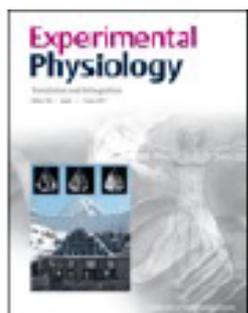
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer-care@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 9, 2020
Order Number:	4865080159630
Publication:	Experimental Physiology
Title:	Neural circulatory control during exercise: early insights
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

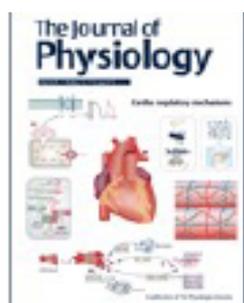
Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 9, 2020
Order Number:	4865080234879
Publication:	Journal of Physiology
Title:	Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777.
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

WILEY

Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 10, 2020
Order Number:	4865351028444
Publication:	Wiley Books
Title:	Autonomic Adjustments to Exercise in Humans
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-848-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

10/07/2020

RightsLink Printable License

**JOHN WILEY AND SONS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

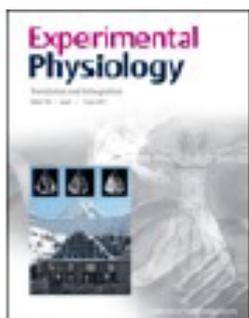
Jul 10, 2020

This Agreement between Ms. Milena Samora ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number 4865370810698

License date Jul 10, 2020

Licensed Content
Publisher John Wiley and SonsLicensed Content
Publication Experimental PhysiologyLicensed Content
Title Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exerciseLicensed Content
Author Paul J. Fadel, Peter B. RavenLicensed Content
Date Nov 21, 2011<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 10, 2020
Order Number:	4865370930436
Publication:	Experimental Physiology
Title:	Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Ms. Milena Samora
Order Date: Jul 10, 2020
Order Number: 4865380725194
Publication: Journal of Hypertension
Title: How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life
Type of Use: Dissertation/Thesis
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 28, 2020
Order Number:	4877670387944
Publication:	8750-7587
Title:	Effect of sex and ovarian hormones on carotid baroreflex resetting and function during dynamic exercise in humans
Type of Use:	Thesis/Dissertation
Order Total:	0.00 USD

(Original Order Number: 501582942)

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
 customercare@copyright.com



Rightslink®

WILEY

Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 10, 2020
Order Number:	4865511075329
Publication:	Wiley Books
Title:	Neural Control of the Circulation: How Sex and Age Differences Interact in Humans
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

WILEY

Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee:	Ms. Milena Samora
Order Date:	Jul 10, 2020
Order Number:	4865511202844
Publication:	Wiley Books
Title:	Neural Control of the Circulation: How Sex and Age Differences Interact in Humans
Type of Use:	Dissertation/Thesis
Order Total:	0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Ms. Milena Samora
 Order Date: Jul 10, 2020
 Order Number: 4865531121258
 Publication: Pharmacology & Therapeutics
 Title: Sex dimorphism in cardiac pathophysiology: Experimental findings, hormonal mechanisms, and molecular mechanisms
 Type of Use: reuse in a thesis/dissertation
 Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customerservice@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®

SPRINGER NATURE

Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Ms. Milena Samora
Order Date: Jul 10, 2020
Order Number: 4865551140836
Publication: European Journal of Applied Physiology
Title: Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women
Type of Use: Thesis/Dissertation
Order Total: 0.00 USD

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customer care@copyright.com
<https://myaccount.copyright.com>



RightsLink®



Thank you for your order!

Dear Ms. Milena Samora,

Thank you for placing your order through Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

Order Summary

Licensee: Ms. Milena Samora
Order Date: Jul 28, 2020
Order Number: 4877661290481
Publication: 8750-7587
Title: Sex differences in blood pressure regulation during ischemic isometric exercise: the role of the β -adrenergic receptors
Type of Use: Thesis/Dissertation
Order Total: 0.00 USD

(Original Order Number: 501583174)

View or print complete [details](#) of your order and the publisher's terms and conditions.

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: +1-855-239-3415 / +1-978-646-2777
customercare@copyright.com



RightsLink®