

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA

VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA  
VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO,  
ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO

Rosa Virginia Diaz Guerrero

Brasília

2025

VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA  
VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO,  
ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO

ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Educação Física como requisito parcial para obtenção do  
título de Doutor em Educação Física.

**ORIENTADOR:** PROF. DR. LAURO CASQUEIRO VIANNA

VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA  
VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO,  
ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO

ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Educação Física como requisito parcial para obtenção do  
título de Doutor em Educação Física.

Brasília, 16 de dezembro de 2025.

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna (Presidente)  
Universidade de Brasília - UnB

---

Prof. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz (Examinadora externa)  
Universidade de São Paulo - USP

---

Prof. Dr. Daniel Godoy Martinez (Examinador externo)  
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

---

Prof. Dr. Guilherme Eckhardt Molina (Examinador interno)  
Universidade de Brasília - UnB

Brasília  
2025

## DEDICATORIA

*À minha avó, mamita Lilia ou como era conhecida em Mérida, Sra. Molina, cuja partida neste ano me recorda, com doçura e saudade, de onde venho: das minhas raízes e da força silenciosa que sempre me sustentou.*

*E à nossa estrelinha que cresce no ventre da minha esposa, promessa luminosa do que ainda virá. Dedico esta tese a esse instante em que uma história se despede enquanto outra se anuncia, ao fio que une passado e futuro, e ao movimento contínuo da vida que forma o que somos.*

## AGRADECIMENTOS

Para expressar meu agradecimento, faço uso a uma metáfora profundamente venezuelana: “*llegar a las grandes ligas*”. Para mim, concluir esta tese é como finalmente chegar às grandes ligas. Na Venezuela, essa expressão carrega um peso profundo. O beisebol é o esporte nacional, e muitos jovens crescem sonhando com o dia em que poderão alcançar a *Major League Baseball*, símbolo máximo de excelência. Dizer que alguém “chegou às grandes ligas” significa reconhecer uma conquista rara, alcançada com trabalho, sacrifícios e confiança no próprio caminho. Foi assim que me senti ao entrar no NeuroVASQ: em um ambiente de excelência, onde cada pessoa, cada ideia e cada experimento contribuíam para um ambiente científico único. E, como nas grandes ligas, comprehendi que nada se constrói sozinho: existe o técnico, o time e existe também a torcida, todas as pessoas que, mesmo nos bastidores, tornam as vitórias possíveis.

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Prof. Lauro Vianna, que acreditou em mim antes mesmo de me conhecer. Obrigada por abrir as portas das “*grandes ligas*” da ciência, confiar no meu potencial e me incentivar a dar o melhor de mim em cada etapa deste processo. Obrigada por permanecer ao meu lado nos momentos dificeis e por celebrar comigo cada pequena e grande vitória, inclusive com todos os choppes que essas conquistas mereciam! Obrigada por confiar em mim, orientar com sensibilidade e firmeza e transformar desafios em aprendizado. Sua postura diante da ciência e das pessoas transformou profundamente minha formação acadêmica e pessoal.  
*Gracias Lauro!*

Agradeço a todos os integrantes do NeuroVASQ, que fizeram deste laboratório um verdadeiro time e me ensinaram que nenhuma conquista é individual e que a ciência floresce quando construída coletivamente. Meu carinho especial às *Chicas*, Marcelinha, pela empatia e cuidado; Jhenny Vitória, pela leveza e alegria; Gio, pela autenticidade e espontaneidade; e Georgia, pela coragem e determinação, pela parceria, entusiasmo e amizade sincera ao longo desta jornada. Ao Pedro, agradeço pelas incontáveis horas de análise de dados e pelo otimismo, mesmo quando ainda faltavam mil cento e vinte indivíduos para analisar (rsrsrs). Ao Ale, por me lembrar, todos os dias, que otimismo também é ferramenta científica. Ao Jeann e ao André, expresso minha profunda admiração e gratidão pelos ensinamentos, pela generosidade e pela parceria que tanto

contribuíram para o amadurecimento deste trabalho. Sem cada um de vocês, nada disso teria sido possível.

À Universidade de Brasília (UnB), registro minha gratidão pelo acolhimento e por ter sido o ambiente que possibilitou minha formação como pesquisadora.

À CAPES, agradeço o apoio financeiro que tornou possível a dedicação a esta pesquisa. A bolsa de doutorado foi essencial para a realização deste trabalho.

Agradeço aos Professores Jorge Perroud, Mateus Laterza e Daniel Martinez, que me acolheram com generosidade quando cheguei ao Brasil e acreditaram no meu trabalho durante o mestrado e a residência na Universidade Federal de Juiz de Fora, minha eterna gratidão.

Agradeço aos membros da banca examinadora, Prof. Daniel Martinez, Prof. Guilherme Molina e Profa. Cláudia Forjaz, pela disponibilidade e dedicação em avaliar esta tese. Sou grata pelas contribuições e sugestões que enriqueceram este trabalho. A presença de vocês neste momento representa honra e reconhecimento acadêmico.

Aos voluntários das pesquisas, deixo meu agradecimento sincero. Sem a participação e a confiança de vocês, nenhum dos estudos realizados nesta tese teria sido possível. À Faculdade de Educação Física (FEF/UnB), expresso minha gratidão, e especialmente à Adriana, Paulo, Dona Lu e Lu, pelo trabalho diário que contribui para o bom funcionamento e acolhimento da instituição.

Agradeço também aos amigos que chegaram comigo ao Brasil por meio da Organização dos Estados Americanos, Yobani, César, Léo (*in memoriam*) e Ivan, cada um representando um país da nossa América Latina. Compartilhamos desafios, sonhos e esperanças, acreditando que a educação e a ciência poderiam transformar não apenas nossas vidas, mas também, um dia, os nossos países. A convivência com vocês foi fundamental nos primeiros anos dessa jornada e representou apoio, identidade e força em um período de transição profunda.

Aos meus pais, Yovani e Lilian, que desde a Venezuela jogaram à distância comigo, mesmo quando tudo parecia longe demais. Quando meus sonhos pareciam grandes demais para o momento que vivíamos, vocês foram os primeiros a acreditar que eu podia. Admiro profundamente a forma como enfrentam cada desafio, sempre otimistas e certos de que tudo vai dar certo. Só vocês sabem o quanto custou tornar este sonho realidade. Obrigada por sustentarem comigo cada passo desta jornada. Esta conquista também é de vocês.

Aos meus irmãos, Victor e Danie, deixo registrada minha profunda admiração pela coragem e determinação. Vocês são incríveis: nunca tiveram medo de começar, e recomeçar, do zero, e com trabalho e atitude conquistam o que muitas vezes parece impossível. Obrigada pela confiança, amo vocês!

À minha esposa, Melina, o amor da minha vida. Obrigada pelo cuidado terno, por cada palavra de força e por me lembrar, todos os dias, de que descanso e cuidado também fazem parte do processo. Foi com você, nas nossas pausas de domingo, nos momentos de qualidade e nas pequenas fugas do mundo, que reaprendi a respirar, a abrandar o ritmo e a existir com mais leveza. Obrigada por me lembrar, em cada conversa e em cada gargalhada, que somos mulheres fortes ou, como você mesma diz, mulheres fodas. Obrigada por compartilhar a vida comigo, por ser abrigo e impulso ao mesmo tempo. Te amo!

A todos que contribuíram, de perto ou de longe, deixo meu mais sincero obrigada. Cada gesto, cada apoio e cada palavra fizeram parte desta história.

*Con los pies en la tierra  
y los ojos en las estrellas  
haz posible lo imposible.*

## SUMÁRIO

DEDICATORIA .....	iii
AGRADECIMENTOS .....	iv
APRESENTAÇÃO.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xv
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA.....	xix
LISTA DE SIMBOLOS .....	xx
1 INTRODUÇÃO GERAL.....	21
2 OBJETIVOS .....	26
2.1 Objetivo Geral .....	26
2.2 Objetivos Específicos .....	26
2.2.1 Primeiro Estudo .....	26
2.2.2 Segundo Estudo .....	26
2.2.3 Terceiro Estudo.....	26
2.2.4 Quarto Estudo .....	26
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	27
3.1 Evolução histórica das oscilações da pressão arterial.....	27
3.2 Controle barorreflexo da pressão arterial.....	33
3.2.1 <i>Arco neural e periférico do barorreflexo arterial</i> .....	35
3.3 Transdução simpática vascular .....	36
3.3.1 <i>Variabilidade da pressão arterial batimento a batimento</i> .....	38
3.3.2 <i>Diferença entre os sexos</i> .....	40

<i>3.3.3 Envelhecimento</i> .....	43
<i>3.7 Doença de Parkinson</i> .....	46
<i>3.8 Exercício físico</i> .....	48
<b>4 PRIMEIRO ESTUDO .....</b>	<b>52</b>
4.1 Título.....	52
4.2 Objetivo .....	52
4.3 Hipótese .....	52
4.4 Métodos .....	52
<i>4.4.1 Participantes</i> .....	52
<i>4.4.2 Protocolo experimental</i> .....	53
<i>4.4.3 Medidas experimentais</i> .....	54
<i>4.4.4 Medidas de variabilidade</i> .....	54
<i>4.4.5 Análise estatística</i> .....	55
4.5 Resultados.....	56
4.6 Conclusão .....	61
<b>5 SEGUNDO ESTUDO .....</b>	<b>62</b>
5.1 Título.....	62
5.2 Objetivo .....	62
5.3 Hipótese .....	62
5.4 Métodos .....	62
<i>5.4.1 Participantes</i> .....	62
<i>5.4.2 Protocolo experimental</i> .....	63
<i>5.4.3 Medidas experimentais</i> .....	63
<i>5.4.4 Medidas de variabilidade</i> .....	64
<i>5.4.5 Análise estatística</i> .....	64

5.5 Resultados.....	66
5.6 Conclusão .....	76
6 TERCEIRO ESTUDO .....	77
6.1 Título.....	77
6.2 Objetivo .....	77
6.3 Hipótese .....	77
6.4 Métodos .....	77
6.4.1 <i>Participantes</i> .....	77
6.4.2 <i>Protocolo experimental</i> .....	78
6.4.3 <i>Medidas experimentais</i> .....	79
6.4.4 <i>Medidas de variabilidade</i> .....	80
6.4.5 <i>Análise estatística</i> .....	81
6.5 Resultados.....	82
6.6 Conclusão .....	90
7 QUARTO ESTUDO .....	91
7.1 Título.....	91
7.2 Objetivo .....	91
7.3 Hipótese .....	91
7.4 Métodos .....	91
7.4.1 <i>Participantes</i> .....	91
7.4.2 <i>Protocolo Experimental</i> .....	92
7.4.3 <i>Medidas experimentais</i> .....	93
7.4.4 <i>Medidas de variabilidade</i> .....	93
7.4.5 <i>Análise estatística</i> .....	94
7.5 Resultados.....	94

7.6 Conclusão .....	101
8 DISCUSSÃO .....	102
8.1 Limitações.....	111
8.2 Perspectivas clínicas .....	112
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	113
9 REFERÊNCIAS .....	114
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética.....	125
ANEXO B – Publicação Estudo 1 .....	126
ANEXO C – Publicação Estudo 2 .....	128
ANEXO D – Publicação Estudo 3 .....	130
ANEXO E – Publicação Estudo 4 .....	132
ANEXO F – Produções científicas durante o doutoramento (primeira autora).....	134
ANEXO G – Produções científicas durante o doutoramento (em colaboração) .....	140
ANEXO H – Premiações recebidas durante o doutoramento.....	152
ANEXO I – Permissão para reprodução de figuras .....	154

## APRESENTAÇÃO

A presente tese é composta por quatro estudos integrados dedicados à compreensão aprofundada da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento, desde sua validação farmacológica até suas aplicações em diferentes contextos fisiológicos e clínicos. Inicialmente, apresenta-se um panorama histórico do campo, destacando os principais marcos conceituais e o desenvolvimento dos mecanismos neurais envolvidos na regulação das oscilações pressóricas em repouso e durante diferentes estímulos autonômicos.

Na sequência, detalha-se o primeiro estudo desta tese, uma validação farmacológica conduzida por meio do bloqueio seletivo de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos com prazosina, etapa fundamental para compreender um dos mecanismos que modulam as flutuações de curtíssimo prazo da pressão arterial. Posteriormente, exploram-se o comportamento e as aplicações dessa variável em diferentes contextos, abrangendo tanto cenários clínicos, como condições associadas à disfunção do sistema nervoso autônomo, especialmente de seu componente simpático, como ocorre na doença de Parkinson, quanto contextos experimentais, que incluem as respostas ao exercício isométrico, assim como as influências do sexo biológico e do envelhecimento.

Por fim, esta tese reúne, em anexos, as publicações que compõem o corpo principal do trabalho, bem como prêmios e produções científicas desenvolvidas ao longo do doutorado.

## RESUMO

A variabilidade da pressão arterial (VPA) batimento a batimento reflete as oscilações dinâmicas e contínuas da pressão arterial (PA) frente a estímulos internos e externos, resultantes da interação entre mecanismos autonômicos e vasculares. Embora seu valor prognóstico para eventos cardiovasculares seja reconhecido, os determinantes fisiológicos da VPA e sua capacidade de identificar alterações no controle autônomo em diferentes contextos permanecem pouco compreendidos. O objetivo desta tese foi validar e aplicar a VPA batimento a batimento como ferramenta para investigação da regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo, particularmente seu componente simpático, em seres humanos. No primeiro estudo, realizou-se uma validação farmacológica da VPA por meio do bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos com prazosina. Observou-se que o bloqueio desses receptores reduziu significativamente a VPA em repouso, sobretudo pela diminuição da variabilidade da resistência vascular periférica (RVP), indicando contribuição  $\alpha_1$ -adrenérgica para o controle dessa variável. A partir dessa validação, os estudos subsequentes examinaram a aplicabilidade da VPA batimento a batimento em condições conhecidas por afetar o sistema nervoso, particularmente o sistema nervoso autônomo simpático e sua interação com os mecanismos de transdução vascular. No segundo estudo, verificou-se que pacientes com doença de Parkinson apresentam redução da VPA batimento a batimento, associada a menor variabilidade da RVP, consistente com a atenuação da atividade simpática previamente descrita nessa condição. No terceiro estudo, investigou-se o impacto do sexo biológico e do exercício isométrico de preensão manual, observando-se que o exercício não alterou globalmente a VPA, mas revelou diferenças entre os sexos na variabilidade da PA e do DC durante a recuperação. Por fim, o quarto estudo avaliou os efeitos da idade e do sexo em uma coorte de 1.121 indivíduos saudáveis, demonstrando redução progressiva da variabilidade e da complexidade da PA, DC e RVP com o envelhecimento, de forma distinta entre os sexos. Em conclusão, os resultados indicam que a VPA batimento a batimento é influenciada por mecanismos  $\alpha_1$ -adrenérgicos, apresenta redução em condições clínicas associadas à disfunção simpática, distingue diferenças fisiológicas relacionadas ao sexo e diminui com o envelhecimento. Esses achados fornecem uma base experimental e fisiológica abrangente para a utilização da VPA batimento a batimento em condições de repouso e em situações associadas ao exercício, reforçando seu potencial como variável sensível à regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo, particularmente seu componente simpático.

**Palavras-chave:** Sistema nervoso autônomo, Receptor  $\alpha_1$ -adrenérgico, Doença neurodegenerativa, Exercício isométrico, Diferenças entre sexos, Envelhecimento.

## ABSTRACT

Beat-to-beat blood pressure variability (BPV) reflects the dynamic and continuous oscillations of arterial pressure (AP) in response to internal and external stimuli, resulting from the interaction between autonomic and vascular mechanisms. Although its prognostic value for cardiovascular events is recognized, the physiological determinants of BPV and its ability to identify alterations in autonomic control across different contexts remain poorly understood. The aim of this thesis was to validate and apply beat-to-beat BPV as a tool to investigate cardiovascular regulation mediated by the autonomic nervous system, particularly its sympathetic component, in humans. In the first study, a pharmacological validation of BPV was conducted through selective blockade of  $\alpha_1$ -adrenergic receptors with prazosin. It was observed that blockade of these receptors significantly reduced resting BPV, mainly due to a decrease in the variability of total peripheral resistance (TPR), indicating an  $\alpha_1$ -adrenergic contribution to the control of this variable. Building on this validation, the subsequent studies examined the applicability of beat-to-beat BPV in conditions known to affect the nervous system, particularly the sympathetic branch of the autonomic nervous system and its interaction with vascular transduction mechanisms. In the second study, it was found that patients with Parkinson's disease present a reduction in beat-to-beat BPV, accompanied by lower TPR variability, consistent with the attenuation of sympathetic activity previously described in this condition. The third study investigated the impact of biological sex and isometric handgrip exercise, showing that exercise did not globally alter BPV but revealed sex-related differences in the variability of AP and cardiac output (CO) during recovery. Finally, the fourth study evaluated the effects of age and sex in a cohort of 1,121 healthy individuals, demonstrating a progressive reduction in the variability and complexity of AP, CO, and TPR with aging, in a sex-specific manner. In conclusion, the results indicate that beat-to-beat BPV is influenced by  $\alpha_1$ -adrenergic mechanisms, reduced in clinical conditions associated with sympathetic dysfunction, capable of distinguishing physiological differences related to sex, and decreases with advancing age. Collectively, these findings provide a comprehensive experimental and physiological basis for the use of beat-to-beat BPV under resting conditions and in exercise-related contexts, reinforcing its potential as a sensitive variable for assessing cardiovascular regulation mediated by the autonomic nervous system, particularly its sympathetic component.

**Keywords:** Autonomic nervous system;  $\alpha_1$ -adrenergic receptor; Neurodegenerative disease; Isometric exercise; Sex differences; Aging.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Medidas de variabilidade da pressão arterial débito cardíaco e resistência vascular periférica antes (pré-prazosina) e após administração de prazosina (pós-prazosina).....	<b>58</b>
<b>Tabela 2.</b> Características de repouso em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis .....	67
<b>Tabela 3.</b> Medidas de variabilidade da pressão arterial, débito cardíaco e resistência vascular periférica em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis ...	68
<b>Tabela 4.</b> Características de repouso em homens e mulheres.....	82
<b>Tabela 5.</b> Características de repouso em homens e mulheres nas diferentes faixas etárias .....	95

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Representação integrada da ordem dos quatro estudos que estruturam esta tese.....	<b>25</b>
<b>Figura 2</b> – Jean - Baptiste de Sénac.....	<b>28</b>
<b>Figura 3</b> - Representação do dispositivo e dos traçados originais desenvolvido por Étienne - Jules Marey.....	<b>29</b>
<b>Figura 4</b> - Charles-Édouard Brown-Séquard (painel A) e Claude Bernard (painel B). ....	<b>30</b>
<b>Figura 5</b> - Esquema das principais partes que compõem o registro não invasivo da pressão arterial batimento a batimento. No canto superior direito da figura estão representadas, de forma esquemática, o traçado da variação da pressão no manguito ao longo do tempo.....	<b>32</b>
<b>Figura 6</b> - Representação esquemática das respostas do barorreflexo arterial a estímulos hipotensivo ou hipertensivo.....	<b>34</b>
<b>Figura 7</b> - Representação esquemática da transdução mecanoelétrica.....	<b>34</b>
<b>Figura 8</b> - Representação esquemática dos arcos neural e periférico do barorreflexo arterial e suas vias de modulação autonômica.....	<b>36</b>
<b>Figura 9</b> - Variações batimento a batimento na condutância vascular do antebraço após disparos da atividade nervosa simpática muscular.. ..	<b>37</b>
<b>Figura 10</b> - Variabilidade da pressão arterial estimada pela densidade espectral integrada. ....	<b>39</b>
<b>Figura 11</b> - Variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) antes (Pré-refeição) e entre 50 e 60 minutos após (Pós-refeição) a ingestão de uma refeição, em uma mulher em terapia estrogênica crônica (esquerda) e em uma mulher não tratada (direita)...	<b>42</b>
<b>Figura 12</b> - Exemplo de registros de pressão arterial batimento a batimento durante as posições supina e em pé em uma pessoa idosa e em um adulto jovem.....	<b>44</b>
<b>Figura 13</b> - Ilustração da complexidade da frequência cardíaca. As séries temporais de frequência cardíaca apresentadas correspondem a um homem saudável (acima) e a uma mulher saudável (abaixo), ambas registradas durante respiração tranquila em posição supina. ....	<b>46</b>
<b>Figura 14</b> - Exemplo ilustrativo de denervação simpática cardíaca em pacientes com doença de Parkinson. ..	<b>47</b>
<b>Figura 15</b> - Inibição metabólica da vasoconstrição mediada por fenilefrina (PE) e neuropeptídeo Y (NPY).....	<b>50</b>
<b>Figura 16</b> - Preparação para realização dos procedimentos experimentais.....	<b>54</b>

<b>Figura 17</b> - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade da pressão arterial sistólica e da pressão arterial média nas condições pré-prazosina e pós-prazosina.....	<b>59</b>
<b>Figura 18</b> - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade do débito cardíaco e da resistência vascular periférica nas condições pré-prazosina e pós-prazosina.....	<b>60</b>
<b>Figura 19</b> - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade da pressão arterial sistólica em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis... ...	<b>71</b>
<b>Figura 20</b> - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade do débito cardíaco em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis. ....	<b>72</b>
<b>Figura 21</b> - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade da resistência vascular periférica em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis... ..	<b>73</b>
<b>Figura 22</b> - Registros originais representativos da pressão arterial e da pressão arterial sistólica de três participantes: paciente com doença de Parkinson, indivíduo idoso e jovem.....	<b>74</b>
<b>Figura 23</b> - Variabilidade real média das principais variáveis hemodinâmicas em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis. ....	<b>75</b>
<b>Figura 24</b> - Preparação para realização dos procedimentos experimentais do exercício isométrico de preensão manual. ....	<b>80</b>
<b>Figura 25</b> - Medidas de variabilidade da pressão arterial sistólica em repouso e após 10, 20 e 30 minutos do exercício isométrico de preensão manual. ....	<b>86</b>
<b>Figura 26</b> - Medidas de variabilidade do débito cardíaco em repouso e após 10, 20 e 30 minutos do exercício de preensão manual.....	<b>87</b>
<b>Figura 27</b> - Medidas de variabilidade da resistência vascular periférica em repouso e após 10, 20 e 30 minutos de recuperação do exercício isométrico de preensão manual. . ..	<b>88</b>
<b>Figura 28</b> - Análise de histogramas de pressão arterial sistólica durante a recuperação aos 10, 20 e 30 minutos após o exercício isométrico de preensão manual.....	<b>89</b>
<b>Figura 29</b> - Diagrama de seleção dos participantes.....	<b>92</b>
<b>Figura 30</b> - Dinâmica batimento a batimento da pressão arterial sistólica em um homem e uma mulher, ambos com idade entre 30 e 39 anos. Exemplo de dois indivíduos com variabilidade real média da pressão arterial sistólica (VRM PAS = 2 mmHg) semelhante, porém com perfis distintos de complexidade. ....	<b>98</b>
<b>Figura 31</b> - Variabilidade batimento a batimento da pressão arterial sistólica, diastólica, débito cardíaco e resistência vascular periférica entre diferentes faixas etárias e sexos. ....	<b>99</b>

<b>Figura 32 - Índices de complexidade da pressão arterial sistólica, diastólica, débito cardíaco e resistência vascular periférica entre diferentes faixas etárias e sexos. ....</b>	<b>100</b>
<b>Figura 33 - Representação dos resultados da presente tese.....</b>	<b>113</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

- ANOVA** = Análise de variância  
**cBRS** = Sensibilidade barorreflexa cardíaca  
**CV** = Coeficiente de variação  
**CVLM** = Medula ventrolateral caudal  
**DC** = Débito cardíaco  
**DP** = Desvio padrão  
**IC** = Índice de complexidade  
**IIQ** = Intervalo interquartil  
**ModMSE** = Entropia multiescala modificada  
**MSE** = Entropia multiescala  
**NA** = Núcleo ambíguo  
**NTS** = Núcleo do trato solitário  
**PA** = Pressão arterial  
**PAS** = Pressão arterial sistólica  
**PAD** = Pressão arterial diastólica  
**PAM** = Pressão arterial média  
**RVP** = Resistência vascular periférica  
**RVLM** = Medula ventrolateral rostral  
**SampEn** = Entropia amostral  
**VPA** = Variabilidade da pressão arterial  
**VRM** = Variabilidade real média

## LISTA DE SÍMBOLOS

**$\alpha$**  Alfa = Primeira letra do alfabeto Grego ( $\alpha\lambda\varphi\alpha$ )

**$\beta$**  Beta = Segunda letra do alfabeto Grego ( $\beta\eta\tau\alpha$ )

**$\Delta$**  Delta = Quarta letra do alfabeto Grego ( $\delta\acute{e}\lambda\tau\alpha$ )

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

A variabilidade da pressão arterial (VPA) reflete as oscilações dinâmicas e contínuas da pressão arterial (PA) resultantes da interação entre mecanismos autonômicos e vasculares em resposta a estímulos ambientais e comportamentais extrínsecos, bem como a mecanismos regulatórios intrínsecos (Parati et al., 2013). A magnitude e os padrões dessas flutuações podem ser analisados em diferentes janelas temporais: a VPA de curtíssimo prazo corresponde às variações batimento a batimento; a de curto prazo abrange oscilações que ocorrem em minutos a horas; a de médio prazo inclui flutuações observadas ao longo de 24 horas ou dia a dia; e a de longo prazo refere-se às variações observadas entre visitas clínicas sucessivas (visita a visita) (Parati et al., 2018). Estudos recentes têm demonstrado que as variações da PA de curtíssimo prazo apresentam valor prognóstico superior do que as variações de curto e médio prazo (Dawson et al., 2000; Webb et al., 2018, 2021; Wei et al., 2014). Embora seu valor prognóstico para eventos cardiovasculares, incluindo doença cardíaca, insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral e mortalidade seja amplamente reconhecido (Parati et al., 2013, 2018; Parati; Faini; Valentini, 2006; Webb et al., 2018, 2021; Wei et al., 2014), os mecanismos fisiológicos subjacentes da VPA batimento a batimento permanecem pouco compreendidos.

Diversos mecanismos têm sido implicados na regulação da VPA batimento a batimento, incluindo mecanismos reflexos do sistema nervoso autônomo e a função vascular (Just et al., 1995; Mancia et al., 1986; Narkiewicz et al., 2002; Parati et al., 1995). O sistema nervoso autônomo, modulando de forma tônica a atividade cardiovascular por meio do barorreflexo arterial, desempenha papel fundamental na manutenção da estabilidade pressórica. O sistema barorreflexo envolve receptores sensíveis ao estiramento localizados no arco aórtico e no seio carotídeo, capazes de detectar flutuações da PA e transmitir sinais aferentes ao tronco encefálico, mais especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS) (Fadel, 2008; Wehrwein; Joyner, 2013). Nesse centro de controle cardiovascular, o barorreflexo modula a resposta eferente, ajustando a atividade simpática e parassimpática direcionada ao coração (arco neural) e regulando o tônus vascular por meio da atividade simpática eferente (arco periférico). Dessa forma, o componente simpático do sistema nervoso autônomo contribui de forma importante no suporte autonômico das oscilações da PA (Barnes et al., 2014).

De fato, evidências experimentais em modelos animais demonstraram que o tônus vascular por meio da atividade simpática eferente é essencial para a regulação da VPA batimento a

batimento, uma vez que o bloqueio farmacológico de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos promoveu redução significativa dessa variabilidade (Japundzic et al., 1990; Just et al., 1995; Murphy; Sloan; Myers, 1991). Corroborando esses achados, o elegante estudo de Just et al. (1995) utilizou uma abordagem invasiva e farmacológica em cães conscientes e mostrou que o aumento da VPA após a denervação dos barorreceptores foi significativamente atenuado sob bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Just et al., 1995). Esses resultados sugerem que a conversão da atividade simpática eferente em vasoconstrição, ou resposta pressórica, mediada predominantemente por receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (isto é, a transdução simpática) (Fairfax et al., 2013), pode influenciar diretamente as oscilações de curtíssimo prazo da PA. No entanto, a extensão desses achados para seres humanos permanece desconhecida. Nesse contexto, **o primeiro objetivo** desta tese foi determinar o papel dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos na regulação da VPA batimento a batimento em seres humanos, contribuindo assim para a validação farmacológica dessa variável.

Uma vez realizada a validação farmacológica, é possível aplicar a VPA batimento a batimento como ferramenta para investigar a regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo em condições associadas a disfunção autonômica. A doença de Parkinson (DP) é caracterizada pelo acúmulo intracelular de  $\alpha$ -sinucleína, que compromete não apenas os neurônios dopaminérgicos centrais, mas também regiões envolvidas no controle autonômico, resultando em sintomas motores e não motores, incluindo disfunções cardiovasculares e autonômicas (Palma; Kaufmann, 2020; Vianna et al., 2016). Nesse contexto, a DP é considerada um modelo clínico de disfunção autonômica, envolvendo alterações tanto no arco neural quanto no arco periférico do barorreflexo arterial (Sabino-Carvalho et al., 2021). A disfunção do arco periférico é caracterizada por redução da atividade simpática eferente, diminuição da liberação do neurotransmissor vasoconstritor norepinefrina (Goldstein et al., 2003; Krämer et al., 2019), bem como por uma responsividade  $\alpha_1$ -adrenérgica atenuada em situações de estresse (Sharabi et al., 2008). Tais alterações comprometem a reatividade vascular periférica e reduzem a modulação reflexa da PA, manifestando-se clinicamente como instabilidade pressórica e hipotensão ortostática (Sabino-Carvalho et al., 2018, 2020, 2020, 2021; Sabino-Carvalho et al., 2019; Sabino-Carvalho; Vianna, 2020; Vianna et al., 2016) afetando de forma expressiva a qualidade de vida desses pacientes.

Embora estudos prévios tenham documentado aumento da VPA em registros ambulatoriais de 24 h e entre visitas clínicas sucessivas em pacientes com DP (Kanegusuku et al., 2017; Xiao et

al., 2023), pouco se sabe sobre a VPA de curtíssimo prazo, medida batimento a batimento, em repouso nessa população. Assim, o **segundo objetivo** desta tese foi testar a hipótese de que pacientes com DP apresentam aumento da VPA batimento a batimento em repouso em comparação a controles pareados por idade e adultos jovens saudáveis, buscando elucidar potenciais alterações na regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo associadas à doença.

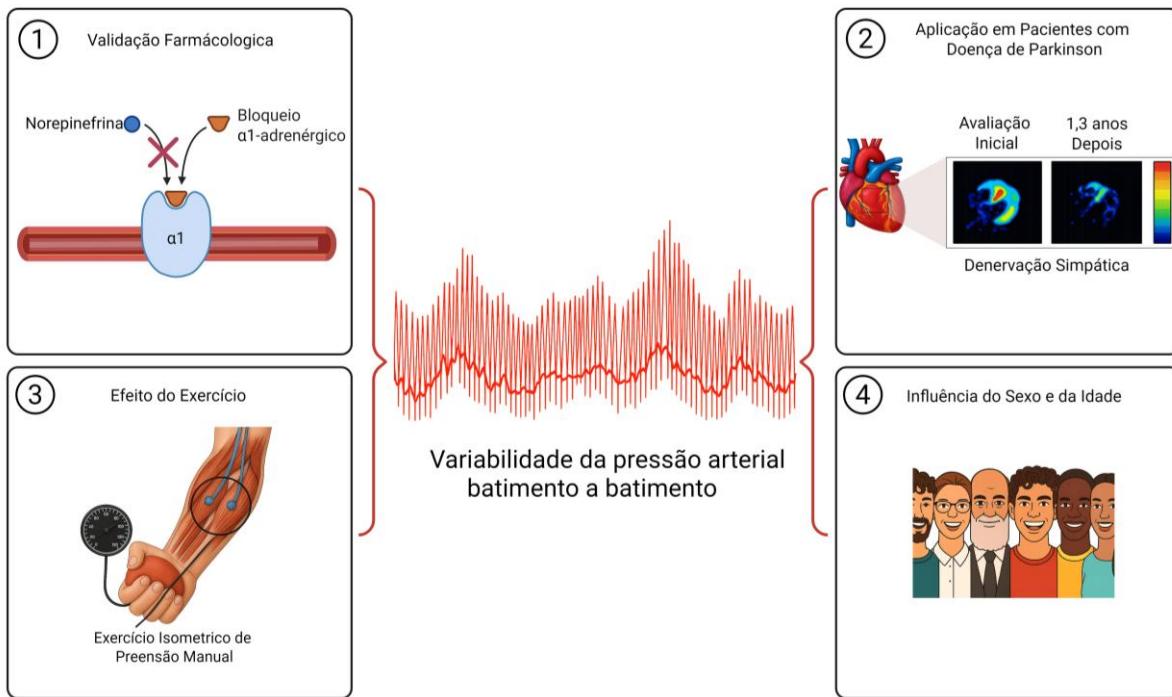
Após a aplicação da VPA batimento a batimento em uma condição de disfunção autonômica, torna-se relevante explorar seu potencial para detectar alterações no controle autonômico em outros contextos fisiológicos, como o exercício físico. Nesse sentido, intervenções não farmacológicas têm despertado crescente interesse no controle da PA e de sua variabilidade, especialmente no contexto da hipertensão. Especificamente, o exercício isométrico de preensão manual emergiu, nas últimas décadas, como uma estratégia eficaz para reduzir a PA, tanto em indivíduos hipertensos quanto normotensos (Carlson et al., 2014; Cornelissen; Smart, 2013; Edwards et al., 2021). Entretanto, os benefícios do exercício isométrico de preensão manual vão além da redução dos níveis pressóricos, promovendo também melhorias na modulação autonômica e na sensibilidade barorreflexa cardíaca (Millar et al., 2013, 2009; Taylor et al., 2003; Teixeira et al., 2018). Dessa forma, independentemente de alterações nos valores absolutos de PA, o exercício isométrico de preensão manual representa uma estratégia não farmacológica promissora para aumentar a eficiência funcional do arco neural do barorreflexo arterial.

Essa adaptação neural pode ocorrer em paralelo a ajustes no arco periférico, uma vez que o barorreflexo arterial opera em um sistema de circuito fechado, no qual modificações no arco neural repercutem diretamente sobre a resposta periférica. Evidências experimentais indicam que, quando a responsividade do arco neural aumenta, a do arco periférico tende a diminuir, e vice-versa (Kamiya et al., 2011; Ogoh et al., 2009). O arco periférico, envolvido na modulação do tônus vascular simpático, parece desempenhar um papel relevante na VPA batimento a batimento. Entretanto, ainda não está claro se o exercício isométrico de preensão manual é capaz de modificar a VPA batimento a batimento em repouso e se tais respostas ocorrem de maneira dependente do sexo. Face ao exposto, o **terceiro objetivo** desta tese foi determinar os efeitos de uma única sessão de exercício isométrico de preensão manual sobre a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em adultos jovens saudáveis e investigar o possível impacto do sexo biológico.

Além do sexo biológico, outro fator relevante na modulação do controle autonômico cardiovascular é o envelhecimento. O avanço da idade está associado a um aumento da atividade

nervosa simpática muscular, redução da resposta dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Dinenno; Dietz; Joyner, 2002), declínios progressivos na sensibilidade barorreflexa, maior rigidez arterial e redução da complexidade das dinâmicas cardiovasculares, fenômenos que refletem uma menor capacidade adaptativa e maior instabilidade pressórica (Goldberger et al., 2002; Goldberger; Peng; Lipsitz, 2002; Hart; Charkoudian, 2014; Lee et al., 2022; Monahan et al., 2001; Veerman et al., 1994; Vianna et al., 2012). Em homens, a atividade nervosa simpática muscular está diretamente relacionada à resistência vascular periférica, estabelecendo uma relação direta entre controle neural e respostas hemodinâmicas de PA (Charkoudian et al., 2005; Hart et al., 2009). Estudos indicam que essa relação também se manifesta em mulheres pós-menopausa, mas não em mulheres jovens, sugerindo diferenças marcantes no controle da PA entre os sexos (Barnes et al., 2014; Hart et al., 2011). Além disso, as mulheres tendem a apresentar menor risco cardiovascular durante a idade reprodutiva, em parte devido a mecanismos hormonais e vasculares protetores (Hart; Charkoudian, 2014; Hart et al., 2012; Keir et al., 2020; Regitz-Zagrosek; Kararigas, 2017; Vianna et al., 2012). No entanto, a influência do sexo e da idade sobre as dinâmicas da VPA batimento a batimento ainda é pouco compreendida. O **quarto objetivo** desta tese buscou preencher essa lacuna ao investigar a influência do sexo e da idade nas dinâmicas da VPA batimento a batimento em uma ampla coorte de adultos saudáveis. Nossa hipótese foi que (1) a complexidade da VPA diminuiria progressivamente com a idade e (2) as mulheres apresentariam maior complexidade da VPA do que os homens, particularmente nas idades mais jovens.

Em conjunto, os quatro estudos apresentados nesta tese, representados esquematicamente na Figura 1, oferecem uma abordagem abrangente da VPA batimento a batimento em seres humanos, englobando desde sua validação farmacológica até sua aplicação em contextos clínicos e experimentais de disfunção autonômica, bem como sua utilidade para detectar alterações no controle autonômico em diferentes contextos fisiológicos, como o exercício físico, e em função de fatores populacionais, como sexo e idade. Dessa forma, esta tese avança o corpo de conhecimento sobre as bases fisiológicas e experimentais da VPA batimento a batimento, reforçando seu potencial como variável sensível à regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo, particularmente seu componente simpático.



**Figura 1 - Representação integrada da ordem dos quatro estudos que estruturam esta tese.**  
Elaborada pela autora (2025) no BioRender (Ver Anexo I).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Validar e aplicar a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento como ferramenta para investigação da regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo, particularmente seu componente simpático, em seres humanos.

### 2.2 Objetivos Específicos

#### 2.2.1 Primeiro Estudo

Determinar o papel dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos na regulação da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em seres humanos. (Guerrero et al., 2025a)

#### 2.2.2 Segundo Estudo

Testar a hipótese de que pacientes com doença de Parkinson apresentam aumento da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso. (Guerrero et al., 2025c)

#### 2.2.3 Terceiro Estudo

Determinar os efeitos de uma única sessão de exercício isométrico de preensão manual sobre a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em adultos jovens saudáveis e investigar o possível impacto do sexo biológico. (Guerrero et al., 2025b)

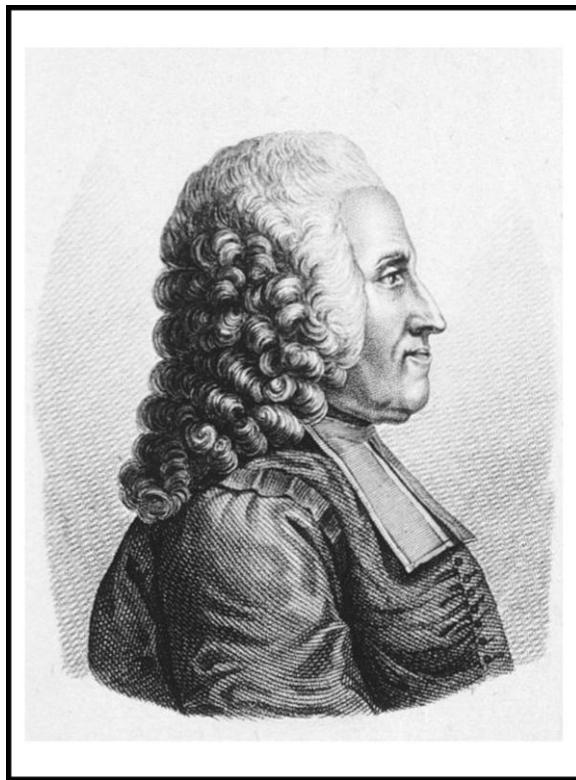
#### 2.2.4 Quarto Estudo

Investigar a influência do sexo e da idade sobre a dinâmica da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em uma ampla coorte de indivíduos saudáveis. *Under review*

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

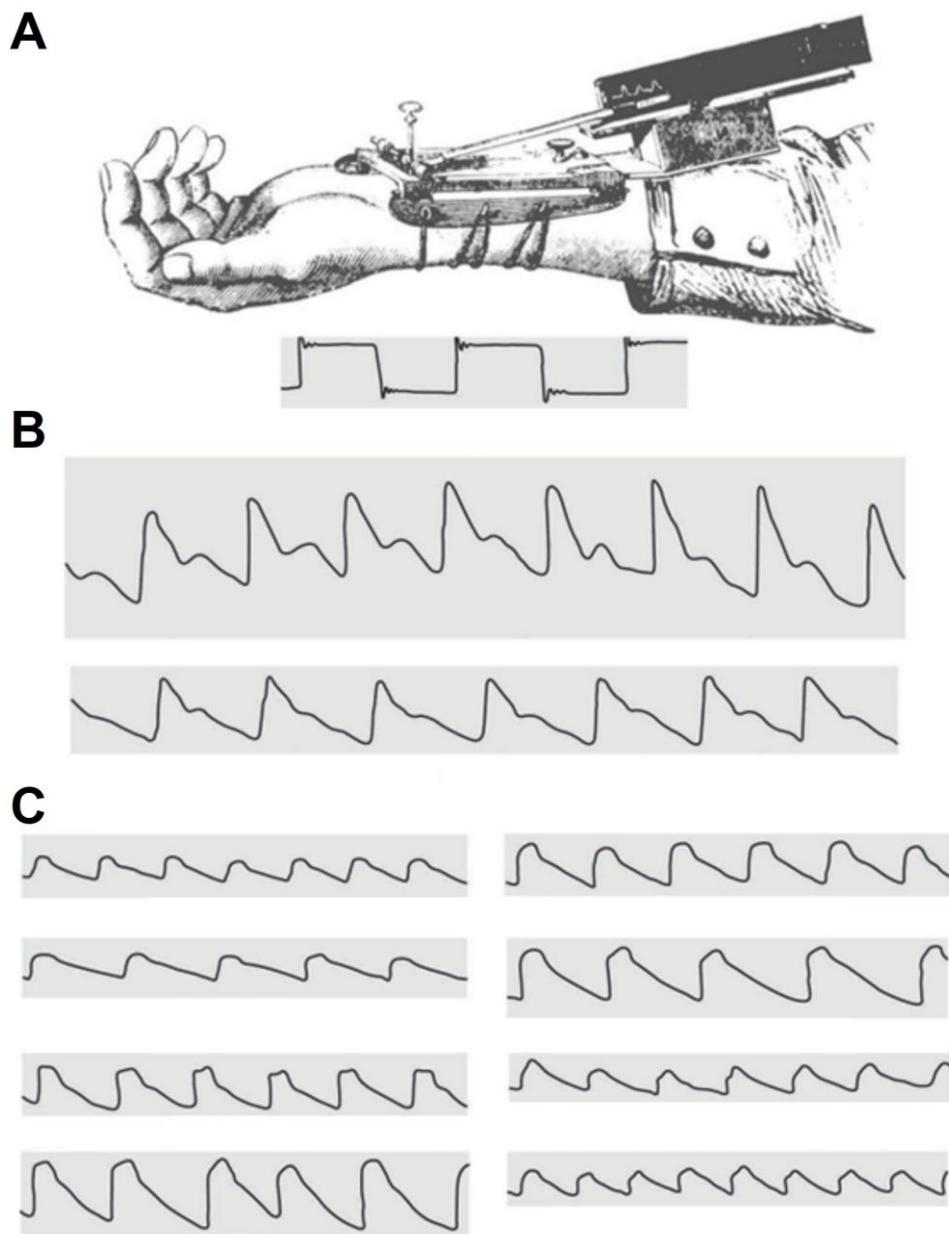
#### 3.1 Evolução histórica das oscilações da pressão arterial

O interesse científico pelas oscilações cardiovasculares remonta ao século XVIII, quando o fisiologista inglês Stephen Hales realizou, em 1733, o primeiro registro direto da PA em um animal vivo por meio da canulação da artéria carótida de um cavalo acoplada a uma coluna de fluido. Hales observou oscilações rítmicas da PA a cada batimento cardíaco, descrevendo pela primeira vez o caráter pulsátil da circulação arterial. A partir dessas observações, distinguiu funcionalmente as fases sistólica e diastólica e atribuiu a queda da PA durante a diástole à elasticidade das grandes artérias. Mesmo sem instrumentos que permitissem medidas diretas do volume sistólico, Hales estimou o volume de ejeção e inferiu um conceito inicial de débito cardíaco, além de reconhecer que a oposição ao fluxo sanguíneo dependia tanto das propriedades físicas do sangue quanto do calibre dos vasos periféricos, um precursor do atual conceito de resistência vascular periférica (Fishman; Richards, 1982). Esses achados foram compilados em sua obra *Statical Essays: Concerning Haemastaticks*, publicada com o aval de Sir Isaac Newton pela *Royal Society*, constituindo o primeiro conjunto de evidências sobre a dinâmica da circulação arterial (Cohen; Taylor, 2002). Em 1777, O médico francês Jean-Baptiste de Sénac (Figura 2) forneceu a primeira descrição do controle do calibre das artérias. Ele declarou: “*As artérias, que são tão ativas, são verdadeiros corações disfarçados; elas têm as mesmas funções, os mesmos movimentos... Esses movimentos são dilatações e contrações alternadas que se sucedem sem pausa*” (tradução de Heymans e Folkow no livro *Circulation of the Blood: Men and Ideas*) (Fishman; Richards, 1982). Essas observações inauguraram o entendimento de que a PA constitui uma variável dinâmica, marcada por flutuações rítmicas.



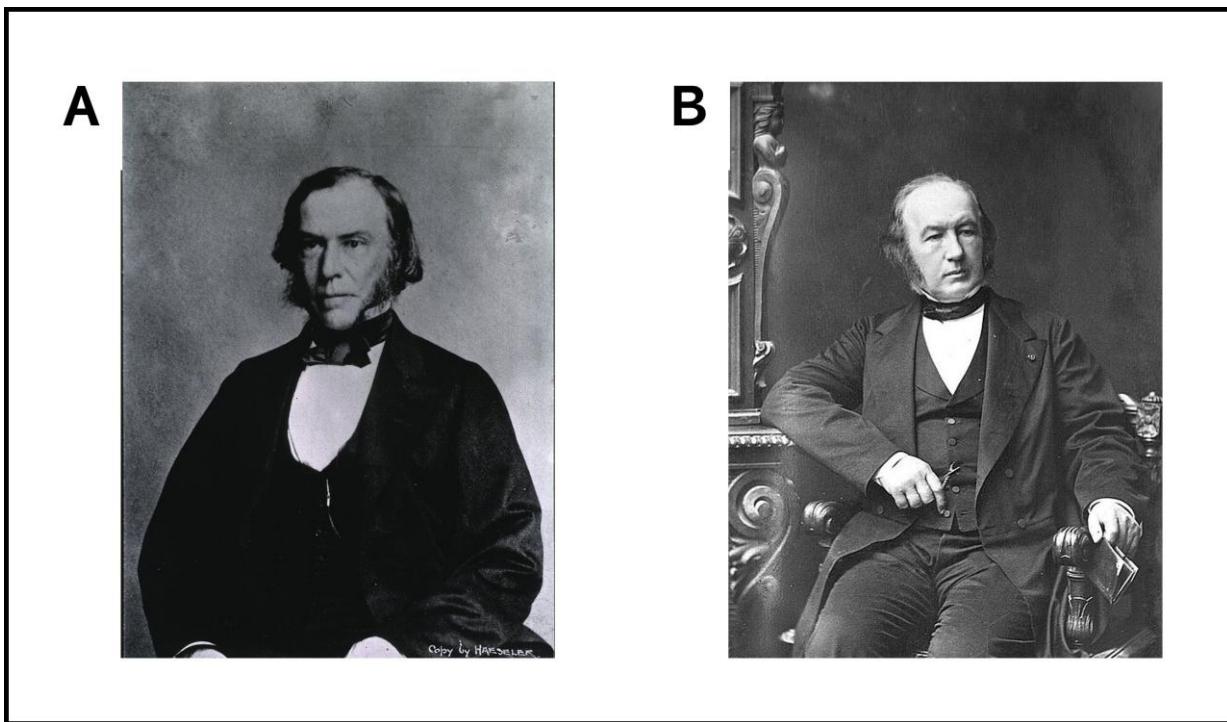
**Figura 2 – Jean - Baptiste de Sénac.** Fonte: Wikipedia. Disponível em: <[https://en.wikipedia.org/wiki/Jean-Baptiste\\_de\\_Sénac](https://en.wikipedia.org/wiki/Jean-Baptiste_de_Sénac)> Acesso em novembro de 2025.

No século XIX, avanços fisiológicos permitiram caracterizar de forma mais aprofundada as oscilações cardiovasculares. O Fisiologista francês Jean Léonard Marie Poiseuille (1799–1829) descreveu os princípios físicos do fluxo sanguíneo, relacionando viscosidade, resistência e gradientes pressóricos, enquanto o físico e médico britânico Thomas Young (1773–1829) contribuiu com conceitos fundamentais de elasticidade arterial (Rowell, 2003). Em 1847, o fisiologista alemão Carl Friedrich Wilhelm Ludwig desenvolveu o quimógrafo, instrumento que possibilitou o registro do traçado pressórico e permitiu a descrição das flutuações da PA (Cohen; Taylor, 2002). A partir dessa inovação, na França o cientista Étienne-Jules Marey descreveu, em 1863, as formas mais comuns da onda de PA (Figura 3) (Nichols et al., 2022), evidenciando dois padrões predominantes: um com pico sistólico inicial proeminente seguido de uma onda secundária de menor amplitude na diástole, típico de adultos jovens e saudáveis (Figura 3 A), e outro com pico sistólico tardio e achatado, sem onda secundária aparente, frequentemente observado em indivíduos idosos (Figura 3 B). Esses registros inauguraram uma compreensão sobre a forma da onda de PA e suas possíveis modificações com o envelhecimento.



**Figura 3 - Representação do dispositivo e dos traçados originais desenvolvido por Étienne - Jules Marey.** Painel A; mecanismo de registro do pulso arterial. Inserção inferior: registro de teste em “onda quadrada”. Painel B; traçados de esfigmograma obtidos em dois adultos jovens, ilustrando padrões morfológicos da onda de pulso radial. Painel C; exemplos de esfigmogramas registrados em quatro homens idosos (à esquerda) e quatro mulheres idosas (à direita). Adaptado e reproduzido de Marey (1863) em Nichols et al. (2022) com permissão (Ver Anexo I).

Ainda no século XIX, importantes avanços ampliaram a compreensão sobre o controle neural da vasculatura periférica. Embora já se reconhecesse que os vasos sanguíneos eram influenciados por nervos, o significado funcional dessa inervação só foi elucidado em meados do século, quando, entre 1851 e 1852, o neurologista britânico Charles-Édouard Brown-Séquard (Figura 4 A) e o fisiologista francês Claude Bernard (Figura 4 B) demonstraram, de forma independente, a influência vasoconstritora tônica exercida pelos nervos simpáticos sobre os vasos sanguíneos (Rowell, 2003). Em 1851, Bernard mostrou que a secção do nervo simpático cervical provocava inesperadamente um aumento marcado e rápido da temperatura da pele. Em 1852, Brown-Séquard ampliou essas observações e estabeleceu a relação entre os vasos sanguíneos e o sistema nervoso simpático. Assim, Brown-Séquard foi o primeiro a demonstrar a existência de fibras simpáticas vasoconstritoras (Montastruc; Rascol; Senard, 1996).

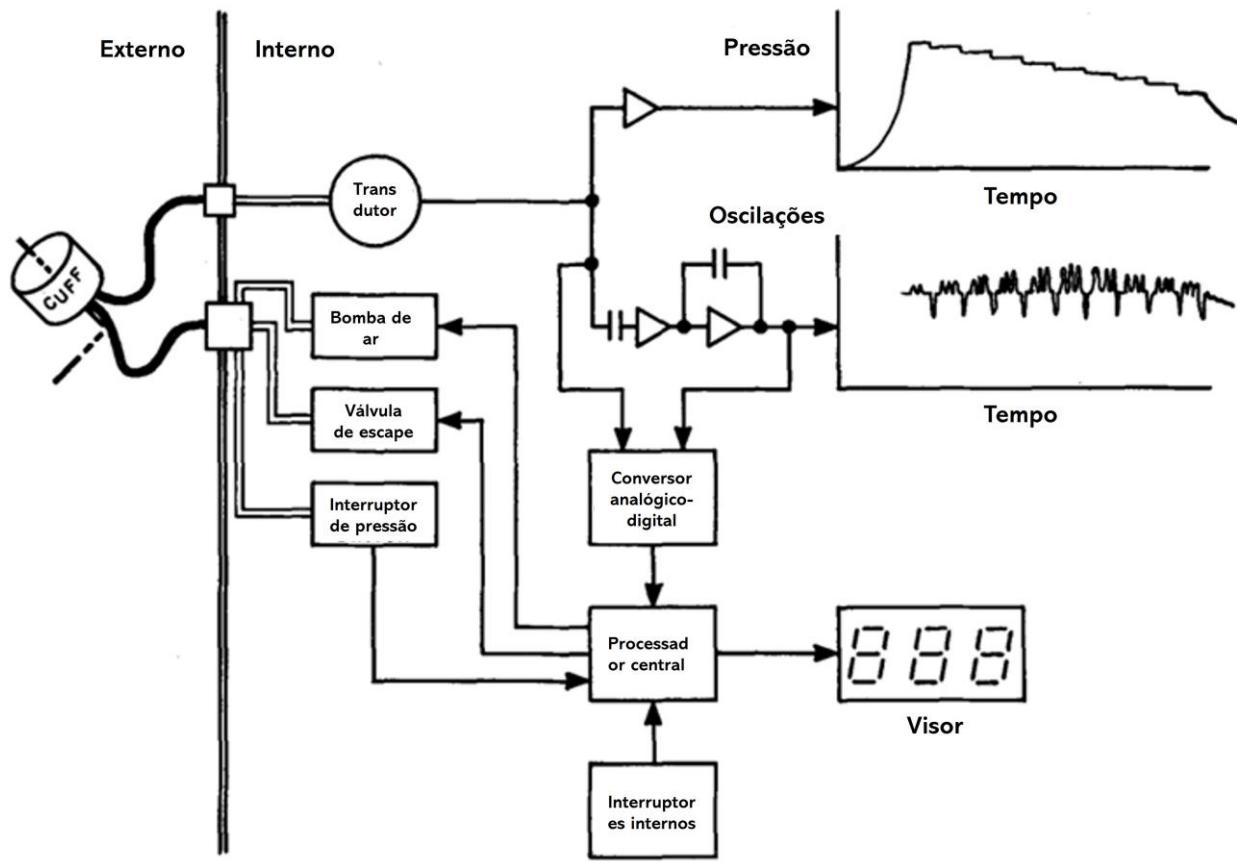


**Figura 4 - Charles-Édouard Brown-Séquard (painel A) e Claude Bernard (painel B).** Fonte: Wikipedia. Disponível em: <[https://pt.wikipedia.org/wiki/Charles-Édouard\\_Brown-Séquard](https://pt.wikipedia.org/wiki/Charles-Édouard_Brown-Séquard)> e <[https://pt.wikipedia.org/wiki/Claude\\_Bernard](https://pt.wikipedia.org/wiki/Claude_Bernard)> Acesso em novembro de 2025.

Poucos anos depois, Carl Ludwig, deu continuidade a essa linha de investigação ao propor que a circulação era regulada por mecanismos reflexos centrais (Barman, 2020). Em 1866, Ludwig e seu aluno russo Elie de Cyon demonstraram que estímulos aplicados a aferências vasculares no

chamado “nervo depressor” produziam ajustes reflexos na PA e na frequência cardíaca, definindo o que posteriormente seria reconhecido como sistema barorreflexo (Fye, 1986). Em conjunto, esses estudos forneceram as primeiras evidências de que a atividade nervosa simpática e o sistema barorreflexo constituem mecanismos integrados na regulação batimento a batimento da PA. A importância das oscilações cardiovasculares remonta às primeiras descrições do equilíbrio do meio interno. Como afirmou Claude Bernard (1865), “*todos os mecanismos, por mais variados que sejam, não têm outro objetivo além da manutenção da estabilidade das condições do meio interno*” (tradução de Goldstein) (Goldstein, 2019; Gross, 1998). Décadas mais tarde, Walter Cannon (1929) ampliou essa perspectiva ao demonstrar que a estabilidade interna resulta de ajustes rápidos e contínuos mediados pelo sistema nervoso autônomo. Em seus experimentos clássicos com animais, Cannon induzia situações de estresse e registrava aumentos na respiração e a mobilização de adrenalina e glicose para a corrente sanguínea. Esses achados levaram-no a cunhar a resposta de “luta ou fuga”, evidenciando que a regulação cardiovascular não se apoia em valores fixos, mas na modulação dinâmica de flutuações inevitáveis do sistema nervoso autônomo (Goldstein, 2019). Nesse processo, o sistema nervoso simpático desempenha papel central ao ajustar, batimento a batimento, o tônus vascular, a contratilidade cardíaca e a distribuição do fluxo sanguíneo (Adrian; Bronk; Phillips, 1932). Assim, as oscilações da PA constituem um elemento essencial da homeostase, refletindo a integração contínua entre mecanismos centrais e periféricos que garantem perfusão tecidual adequada em repouso e frente a desafios fisiológicos.

O progresso sobre a regulação autonômica da PA ao longo do século XX foi acompanhado por avanços tecnológicos que possibilitaram quantificar com maior precisão as oscilações hemodinâmicas descritas desde Sénac, Brown-Séquard e Bernard. Nesse contexto, o fisiologista tcheco Jan Peñáz introduziu, em 1973, uma abordagem inovadora para o registro contínuo e não invasivo da PA no dedo humano por meio da técnica de *volume-clamp*, permitindo o monitoramento batimento a batimento da PA com precisão até então restrita a métodos invasivos (Bogert; Van Lieshout, 2005; Ramsey, 1979). Nessa técnica, um fotopletismógrafo detecta variações de volume arterial no dedo, e o dispositivo ajusta continuamente a pressão do manguito para manter o vaso em volume constante, de modo que a pressão necessária para manter o volume constante corresponde à PA em cada batimento (Figura 5). Essa abordagem inaugurou uma nova era na investigação da fisiologia cardiovascular integrativa em seres humanos.

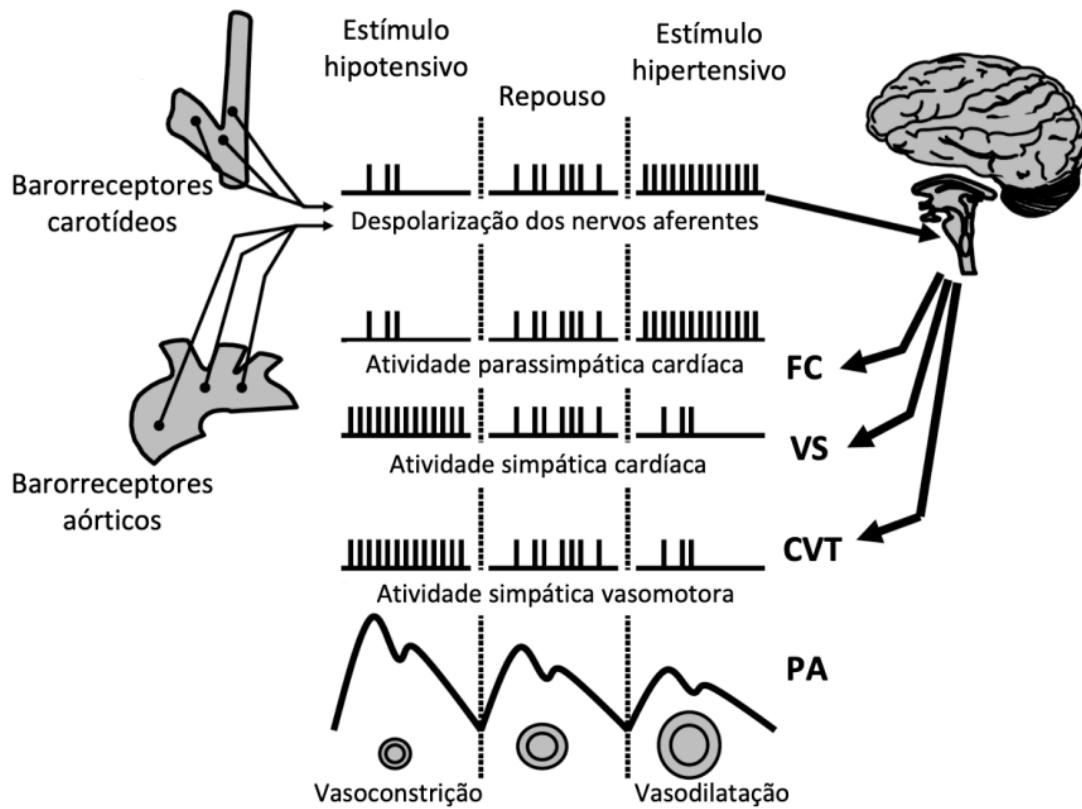


**Figura 5 - Esquema das principais partes que compõem o registro não invasivo da pressão arterial batimento a batimento.** No canto superior direito da figura estão representadas, de forma esquemática, o traçado da variação da pressão no manguito ao longo do tempo. Tradução para o português: Cuff, manguito. Adaptado de Ramsey (1979) com permissão (Ver Anexo I).

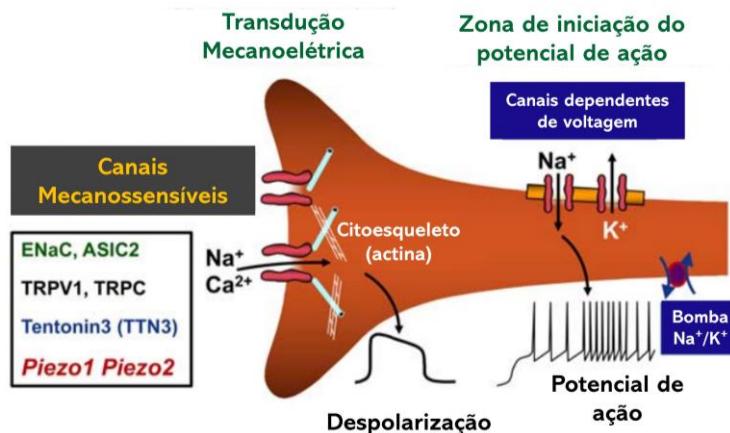
### 3.2 Controle barorreflexo da pressão arterial

O barorreflexo arterial constitui um dos principais mecanismos de regulação batimento a batimento da PA. Trata-se de um sistema de feedback negativo formado por terminações nervosas livres, sensíveis ao estiramento, localizadas no seio carotídeo e no arco aórtico, que regulam a cada batimento cardíaco a PA por meio de alterações nos seus componentes hemodinâmicos, débito cardíaco e resistência vascular periférica (Wehrwein; Joyner, 2013). Como representado na Figura 6, diante de um estímulo hipertensivo, como uma elevação súbita da PA, ocorre aumento da frequência de disparo aferente, o que ativa neurônios parassimpáticos cardíacos e inibe a atividade simpática periférica, resultando em vasodilatação neural, redução do débito cardíaco por meio da diminuição da frequência cardíaca e consequente queda da PA. Por outro lado, durante um estímulo hipotensivo, como no estresse ortostático, há redução da descarga aferente, levando à inibição do parassimpático no coração, com consequente taquicardia, e ao aumento da frequência de disparo simpático na periferia, promovendo vasoconstrição periférica (Fadel, 2008). Esses ajustes reflexos restauram a PA ao seu ponto de operação de repouso, garantindo a estabilidade hemodinâmica frente a variações da PA a cada batimento cardíaco.

A Figura 7 representa esquematicamente as terminações nervosas livres (mecanorreceptores) que respondem ao estiramento da parede arterial e convertem variações na pressão transmural em sinais aferentes por meio de canais iônicos mecanosensíveis, como o canal epitelial de sódio (ENaC) (Biaggioni, 2022), o canal iônico sensível à acidez 2 (ASIC2) (Lu et al., 2009), o canal potencial receptor transiente vaniloide 1 (TRPV1) (Lin; Corey, 2005), o canal potencial receptor transiente canônico (TRPC), o tentonina 3 (TTN3) e os canais Piezo1 e Piezo2 (Zeng et al., 2018). Alguns desses canais dependem de moléculas acessórias, como componentes do citoesqueleto, para adquirir mecanossensibilidade, enquanto outros podem ser ativados indiretamente por metabólitos (Biaggioni, 2022). Em contraste, os canais Piezo, são intrinsecamente mecanossensíveis (Zeng et al., 2018), descobertos pelo biólogo libanês-americano Ardem Patapoutian, representam um dos avanços mais notáveis da neurociência moderna, e por isso lhe renderam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2021.



**Figura 6 - Representação esquemática das respostas do barorreflexo arterial a estímulos hipotensivo ou hipertensivo.** FC (Frequência cardíaca); VS (Volume sistólico); CTV (Condutância vascular total); PA (Pressão arterial). Adaptado de Fadel (2008) com permissão (Ver Anexo I).

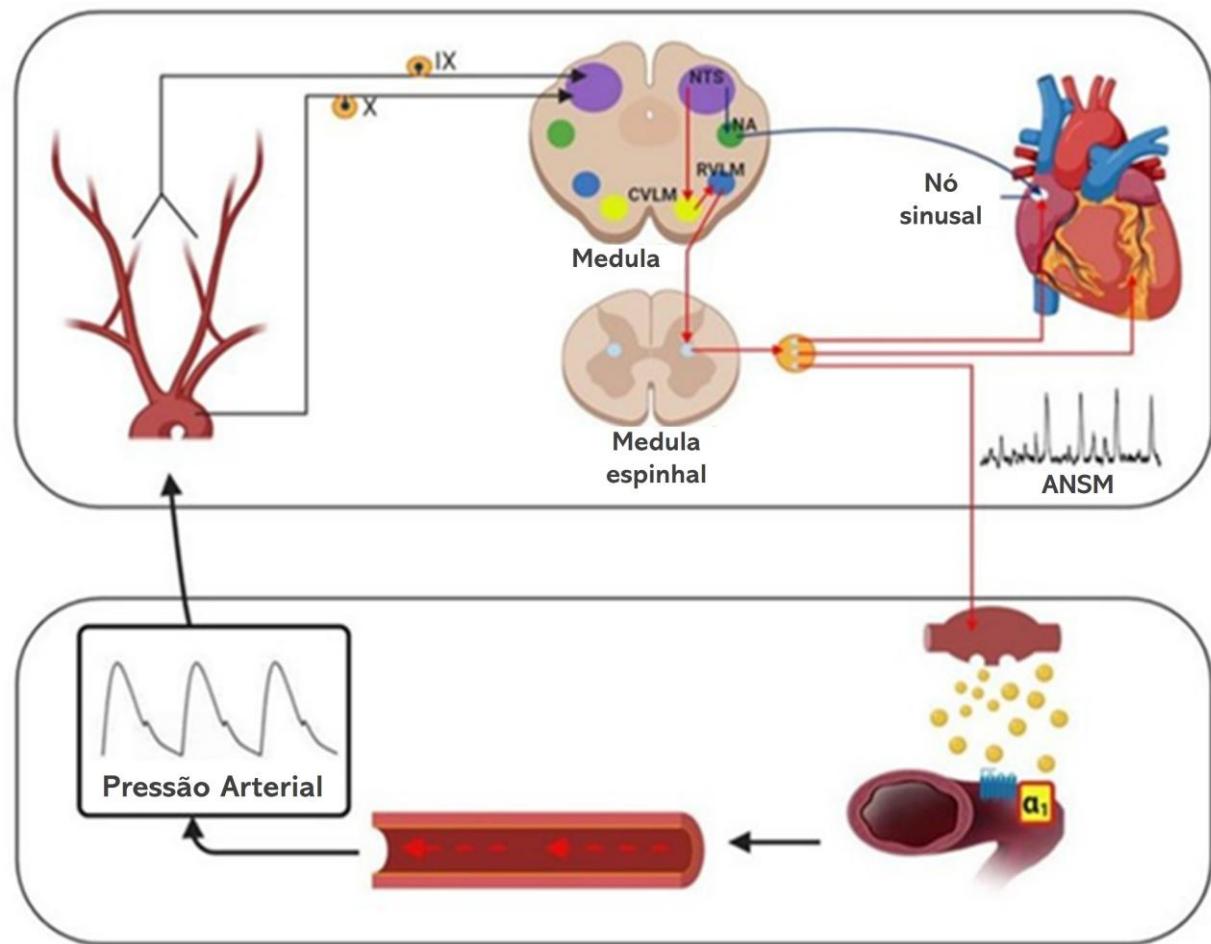


**Figura 7 - Representação esquemática da transdução mecanoelétrica.** Adaptado de Biaggioni (2022) com permissão (Ver Anexo I).

### *3.2.1 Arco neural e periférico do barorreflexo arterial*

O barorreflexo arterial é composto por dois arcos principais: o arco neural e o arco periférico (Figura 8). O arco neural corresponde ao componente aferente do sistema, que transmite informações por meio dos nervos glossofaríngeo (IX) e vago (X) até regiões centrais do tronco encefálico, especificamente, o NTS, enviando informações eferentes para modular a frequência cardíaca e atividade nervosa simpática (Benarroch, 2008; Fadel, 2008). O arco periférico, por sua vez, representa o componente eferente responsável por converter a atividade nervosa simpática em respostas vasculares. Essa transdução depende do grau de ativação neural, da sensibilidade dos receptores pós-sinápticos, da liberação de neurotransmissores e da responsividade do músculo liso vascular (Fisher; Vianna; Fadel, 2022). A partir do NTS, a modulação autonômica segue duas vias complementares. A via simpatoinibitória envolve projeções excitatórias do NTS para neurônios pré-ganglionares vagais localizados no núcleo ambíguo (NA), resultando em aumento da atividade parassimpática e consequente redução da frequência cardíaca. Em paralelo, o NTS ativa interneurônios inibitórios da medula ventrolateral caudal (CVLM), que por sua vez inibem a atividade dos neurônios simpatoexcitatórios da medula ventrolateral rostral (RVLM), centro de controle do tônus simpático vascular, promovendo redução da atividade simpática dirigida ao coração e aos vasos sanguíneos. Na via simpatoexitória, ocorre o oposto: a redução da descarga aferente atenua a inibição sobre o RVLM, resultando em aumento da atividade simpática, taquicardia e vasoconstrição periférica, mecanismos que regulam a PA ao seu ponto de operação de repouso (Dampney et al., 2003; Spyer, 1994).

Em um sistema de regulação de circuito fechado, como o barorreflexo, os arcos neural e periférico atuam de forma integrada. Alterações na sensibilidade ou na função do arco neural repercutem diretamente sobre o arco periférico e vice-versa, de modo que o aumento da atividade em um geralmente se acompanhada de uma redução compensatória no outro (Kamiya et al., 2011; Ogoh et al., 2009; Sabino-Carvalho et al., 2021). A integridade desses arcos é fundamental para a regulação momentânea da PA, e sua sensibilidade, a sensibilidade barorreflexa, é um marcador de risco cardiovascular e mortalidade (La Rovere; Pinna; Raczak, 2008).

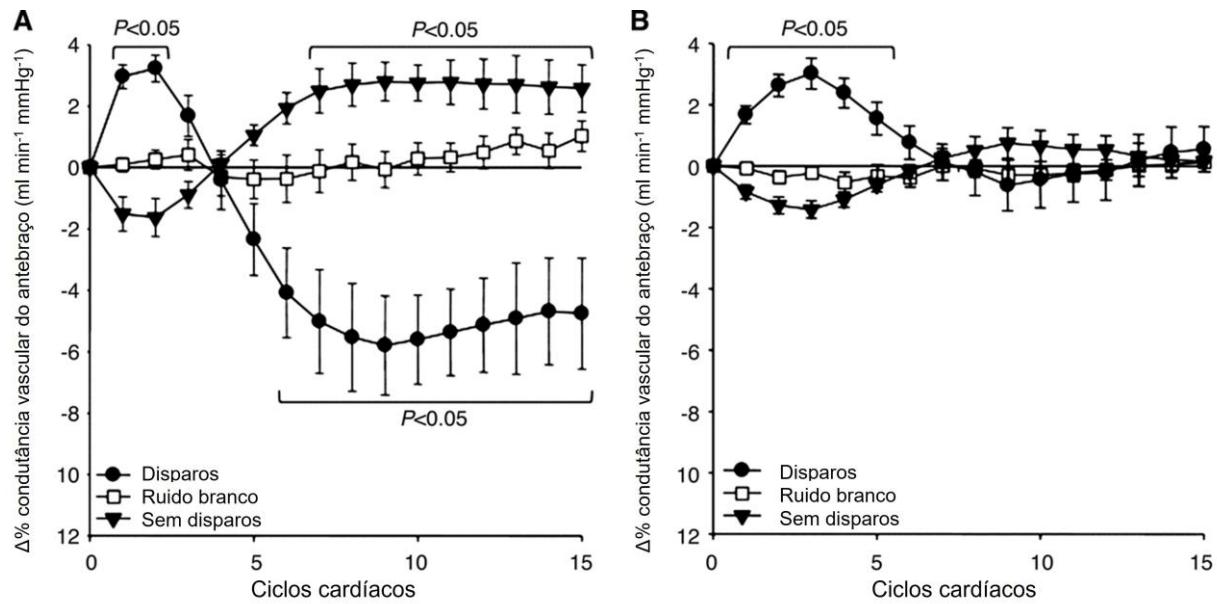


**Figura 8 - Representação esquemática dos arcos neural e periférico do barorreflexo arterial e suas vias de modulação autonômica.** ANSM, atividade nervosa simpática muscular; NTS, núcleo do trato solitário; CVLM, medula ventrolateral caudal; RVLM, medula ventrolateral rostral; NA, núcleo ambíguo; IX, nervo glossofaríngeo; X, nervo vago;  $\alpha_1$ , receptor adrenérgico  $\alpha_1$ . Adaptado de Sabino-carvalho (2021) com permissão (Ver Anexo I).

### 3.3 Transdução simpática vascular

A transdução simpática vascular corresponde às respostas vasculares e pressóricas geradas pela atividade nervosa simpática eferente. Esse mecanismo requer que o sinal neural desencadeie a liberação do neurotransmissor noradrenalina na fenda sináptica, promovendo sua ligação aos receptores  $\alpha$ - e  $\beta$ -adrenérgicos localizados no músculo liso vascular (Young et al., 2021). Entre esses, os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos exercem papel central na conversão da atividade simpática em vasoconstricção periférica. No estudo clássico de Fairfax et al. (2013), observou-se que, durante a

infusão salina, cada disparo simpático foi seguido por uma redução batimento a batimento da condutância vascular do antebraço, enquanto ciclos cardíacos sem descarga neural permaneceram inalterados (Figura 9 A). No entanto, após o bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos com fentolamina, essa resposta foi significativamente atenuada (Figura 9 B), demonstrando que a vasoconstrição simpática periférica, e, portanto, a eficiência da transdução simpática, depende da integridade e da sensibilidade dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (Fairfax et al., 2013).



**Figura 9 - Variações batimento a batimento na condutância vascular do antebraço após disparos da atividade nervosa simpática muscular.** Infusão salina (painel A); Infusão de fentolamina (bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico; painel B). Adaptado de Fairfax (2013) com permissão (Ver Anexo I).

Nos últimos anos, diferentes abordagens foram desenvolvidas para quantificar a eficiência com que o sinal simpático é convertido em vasoconstrição. Uma estratégia direta consiste em examinar a relação temporal entre disparos de atividade nervosa simpática (microneurografia) e a redução subsequente da condutância vascular (ultrassom doppler), geralmente no antebraço ou na perna (Young et al., 2021). Ao alinhar cada descarga neural à resposta hemodinâmica correspondente, é possível estimar a magnitude da vasoconstrição induzida por um único disparo simpático, revelando diferenças interindividuais e adaptações associadas ao sexo, idade e a condições cardiovasculares específicas (Fisher; Vianna; Fadel, 2022). Outra abordagem amplamente utilizada envolve a análise da correlação batimento a batimento entre a incidência ou

intensidade dos disparos simpáticos e a resistência vascular periférica. Essa técnica captura a dinâmica reflexa com resolução temporal suficientemente fina para detectar flutuações batimento a batimento, demonstrando que a relação é robusta em repouso, mas frequentemente atenuada durante estressores físicos ou mentais (Incognito et al., 2019).

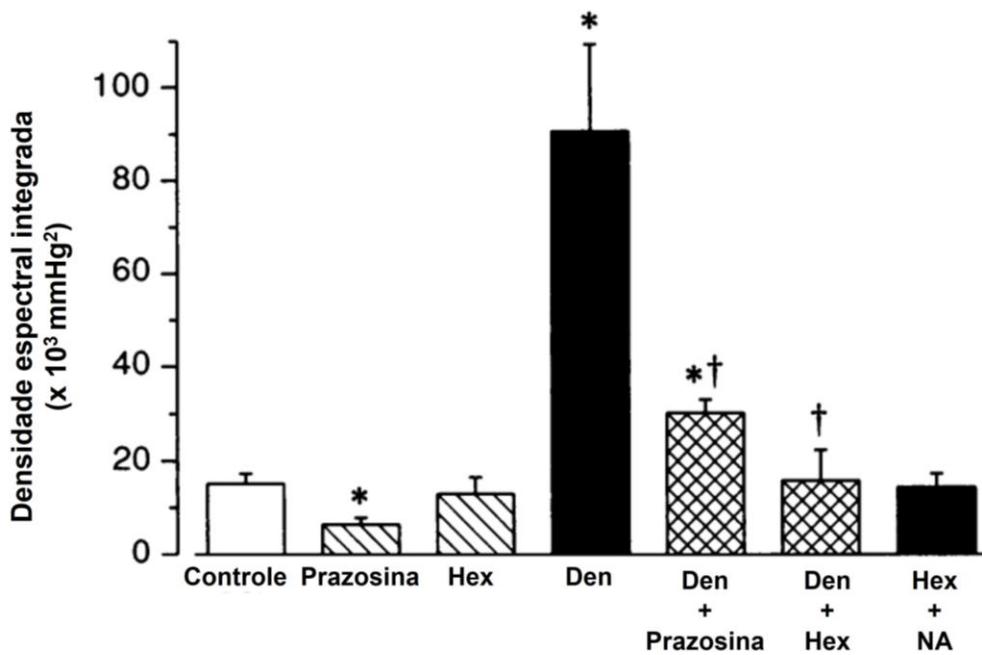
A eficiência da transdução simpática vascular é influenciada por diversos fatores fisiológicos, incluindo sexo biológico, idade, níveis hormonais e composição corporal (Vianna et al., 2012). Em condições clínicas como hipertensão, diabetes e insuficiência cardíaca, a cascata eferente pode tornar-se hiper-responsiva ou hipo-responsiva, contribuindo para padrões característicos de disfunção autonômica (Plunkett et al., 2024). Elementos como densidade e sensibilidade dos receptores adrenérgicos, integridade estrutural da parede vascular, processos inflamatórios, resistência à insulina e obesidade também modulam de forma significativa a conversão do sinal neural em vasoconstrição (Fisher; Vianna; Fadel, 2022). Essas variações explicam por que a transdução simpática pode ser elevada em alguns indivíduos e relativamente baixa em outros, independentemente da magnitude da atividade nervosa simpática registrada.

### *3.3.1 Variabilidade da pressão arterial batimento a batimento*

Evidências experimentais em modelos animais demonstraram que a transdução da atividade nervosa simpática para a vasculatura periférica constitui um dos principais mecanismos responsáveis pela regulação da PA batimento a batimento. Essa regulação manifesta-se nas oscilações espontâneas de baixa frequência da PA, em torno de 0,4 Hz em ratos e 0,04 Hz em cães. Em ratos, Japundzic et al. (1990) mostraram que o bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico com prazosina reduziu significativamente a potência espectral em baixa frequência da PA. De forma consistente, Murphy et al. (1991), em ratos conscientes, observaram que animais espontaneamente hipertensos apresentavam maior variabilidade da PA em repouso quando comparados aos normotensos. A administração do bloqueador  $\alpha_1$ -adrenérgico fentolamina resultou em uma redução significativa da VPA no domínio da frequência em ambos os grupos, evidenciando que as oscilações de baixa frequência dependem da atividade vasoconstritora simpática periférica mediada por receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos.

Em um modelo experimental refinado, Just et al. (1995), em cães conscientes, investigaram até que ponto as flutuações aumentadas da PA após a denervação dos barorreceptores se originam de mecanismos intrínsecos ao sistema vascular ou de mecanismos centrais. Para isso, compararam os

efeitos da inibição seletiva do ramo aferente e do ramo eferente do arco barorreflexo sobre a VPA batimento a batimento. A interrupção do ramo eferente foi realizada por meio da administração intravenosa de prazosina, que bloqueia seletivamente a transmissão vascular mediada por receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, ou de hexametônio, um bloqueador ganglionar que suprime a eferência autonômica para o coração e vasos. Os resultados mostraram que o aumento da VPA observado após a denervação barorreceptora foi atenuado pela administração adicional de prazosina ou hexametônio (Figura 10). Em conjunto, esses achados reforçam a noção de que a transdução simpática vascular, especificamente receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos é um dos mecanismos que influencia as oscilações da PA batimento a batimento (Japundzic et al., 1990; Just et al., 1995; Murphy; Sloan; Myers, 1991). No entanto, a extensão desses achados para seres humanos permanece desconhecida.



**Figura 10 - Variabilidade da pressão arterial estimada pela densidade espectral integrada.**  
A variabilidade não aumentou após administração de hexametônio (Hex) ou prazosina, mas foi substancialmente elevada após a desnervação dos barorreceptores (Den). Essa alta variabilidade foi significativamente reduzida pela administração adicional de hexametônio (Den + Hex) ou prazosina (Den + Prazosina). A infusão contínua de noradrenalina após bloqueio ganglionar (Hex + NA) não alterou a variabilidade. \*Significativamente diferente do controle (Con);

†significativamente diferente de Den ( $P < 0,05$ ). Adaptado de Just (1995) com permissão (Ver Anexo I).

### *3.3.2 Diferença entre os sexos*

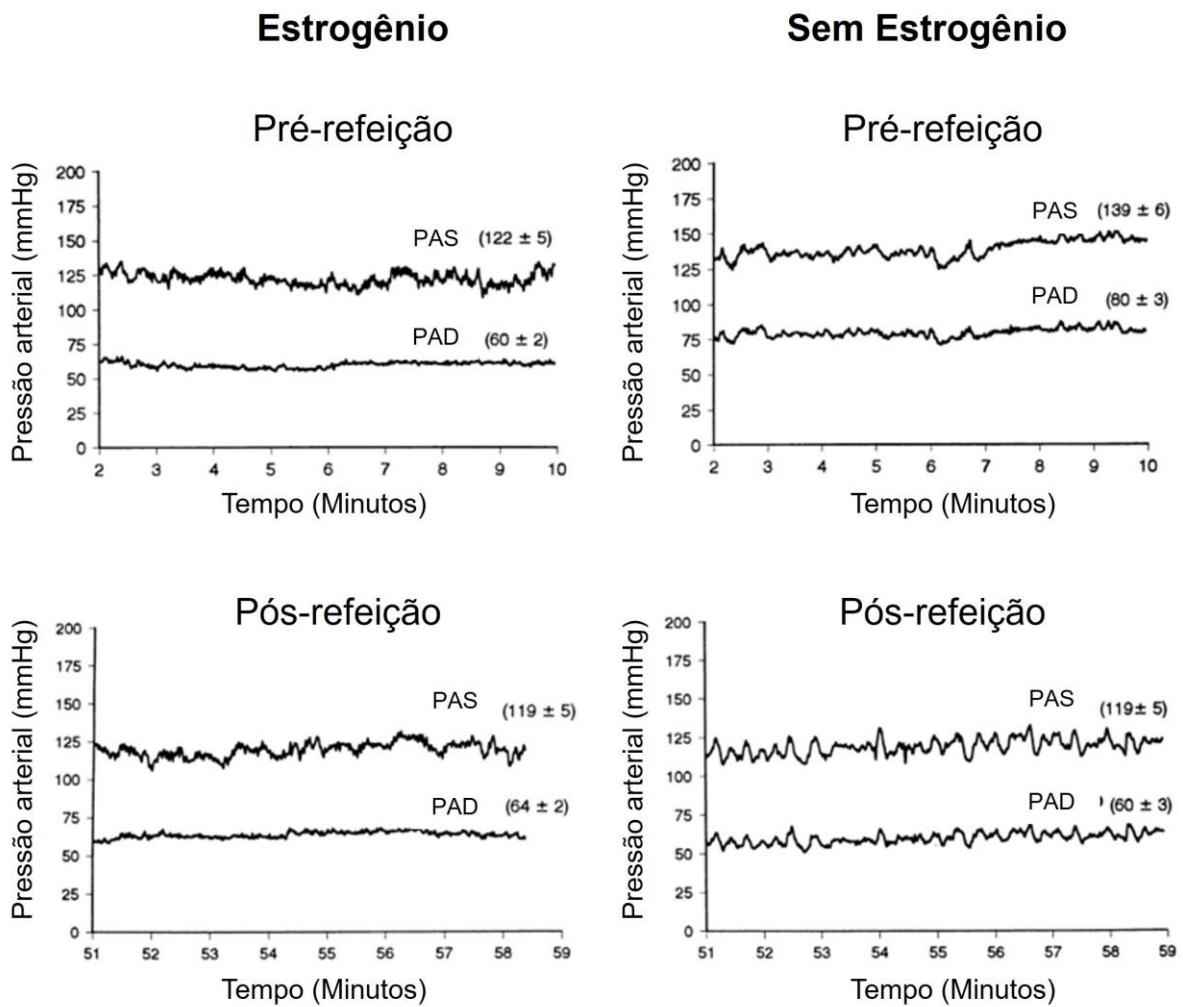
A vasoconstrição simpática periférica pode ser influenciada pelo sexo biológico, como demonstrado em um estudo clássico de Kneale et al., 2000. A transdução simpática, processo pelo qual a atividade nervosa simpática leva à liberação de norepinefrina, que então se liga a receptores  $\alpha$ - e  $\beta$ -adrenérgicos no músculo liso vascular, parece diferir entre homens e mulheres. Kneale e colaboradores (2000) evidenciaram uma forte interação entre esses receptores nas mulheres, sugerindo que a ativação  $\beta$ -adrenérgica pode atenuar, a vasoconstrição mediada por receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Eles observaram a resposta do fluxo sanguíneo do antebraço a diferentes doses de norepinefrina administradas por infusão intra-arterial. Enquanto homens apresentam uma vasoconstrição progressiva proporcional ao aumento da dose, mulheres não exibem uma resposta vasoconstritora sustentada, mesmo em doses mais altas. Esse padrão se modifica quando se realiza a co-infusão de propranolol para bloquear os receptores  $\beta$ -adrenérgicos: sob bloqueio  $\beta$ , as mulheres passam a apresentar vasoconstrição diante da norepinefrina, ao passo que, nos homens, o bloqueio não altera a resposta. Trata-se das primeiras evidências de que, em mulheres, a vasoconstrição simpática é parcialmente mascarada por uma vasodilatação mediada por receptores  $\beta$ -adrenérgicos, revelando que a ação desses receptores modula a eficácia da vasoconstrição  $\alpha$ -adrenérgica.

Em um contexto integrado, avaliando simultaneamente a função vascular e a atividade nervosa simpática, a professora Emma Hart e colaboradores (2014) demonstraram evidências fundamentais utilizando a medida direta da atividade simpática pós-ganglionar por microneurografia. Eles observaram a relação entre resistência vascular periférica e atividade nervosa simpática muscular. Em homens jovens, essa correlação foi significativa: indivíduos com maior descarga simpática apresentavam maior resistência vascular periférica, caracterizando um ambiente hemodinâmico integrado em repouso. Contudo, ao realizar a mesma análise em mulheres, não se observou correlação significativa entre atividade simpática muscular e resistência vascular periférica. Esse cenário se transforma quando ocorre o bloqueio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos: após a administração de  $\beta$ -bloqueadores, as mulheres passam a exibir uma correlação positiva entre atividade simpática e resistência vascular, semelhante à observada nos homens. Essa evidência

reforça a ideia de que, nas mulheres, a vasodilatação mediada por receptores  $\beta$ -adrenérgicos interfere, e em parte atenua, a vasoconstrição produzida pela ativação dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, modulando a eficácia da transdução simpática vascular (Hart; Charkoudian, 2014).

Essas diferenças na transdução simpática entre os sexos têm implicações fisiológicas relevantes para o controle da PA tanto em repouso quanto durante situações de estresse fisiológico. Em condições basais, mulheres jovens tipicamente apresentam menores níveis de PA e de atividade nervosa simpática muscular (Ji et al., 2020; Keir et al., 2020). De forma semelhante, durante desafios autonômicos como a ortostase, essas diferenças permanecem evidentes. Em estudo conduzido durante estresse ortostático por meio de pressão negativa de membros inferiores, Yang e colaboradores (2012) demonstraram que mulheres jovens apresentam menor frequência de disparos simpáticos e menor grau de acoplamento entre oscilações de PA diastólica e atividade nervosa simpática muscular. Valores mais altos indicam que variações batimento a batimento da PA diastólica são acompanhados de forma mais consistente por ajuste da atividade nervosa simpática. Os homens apresentaram coerência significativamente maior, sugerindo um maior acoplamento barorreflexo simpático durante o estresse ortostático induzido por pressão negativa de membros inferiores, em comparação às mulheres (Yang et al., 2012).

Além desses aspectos neurais, os hormônios sexuais, em especial o estrogênio, exercem papel fundamental na modulação da VPA batimento a batimento. Um estudo em mulheres pós-menopáusicas mostrou que o uso crônico de tratamento com estrogênio reduz as oscilações pressóricas de curtíssimo prazo, tanto durante o teste de inclinação passiva quanto após a ingestão de uma refeição (Figura 11). Nessas mulheres, a resposta da VPA à ortostase e a ingestão de uma refeição é menor em comparação àquelas que não faziam uso de reposição hormonal (Lipsitz et al., 1995). Coletivamente, esses achados indicam que as diferenças entre os sexos na transdução simpática vascular estão presentes ao longo da vida adulta e que o envelhecimento, particularmente o período pós-menopausa, está associado a alterações adicionais no controle autonômico e na VPA batimento a batimento, evidenciando a influência conjunta do sexo biológico e da idade sobre esses mecanismos.



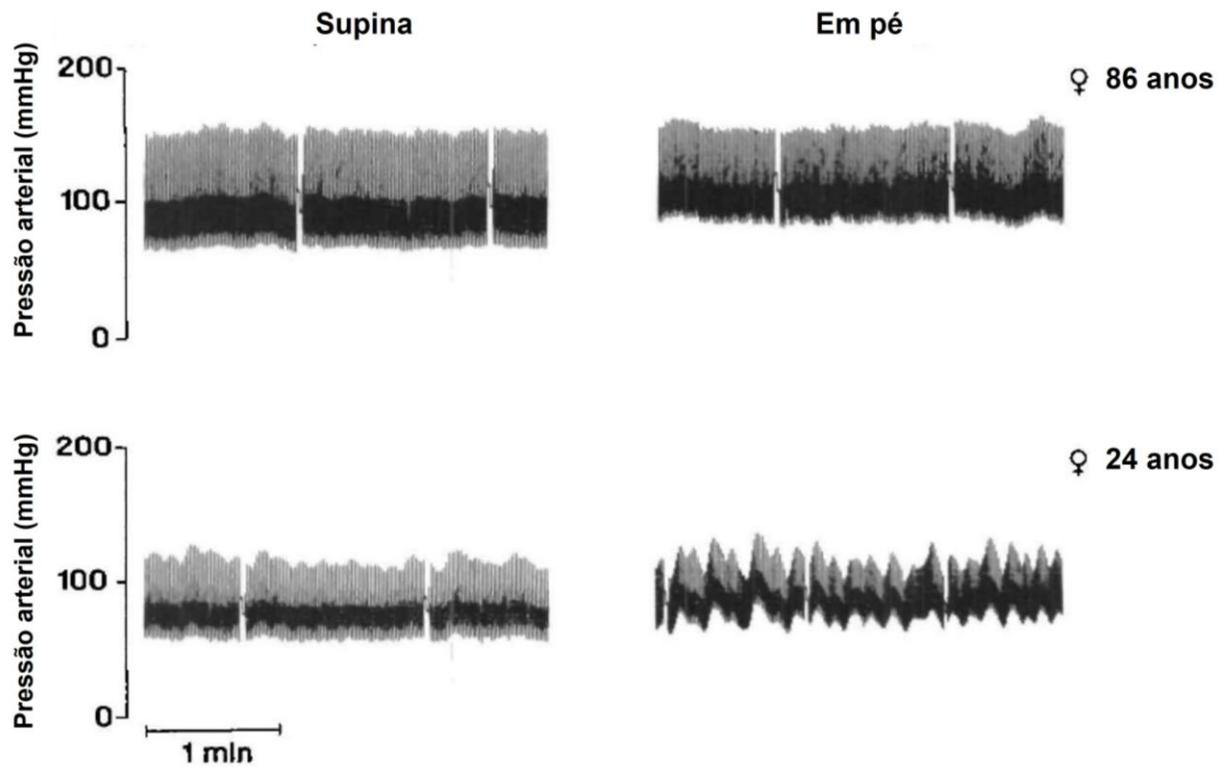
**Figura 11 - Variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) antes (Pré-refeição) e entre 50 e 60 minutos após (Pós-refeição) a ingestão de uma refeição, em uma mulher em terapia estrogênica crônica (esquerda) e em uma mulher não tratada (direita).**

Adaptado de Lipsitz (1995) com permissão (Ver Anexo I).

### *3.3.3 Envelhecimento*

Um elegante estudo de Vianna e colaboradores (2012) investigou a transdução simpática vascular em homens e mulheres jovens e idosos saudáveis. Os autores demonstraram que o envelhecimento está associado a uma redução da resposta pressórica batimento a batimento após um disparo simpático, sendo essa atenuação mais pronunciada nas mulheres idosas. Embora um disparo simpático eleve a PA em todos os grupos (isto é, homens e mulheres jovens e idosos), a magnitude dessa elevação diminui com a idade, compatível com uma menor responsividade vascular aos estímulos simpáticos, possivelmente relacionada à redução da sensibilidade dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Dinenno; Dietz; Joyner, 2002). De forma complementar, a queda da PA após períodos sem disparos simpáticos também se acentua com o envelhecimento, especialmente nos homens idosos. Esse padrão indica que, nesse grupo, a manutenção da PA em repouso depende de maneira mais expressiva do tônus vasoconstritor simpático basal, de modo que a ausência momentânea de disparos simpáticos provoca reduções mais marcantes da PA (Vianna et al., 2012). Assim, o estudo evidencia que o envelhecimento modifica de maneira substancial a eficiência com que a atividade nervosa simpática é convertida em respostas pressóricas, um componente central da transdução simpática vascular.

Além de alterar a transdução simpática em repouso, o envelhecimento também modifica a resposta pressórica frente a estressores fisiológicos. Durante um desafio ortostático essa diferença torna-se mais evidente. Como ilustrado pelos registros de VPA batimento a batimento (Figura 12), indivíduos jovens exibem um aumento da VPA batimento a batimento ao assumir a posição em pé, refletindo uma resposta dinâmica e eficaz do acoplamento barorreflexo simpático frente à queda inicial da PA. Em contraste, indivíduos idosos mostram traçados substancialmente mais estáveis, indicando menor VPA batimento a batimento durante o estresse ortostático em comparação aos jovens (Veerman et al., 1994). Esse padrão sugere que o envelhecimento, além de atenuar a transdução simpática vascular em repouso, compromete a capacidade de modular rapidamente a PA diante de situações de estresse do dia a dia, como estresse postural, revelando limitações no ajuste autonômico da PA em indivíduos idosos.



**Figura 12 - Exemplo de registros de pressão arterial batimento a batimento durante as posições supina e em pé em uma pessoa idosa e em um adulto jovem.** Adaptado de Veerman (1994) com permissão (Ver Anexo I).

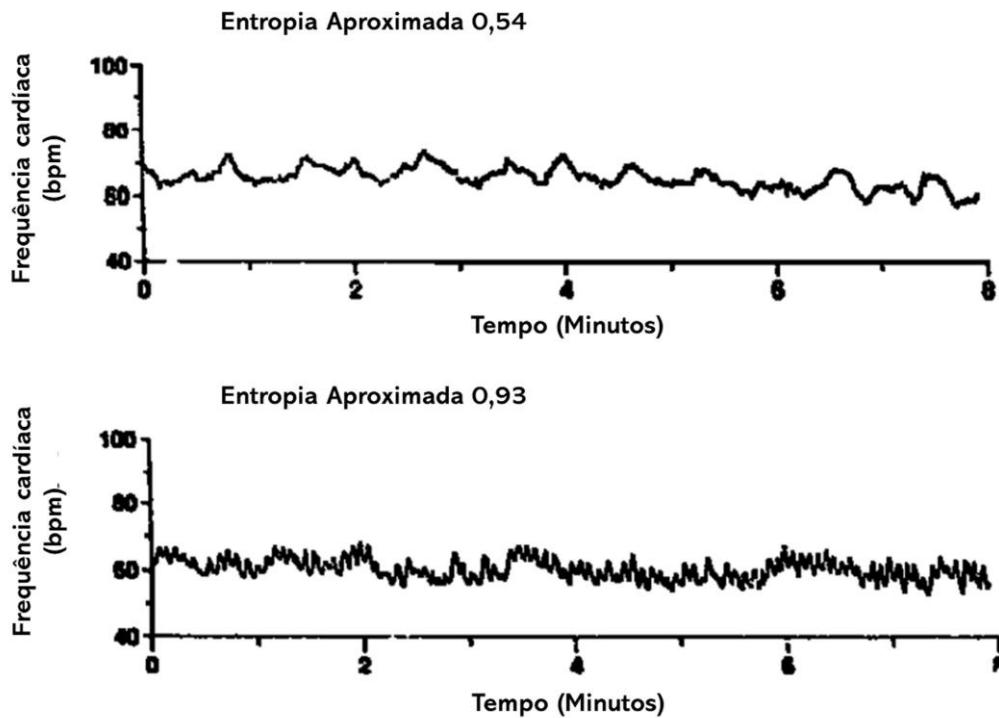
### 3.3.3.1 Organização temporal das oscilações cardiovasculares e envelhecimento

A VPA batimento a batimento em repouso reflete o ajuste fino do controle da PA e é amplamente reconhecida como um marcador de risco cardiovascular e de adaptabilidade fisiológica (Parati et al., 1995, 2013). Tanto aumentos excessivos quanto reduções acentuadas da VPA têm sido associados a prejuízo da saúde cardiovascular e ao envelhecimento. A VPA elevada relaciona-se a maior risco de doença cardíaca, doença renal crônica, acidente vascular cerebral e mortalidade, independentemente dos valores absolutos de PA (Parati et al., 2018; Parati; Faini; Valentini, 2006; Webb et al., 2018, 2021). Em contraste, a VPA reduzida tem sido observada com o avançar da idade e em condições marcadas por disfunção autonômica, como doença de Parkinson (DP) e esclerose múltipla (Guerrero et al., 2025c; Kissell et al., 2024; Veerman et al., 1994). Nesses contextos, prejuízos no controle autonômico comprometem a estabilidade hemodinâmica, como a hipotensão ortostática na DP, enquanto no envelhecimento saudável declínios progressivos da sensibilidade barorreflexa e da complacência vascular reduzem a eficácia da regulação rápida da

PA. Apesar de sua relevância, as dinâmicas temporais da VPA em repouso permanecem incompletamente compreendidas.

Embora índices convencionais de VPA, como valores médios, desvio-padrão ou coeficiente de variação, sejam amplamente utilizados, tais métricas quantificam apenas a magnitude global das oscilações pressóricas e oferecem pouca informação sobre sua organização temporal e sobre a complexidade das interações batimento a batimento (Goldberger; Peng; Lipsitz, 2002). Para superar essas limitações, métodos não lineares, como entropia amostral (SampEn) (Richman; Moorman, 2000), entropia multiescala (MSE) (Costa; Goldberger; Peng, 2002, 2005) e entropia multiescala modificada (modMSE) (Wu et al., 2013), têm sido aplicados a séries temporais cardiovasculares. Esses métodos fornecem índices de complexidade que expressam o grau de irregularidade ou imprevisibilidade do sinal fisiológico. Em geral, maior complexidade associa-se a maior adaptabilidade do sistema cardiovascular, enquanto redução da complexidade corresponde a condições patológicas e ao envelhecimento (Goldberger et al., 2002; Goldberger; Peng; Lipsitz, 2002; Lipsitz, 2002).

Sob condições basais, o sistema cardiovascular apresenta dinâmicas intrinsecamente irregulares e complexas. Nesse contexto, complexidade refere-se à organização temporal das oscilações fisiológicas e à capacidade do sistema de exibir padrões que se modificam e se adaptam ao longo do tempo. Tanto o envelhecimento quanto diversas condições clínicas têm sido associados a uma redução da complexidade dessas dinâmicas, o que se interpreta como menor flexibilidade fisiológica e menor capacidade de adaptação aos estressores cotidianos. Em um estudo elegante de Ryan e colaboradores (1994), a complexidade da variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada por meio de métodos não lineares baseados em entropia, que quantificam a irregularidade e a estrutura temporal das oscilações cardíacas. Os autores observaram um declínio progressivo da complexidade com o envelhecimento em homens e mulheres (Figura 13). Ao investigar as diferenças entre os sexos, demonstraram que, apesar do declínio relacionado à idade, as mulheres mantinham níveis mais elevados de complexidade da frequência cardíaca (Ryan et al., 1994), refletindo maior variabilidade temporal e, potencialmente, maior capacidade adaptativa em comparação aos homens.



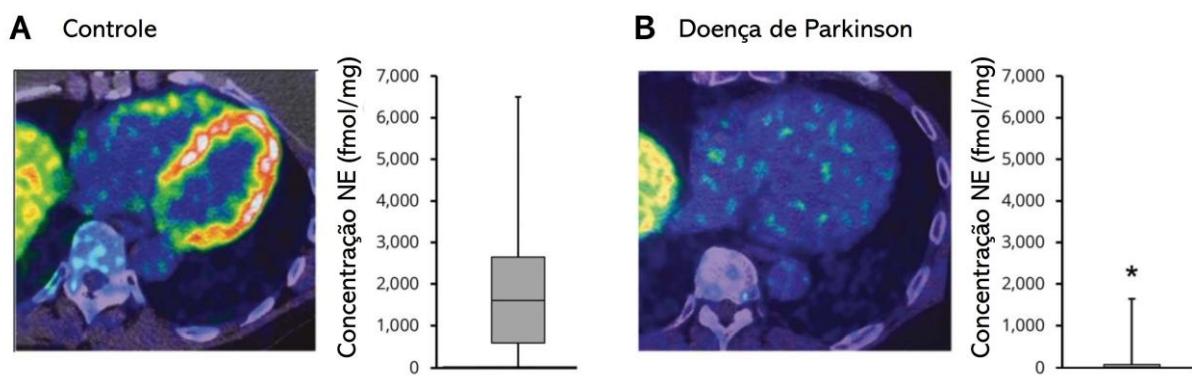
**Figura 13 - Ilustração da complexidade da frequência cardíaca.** As séries temporais de frequência cardíaca apresentadas correspondem a um homem saudável (acima) e a uma mulher saudável (abaixo), ambas registradas durante respiração tranquila em posição supina. Adaptado de Ryan (1994) com permissão (Ver Anexo I).

### 3.3.4 Doença de Parkinson

Ainda não se sabe se a transdução simpática vascular avaliada diretamente, isto é, a relação batimento a batimento entre disparos da atividade nervosa simpática muscular e a resposta pressórica resultante, encontra-se comprometida em pacientes com DP. Entretanto, diversos componentes centrais da transdução simpática já foram demonstrados como alterados nessa população, indicando prejuízo relevante tanto no arco neural quanto no arco periférico do barorreflexo arterial (Sabino-Carvalho et al., 2021). A DP é caracterizada pelo acúmulo intracelular de  $\alpha$ -sinucleína, que compromete neurônios dopaminérgicos e múltiplas estruturas envolvidas no controle autonômico (Braak; Braak, 2000). No arco neural do barorreflexo arterial, destacam-se rigidez arterial, redução de neurônios C1 na RVLM da medula, acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína no tronco encefálico e denervação das vias simpáticas no coração (Courbon et al., 2003; Goldstein et al., 2003; Kim et al., 2017; Krämer et al., 2019). Já no arco periférico, observam-se redução da

atividade nervosa simpática muscular, menor liberação de norepinefrina e dessensibilização dos receptores alfa adrenérgicos em situações de estresse (Barbic et al., 2007; Sharabi et al., 2008; Shindo, 2003). Esses fatores em conjunto reduzem substancialmente a capacidade de manter a estabilidade pressórica, manifestando-se clinicamente como instabilidade hemodinâmica e hipotensão ortostática.

A fisiopatologia da disfunção autonômica na DP não é completamente compreendida, entretanto, vários estudos demonstraram denervação simpática no coração utilizando cintilografia com captação de iodo-123 metaiodobenzilguanidina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG), um análogo da noradrenalina. A diminuição da captação cardíaca de  $^{123}\text{I}$ -MIBG indica degeneração das vias simpáticas do coração e isso foi observado nesses pacientes de forma bem eminente e agressiva (Figura 14) (Lamotte; Benarroch, 2021). A redução da captação miocárdica desses marcadores reflete uma perda pós-ganglionar cardiosseletiva, que ocorre mesmo em estágios iniciais e tanto em pacientes com quanto sem hipotensão ortostática (Courbon et al., 2003). Entretanto, a magnitude da captação de  $^{123}\text{I}$ -MIBG não se correlaciona com a atividade nervosa simpática muscular nem com a progressão clínica, indicando que a denervação cardíaca é um processo precoce e rapidamente saturado (Shindo et al., 2005). Assim, mesmo indivíduos assintomáticos podem apresentar captação muito reduzida, o que limita o uso da  $^{123}\text{I}$ -MIBG como marcador da integridade autonômica global. Essa dissociação entre denervação cardíaca e atividade simpática periférica justifica a necessidade de avaliar diretamente a atividade nervosa simpática muscular nesses pacientes.



**Figura 14 - Exemplo ilustrativo de denervação simpática cardíaca em pacientes com doença de Parkinson.** Norepinefrina (NE). Adaptado de Lamotte (2021) com permissão (Ver Anexo I).

A literatura sobre atividade nervosa simpática muscular em DP apresenta resultados heterogêneos, em parte devido à dificuldade técnica de registrar microneurografia em indivíduos com tremor. Krämer et al. (2019) observaram menor frequência e menor incidência de disparos simpáticos em repouso, enquanto Shindo et al. (2003) encontraram valores semelhantes aos controles, porém com declínio progressivo da atividade nervosa simpática à medida que aumentavam idade e duração da doença. Em conjunto, esses achados sugerem que a progressão da DP pode estar associada à redução da atividade simpática periférica. A liberação de norepinefrina constitui outro determinante fundamental da transdução simpática. Estudos mostram que níveis basais de norepinefrina podem ser semelhantes entre grupos, mas frequentemente encontram-se reduzidos em indivíduos com DP, especialmente na presença de hipotensão ortostática (Barbic et al., 2007). Durante o estresse ortostático, pacientes com DP e hipotensão ortostática apresentam aumentos menores de norepinefrina, indicando resposta simpática atenuada. Essa redução da liberação de norepinefrina contribui para menor resistência vascular periférica, quadro tipicamente observado em pacientes com hipotensão ortostática (Sabino-Carvalho et al., 2021). A combinação entre disfunção barorreflexa e denervação simpática cardíaca contribui de forma importante para a instabilidade pressórica observada nessa população.

Essa instabilidade pressórica também se manifesta em condições ambulatoriais, onde a VPA tem sido consistentemente maior em pacientes com DP. Em estudo conduzido pelo grupo da professora Cláudia Forjaz e colaboradores (2016), observou-se aumento do desvio padrão e variabilidade real média da PA sistólica e diastólica em pacientes com DP (Kanegusuku et al., 2017). Esses achados demonstram maior instabilidade pressórica em condições ambulatoriais, coerente com o conjunto de alterações autonômicas descritas, incluindo liberação diminuída de norepinefrina, rigidez arterial, perda de inervação simpática e disfunção barorreflexa.

### *3.3.5 Exercício físico*

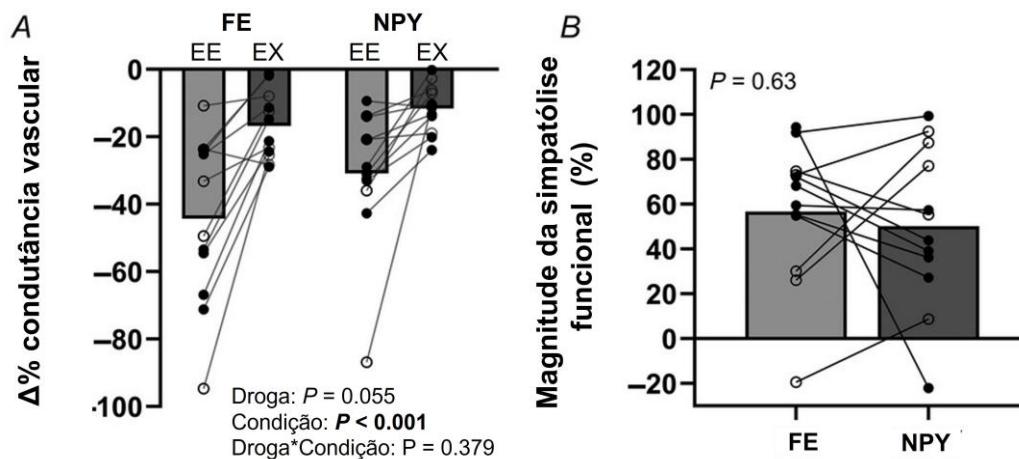
Situações estressoras, como o exercício físico, induzem aumento da PA e rápidas mudanças no padrão de disparo da atividade nervosa simpática muscular, criando um ambiente hemodinâmico altamente dinâmico no qual o barorreflexo arterial precisa ajustar sua modulação batimento a batimento (Fisher; Young; Fadel, 2015). Incognito e colaboradores (2019) demonstraram que, durante o exercício isométrico de preensão manual, a sensibilidade barorreflexa simpática,

tradicionalmente quantificada pela inclinação da relação entre incidência ou intensidade dos disparos simpáticos e a PA diastólica absoluta, como observado em repouso, passa a ser fortemente modulada pelas oscilações batimento a batimento da PA diastólica. Mesmo diante de um aumento contínuo da PA, reduções transitórias da VPA diastólica aumentam a incidência e/ou intensidade dos disparos simpáticos, enquanto aumentos rápidos promovem a sua inibição (Incognito et al., 2019). Assim, a VPA diastólica batimento a batimento figura entre os fatores que modulam a incidência de disparos simpáticos, enquanto mecanismos periféricos, incluindo a responsividade  $\alpha_1$ -adrenérgica e as propriedades do músculo liso vascular, definem o grau de vasoconstrição resultante durante o exercício isométrico.

A compreensão dos mecanismos neurais que modulam a transdução simpática vascular durante o exercício teve um marco fundamental no estudo clássico de Remensnyder, Mitchell e Sarnoff (1962). Nesse trabalho pioneiro, os autores demonstraram pela primeira vez que a vasoconstrição simpática é parcialmente atenuada no músculo em contração, fenômeno que denominaram de simpatólise funcional (Remensnyder; Mitchell; Sarnoff, 1962). Experimentalmente em cachorros os autores observaram que, pequenos aumentos no consumo de oxigênio já eram suficientes para reduzir drasticamente a responsividade do leito vascular à estimulação simpática, com marcada queda da resistência vascular periférica. Esse achado foi interpretado como um mecanismo fisiológico que permite ao músculo ativo vencer o tônus vasoconstritor, assegurando o ajuste fino do fluxo sanguíneo às crescentes demandas metabólicas (Hearon et al., 2020). Essa modificação é essencial para permitir o aumento adequado do fluxo sanguíneo ao músculo ativo. Em contraste, territórios não ativos mantêm ou intensificam a vasoconstrição, contribuindo para a instabilidade pressórica. Esse comportamento de redistribuição do fluxo sanguíneo evidencia que a transdução simpática é altamente dependente do estado metabólico local e da condição fisiológica.

O caráter desse fenômeno é predominantemente pós-sináptico: não há redução da liberação de norepinefrina, mas sim uma hiporesponsividade localizada dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, induzida por metabólitos liberados pelo músculo ativo, incluindo potássio, adenosina, lactato, prostaglandinas e óxido nítrico, que reduzem a eficácia da vasoconstrição mediada pela norepinefrina. Assim, para um mesmo nível de atividade nervosa simpática muscular, a resposta vasoconstritora é substancialmente atenuada no músculo em contração (Saltin; Mortensen, 2012). Um estudo elegante recentemente publicado reforça esse mecanismo de atuação ampla da simpatólise: durante o exercício, a vasoconstrição simpática mediada tanto pela norepinefrina

quanto pelo cotransmissor neuropeptídeo Y é atenuada (Figura 15), demonstrando que o músculo ativo libera fatores vasodilatadores capazes de reduzir a responsividade vascular a diferentes componentes da cascata simpática. Além disso, tanto a fenilefrina (agonista  $\alpha_1$ -adrenérgico) quanto o cotransmissor simpático vasoconstritor (neuropeptídeo Y) apresentam grau semelhante de atenuação, sugerindo que o mecanismo metabólico atua de forma ampla sobre a via simpática, garantindo que o fluxo sanguíneo possa aumentar adequadamente no músculo em atividade, mesmo diante de níveis elevados de atividade nervosa simpática muscular (Wakeham et al., 2025).



**Figura 15 - Inibição metabólica da vasoconstrição mediada por fenilefrina (FE) e neuropeptídeo Y (NPY).** Painel A; vasoconstrição mediada por FE e NPY foi atenuada durante o exercício (EX) em comparação ao estado estacionário (EE) de vasodilatação não metabólica induzida por nitroprussiato de sódio. Painel B; a magnitude da simpatólise não foi diferente entre FE e NPY. Homens e mulheres são representados por símbolos fechados e abertos, respectivamente. Reproduzida com permissão de Wakeham et al. (2025) (Ver anexo I).

Os benefícios autonômicos do exercício físico, especificamente, o exercício isométrico de preensão manual tem recebido atenção crescente nas últimas décadas. Evidências robustas demonstram que essa modalidade de exercício melhora a modulação autonômica cardíaca e aumenta a sensibilidade barorreflexa cardíaca, efeitos que ocorrem independentemente de alterações nos níveis pressóricos (Millar et al., 2013, 2009; Teixeira et al., 2018). Embora amplamente recomendado pela sua eficácia na redução da pressão arterial em indivíduos hipertensos e normotensos (Carlson et al., 2014; Cornelissen; Smart, 2013; Edwards et al., 2021), seus efeitos extrapolam o controle pressórico e incluem adaptações neurais importantes. Em

particular, observa-se aumento transitório da sensibilidade barorreflexa cardíaca após a execução do exercício, com respostas que diferem entre os sexos: enquanto homens retornam aos níveis basais entre 20 e 30 minutos de recuperação, mulheres mantêm esse aumento por um período mais prolongado (Teixeira et al., 2018). Assim, o exercício isométrico de preensão manual se destaca como uma intervenção não farmacológica capaz de aprimorar a eficiência funcional do arco neural do barorreflexo arterial, reforçando seu papel como modulador autonômico além de redutor dos níveis pressóricos.

Essa adaptação neural possivelmente ocorre em paralelo a ajustes no arco periférico, uma vez que o barorreflexo arterial opera em circuito fechado, integrando continuamente informações provenientes dos barorreceptores e modulando tanto a atividade simpática quanto a resposta vascular. Estudos experimentais mostram que alterações na responsividade do arco neural tendem a ser acompanhadas por adaptações recíprocas no arco periférico, sugerindo uma interdependência funcional entre os componentes do barorreflexo (Kamiya et al., 2011; Ogoh et al., 2009). Considerando que o arco periférico, responsável por converter disparos simpáticos em alterações no tônus vascular, é um determinante central da VPA batimento a batimento, torna-se relevante investigar se o treinamento isométrico também pode modular essa etapa da resposta autonômica. Contudo, permanece desconhecido se o exercício isométrico de preensão manual altera a transdução simpática vascular em repouso, ou se tais adaptações apresentam diferenças relacionadas ao sexo.

## 4 PRIMEIRO ESTUDO

### 4.1 Título

Variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso em humanos: papel dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos

### 4.2 Objetivo

Determinar o papel dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos na regulação da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso em seres humanos.

### 4.3 Hipótese

O bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos com prazosina reduziria agudamente a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso em adultos jovens saudáveis.

### 4.4 Métodos

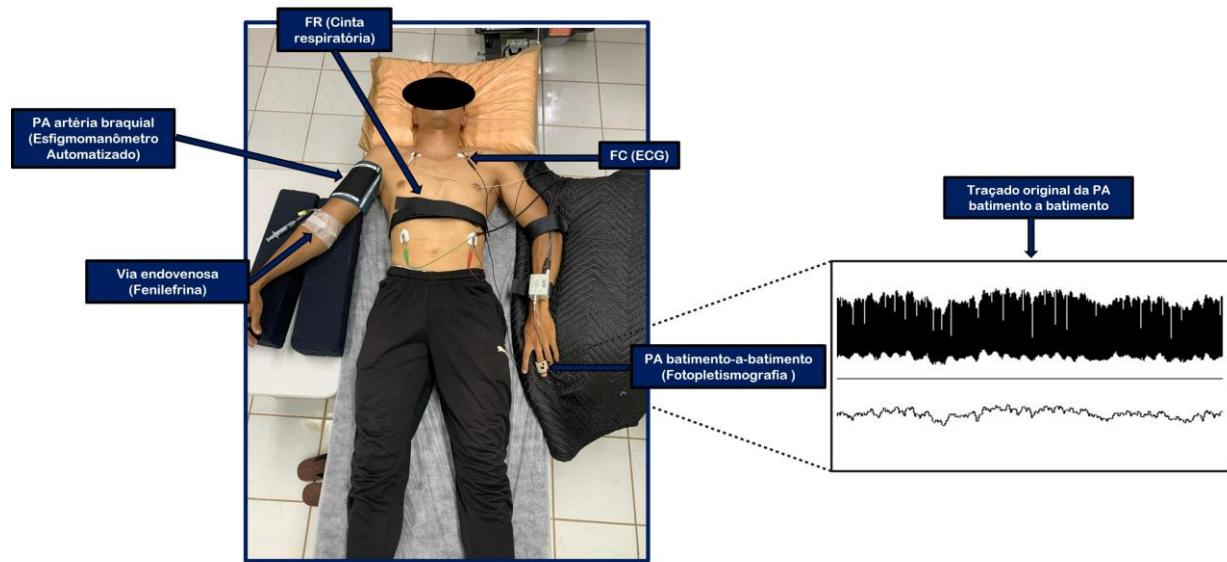
#### 4.4.1 Participantes

Foram recrutados dez adultos jovens e saudáveis (duas mulheres), com idade de  $23 \pm 5$  anos, peso de  $71,4 \pm 3,4$  kg, estatura de  $176 \pm 5,2$  cm e índice de massa corporal de  $22,9 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>. Todos os participantes eram não fumantes, aparentemente livres de doenças e não faziam uso de qualquer tratamento farmacológico em curso. Todos os indivíduos receberam informações detalhadas sobre os métodos aplicados, os riscos e os benefícios do estudo e forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito, em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CAAE: 68070423.0.0000.5558).

#### *4.4.2 Protocolo experimental*

Os participantes foram orientados a abster-se de bebidas cafeinadas, álcool, medicamentos e atividade física extenuante por pelo menos 24 horas antes do experimento. Todos foram familiarizados com o protocolo experimental um dia antes da realização dos procedimentos. O experimento ocorreu em uma sala escura, com temperatura controlada (22-24 °C) e mínimo ruído ambiente. Para instrumentação e registro das variáveis hemodinâmicas, os participantes foram posicionados em decúbito dorsal. Uma via intravenosa foi inserida na veia antecubital do braço não dominante. Após 15 minutos de repouso, as variáveis foram medidas continuamente por 3-5 minutos (pré-prazosina). Em seguida, os participantes receberam uma infusão intravenosa de fenilefrina (1 µg/20 kg de peso corporal), agonista seletivo de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, durante a qual as variáveis hemodinâmicas foram monitoradas (Figura 16).

Posteriormente, foi administrada por via oral a prazosina (1 mg/20 kg), antagonista seletivo de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Duas horas após a ingestão, tempo de pico da ação da prazosina, os participantes receberam uma segunda infusão de fenilefrina para confirmar a eficácia do bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico. Aproximadamente 15 minutos após essa segunda infusão, foram realizados novos registros em repouso durante 3-5 min (pós-prazosina). Esse intervalo foi escolhido para assegurar tempo suficiente para a estabilização das respostas fisiológicas e garantir que as medidas refletissem os efeitos da prazosina. Além disso, esse procedimento está em conformidade com práticas usuais em protocolos farmacológicos adotados por nosso grupo (Incognito et al., 2018, 2020a, 2020b; Sabino-Carvalho et al., 2020) e por outros autores (Brito et al., 2024; Hunt; Farquhar, 2005). As doses de prazosina e fenilefrina foram definidas com base em evidências prévias de eficácia clínica (Fernandes et al., 2016; Ogoh et al., 2008).



**Figura 16 - Preparação para realização dos procedimentos experimentais.** PA, pressão arterial; FR, frequência respiratória; FC, frequência cardíaca; ECG, eletrocardiograma; à direita, são apresentados os traçados originais batimento a batimento da pressão arterial (acima) e da pressão arterial sistólica (abaixo).

#### 4.4.3 Medidas experimentais

A frequência cardíaca batimento a batimento (FC; eletrocardiografia, MSC6111, CardioMatic, EUA), a pressão arterial (PA; fotopletismografia digital, *Human NIBP Controller*, ADInstruments, Austrália) e os movimentos respiratórios (Pneumotrace II, ADInstruments, Austrália) foram registrados continuamente. A PA braquial em repouso (BX2022, Dixtal, Brasil) foi aferida no braço contralateral para validar as medidas fotopletismográficas. O débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) foram estimados a partir das ondas de PA utilizando o método ModelFlow (Gratz et al., 1992; Wesseling et al., 1993), incorporado ao módulo de DC não invasivo do software LabChart (ADInstruments, Austrália). Todos os sinais foram registrados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz e armazenados para análise offline (PowerLab 16/35, LabChart 8; ADInstruments, Austrália).

#### 4.4.4 Medidas de variabilidade

Os parâmetros de variabilidade incluíram o desvio padrão (DP), o intervalo interquartil (diferença entre os percentis 25 e 75), a amplitude (diferença entre os valores máximo e mínimo),

o coeficiente de variação ( $CV = [DP/\text{média} \times 100]$ ) e a variabilidade real média (VRM), foi calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$VRM = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |X_{k+1} - X_k|$$

Onde N representa o número absoluto de medidas no registro, k indica a ordem cronológica dessas medidas e X representa a variável de interesse conforme descrito em estudos prévios (Kissell et al., 2024; Mena et al., 2005; Sabino-Carvalho et al., 2023; Teixeira et al., 2022; Young et al., 2020). Esses parâmetros foram calculados para a PA sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM), DC e RVP. Em nosso laboratório, os parâmetros de variabilidade apresentaram confiabilidade de boa a excelente. Especificamente, a confiabilidade intradia do DP da PAS foi avaliada com medidas obtidas em um intervalo de 90 minutos. O coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para a confiabilidade intradia foi de 0,89 (IC 95%: 0,45-0,98;  $P = 0,005$ ), com erro típico de medida de 0,48 mmHg. Além disso, o DP da RVP batimento a batimento demonstrou excelente confiabilidade intradia, com CCI de 0,93 (IC 95%: 0,65-0,99;  $P = 0,001$ ) e erro típico de medida de 0,11 mmHg/L/min. Essas análises foram conduzidas em oito participantes distintos, utilizando períodos de 3-5 minutos de monitorização em repouso da PA batimento a batimento, o que reforça a validade da utilização de registros de curta duração no presente estudo.

#### *4.4.5 Análise estatística*

A normalidade de cada variável dependente foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para comparações entre os momentos pré e pós-ingestão de prazosina (bloqueio seletivo de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos), foram aplicados o teste t pareado de *Student* para dados com distribuição normal e o teste de *Wilcoxon* para dados não normais. As análises estatísticas foram realizadas a partir do agrupamento (caixas) da distribuição de cada variável, PA, DC e RVP, em intervalos definidos com base em sua tendência central. Considerando a distribuição centralizada dos histogramas e a baixa ocorrência de valores extremos, adotou-se um método de agrupamento dinâmico para garantir um número adequado de observações em cada intervalo e, assim, permitir comparações estatísticas consistentes. Valores considerados extremos ( $PA > \pm 10 \text{ mmHg}$ ;  $DC > \pm 1000 \text{ mL/min}$ ;  $RVP > \pm 2 \text{ mmHg/L/min}$ ) foram agrupados em intervalos mais amplos, assegurando tamanho amostral suficiente para a análise (Kissell et al., 2024; Young et al., 2020).

A partir desse procedimento, foram definidos 17 intervalos para cada variável:

- PAM, PAS e PAD: < -10, -10 a -8, -8 a -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 8, 8 a 10 e > 10 mmHg.
- DC: < -1000, -1000 a -800, -800 a -600, -500, -400, -300, -200, -100, 0, 100, 200, 300, 400, 500, 600 a 800, 800 a 1000 e > 1000 mL/min.
- RVP: < -2, -1,8 a -1,6, -1,4 a -1,2, -1, -0,8, -0,6, -0,4, -0,2, 0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1, 1,2 a 1,4, 1,6 a 1,8 e > 2 mmHg/L/min.

As comparações das distribuições entre condições foram realizadas por meio de um modelo linear generalizado de efeitos mistos (GLMM). O post hoc de *Tukey* foi usado quando houve interação. As variáveis PAS e PAM foram agrupadas em incrementos de 1 mmHg a partir da média, exceto para valores que excederam  $\pm$  6 mmHg, os quais foram agrupados em intervalos mais amplos. O DC foi agrupado em incrementos de 100 mL/min, exceto para valores superiores a  $\pm$  600 mL/min. A RVP foi agrupada em incrementos de 0,2 mmHg/L/min, exceto para valores além de  $\pm$  1,2 mmHg/L/min. Os histogramas foram construídos de modo que a soma da porcentagem de ciclos cardíacos dentro de cada intervalo fosse igual a 100%. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software *RStudio* (versão 4.4.1). Os dados foram expressos como média  $\pm$  DP e a significância estatística foi estabelecida em  $P < 0,05$ .

#### 4.5 Resultados

As medidas de variabilidade em repouso antes (pré-prazosina) e após o bloqueio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (pós-prazosina) estão apresentadas na Tabela 1. O bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos foi confirmado por uma redução acentuada da resposta pressórica à infusão intravenosa de fenilefrina ( $-80 \pm 15\%$ ;  $P = 0,001$  em comparação ao pré-prazosina). Vale destacar que os valores de PA imediatamente antes da segunda infusão de fenilefrina foram consistentes com os apresentados na Tabela 1 (PAS =  $122 \pm 12$  mmHg; PAD =  $58 \pm 12$  mmHg; PAM =  $78 \pm 11$  mmHg). Não foram observadas diferenças significativas entre as condições para os valores absolutos de PAS, PAD, PAM, DC ou RVP. No entanto, a variabilidade desses parâmetros foi significativamente reduzida após o bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Em comparação com a condição pré-prazosina, o bloqueio reduziu significativamente o DP da PAS ( $5,7 \pm 1,4$  mmHg versus  $3,9 \pm 0,7$  mmHg;  $P = 0,00$ ), da PAD ( $3,3 \pm 1,3$  mmHg versus  $2,3 \pm 0,6$  mmHg;  $P = 0,02$ ), da PAM ( $3,8 \pm 1,2$  mmHg versus  $2,6 \pm 0,6$  mmHg;

$P = 0,01$ ) e da RVP ( $0,8 \pm 0,5$  mmHg/L/min versus  $0,5 \pm 0,2$  mmHg/L/min;  $P = 0,05$ ). Resultados semelhantes foram encontrados quando utilizados outros índices de variabilidade, como amplitude, intervalo interquartil e CV. Por outro lado, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de variabilidade do DC batimento a batimento em repouso (Tabela 1). A frequência respiratória (em incursões/min) não foi afetada pela ingestão de prazosina em comparação à condição pré-prazosina ( $12,9 \pm 0,6$  versus  $13,1 \pm 0,5$ ;  $P = 0,912$ ).

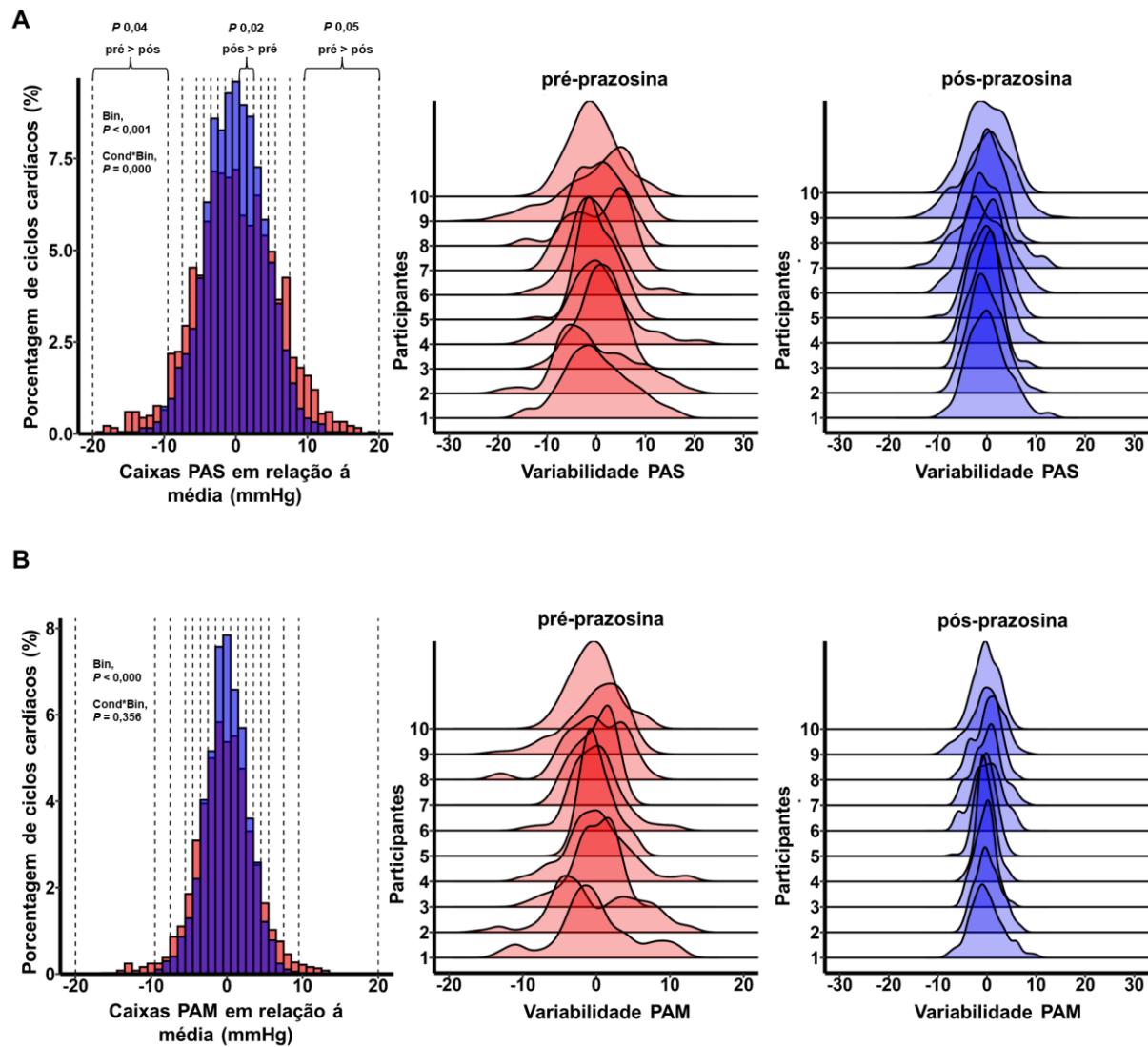
A Figura 17 ilustra as distribuições em histograma com gráficos de densidade individual para a PAS (Figura 17 A) e para a PAM (Figura 17 B) nas condições pré-prazosina (barras vermelhas) e pós-prazosina (barras azuis). As análises dos histogramas para a PAS revelaram uma maior porcentagem de ciclos cardíacos concentrados nos intervalos centrais durante a condição pós-prazosina. Em contraste, a condição pré-prazosina apresentou maior porcentagem de ciclos cardíacos tanto nas extremidades superiores quanto nas inferiores da distribuição. Por exemplo, observou-se porcentagem significativamente maior de ciclos cardíacos nos intervalos próximos à média da PAS após a ingestão de prazosina em comparação à condição pré-prazosina ( $17,7 \pm 0,53\%$  versus  $11,6 \pm 0,45\%$ ;  $P = 0,023$ ). Por outro lado, foi observada uma porcentagem menor de ciclos cardíacos nos intervalos no extremo inferior (pós-prazosina:  $1,48 \pm 0,35\%$  versus pré-prazosina:  $4,35 \pm 0,56\%$ ;  $P = 0,041$ ) e no extremo superior da distribuição (pós-prazosina:  $1,16 \pm 0,22\%$  versus pré-prazosina:  $5,17 \pm 0,47\%$ ;  $P = 0,058$ ).

As distribuições em histograma e os gráficos de densidade individual para a variabilidade do DC e da RVP são apresentados na Figura 18. Para a RVP, uma porcentagem maior de ciclos cardíacos concentrou-se nos intervalos centralizados após a ingestão de prazosina em comparação com a condição pré-prazosina ( $14,86 \pm 0,7\%$  versus  $10,34 \pm 0,6\%$ ;  $P = 0,016$ ). No entanto, a condição pós-prazosina não teve efeito significativo sobre o DC (Figura 18 B).

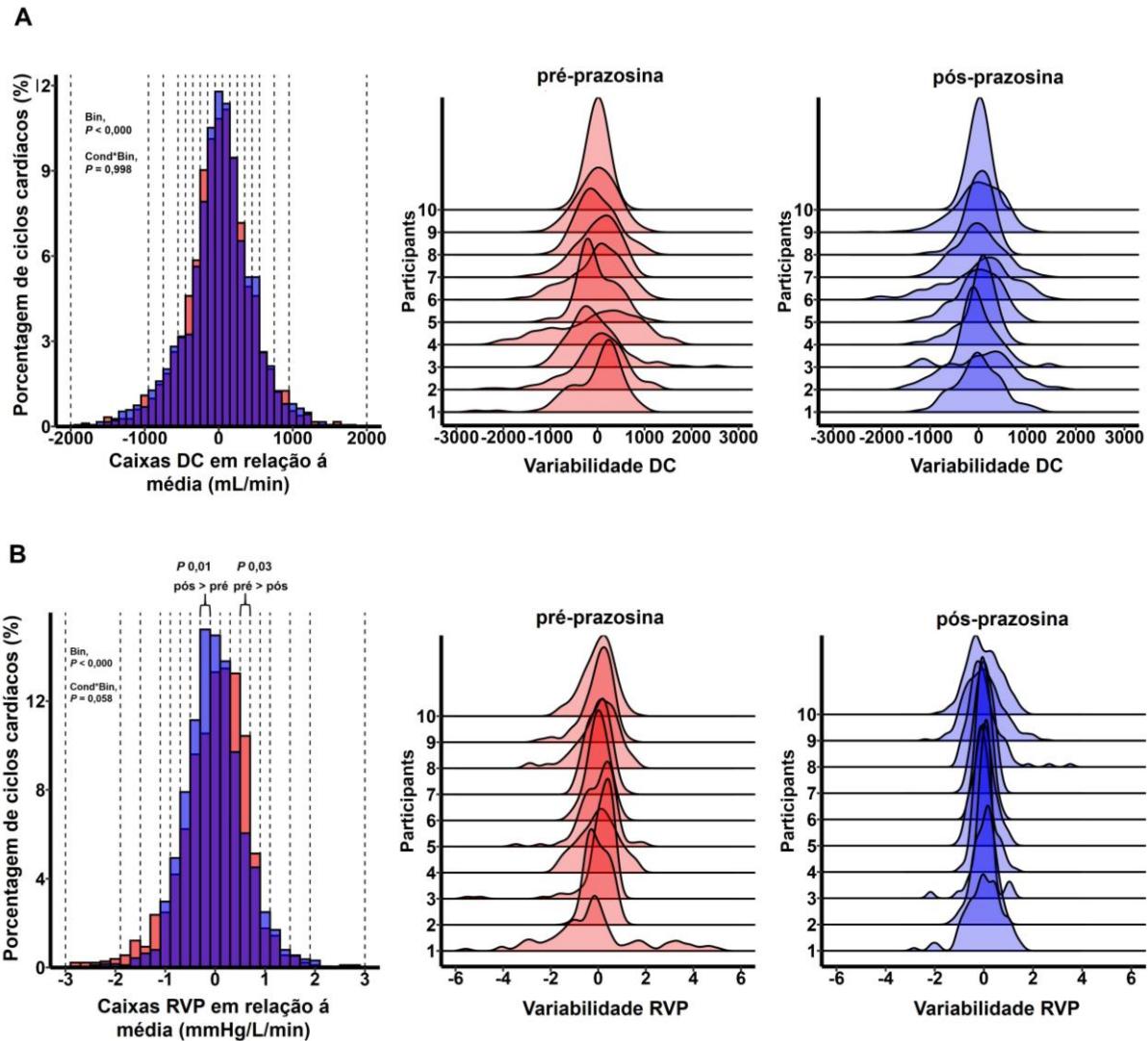
**Tabela 1.** Medidas de variabilidade da pressão arterial débito cardíaco e resistência vascular periférica antes (pré-prazosina) e após administração de prazosina (pós-prazosina)

	pré-prazosina	pós-prazosina	P-valor
<b>PAS, mmHg</b>			
Média	121 ± 14	123 ± 12	0,490
Desvio padrão	5,6 ± 1,4	3,8 ± 0,7*	0,002
Amplitude	29 ± 7	20 ± 5*	0,005
Intervalo interquartil	8 ± 2	5 ± 1*	0,006
Coeficiente de variação, %	5 ± 1	3 ± 1*	0,001
Variabilidade real média	2,6 ± 0,9	2,3 ± 0,6	0,454
<b>PAD, mmHg</b>			
Média	58 ± 10	58 ± 12	0,901
Desvio padrão	3,2 ± 1,2	2,2 ± 0,5*	0,022
Amplitude	17 ± 7	11 ± 3*	0,013
Intervalo interquartil	4 ± 2	3 ± 1	0,135
Coeficiente de variação, %	6 ± 2	4 ± 1	0,064
Variabilidade real média	1,3 ± 0,7	1,1 ± 0,3	0,407
<b>PAM, mmHg</b>			
Média	79 ± 10	79 ± 11	0,799
Desvio padrão	3,7 ± 1,2	2,5 ± 0,5*	0,009
Amplitude	19 ± 6	13 ± 3*	0,012
Intervalo interquartil	5 ± 2	4 ± 1*	0,034
Coeficiente de variação, %	5 ± 2	3 ± 1*	0,016
Variabilidade real média	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,700
<b>DC, mL/min</b>			
Média	6.862 ± 1.653	6.950 ± 1.302	0,850
Desvio padrão	521 ± 188	453 ± 160	0,321
Amplitude	2.955 ± 1.175	2.492 ± 830	0,228
Intervalo interquartil	652 ± 245	565 ± 229	0,416
Coeficiente de variação, %	8 ± 2	6 ± 2	0,150
Variabilidade real média	317 ± 123	278 ± 82	0,365
<b>RVP, mmHg/L/min</b>			
Média	11 ± 3	11 ± 3	0,733
Desvio padrão	0,8 ± 0,5	0,5 ± 0,1*	0,047
Amplitude	5 ± 3	3 ± 1	0,072
Intervalo interquartil	1 ± 0,3	1 ± 0,2*	0,029
Coeficiente de variação, %	7 ± 3	5 ± 0,9*	0,020
Variabilidade real média	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1*	0,050

**Legenda:** Os valores representam média ± DP (n = 10). Os dados foram comparados por meio de testes t de Student pareados. **PAS**, pressão arterial sistólica; **PAD**, pressão arterial diastólica; **PAM**, pressão arterial média; **DC**, débito cardíaco; **RVP**, resistência vascular periférica. \*Significativamente diferente do controle ( $P < 0,05$ ).



**Figura 17 - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade da pressão arterial sistólica e da pressão arterial média nas condições pré-prazosina e pós-prazosina.** Análise de histogramas (à esquerda) com gráficos individuais de densidade (à direita) da pressão arterial sistólica (PAS; A) e da pressão arterial média (PAM; B) nas condições pré-prazosina (barras vermelhas) e pós-prazosina (barras azuis) ( $n = 10$ ). As barras roxas representam a sobreposição de ciclos cardíacos presentes em ambas as condições. Os dados representam valores de pressão arterial agrupados em incrementos de 1 mmHg a partir de cada valor respectivo. Nos gráficos individuais de densidade, as condições pré-prazosina e pós-prazosina estão representadas entre os números 1-10.



**Figura 18 - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade do débito cardíaco e da resistência vascular periférica nas condições pré-prazosina e pós-prazosina.** Análise de histogramas (à esquerda) com gráficos individuais de densidade (à direita) do débito cardíaco (DC; A) e da resistência vascular periférica (RVP; B) nas condições pré-prazosina (barras vermelhas) e pós-prazosina (barras azuis) ( $n = 10$ ). As barras roxas representam a sobreposição de ciclos cardíacos presentes em ambas as condições. Os dados representam valores de DC agrupados em incrementos de 100 mL/min, enquanto os valores de RVP foram agrupados em incrementos de 0,2 mmHg/L/min a partir de cada valor respectivo. Nos gráficos de densidade individuais, as condições pré-prazosina e pós-prazosina estão representadas entre os números 1-10.

#### **4.6 Conclusão**

O presente estudo demonstra que os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos desempenham um papel significativo na regulação da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso em adultos jovens saudáveis.

## 5 SEGUNDO ESTUDO

### 5.1 Título

Redução da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso em pacientes com doença de Parkinson

### 5.2 Objetivo

Testar a hipótese de que pacientes com doença de Parkinson apresentam aumento da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso, em comparação a adultos idosos pareados por idade e controles jovens saudáveis.

### 5.3 Hipótese

Pacientes com doença de Parkinson apresentaram aumento da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso, em comparação a adultos idosos pareados por idade e jovens saudáveis.

### 5.4 Métodos

#### 5.4.1 Participantes

Foram incluídos 19 homens com doença de Parkinson (DP), com boa resposta ao tratamento com levodopa, 15 homens idosos e 19 homens adultos jovens. O grupo controle pareado por idade possibilitou comparações diretas com a população clínica de interesse, enquanto a coorte de jovens serviu como referência normativa para a função autonômica e vascular saudável ao longo da vida adulta. Todos os participantes idosos e jovens eram normotensos, não obesos, fisicamente ativos em nível recreativo, não fumantes, não diabéticos e não faziam uso de medicamentos prescritos ou de venda livre, garantindo a minimização de potenciais fatores de confusão relacionados à saúde cardiovascular. Todos os indivíduos receberam informações detalhadas sobre os métodos

aplicados, os riscos e os benefícios do estudo e forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito, em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CAAE: 67005717.2.0000.0030).

#### *5.4.2 Protocolo experimental*

Os participantes foram orientados a abster-se do consumo de bebidas cafeinadas, álcool, medicamentos e atividade física extenuante por, pelo menos, 24 horas antes do estudo. Aqueles que faziam uso regular de medicações mantiveram a administração habitual com pequenos goles de água. Todos foram familiarizados com o protocolo experimental no dia anterior à realização dos procedimentos. Os experimentos ocorreram nas primeiras horas da manhã, em uma sala escura, com temperatura controlada (22-24 °C) e ruído mínimo. Após a instrumentação, os participantes permaneceram em repouso por 15 minutos antes do início do registro das variáveis hemodinâmicas. Essas variáveis foram continuamente monitoradas em repouso por 8 a 10 minutos. As medidas foram realizadas em posição supina para 16 participantes (10 com DP e 6 adultos idosos), em posição sentada para 18 participantes (9 com DP e 9 adultos idosos) e em posição supina para o grupo de 19 adultos jovens. Importante ressaltar que os valores de variabilidade real média (VRM) da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) não diferiram entre as posições sentada e supina tanto em participantes com DP (PAS:  $P = 0,110$ ; PAD:  $P = 0,530$ ) quanto nos controles pareados por idade (PAS:  $P = 0,448$ ; PAD:  $P = 0,393$ ).

Para minimizar a variabilidade biológica associada a diferenças já estabelecidas entre os sexos no controle autonômico cardiovascular (De Campos et al., 2020; Hart; Charkoudian, 2014; Vianna et al., 2012), este estudo incluiu apenas participantes do sexo masculino. Embora essa abordagem aumente a validade interna do estudo, reconhecemos que ela limita a generalização de nossos achados para a população mais ampla de indivíduos com DP.

#### *5.4.3 Medidas experimentais*

A frequência cardíaca batimento a batimento (FC; eletrocardiografia, MSC6111, CardioMatic, EUA), a pressão arterial (PA; fotopletismografia digital, *Human NIBP Controller*, ADInstruments, Austrália) e os movimentos respiratórios (Pneumotrace II, ADInstruments, Austrália) foram registrados continuamente. A PA braquial em repouso (BX2022, Dixtal, Brasil) foi aferida no braço contralateral para validar as medidas fotopletismográficas. O débito cardíaco

(DC) e a resistência vascular periférica (RVP) foram estimados a partir das ondas de PA utilizando o método ModelFlow (Gratz et al., 1992; Wesseling et al., 1993), incorporado ao módulo de DC não invasivo do software LabChart (ADIstruments, Austrália). Todos os sinais foram registrados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz e armazenados para análise offline (PowerLab 16/35, LabChart 8; ADInstruments, Austrália).

#### *5.4.4 Medidas de variabilidade*

Os parâmetros de variabilidade incluíram o desvio padrão (DP), o intervalo interquartil (diferença entre os percentis 25 e 75), a amplitude (diferença entre os valores máximo e mínimo), o coeficiente de variação ( $CV = [DP/\text{média} \times 100]$ ) e a VRM, foi calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$VRM = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |X_{k+1} - X_k|$$

Onde N representa o número absoluto de medidas no registro, k indica a ordem cronológica dessas medidas e X representa a variável de interesse conforme descrito em estudos prévios (Kissell et al., 2024; Mena et al., 2005; Sabino-Carvalho et al., 2023; Teixeira et al., 2022; Young et al., 2020). Esses parâmetros foram calculados para a PAS, PAD, PAM, DC e RVP. Além disso, para explorar a distribuição da variabilidade batimento a batimento, foram construídos histogramas a fim de quantificar o desvio de cada batimento em relação ao ponto de referência médio de cada parâmetro hemodinâmico. Resumidamente, o ponto de referência de cada variável foi definido como a média durante o período basal e subtraído de cada valor batimento a batimento. O desvio de cada batimento foi então agrupado em caixas de 1 mmHg para PA, 100 mL/min para DC e 0,2 mmHg/L/min para RVP. O número de ocorrências dentro de cada caixa foi posteriormente normalizado em relação ao número total de ciclos cardíacos de cada grupo (pacientes com DP, indivíduos idosos e jovens) (Kissell et al., 2024; Young et al., 2020).

#### *5.4.5 Análise estatística*

A normalidade de cada variável dependente foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As comparações entre os grupos (pacientes com DP, indivíduos idosos e jovens saudáveis) foram realizadas utilizando ANOVA *one-way* ou, quando apropriado, o teste não paramétrico de

Kruskal-Wallis. As análises post hoc foram conduzidas com o teste de diferenças honestamente significativas (LSD) ou com o teste de Dunn para comparações múltiplas. Além disso, modelos de ANCOVA foram empregados para determinar se as diferenças entre grupos nos desfechos de variabilidade da pressão arterial (VPA) permaneciam significativas após ajuste para a frequência respiratória em repouso, considerando o grupo jovem como referência.

As análises estatísticas adicionais foram realizadas a partir do agrupamento (caixas) da distribuição de cada variável (PAS, DC e RVP) em intervalos definidos com base em sua tendência central. Considerando que os histogramas apresentaram distribuição concentrada ao redor da média e baixa ocorrência de valores extremos, adotou-se um método de agrupamento dinâmico para garantir um número adequado de observações em cada intervalo e, assim, permitir comparações estatísticas consistentes (Kissell et al., 2024; Young et al., 2020). Valores extremos ( $PAS > \pm 10$  mmHg;  $DC > \pm 1000$  mL/min;  $RVP > \pm 2$  mmHg/L/min) foram agrupados a fim de assegurar tamanho amostral suficiente para a análise.

Esse procedimento de agrupamento resultou em 17 caixas para cada variável:

- PAS: < -10, -10 a -8, -8 a -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 8, 8 a 10 e > 10 mmHg.
- DC: < -1000, -1000 a -800, -800 a -600, -500, -400, -300, -200, -100, 0, 100, 200, 300, 400, 500, 600 a 800, 800 a 1000 e > 1000 mL/min.
- RVP: < -2, -1,8 a -1,6, -1,4 a -1,2, -1, -0,8, -0,6, -0,4, -0,2, 0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1, 1,2 a 1,4, 1,6 a 1,8 e > 2 mmHg/L/min.

As comparações das distribuições entre os grupos de classes (caixas) foram realizadas por meio de um modelo linear misto generalizado (GLMM). As análises post hoc foram conduzidas utilizando o teste de Tukey. As variáveis PAS foram agrupadas em incrementos de 1 mmHg a partir do valor médio, exceto para valores que excederam  $\pm 6$  mmHg, os quais foram reunidos em intervalos mais amplos. O DC foi agrupado em incrementos de 100 mL/min, exceto para valores superiores a  $\pm 600$  mL/min; e a RVP foi agrupada em incrementos de 0,2 mmHg/L/min, exceto para valores além de  $\pm 1,2$  mmHg/L/min. Os histogramas foram construídos de forma que a soma do percentual de ciclos cardíacos em cada intervalo totalizasse 100%. Todas as análises estatísticas foram realizadas no RStudio (versão 4.4.1). Os dados são apresentados como médias  $\pm$  desvio padrão (DP), e a significância estatística foi estabelecida em  $\alpha < 0,05$ .

## 5.5 Resultados

As características basais dos pacientes com DP, dos indivíduos idosos e dos jovens estão apresentadas na Tabela 2. Os valores de índice de massa corporal (IMC), estatura e peso corporal não diferiram entre os grupos. As medidas de variabilidade em repouso da PAS, PAD, PAM do DC e da RVP nos pacientes com DP, indivíduos idosos e jovens estão apresentadas na Tabela 3. Todos os parâmetros de variabilidade da PAS, PAD e PAM foram significativamente menores nos pacientes com DP em comparação aos controles (todos  $P < 0,05$ ). Todos os parâmetros de variabilidade batimento a batimento do DC em repouso foram menores nos indivíduos idosos e nos pacientes com DP em comparação aos jovens. Os pacientes com DP apresentaram menor variabilidade batimento a batimento da RVP, avaliada tanto pelo DP quanto pela VRM, em comparação aos indivíduos idosos, sem diferença em relação ao grupo jovem. A frequência respiratória (respirações/minuto) foi significativamente maior nos pacientes com DP ( $18 \pm 3$  vs.  $15 \pm 2$  vs.  $16 \pm 3$ ;  $P = 0,004$ ), em comparação, respectivamente, aos controles idosos e aos jovens.

Diante dessa diferença entre os grupos na frequência respiratória, foram construídos modelos de ANCOVA para verificar se as diferenças entre os grupos na VPA batimento a batimento se mantinham após o ajuste para frequência respiratória, definindo o grupo jovem como referência. Para a VRM da PAS, tanto os pacientes com DP ( $\beta = -1,199$ ;  $P < 0,001$ ) quanto os adultos idosos ( $\beta = -0,839$ ;  $P = 0,002$ ) apresentaram valores significativamente menores em comparação ao grupo jovem. A frequência respiratória também se associou de forma significativa à VRM da PAS ( $\beta = -0,079$ ;  $P = 0,038$ ), indicando uma relação inversa. Em relação à VRM da PAD, novamente os grupos com DP ( $\beta = -0,538$ ;  $P = 0,001$ ) e os indivíduos idosos ( $\beta = -0,365$ ;  $P = 0,016$ ) exibiram valores significativamente menores que o grupo jovem, enquanto a frequência respiratória não apresentou associação significativa ( $\beta = -0,017$ ;  $P = 0,432$ ). Para a VRM da PAM, tanto os pacientes com DP ( $\beta = -0,508$ ;  $P = 0,001$ ) quanto os indivíduos idosos ( $\beta = -0,332$ ;  $P = 0,017$ ) mantiveram valores significativamente reduzidos em relação ao grupo jovem, e o efeito da frequência respiratória não foi significativo ( $\beta = -0,029$ ;  $P = 0,138$ ). Esses achados indicam que as diferenças entre os grupos na VPA batimento a batimento permaneceram significativas mesmo após o ajuste para a frequência respiratória, reforçando que o padrão reduzido de variabilidade em pacientes com DP e adultos idosos não pode ser explicado apenas por diferenças na ventilação em repouso.

**Tabela 2. Características de repouso em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis**

	<b>DP (n=19)</b>	<b>Idoso (n=15)</b>	<b>Jovem (n=19)</b>	<b>P-Valor</b>
<b>Descriativa</b>				
Idade, anos	66 ± 9†	65 ± 7†	23 ± 3*	0,001
Peso, kg	74 ± 7	74 ± 10	77 ± 13	0,976
Altura, cm	171 ± 7	173 ± 7	176 ± 0	0,077
Indice de massa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26 ± 2	25 ± 2	25 ± 1	0,121
Hoehn and Yahr, a.u.	2 ± 1	—	—	—
<b>Medicações</b>				
Inibidor da descarboxilase, n	19	—	—	—
Agonistas dopaminérgicos, n	5	—	—	—
Antagonista do NMDA, n	2	—	—	—
Inibidores da COMT, n	1	—	—	—
Inibidor da MAO-B, n	2	—	—	—

**Legenda:** Os valores são apresentados como média ± DP. Os dados foram analisados utilizando ANOVA one-way. **DP**, doença de Parkinson. \*Diferença significativa em relação aos pacientes com DP ( $P < 0,05$ ).

†Diferença significativa em relação aos indivíduos jovens ( $P < 0,05$ ). (n) representa o número de participantes classificados no respectivo estágio.

**Tabela 3.** Medidas de variabilidade da pressão arterial, débito cardíaco e resistência vascular periférica em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis

	DP (n=19)	Idoso (n=15)	Jovem (n=19)	P- valor
<b>PAS, mmHg</b>				
Média	120 ± 13	124 ± 11	116 ± 10	0,175
Desvio padrão	5,3 ± 1,1*†	7,1 ± 2,0	6,6 ± 2,1	0,010
Amplitude	28 ± 5*†	38 ± 8	34 ± 9	0,001
Intervalo interquartil	7 ± 2*†	10 ± 3	9 ± 3	0,012
Coeficiente de variação, %	5 ± 1*†	6 ± 2	6 ± 2	0,019
Variabilidade real média	1,6 ± 0,57*†	2,3 ± 0,5†	3,1 ± 1,1	0,001
<b>PAD, mmHg</b>				
Média	65 ± 10	63 ± 14	62 ± 6	0,675
Desvio padrão	2,3 ± 0,6*†	3,4 ± 0,9	3,7 ± 1,0	0,001
Amplitude	14 ± 3*†	20 ± 5	20 ± 6	0,001
Intervalo interquartil	3 ± 1*†	4 ± 1	5 ± 1	0,001
Coeficiente de variação, %	4 ± 1*†	6 ± 2	6 ± 2	0,001
Variabilidade real média	0,9 ± 0,2†	1,1 ± 0,4†	1,5 ± 0,6	0,001
<b>PAM, mmHg</b>				
Média	83 ± 9	83 ± 11	80 ± 7	0,458
Desvio padrão	3,0 ± 0,6*†	4,3 ± 1	4,2 ± 1	0,001
Amplitude	16 ± 3*†	24 ± 6	22 ± 6	0,001
Intervalo interquartil	4 ± 1*†	6 ± 2	5 ± 1	0,001
Coeficiente de variação, %	4 ± 1*†	5 ± 2	5 ± 2	0,001
Variabilidade real média	0,9 ± 0,2*†	1,2 ± 0,4†	1,5 ± 0,5	0,001
<b>DC, mL/min</b>				
Média	4.356 ± 1.162†	4.225 ± 1.739†	6.128 ± 853	0,001
Desvio padrão	279 ± 169†	293 ± 122†	491 ± 173	0,001
Amplitude	1.985 ± 1.382†	1.896 ± 705†	2.644 ± 728	0,010
Intervalo interquartil	339 ± 211†	378 ± 188†	662 ± 297	0,001
Coeficiente de variação, %	6 ± 2†	7 ± 2	8 ± 2	0,039
Variabilidade real média	119 ± 68†	136 ± 48†	264 ± 157	0,001
<b>RVP, mmHg/L/min</b>				
Média	21 ± 9†	24 ± 12†	13 ± 2	0,001
Desvio padrão	1,4 ± 0,7*	2,3 ± 1,4†	0,9 ± 0,4	0,001
Amplitude	8 ± 3*	14 ± 8†	5 ± 2	0,001
Intervalo interquartil	2 ± 1*	3 ± 2†	1 ± 1	0,001
Coeficiente de variação, %	7 ± 3*	10 ± 3†	7 ± 2	0,018
Variabilidade real média	0,5 ± 0,2*	0,7 ± 0,7†	0,5 ± 0,2	0,045

**Legenda:** Os valores são apresentados como média ± DP. Os dados foram analisados utilizando ANOVA *one-way*. **PAS**, pressão arterial sistólica; **PAD**, pressão arterial diastólica; **PAM**, pressão arterial média; **DC**, débito cardíaco; **RVP**, resistência vascular periférica; **DP**, doença de Parkinson. \*Diferença significativa em relação ao grupo de indivíduos idosos ( $P < 0,05$ ). †Diferença significativa em relação ao grupo de indivíduos jovens ( $P < 0,05$ ). (n) representa o número de participantes classificados em cada grupo.

A Figura 19 apresenta as distribuições dos histogramas com os respectivos gráficos de densidade individual para a pressão arterial sistólica (PAS; Figura 19 A) nos grupos com doença de Parkinson (DP; barras azuis), adultos idosos (barras vermelhas) e jovens (barras cinzas). A análise dos histogramas da PAS mostrou que os pacientes com DP exibiram menor porcentagem de ciclos cardíacos tanto nas extremidades superiores ( $14 \pm 0,1\%$  vs.  $23 \pm 0,2\%$ ;  $P < 0,001$ ) quanto nas extremidades inferiores ( $4 \pm 0,1\%$  vs.  $10 \pm 0,4\%$ ;  $P < 0,001$ ) da distribuição em comparação ao grupo de adultos idosos. De forma semelhante, os pacientes com DP também apresentaram menor porcentagem de ciclos cardíacos nas extremidades superiores ( $4 \pm 0,2\%$  vs.  $8 \pm 0,2\%$ ;  $P < 0,001$ ) e inferiores ( $4 \pm 0,1\%$  vs.  $7 \pm 0,2\%$ ;  $P = 0,007$ ) da distribuição quando comparados ao grupo jovem.

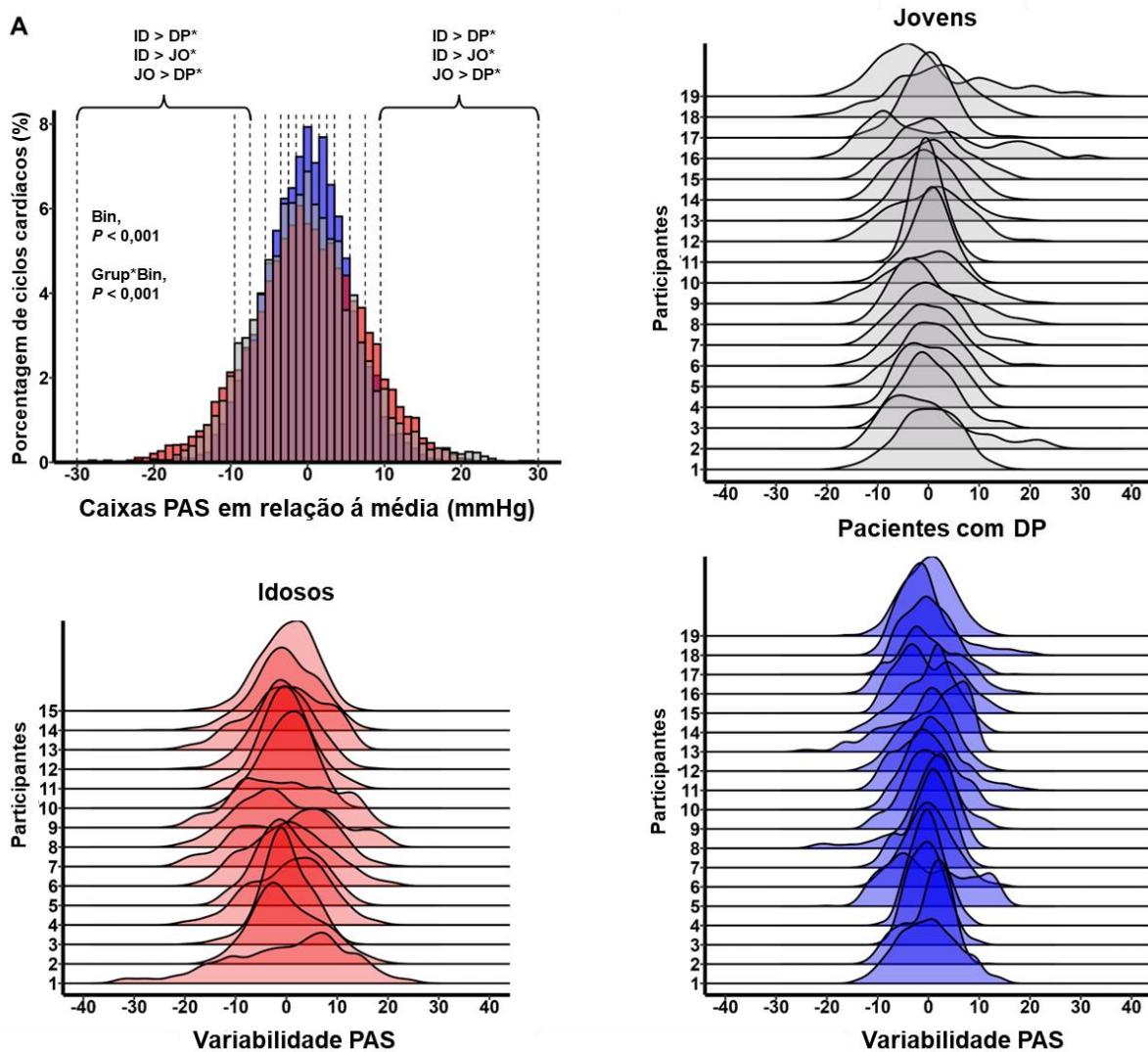
As distribuições dos histogramas e os gráficos de densidade individual para o débito cardíaco (DC) estão apresentados na Figura 20. A análise dos histogramas do DC mostrou que a porcentagem de ciclos cardíacos dentro das caixas concentradas ao redor da média foi significativamente menor no grupo jovem em comparação aos grupos DP e adultos idosos ( $26 \pm 0,1\%$  vs.  $53 \pm 0,4\%$  e  $48 \pm 0,4\%$ , respectivamente;  $P < 0,001$ ). Por outro lado, o grupo jovem apresentou maior porcentagem de ciclos cardíacos nas caixas inferiores da distribuição em relação aos pacientes com DP ( $5 \pm 0,1\%$  vs.  $1 \pm 0,1\%$ ;  $P = 0,049$ ), sem diferenças em comparação ao grupo de idosos.

A Figura 21 mostra as distribuições dos histogramas com gráficos de densidade individual para a resistência vascular periférica total (RVP) nos grupos DP (barras azuis), adultos idosos (barras vermelhas) e jovens (barras cinzas). A análise dos histogramas da RVP revelou que os adultos idosos apresentaram menor porcentagem de ciclos cardíacos dentro das caixas concentradas ao redor da média em comparação ao grupo jovem ( $14 \pm 0,1\%$  vs.  $30 \pm 0,2\%$ ;  $P = 0,019$ ), sem diferenças em relação aos pacientes com DP. Em contrapartida, o grupo de adultos idosos exibiu maior porcentagem de ciclos cardíacos nas extremidades superiores ( $18 \pm 0,8\%$  vs.  $3 \pm 0,2\%$  e  $9 \pm 0,3\%$ ;  $P < 0,001$ ) e inferiores ( $17 \pm 0,7\%$  vs.  $4 \pm 0,2\%$  e  $9 \pm 0,4\%$ ;  $P < 0,001$ ) da distribuição em comparação aos grupos jovem e pacientes com DP, respectivamente.

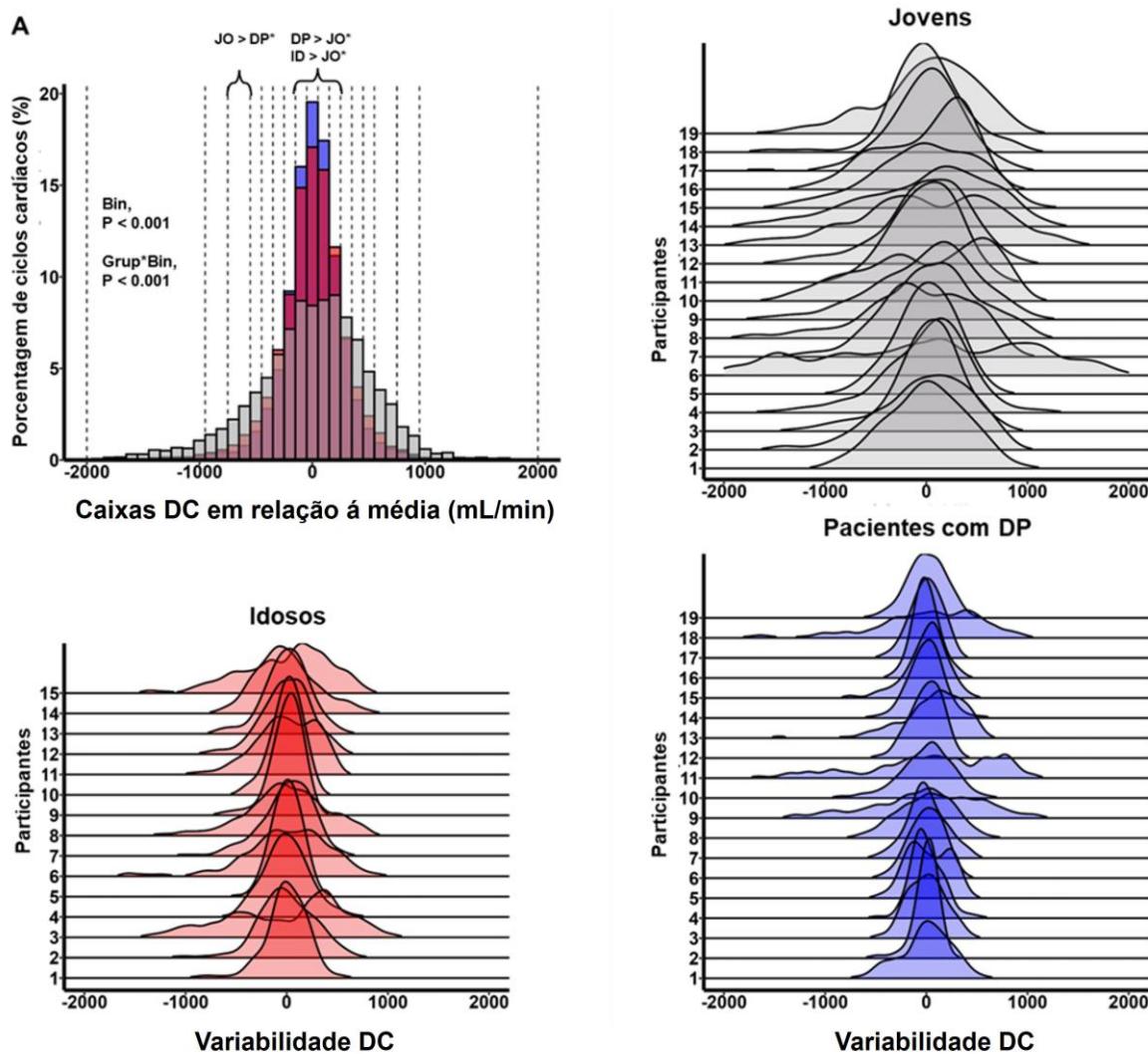
A Figura 22 apresenta registros originais representativos de pressão arterial (PA) e pressão arterial sistólica (PAS) obtidos de três participantes, ilustrando exemplos típicos de traçados digitais da PA ao longo de 5 min em posição supina para um paciente com DP, um adulto idoso e

um jovem saudável. Observa-se redução evidente da VPA batimento a batimento em repouso no paciente com DP em comparação a ambos os controles.

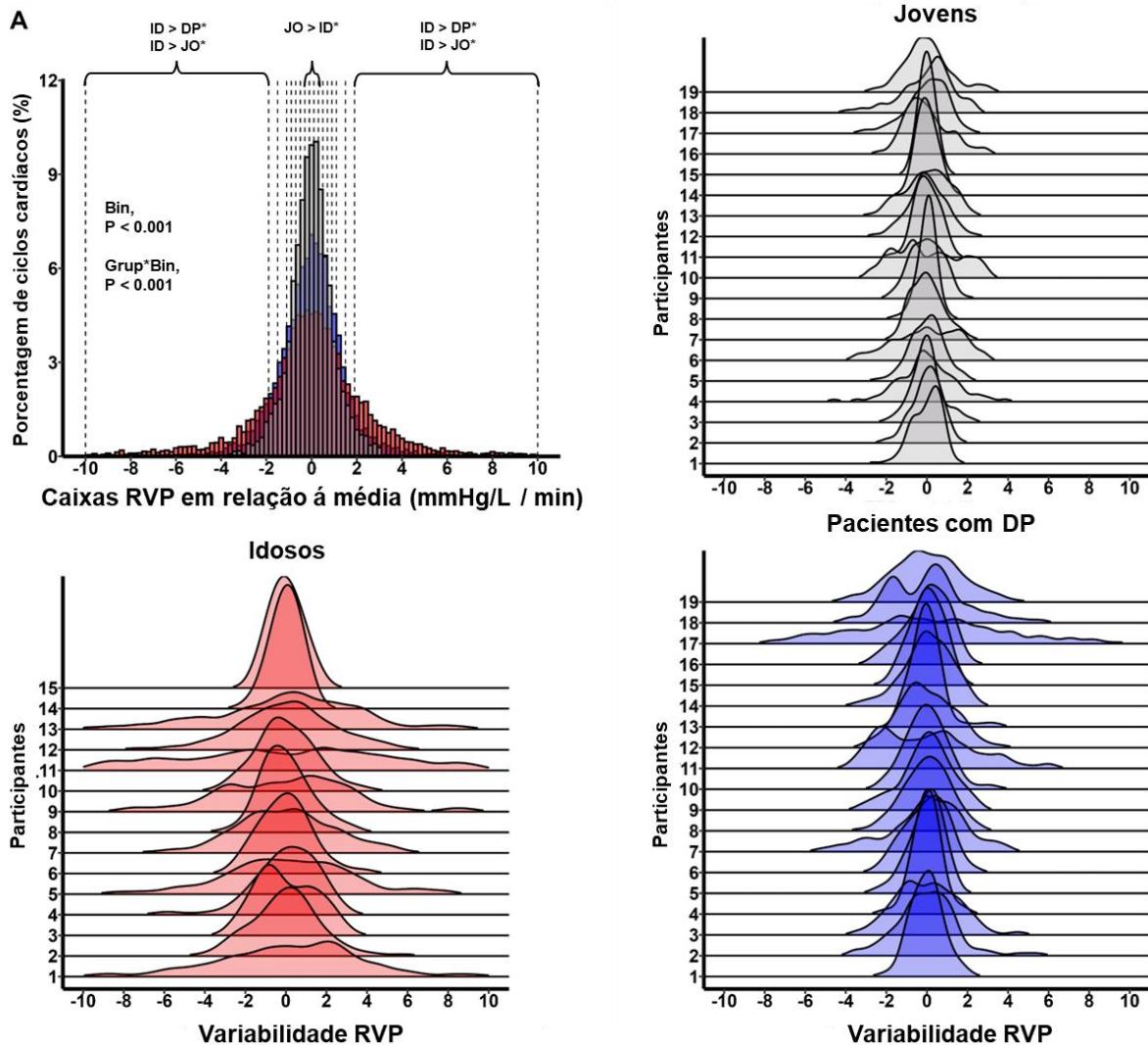
A Figura 23 mostra os valores individuais e médios da variabilidade real média (VRM) para PAS, PAD, PAM, DC e RVP nos grupos jovem, idoso e DP. Foi observada redução significativa da variabilidade da PAS, PAD e PAM no grupo pacientes com DP em comparação a ambos os grupos controle (adultos idosos e jovens). Além disso, os pacientes com DP apresentaram valores reduzidos de VRM para a RVP em relação ao grupo controle de adultos idosos. Entretanto, a VRM do DC não diferiu significativamente entre pacientes com DP e idosos.



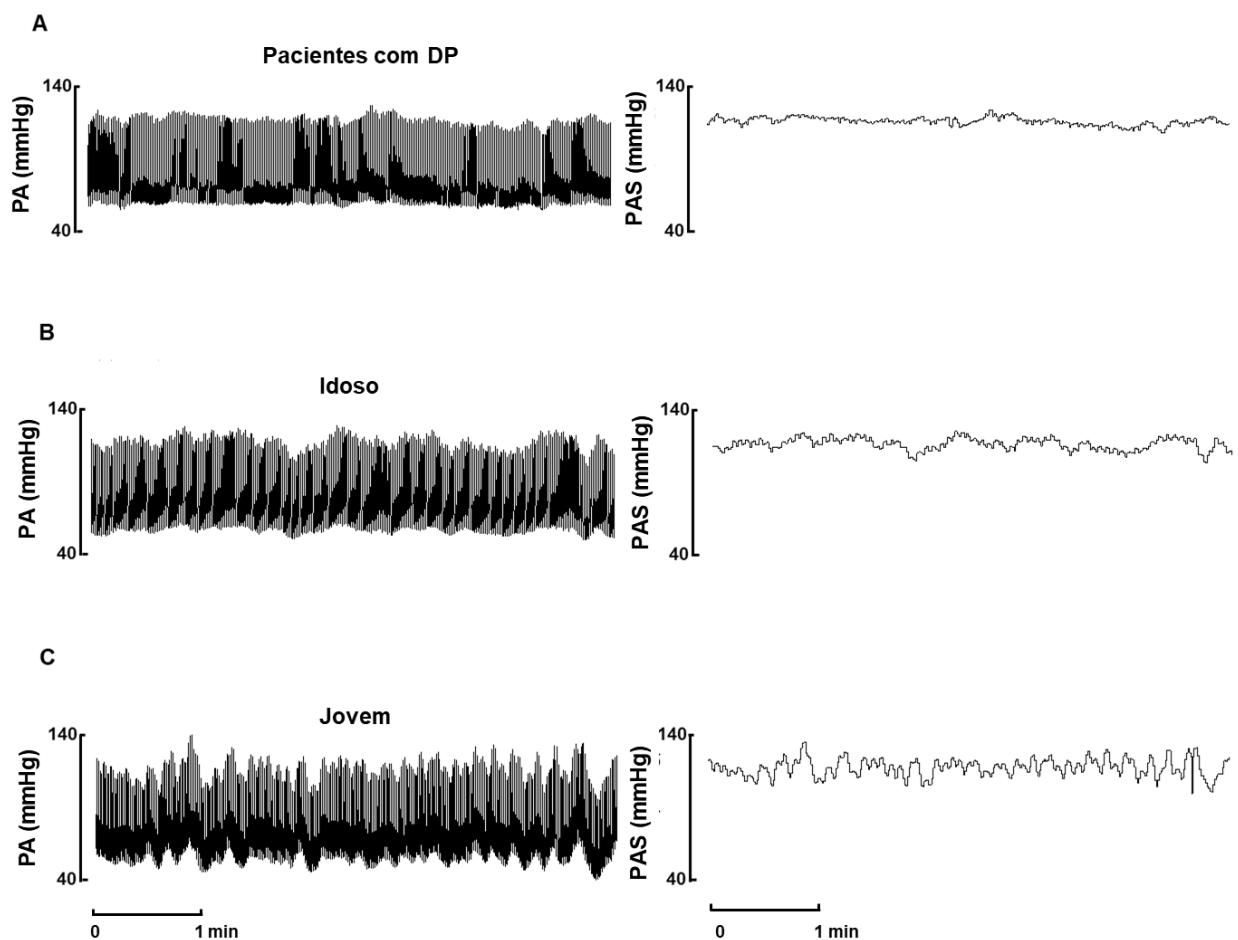
**Figura 19 - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade da pressão arterial sistólica em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis.** Análise de histogramas (à esquerda) com gráficos de densidade individual (à direita e abaixo) da pressão arterial sistólica (PAS; A) em pacientes com doença de Parkinson (DP; barras azuis), indivíduos idosos (ID; barras vermelhas) e jovens (JO; barras cinzas). Os dados representam valores de PAS agrupados em incrementos de 1 mmHg em relação ao respectivo valor médio. Nos gráficos de densidade individual, os pacientes com DP, os indivíduos idosos e os jovens foram representados entre 1-19, 1-15 e 1-19, respectivamente. \*Diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ).



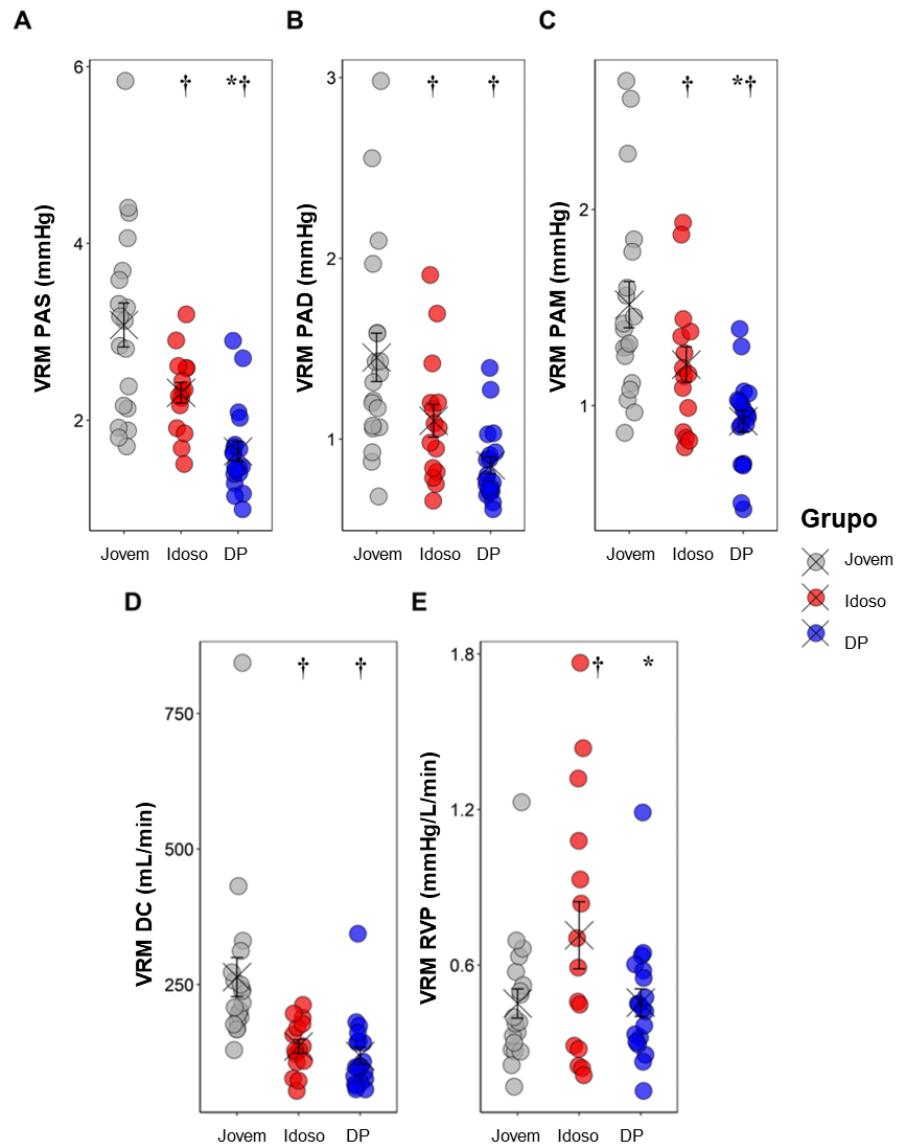
**Figura 20 - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade do débito cardíaco em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis.** Análise de histogramas (à esquerda) com gráficos individuais de densidade (à direita e abaixo) do débito cardíaco (DC; A) em pacientes com doença de Parkinson (DP; barras azuis), indivíduos idosos (ID; barras vermelhas) e indivíduos jovens (JO; barras cinzas). Os dados representam valores de DC agrupados em incrementos de 100 mL/min em relação ao respectivo valor médio. Nos gráficos individuais de densidade, pacientes com DP, indivíduos idosos e jovens estão representados entre 1-19, 1-15 e 1-19, respectivamente. \*Diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ).



**Figura 21 - Análise de histogramas com gráficos individuais de densidade da resistência vascular periférica em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis.** Análise de histogramas (à esquerda) com gráficos individuais de densidade (à direita e abaixo) da resistência vascular periférica (RVP; A) em pacientes com doença de Parkinson (DP; barras azuis), indivíduos idosos (ID; barras vermelhas) e indivíduos jovens (JO; barras cinzas). Os dados representam valores de RVP agrupados em incrementos de 0,2 mmHg/L/min em relação ao respectivo valor médio. Nos gráficos individuais de densidade, pacientes com DP, indivíduos idosos e jovens estão representados entre 1-19, 1-15 e 1-19, respectivamente.



**Figura 22 - Registros originais representativos da pressão arterial e da pressão arterial sistólica de três participantes: paciente com doença de Parkinson, indivíduo idoso e jovem.** Registros originais representativos da pressão arterial (PA; à esquerda) e da pressão arterial sistólica (PAS; à direita) de três participantes: paciente com doença de Parkinson (DP; A), indivíduo idoso (B) e indivíduo jovem (C), em posição supina em repouso durante 5 minutos.



**Figura 23 - Variabilidade real média das principais variáveis hemodinâmicas em pacientes com doença de Parkinson, indivíduos idosos e jovens saudáveis.** Comparações entre grupos da variabilidade real média (VRM) para os principais parâmetros hemodinâmicos. São apresentados os dados individuais (pontos), juntamente com as médias do grupo  $\pm$  erro padrão, para pressão arterial sistólica (PAS, painel A), diastólica (PAD, painel B), média (PAM, painel C), débito cardíaco (DC, painel D) e resistência vascular periférica (RVP, painel E). Grupos: jovem (cinza), idoso (vermelho) e pacientes com doença de Parkinson (DP, azul). \*Diferença significativa em relação ao grupo de idosos ( $P < 0,05$ ). †Diferença significativa em relação ao grupo de jovens ( $P < 0,05$ ).

## 5.6 Conclusão

Em conjunto, nossos achados demonstram que pacientes com doença de Parkinson apresentam redução da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso, predominantemente decorrente da menor variabilidade da resistência vascular periférica. Esses resultados destacam uma característica até então pouco reconhecida do controle autonômico cardiovascular na doença de Parkinson e reforçam a necessidade de investigações adicionais sobre o significado clínico e os mecanismos subjacentes à redução da variabilidade pressórica de curtíssimo prazo nessa população.

## 6 TERCEIRO ESTUDO

### 6.1 Título

Diferenças entre os sexos na variabilidade da pressão arterial batimento a batimento após exercício isométrico de preensão manual

### 6.2 Objetivo

Determinar os efeitos de uma única sessão de exercício isométrico de preensão manual sobre a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em adultos jovens saudáveis e investigar o possível impacto do sexo biológico.

### 6.3 Hipótese

Uma única sessão de exercício isométrico de preensão manual reduziria a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso. Além disso, hipotetizou-se que essa redução na variabilidade da pressão arterial seguiria um padrão específico por sexo, semelhante ao descrito para as alterações da sensibilidade barorreflexa cardíaca após uma sessão de exercício isométrico de preensão manual (Teixeira et al., 2018): homens apresentariam redução da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento apenas aos 10 minutos pós-exercício, enquanto mulheres exibiriam uma redução mais intensa e prolongada, mantida até 30 minutos após o exercício.

### 6.4 Métodos

#### *6.4.1 Participantes*

Trinta e oito indivíduos participaram do estudo, sendo 20 homens (idade:  $22 \pm 3$  anos) e 18 mulheres (idade:  $23 \pm 4$  anos). Os dados foram analisados retrospectivamente a partir de um estudo prévio que investigou uma hipótese diferente (Teixeira et al., 2018). Todos os participantes eram saudáveis, normotensos, não fumantes e relataram ser fisicamente ativos de forma recreativa,

praticando atividade física regular há pelo menos seis meses consecutivos, com frequência mínima de três dias por semana e duração de cada sessão  $\geq 30$  minutos. Nenhum participante apresentava histórico ou sintomas de doenças cardiovasculares, pulmonares, metabólicas ou neurológicas, conforme confirmado por um questionário detalhado de histórico de saúde. Além disso, nenhum utilizava medicamentos prescritos ou de venda livre. Para minimizar os potenciais efeitos dos hormônios sexuais femininos na regulação da pressão arterial (PA), todas as mulheres estavam sem uso de contraceptivos orais há pelo menos seis meses e foram avaliadas durante a fase folicular inicial do ciclo menstrual (ou seja, dentro dos primeiros cinco dias após o início da menstruação). Os participantes foram recrutados na Universidade de Brasília (UnB), Brasil. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília, em conformidade com a Declaração de Helsinque (CAAE: 38.922.414.7.0000.0030).

#### *6.4.2 Protocolo experimental*

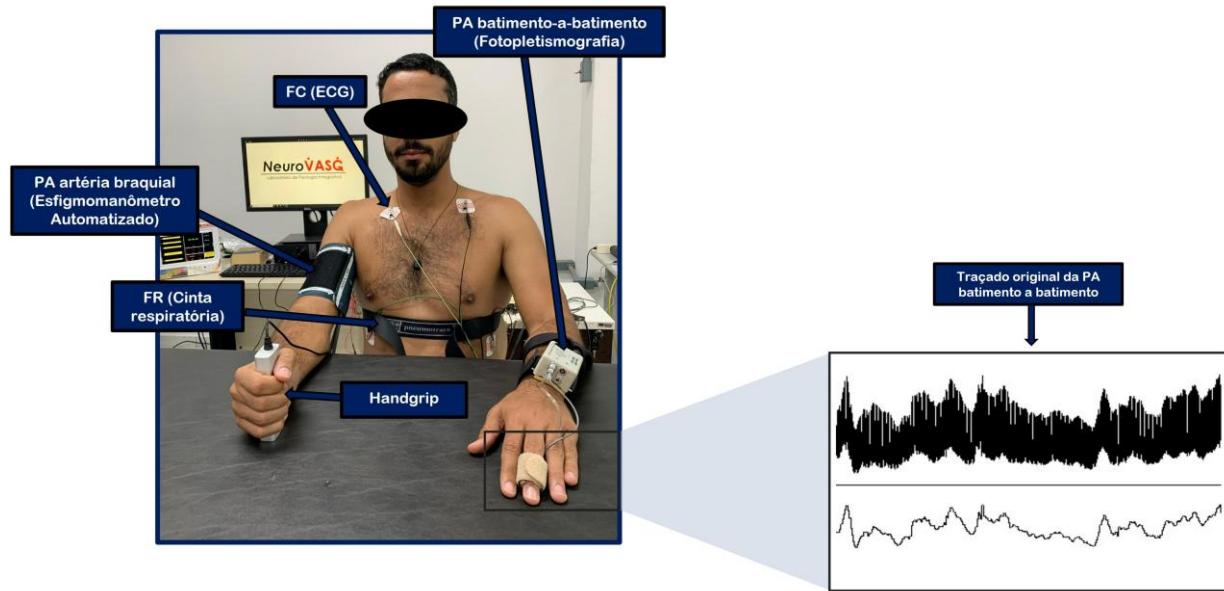
Adotou-se um desenho experimental randomizado, cruzado e controlado por intervenção simulada (condição sham), no qual cada participante realizou tanto a intervenção experimental quanto a condição sham, separadas por um intervalo de 48-72 horas. Todos os participantes foram orientados a abster-se do consumo de cafeína e álcool por, respectivamente, 6 e 24 horas antes dos testes, bem como a evitar exercício físico vigoroso no mesmo período. A chegada ao laboratório ocorreu cerca de duas horas após a última refeição. Para minimizar possíveis variações circadianas, todos os testes foram realizados no mesmo horário para cada participante e em ambiente silencioso, com temperatura controlada entre 22 °C e 24 °C. Ao chegarem ao laboratório, peso e estatura foram aferidos por métodos padronizados, e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado. Após a instrumentação, os voluntários permaneceram sentados (quadris e joelhos a 90° de flexão) em repouso por 20 minutos: os primeiros 10 minutos destinaram-se à estabilização das variáveis cardiovasculares, e os 10 minutos finais foram utilizados para o registro dos valores de repouso (Figura 24).

A força de preensão manual foi avaliada com um dinamômetro conectado a um computador, permitindo o fornecimento de feedback visual em tempo real da força aplicada (PowerLab 16/35; ADInstruments, Bella Vista, NSW, Austrália). Cada participante realizou três contrações isométricas voluntárias máximas (CVM), com intervalo  $>1$  min entre cada tentativa, em cada

membro superior. O maior valor obtido foi considerado como a CVM de referência. Em seguida, foram realizados quatro blocos de exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) unilateral (dois para cada membro). O protocolo consistiu em contrações estáticas de 2 minutos a 30% da CVM (condição experimental) ou a 3% da CVM (condição sham), separadas por 1 minuto de descanso entre os blocos (Edwards et al., 2024). Após o término do exercício, a recuperação em posição sentada foi monitorada por 30 minutos.

#### *6.4.3 Medidas experimentais*

A frequência cardíaca batimento a batimento (FC; eletrocardiografia, MSC6111, CardioMatic, EUA), a pressão arterial (PA; fotopletismografia digital, Human NIBP Controller, ADInstruments, Austrália) e os movimentos respiratórios (Pneumotrace II, ADInstruments, Austrália) foram registrados continuamente. A PA braquial em repouso (BX2022, Dixtal, Brasil) foi aferida no braço contralateral para validar as medidas fotopletismográficas. O débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) foram estimados a partir das ondas de PA utilizando o método ModelFlow (Gratz et al., 1992; Wesseling et al., 1993), incorporado ao módulo de DC não invasivo do software LabChart (ADInstruments, Austrália). Todos os sinais foram registrados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz e armazenados para análise offline (PowerLab 16/35, LabChart 8; ADInstruments, Austrália). As medições foram realizadas durante o repouso (5 min) e em três momentos de recuperação após o *handgrip*: do 5º ao 10º minuto, do 15º ao 20º minuto e do 25º ao 30º minuto de recuperação. A percepção subjetiva de esforço (PSE) foi obtida ao final do exercício utilizando a escala OMNI-RES (0–10) (Robertson et al., 2003).



**Figura 24 - Preparação para realização dos procedimentos experimentais do exercício isométrico de preensão manual.** PA, pressão arterial; FR, frequência respiratória; FC, frequência cardíaca; ECG, eletrocardiograma; à direita, são apresentados os traçados originais batimento a batimento da pressão arterial (acima) e da pressão arterial sistólica (abaixo).

#### 6.4.4 Medidas de variabilidade

Os parâmetros de variabilidade incluíram desvio padrão (DP), o intervalo interquartil (diferença entre os percentis 25 e 75), a amplitude (diferença entre os valores máximo e mínimo), o coeficiente de variação ( $CV = [DP/\text{média} \times 100]$ ) e a variabilidade real média (VRM) foi calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$VRM = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |X_{k+1} - X_k|$$

Onde N representa o número absoluto de medidas no registro, k indica a ordem cronológica dessas medidas e X representa a variável de interesse conforme descrito em estudos prévios (Kissell et al., 2024; Mena et al., 2005; Sabino-Carvalho et al., 2023; Teixeira et al., 2022; Young et al., 2020). Esses parâmetros foram calculados para a pressão arterial sistólica (PAS), o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP). Para caracterizar de forma mais detalhada a variabilidade batimento a batimento da PAS, foram construídos histogramas para representar as variações em relação ao ponto de ajuste de cada participante, conforme previamente descrito

(Guerrero et al., 2025a, 2025c; Kissell et al., 2024; Young et al., 2020). De forma resumida, o ponto de ajuste foi definido como a média da PAS registrada em uma janela de 5 minutos antes do exercício (repouso) e nos períodos de 10, 20 e 30 minutos de recuperação após o *handgrip*, tanto na condição experimental quanto na condição sham. Cada valor batimento a batimento da PAS foi subtraído do ponto de ajuste para calcular sua variação, que foi então agrupada em intervalos de 1 mmHg. A frequência relativa de ocorrências em cada intervalo foi normalizada pelo número total de ciclos cardíacos de cada grupo (homens e mulheres).

#### *6.4.5 Análise estatística*

As médias de PAS, DC e RVP, bem como os parâmetros de variabilidade, foram analisadas por meio de ANOVA de medidas repetidas *three-way*, considerando como fatores principais o sexo (homens, mulheres), o tempo (repouso, recuperação aos 10, 20 e 30 minutos) e a condição (experimental, sham). As análises post hoc foram realizadas utilizando o teste de diferença mínima significativa (LSD) para explorar efeitos principais e interações. O tamanho de efeito foi expresso pelo eta quadrado parcial ( $\eta^2_p$ ), e a potência observada ( $1-\beta$ ) também foi reportada. As características basais foram comparadas entre homens e mulheres por meio de testes t para amostras independentes. A variabilidade da PAS foi analisada por meio do agrupamento (caixas) dos valores de PAS com base em seu desvio em relação ao ponto de ajuste individual de cada participante.

Devido à distribuição centralizada da PAS e à baixa ocorrência de valores extremos, adotou-se um método de agrupamento dinâmico para garantir um número adequado de observações em cada intervalo e, assim, permitir comparações estatísticas consistentes. Para desvios extremos ( $PAS > \pm 10$  mmHg), os valores foram agrupados em intervalos mais amplos a fim de manter o poder estatístico. Esse processo resultou em 17 intervalos de PAS, com as seguintes larguras: < -10; -10 a -8; -8 a -6; -5; -4; -3; -2; -1; 0; 1; 2; 3; 4; 5; 6 a 8; 8 a 10; e > 10 mmHg (Guerrero et al., 2025a, 2025c; Kissell et al., 2024; Young et al., 2020).

As comparações das distribuições entre grupos foram realizadas utilizando modelos lineares generalizados de efeitos mistos (GLMM), com análises post hoc conduzidas pelo teste de Tukey. Os valores de PAS foram inicialmente agrupados em incrementos de 1 mmHg a partir da média, aplicando-se intervalos mais amplos para valores acima de  $\pm 6$  mmHg, a fim de acomodar a menor frequência de observações extremas. Os histogramas foram construídos de modo que a soma percentual dos ciclos cardíacos em todas os intervalos fosse igual a 100%. Todas as análises

estatísticas foram realizadas no RStudio (versão 4.4.1). Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP, e o nível de significância adotado foi  $P < 0,05$ .

## 6.5 Resultados

Características basais dos participantes estão apresentadas na Tabela 4. Não foram observadas diferenças significativas de idade entre homens e mulheres. Como esperado, os homens apresentaram peso corporal, estatura e índice de massa corporal (IMC) significativamente maiores em comparação às mulheres. Além disso, a CVM foi maior nos homens, tanto para a mão direita quanto para a esquerda.

**Tabela 4. Características de repouso em homens e mulheres**

	<b>Homens</b> (n=20)	<b>Mulheres</b> (n=18)	<b>P-valor</b>
Descritiva			
Idade, anos	$22 \pm 3$	$23 \pm 4$	<b>0,347</b>
Peso, kg	$76,7 \pm 12,8$	$57,6 \pm 5,3$	<b>0,001</b>
Altura, cm	$1,78 \pm 0,05$	$1,61 \pm 0,06$	<b>0,001</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$23,9 \pm 3,4$	$21,9 \pm 1,7$	<b>0,035</b>
CVM, kgf			
Direita	$48,2 \pm 7,7$	$30,6 \pm 5,0$	<b>0,001</b>
Esquerda	$48,5 \pm 9,3$	$28,7 \pm 4,9$	<b>0,001</b>

**Legenda:** Os valores são apresentados como média  $\pm$  DP. **IMC:** índice de massa corporal; **CVM:** contração voluntária máxima. Os dados foram analisados por meio de testes t para amostras independentes. Valores de  $P < 0,05$  estão destacados em negrito.

Uma única sessão de *handgrip* não reduziu agudamente a variabilidade batimento a batimento da PAS em repouso; em vez disso, a dinâmica da PAS foi modulada principalmente pelo tempo de recuperação e pelo sexo biológico (Figura 25). A PAS média apresentou elevação acentuada nos homens (atingindo o pico aos 10 minutos e retornando gradualmente ao valor basal aos 30 minutos), enquanto nas mulheres observou-se apenas um aumento modesto e progressivo ao longo do período de recuperação (efeito de sexo:  $P = 0,001$ ; tempo:  $P = 0,001$ ; condição:  $P = 0,001$ ; interação sexo x tempo:  $P = 0,043$ ). Nenhum índice clássico de variabilidade batimento a batimento da PAS (DP, intervalo interquartil, amplitude, CV) foi alterado isoladamente pela condição experimental; entretanto, os índices absolutos de variabilidade apresentaram efeitos principais de sexo e tempo (DP: sexo  $P = 0,018$ ;  $\eta^2 = 0,147$ ;  $1-\beta = 0,678$ ; tempo  $P = 0,024$ ;  $\eta^2 =$

0,083;  $1-\beta = 0,733$ ; amplitude: sexo  $P = 0,022$ ;  $\eta p^2 = 0,137$ ;  $1-\beta = 0,645$ ; tempo  $P = 0,064$ ;  $\eta p^2 = 0,065$ ;  $1-\beta = 0,604$ ; IIQ: sexo  $P = 0,037$ ;  $\eta p^2 = 0,116$ ;  $1-\beta = 0,561$ ). As análises post hoc da interação sexo x tempo ( $P = 0,005$ ;  $\eta p^2 = 0,111$ ;  $1-\beta = 0,870$ ) para a variabilidade batimento a batimento da PAS (DP, amplitude e intervalo interquartil) mostraram que homens apresentaram aumento significativo em relação ao repouso aos 20 e 30 min, independentemente da condição experimental.

Especificamente, o DP da PAS aumentou de  $6,2 \pm 1,4$  mmHg em repouso para  $6,7 \pm 2,0$  mmHg aos 30 min ( $P < 0,05$ ); a amplitude da PAS elevou-se de  $33,4 \pm 7,1$  mmHg em repouso para  $35,8 \pm 9,6$  mmHg aos 20 min e  $37,9 \pm 12,0$  mmHg aos 30 min (ambos  $P < 0,05$ ); e o intervalo interquartil da PAS passou de  $8,2 \pm 2,2$  mmHg em repouso para  $8,8 \pm 3,2$  mmHg aos 30 min ( $P < 0,05$ ). Em contraste, a variabilidade das mulheres permaneceu inalterada ao longo do tempo (DP PAS:  $5,6 \pm 1,4$  mmHg em repouso para  $5,1 \pm 1,6$  mmHg; amplitude PAS:  $32,5 \pm 8,7$  mmHg em repouso para  $29,4 \pm 12,3$  mmHg; intervalo interquartil PAS:  $7,0 \pm 1,7$  mmHg em repouso para  $6,7 \pm 2,3$  mmHg; todos  $P > 0,05$ ). Foram observadas diferenças significativas entre os sexos aos 20 min para o DP da PAS (homens:  $6,3 \pm 1,5$  mmHg vs. mulheres:  $5,1 \pm 1,4$  mmHg;  $P < 0,05$ ) e para a amplitude da PAS (homens:  $35,8 \pm 9,6$  mmHg vs. mulheres:  $28,3 \pm 6,6$  mmHg;  $P < 0,05$ ), e aos 30 min para todos os três índices DP da PAS (homens:  $6,7 \pm 2,0$  mmHg vs. mulheres:  $5,1 \pm 1,6$  mmHg), amplitude da PAS (homens:  $37,9 \pm 12,0$  mmHg vs. mulheres:  $29,4 \pm 12,3$  mmHg) e intervalo interquartil da PAS (homens:  $8,8 \pm 3,2$  mmHg vs. mulheres:  $6,7 \pm 2,3$  mmHg) (todos  $P < 0,05$ ) (Figura 25).

Complementando esses achados, a VRM apresentou interação tempo x condição significativa ( $P = 0,001$ ), indicando que a VRM da PAS se recuperou de forma distinta após o *handgrip* em comparação à condição sham. Mulheres apresentaram valores de VRM menores na condição experimental em relação à sham tanto aos 20 min ( $2,24 \pm 0,3$  vs.  $2,59 \pm 0,6$  mmHg;  $P < 0,05$ ) quanto aos 30 min ( $2,37 \pm 0,5$  vs.  $2,58 \pm 0,6$  mmHg;  $P < 0,05$ ). Nenhuma interação (sexo x tempo x condição) atingiu significância estatística para nenhuma das medidas de variabilidade, reforçando que os efeitos observados de duas vias descrevem as principais respostas encontradas em nossa amostra (Figura 25 F).

A resposta do DC batimento a batimento durante os 30 minutos de recuperação após o *handgrip* experimental (30% da CVM) em comparação à condição sham (3% da CVM) em homens e mulheres está apresentada na Figura 26. O DC médio apresentou efeitos significativos de sexo ( $P = 0,015$ ) e condição ( $P = 0,001$ ), mas não de tempo ( $P = 0,077$ ), além de interações significativas

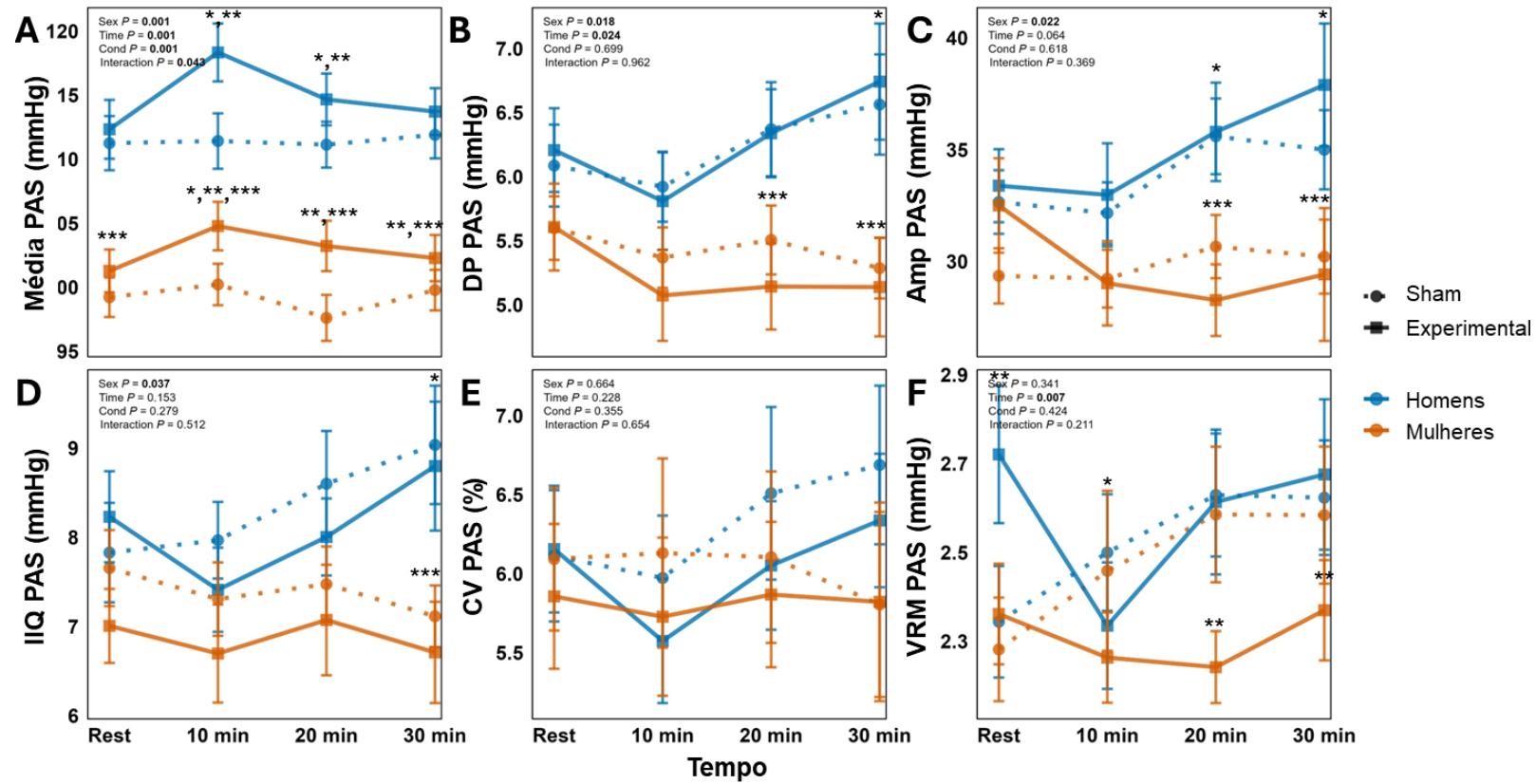
sexo x tempo ( $P = 0,036$ ) e sexo x condição ( $P = 0,026$ ). Nos homens, o DC foi significativamente maior na condição experimental em comparação ao sham aos 10, 20 e 30 minutos de recuperação (todos  $P < 0,05$ ). Por outro lado, as mulheres já apresentaram valores de DC mais elevados na condição experimental em repouso ( $P < 0,05$ ) e mantiveram essa diferença durante todo o período de recuperação (todos  $P < 0,001$ ). Assim, embora ambos os sexos tenham apresentado DC maior após o *handgrip* experimental em comparação ao sham, a magnitude e o padrão temporal desse aumento diferiram entre homens e mulheres.

A variabilidade do DC revelou um efeito significativo de sexo para o DP ( $P = 0,009$ ), a amplitude ( $P = 0,051$ ) e o intervalo interquartil ( $P = 0,009$ ), com os homens apresentando maior dispersão absoluta do que as mulheres, mas sem efeitos de tempo ou de condição. O CV aumentou ao longo do período de recuperação (efeito de tempo,  $P = 0,001$ ), sem influência de sexo ou de condição. Importante ressaltar que a VRM apresentou efeitos principais e interações significativas: tempo x condição ( $P = 0,026$ ) e sexo x condição ( $P = 0,021$ ). Nos homens, a VRM foi significativamente maior na condição experimental em comparação à condição sham aos 10 minutos de recuperação ( $P < 0,05$ ). Em contraste, a VRM das mulheres permaneceu estável durante todo o período de recuperação, com uma diferença significativa entre os sexos emergindo aos 20 minutos ( $P < 0,01$ ). Nenhuma interação de três vias (sexo x tempo x condição) atingiu significância para nenhum parâmetro de DC, confirmando que esses efeitos de duas vias descrevem as principais respostas diferenciais observadas em nossa amostra (Figura 26).

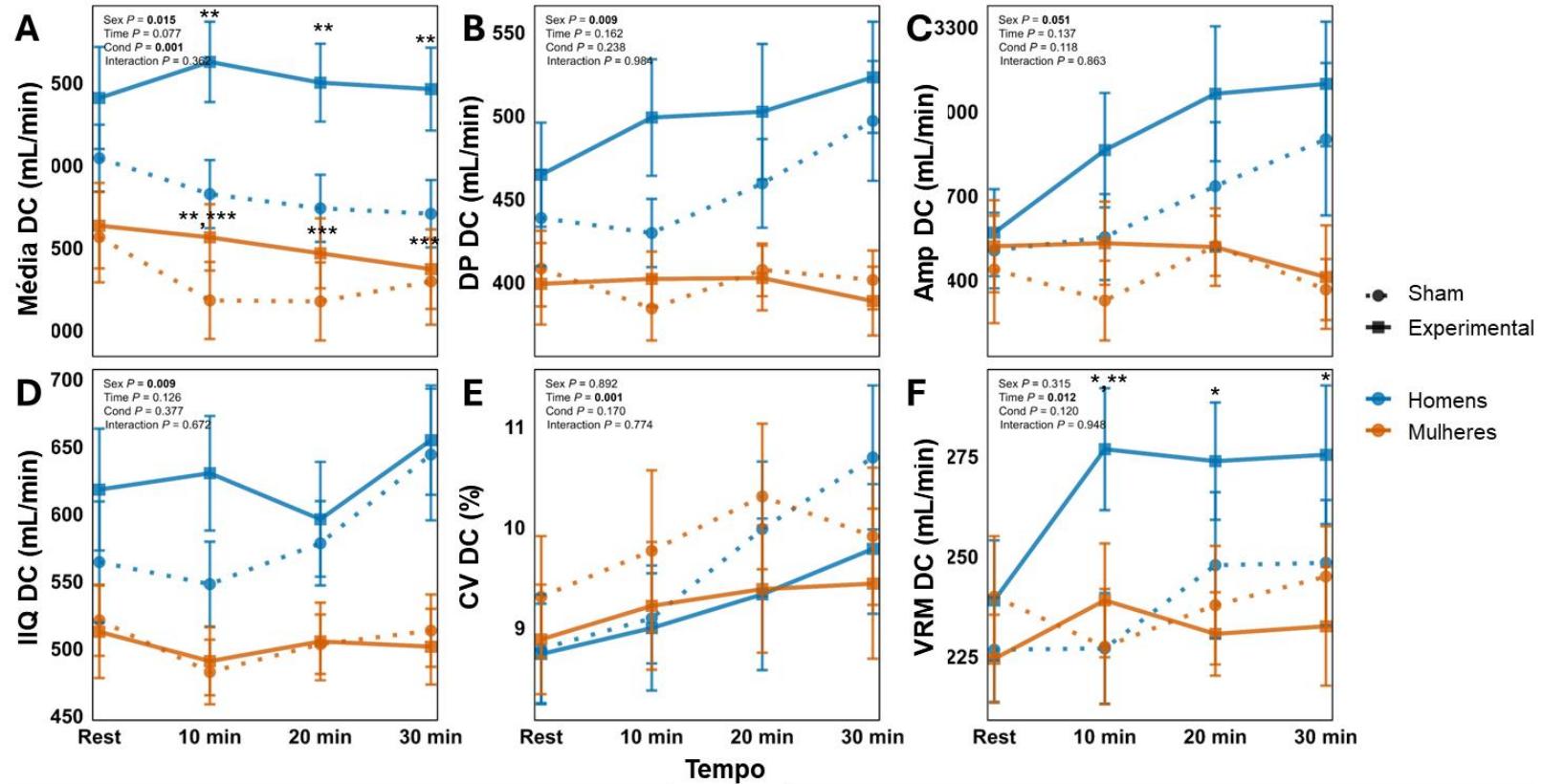
Variabilidade da RVP em repouso e após 10, 20 e 30 minutos de recuperação do *handgrip* realizado a 30% (experimental) e a 3% da CVM (sham) em homens e mulheres é apresentada na Figura 27. Observou-se valores médios de RVP inferiores na condição experimental com efeito significativo da condição ( $P = 0,048$ ), sem efeitos de sexo ou de tempo, e sem interações significativas. Para o DP, o intervalo interquartil e a VRM, identificou-se um efeito significativo do tempo ( $P = 0,001$ ;  $P = 0,001$ ; e  $P = 0,002$ , respectivamente), indicando aumentos dependentes do tempo na variabilidade da RVP, independentemente do sexo ou da condição experimental. No entanto, não foram observadas diferenças significativas para a amplitude nem para o CV em relação a nenhum dos fatores analisados. Esses achados sugerem que, embora a variabilidade da RVP seja influenciada pelo tempo durante a recuperação, seus efeitos não dependem do sexo nem da condição.

As análises das distribuições em histograma da pressão arterial sistólica (PAS) aos 10 (Figura 28 A), 20 (Figura 28 B) e 30 minutos (Figura 28 C) de recuperação após o exercício isométrico de preensão manual a 30% da CVM (condição experimental) e 3% da CVM (condição controle) em homens (barras azuis) e mulheres (barras laranja) são apresentadas na Figura 28. Aos 10 minutos (Figura 28 A), as distribuições da PAS apresentaram-se semelhantes entre os sexos em ambas as condições. No entanto, aos 20 minutos (Figura 28 B), uma proporção maior de ciclos cardíacos concentrou-se nas faixas centrais da distribuição nas mulheres em comparação aos homens, tanto na condição controle (mulheres:  $35,14 \pm 0,66\%$  vs. homens:  $30,99 \pm 0,56\%$ ;  $P = 0,026$ ) quanto na condição experimental (mulheres:  $46,00 \pm 0,98\%$  vs. homens:  $37,91 \pm 0,74\%$ ;  $P = 0,010$ ). Em contraste, os homens apresentaram uma proporção significativamente maior de ciclos cardíacos nas extremidades superior e inferior da distribuição da PAS.

De forma semelhante, aos 30 minutos de recuperação, as mulheres apresentaram menor variabilidade da PAS, refletida por uma maior porcentagem de ciclos cardíacos concentrados nas faixas centrais da distribuição em ambas as condições, controle (mulheres:  $44,11 \pm 0,80\%$  vs. homens:  $36,31 \pm 0,67\%$ ;  $P = 0,001$ ) e experimental (mulheres:  $47,73 \pm 0,99\%$  vs. homens:  $36,82 \pm 0,67\%$ ;  $P = 0,001$ ). Em contraste, os homens mostraram uma proporção significativamente maior de ciclos cardíacos nas extremidades superior e inferior da distribuição. Esse padrão foi evidente no protocolo controle tanto na cauda superior (homens:  $8,15 \pm 0,36\%$  vs. mulheres:  $4,06 \pm 0,14\%$ ;  $P < 0,001$ ) quanto na cauda inferior (homens:  $8,03 \pm 0,32\%$  vs. mulheres:  $3,24 \pm 0,16\%$ ;  $P < 0,001$ ), assim como na condição experimental na cauda superior (homens:  $7,88 \pm 0,28\%$  vs. mulheres:  $4,15 \pm 0,22\%$ ;  $P = 0,011$ ) e na cauda inferior (homens:  $8,29 \pm 0,38\%$  vs. mulheres:  $3,38 \pm 0,20\%$ ;  $P < 0,001$ ) (Figura 28).



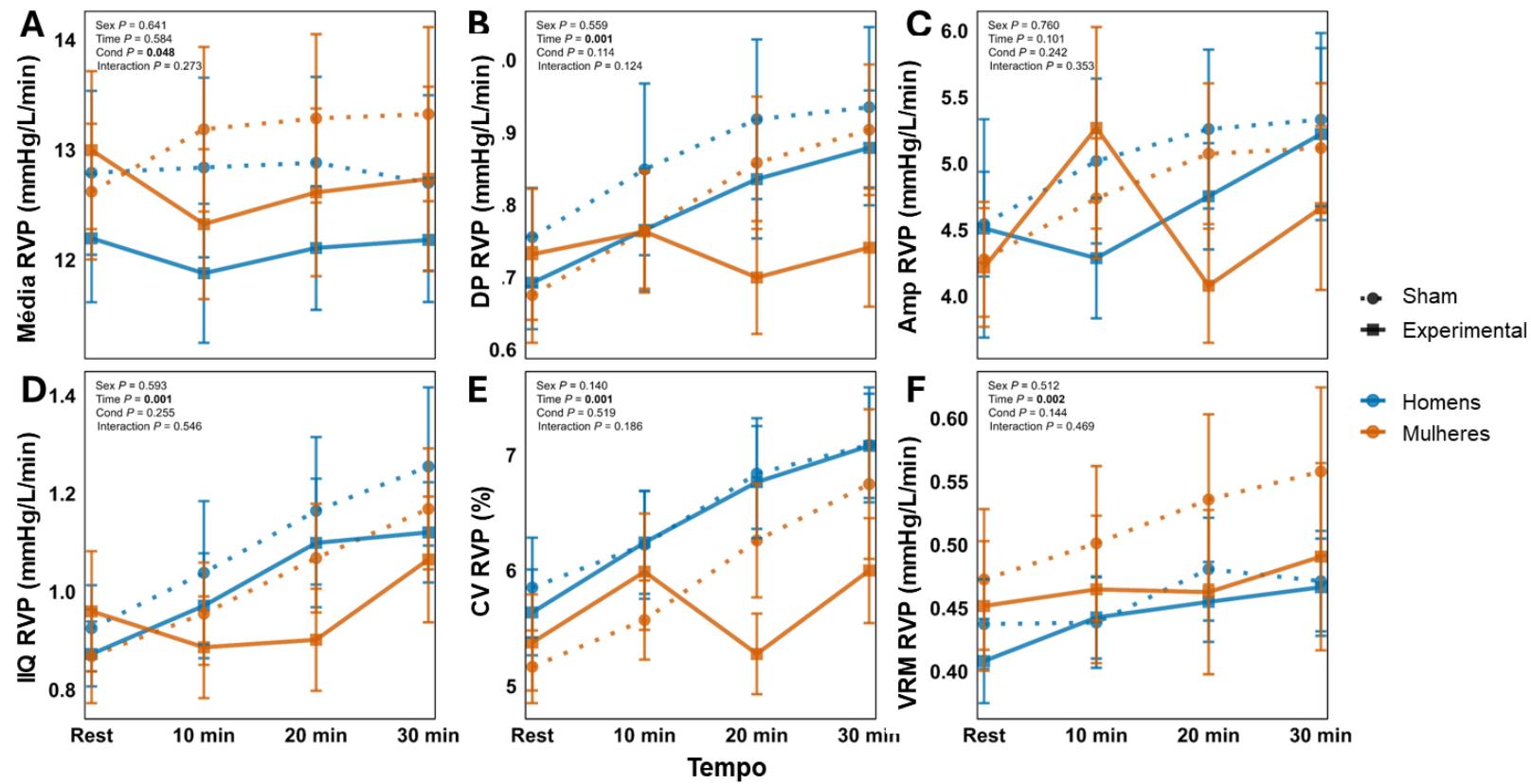
**Figura 25 - Medidas de variabilidade da pressão arterial sistólica em repouso e após 10, 20 e 30 minutos do exercício isométrico de preensão manual.** Medidas de variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS): desvio-padrão (DP), amplitude (Amp), intervalo interquartil (IIQ), coeficiente de variação (CV) e variabilidade real média (VRM) em repouso e após 10, 20 e 30 minutos do handgrip realizado a 30% (condição experimental; quadrados) e 3% (condição sham; círculos) da CVM em homens (azul) e mulheres (laranja). Tradução para o português: Rest, Repouso; Sex, Sexo; Time, Tempo; Cond, Condição; Interaction, Interação. Os valores são apresentados como média  $\pm$  DP. Os valores de P foram obtidos por ANOVA para os efeitos principais de sexo, tempo, condição e suas interações (sexo  $\times$  tempo  $\times$  condição). \*P < 0,05 vs repouso. \*\*P < 0,05 vs protocolo sham. \*\*\*P < 0,05 vs homens.



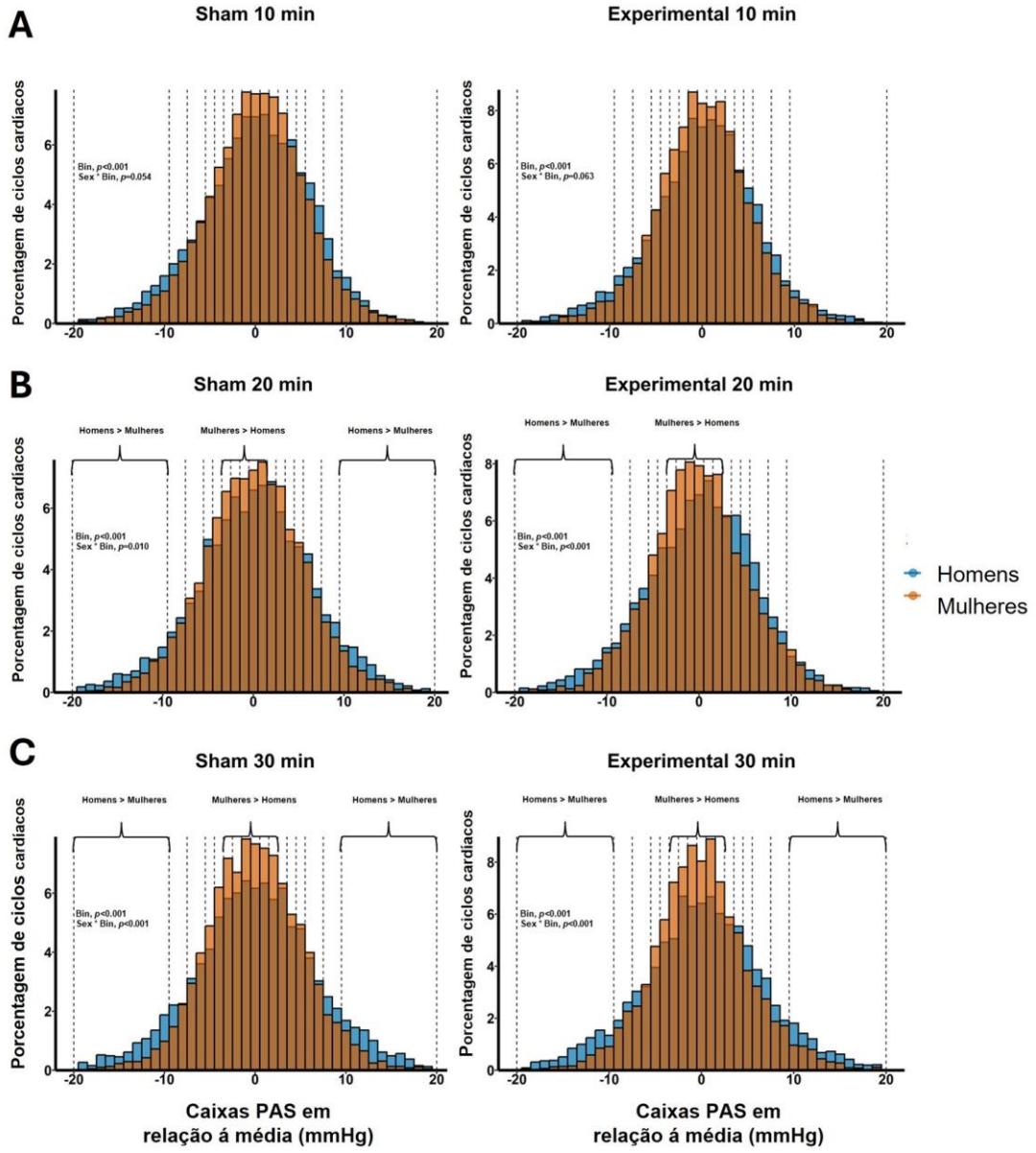
**Figura 26 - Medidas de variabilidade do débito cardíaco em repouso e após 10, 20 e 30 minutos do exercício de preensão manual.**

Medidas de variabilidade do débito cardíaco (DC): desvio-padrão (DP), amplitude, intervalo interquartil (IIQ), coeficiente de variação (CV) e variabilidade real média (VRM) em repouso e após 10, 20 e 30 minutos de recuperação do handgrip realizado a 30% (condição experimental; quadrados) e 3% (condição sham; círculos) da CVM em homens (azul) e mulheres (laranja). Tradução para o português: Rest, Repouso, Sex, Sexo; Time, Tempo; Cond, Condição; Interaction, Interação. Os valores são apresentados como média  $\pm$  DP. Os valores de P foram obtidos por ANOVA para os efeitos principais de sexo, tempo, condição e suas interações (sexo  $\times$  tempo  $\times$  condição).

\*P < 0,05 vs repouso. \*\*P < 0,05 vs protocolo sham. \*\*\*P < 0,05 vs homens.



**Figura 27 - Medidas de variabilidade da resistência vascular periférica em repouso e após 10, 20 e 30 minutos de recuperação do exercício isométrico de preensão manual.** Medidas de variabilidade da resistência vascular periférica (RVP): desvio-padrão (DP), amplitude, intervalo interquartil (IIQ), coeficiente de variação (CV) e variabilidade real média (VRM) em repouso e após 10, 20 e 30 minutos de recuperação do handgrip realizado a 30% (condição experimental; quadrados) e 3% (condição sham; círculos) da CVM (azul) e mulheres (laranja). Tradução para o português: Rest, Repouso, Sex, Sexo; Time, Tempo; Cond, Condição; Interaction, Interação. Os valores são apresentados como média  $\pm$  DP. Os valores de P foram obtidos por ANOVA para os efeitos principais de sexo, tempo, condição e suas interações (sexo x tempo x condição). \*P < 0,05 vs repouso. \*\*P < 0,05 vs protocolo sham. \*\*\*P < 0,05 vs homens.



**Figura 28 - Análise de histogramas de pressão arterial sistólica durante a recuperação aos 10, 20 e 30 minutos após o exercício isométrico de preensão manual.** Análise de histogramas da pressão arterial sistólica (PAS) durante a recuperação aos 10 min (A), 20 min (B) e 30 min (C) após o handgrip realizado a 30% (experimental, à direita) e a 3% da CVM (sham, à esquerda) em mulheres (barras laranja) e homens (barras azuis). Barras marrons indicam sobreposição, onde ambos os grupos apresentam ciclos cardíacos no mesmo valor de pressão. Tradução para o português: Bin, Caixa; Sex, Sexo. Os dados representam valores de PAS agrupados em classes de 1 mmHg em relação ao respectivo valor médio.

## 6.6 Conclusão

Uma única sessão de exercício isométrico de preensão manual não reduz agudamente a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em adultos jovens saudáveis. No entanto, diferenças claras entre os sexos nas respostas da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento destacam mecanismos distintos de regulação autonômica e vascular.

## 7 QUARTO ESTUDO

### 7.1 Título

Diferenças entre os sexos na dinâmica da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento no envelhecimento saudável

### 7.2 Objetivo

Investigar a influência do sexo e da idade sobre a dinâmica da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em uma ampla coorte de indivíduos saudáveis.

### 7.3 Hipótese

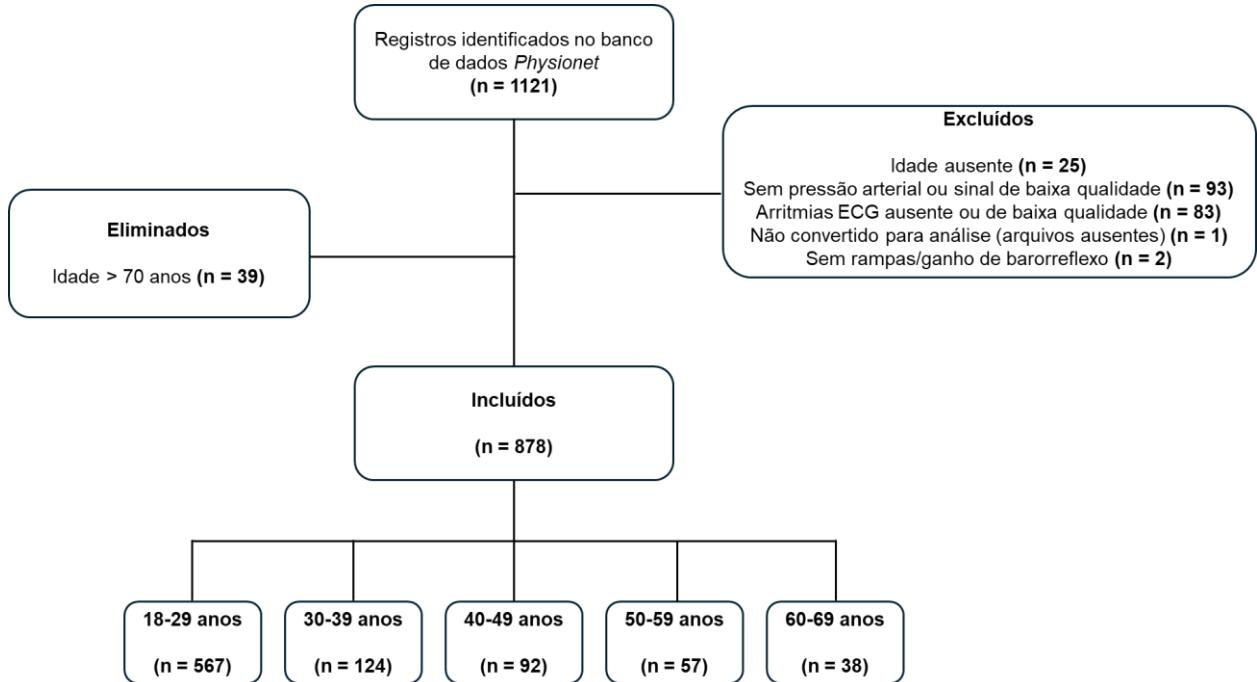
A complexidade da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento diminuiria progressivamente com o avanço da idade; e as mulheres apresentariam maior complexidade da variabilidade da pressão arterial em comparação aos homens, particularmente nas idades mais jovens.

### 7.4 Métodos

#### 7.4.1 Participantes

Este estudo retrospectivo utilizou registros provenientes do banco de dados público *PhysioNet* (“*Autonomic Aging: a dataset to quantify changes of cardiovascular autonomic function during healthy aging*”), que disponibiliza dados de 1.121 voluntários recrutados pelo Jana University Hospital (Alemanha) (Goldberger et al., 2000; Schumann; Bär, 2022). Foram excluídos participantes com informações ausentes sobre idade, sinais de baixa qualidade ou presença de arritmias. Especificamente, foram removidos: 25 indivíduos sem registro de idade; 93 sem medidas de pressão arterial (PA) ou com sinais de qualidade inadequada; 83 com arritmias, batimentos ectópicos ou traçados eletrocardiográficos comprometidos; 2 registros sem identificação de rampas ou ganho barorreflexo; e 1 caso com arquivos incompletos. Além disso, indivíduos com 70 anos ou mais foram excluídos devido ao tamanho reduzido da amostra e à elevada dispersão dos dados

nessa faixa etária. Após o processo de triagem, 878 participantes foram incluídos na análise final. Para fins de estratificação etária, os participantes foram agrupados em cinco faixas etárias: Grupo 1 (18-29 anos), Grupo 2 (30-39 anos), Grupo 3 (40-49 anos), Grupo 4 (50-59 anos) e Grupo 5 (60-69 anos) (Figura 29).



**Figura 29 - Diagrama de seleção dos participantes.** Dos 1.121 registros iniciais, foram excluídos indivíduos por ausência de informação sobre idade, sinais de pressão arterial ou eletrocardiograma ausentes ou de baixa qualidade, presença de arritmias, arquivos incompletos ou ausência de rampas/ganho barorreflexo identificáveis. Participantes com idade >70 anos também foram excluídos, resultando em uma amostra final de 878 indivíduos, distribuídos em cinco grupos etários (18-29, 30-39, 40-49, 50-59 e 60-69 anos). n indica o número de participantes em cada grupo.

#### 7.4.2 Protocolo Experimental

Os registros foram obtidos em uma sala silenciosa, totalmente escurecida e com temperatura controlada em 22 °C. De acordo com a documentação do banco de dados, após serem posicionados confortavelmente em uma maca de exame com inclinação ajustável, os participantes receberam a colocação dos eletrodos e foram instruídos a evitar movimentos durante o procedimento. Após alguns minutos de repouso, iniciou-se a aquisição dos sinais fisiológicos. A duração das gravações

variou entre 8 e 36 minutos. Para cada participante, foram registrados eletrocardiograma (ECG, derivação II), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), além de informações sobre sexo biológico, índice de massa corporal (IMC) e idade.

#### *7.4.3 Medidas experimentais*

A frequência cardíaca (FC) (ECG, derivação II) foi registrada a 1000 Hz, utilizando-se o sistema MP150 (ECG100C, BIOPAC Systems Inc., Goleta, CA, EUA) ou o sistema Task Force Monitor (CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz, Áustria). A PA contínua não invasiva (NIBP) foi obtida pela técnica de descarga vascular (*vascular unloading*), na qual um manguito digital modula a pressão para manter o volume sanguíneo constante, mensurado por fotopletismografia. O sinal registrado foi posteriormente calibrado com valores de PA braquial obtidos em um único momento de repouso, utilizando método oscilométrico (Goldberger et al., 2000). O débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) foram estimados a partir das ondas de PA pelo método ModelFlow (Gratz et al., 1992; Wesseling et al., 1993), implementado como módulo adicional de medida não invasiva de DC no software LabChart (ADIstruments, Austrália). Os sinais foram adquiridos a uma frequência de amostragem de 1000 Hz e armazenados para análise offline (LabChart 8 software; ADInstruments, Austrália). Todas as análises foram realizadas durante um período de repouso de 5 minutos.

#### *7.4.4 Medidas de variabilidade*

A variabilidade real média (VRM) da PAS, PAD, DC e RVP foi calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$VRM = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |X_{k+1} - X_k|$$

Onde N representa o número absoluto de medidas no registro, k indica a ordem cronológica dessas medidas e X representa a variável de interesse (isto é, PAS, PAD, DC ou RVP) (Guerrero et al., 2025a, 2025b, 2025c).

As séries batimento a batimento de PAS, PAD, DC e RVP foram ajustadas para remover tendências lineares por meio de regressão linear. Dada a duração relativamente curta dos registros, a complexidade das dinâmicas batimento a batimento de PAS, PAD, DC e RVP foi quantificada

utilizando a abordagem de entropia multiescala modificada (modMSE), um método não linear desenvolvido especificamente para séries temporais curtas (Wu et al., 2013). O modMSE calcula a entropia amostral (SampEn) (Richman; Moorman, 2000) em múltiplas escalas temporais para quantificar o grau de irregularidade do sinal, empregando um procedimento de média móvel para corrigir as estimativas imprecisas de entropia causadas pelo tamanho reduzido dos dados no algoritmo tradicional da entropia multiescala (MSE) (Costa; Goldberger; Peng, 2002, 2005). Ao traçar a SampEn em função do fator de escala, obtém-se a curva modMSE (Wu et al., 2013). Definimos a escala de 1 a 10 e determinamos o índice de complexidade (IC) integrando a área sob a curva modMSE, conforme descrito em estudos prévios (Chen et al., 2015; Hsin et al., 2018; Lee et al., 2022; Lu et al., 2012; Sortica Da Costa et al., 2017; Tang et al., 2015).

#### *7.4.5 Análise estatística*

A PA, o DC, a RVP, a FC, bem como os índices de variabilidade (VRM) e o índice de complexidade (IC) foram analisados por meio de ANOVA *two-way*, tendo como fatores principais o sexo (homens e mulheres) e os grupos etários (18-29, 30-39, 40-49, 50-59 e 60-69 anos). Análises post hoc foram conduzidas utilizando o teste LSD para explorar os efeitos principais e as interações identificadas. Todas as análises estatísticas foram realizadas no RStudio (versão 4.4.1). Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP, e o nível de significância estatística foi estabelecido em  $P < 0,05$ .

### **7.5 Resultados**

As características de repouso dos participantes estão apresentadas na Tabela 5. Não foram observadas diferenças significativas entre homens e mulheres nos valores de PAS, PAD ou pressão arterial média (PAM), e não emergiram tendências consistentes relacionadas à idade para essas variáveis. A FC foi significativamente maior nas mulheres em comparação aos homens na maioria das faixas etárias. A RVP apresentou valores mais elevados nas mulheres em relação aos homens, com ambos os sexos exibindo um aumento progressivo com o avanço da idade. Em contraste, o DC foi consistentemente maior nos homens, embora ambos os性os tenham apresentado um declínio progressivo com o envelhecimento (Tabela 5).

**Tabela 5.** Características de repouso em homens e mulheres nas diferentes faixas etárias

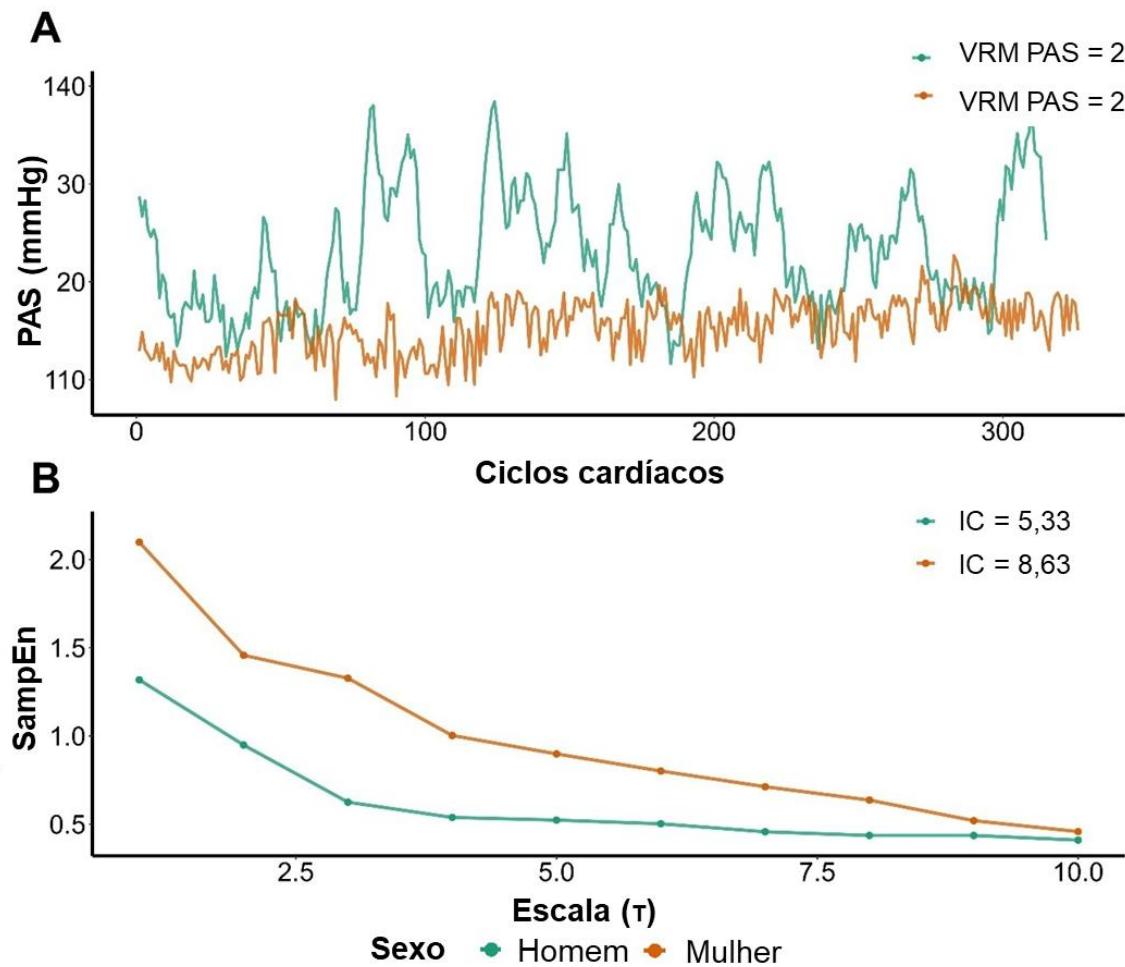
Variável	18-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	50-59 anos	60-69 anos	P- Valor		
	(Homem n = 192) (Mulher n=375)	(Homem n = 71) (Mulher n = 53)	(Homem n = 48) (Mulher n = 44)	(Homem n = 28) (Mulher n = 29)	(Homem n = 14) (Mulher n = 24)	Sexo	Idade	Interação
<b>PAS (mmHg)</b>								
Homens	115 ± 17	114 ± 16	115 ± 17	114 ± 20	119 ± 21	0,397	0,341	0,918
Mulheres	113 ± 18	114 ± 18	114 ± 17	116 ± 19	121 ± 22			
<b>PAD (mmHg)</b>								
Homens	75 ± 12	76 ± 13	77 ± 12	74 ± 13	73 ± 15	0,280	0,388	0,922
Mulheres	74 ± 13	75 ± 13	76 ± 11	76 ± 14	75 ± 11			
<b>PAM (mmHg)</b>								
Homens	88 ± 12	88 ± 13	90 ± 13	87 ± 15	89 ± 16	0,339	0,451	0,765
Mulheres	87 ± 13	89 ± 15	89 ± 11	90 ± 14	90 ± 14			
<b>FC (batimentos/min)</b>								
Homens	68 ± 10	67 ± 12	69 ± 10	70 ± 9	67 ± 10	<b>0,018</b>	0,078	0,684
Mulheres	70 ± 10	69 ± 12	72 ± 11	71 ± 11	64 ± 7			
<b>RVP (mmHg/mL/min)</b>								
Homens	25 ± 12	25 ± 14	29 ± 18	26 ± 10	32 ± 15	< 0,001	< 0,001	0,275
Mulheres	28 ± 13	28 ± 11	32 ± 13	34 ± 18	44 ± 20			
<b>DC (mL/min)</b>								
Homens	4.336 ± 1.874	4.072 ± 1.410	3.955 ± 1.780	3.785 ± 1.119	3.390 ± 1.839	< 0,001	<b>0,001</b>	0,726
Mulheres	3.591 ± 1.511	3.610 ± 1.398	3.528 ± 2.035	3.414 ± 1.442	2.430 ± 859			

**Legenda:** Pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), resistência vascular periférica total (RVP) e débito cardíaco (DC) em homens e mulheres. Os valores são apresentados como média ± DP. Os valores de P foram obtidos por meio de ANOVA two-way, testando os efeitos principais de sexo, idade e sua interação (sexo x idade). Valores de P < 0,05 estão destacados em negrito.

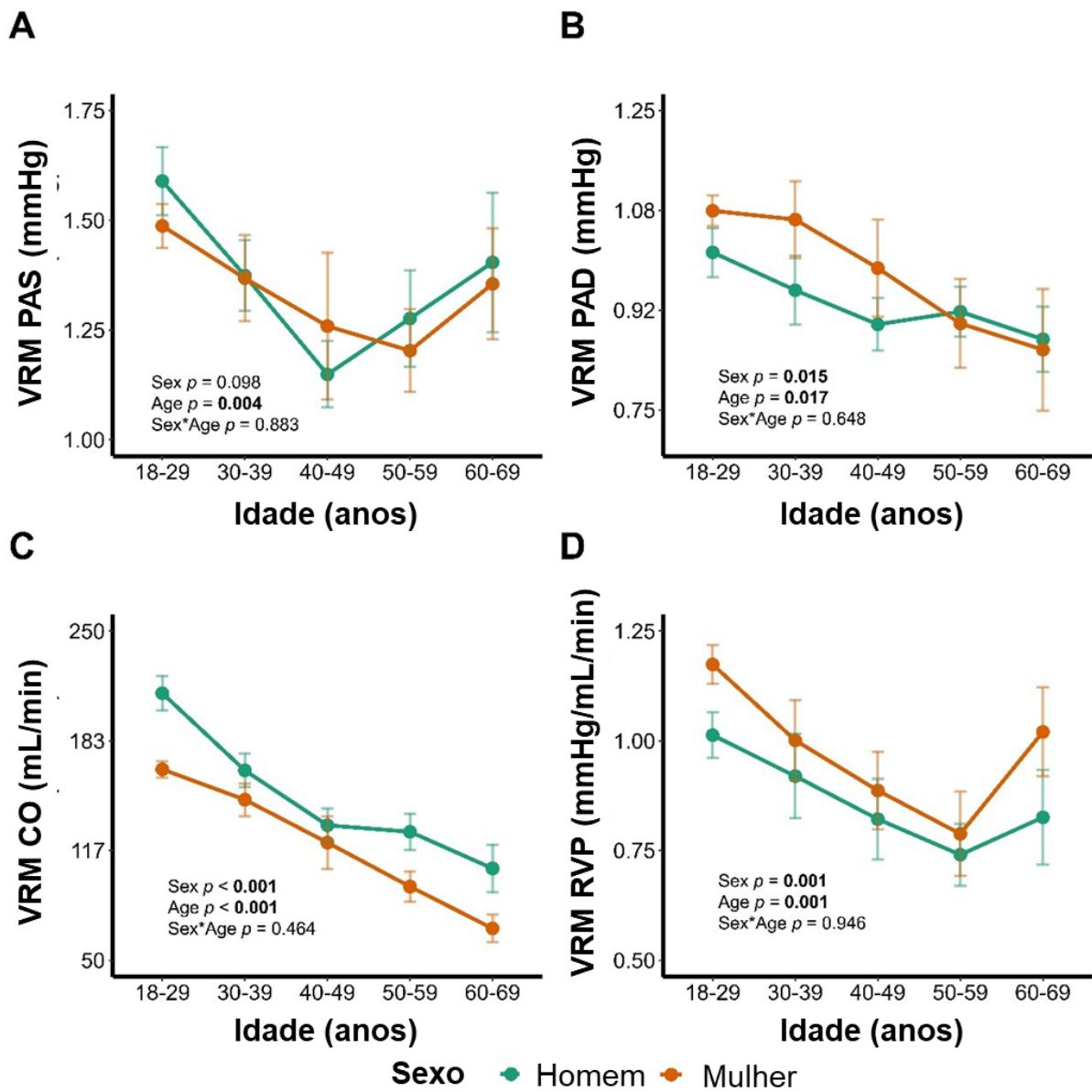
A Figura 30 ilustra a dinâmica batimento a batimento da PAS em dois indivíduos (um homem e uma mulher, ambos com 30-39 anos) que apresentaram valores idênticos de VRM da PAS (VRM = 2 mmHg). O Painel A mostra flutuações de curtíssimo prazo semelhantes ao longo de aproximadamente 300 ciclos cardíacos. No entanto, o Painel B destaca uma diferença significativa na complexidade, com a mulher apresentando um índice de complexidade (IC) maior (8,63; laranja) em comparação ao homem (5,33; verde). Diferentemente da variabilidade, que descreve apenas a magnitude das oscilações, a complexidade considera a organização temporal dessas oscilações, como os padrões se repetem ou mudam ao longo do tempo.

A Figura 31 apresenta a variabilidade batimento a batimento da PAS, PAD, DC e RVP entre diferentes faixas etárias e sexos. A VRM da PAS diminuiu com a idade em ambos os sexos, com valores que caíram de  $1,59 \pm 0,08$  mmHg (homens) e  $1,49 \pm 0,05$  mmHg (mulheres) aos 18-29 anos para  $1,15 \pm 0,08$  e  $1,26 \pm 0,17$  mmHg, respectivamente, entre 40-49 anos ( $P = 0,001$  vs. 18-29). Entre 50-59 anos, os valores permaneceram mais baixos que nos adultos jovens ( $P = 0,020$ ), mas no grupo idoso (60-69 anos) houve leve aumento, sem significância estatística em comparação com 18-29 anos ( $P = 0,321$ ) (Figura 31 A). A VRM da PAD também reduziu com o envelhecimento: de 18-29 anos, foi de  $1,01 \pm 0,04$  mmHg (homens) e  $1,08 \pm 0,03$  mmHg (mulheres), para  $0,87 \pm 0,05$  e  $0,85 \pm 0,10$  mmHg, respectivamente, entre 60-69 anos ( $P = 0,027$  vs. 18-29); mulheres apresentaram VRM de PAD maior que homens entre 18 e 49 anos, com efeito principal significativo de sexo ( $P = 0,016$ ), sem interação sexo x idade ( $P = 0,894$ ) (Figura 31 B). A VRM do DC foi consistentemente maior nos homens em todas as idades e mostrou declínio progressivo com o envelhecimento, sem interação sexo x idade; aos 18-29 anos, mulheres exibiram valores menores que homens ( $166 \pm 4,9$  vs.  $212 \pm 10,6$  mL/min;  $P < 0,001$ ) e, aos 60-69 anos, os valores caíram para  $106 \pm 14,5$  mL/min (homens) e  $69,4 \pm 8,2$  mL/min (mulheres) (Figura 31 C). A VRM da RVP também diminuiu com a idade e foi maior em mulheres do que em homens de forma geral ( $P = 0,013$ ), novamente sem interação sexo x idade ( $P = 0,946$ ); aos 18-29 anos, mulheres apresentaram valores mais altos do que os homens ( $1,17 \pm 0,04$  vs.  $1,01 \pm 0,05$  mmHg/mL/min;  $P = 0,017$ ). Ambos os性os apresentaram reduções entre 40-59 anos, atingindo  $0,79 \pm 0,10$  (mulheres) e  $0,74 \pm 0,07$  (homens) aos 50-59 anos ( $P = 0,002$  vs. 18-29), enquanto no grupo de 60-69 anos a VRM da RVP voltou a aumentar nas mulheres ( $1,02 \pm 0,10$ ), mas não nos homens ( $0,83 \pm 0,11$ ) (Figura 31 D).

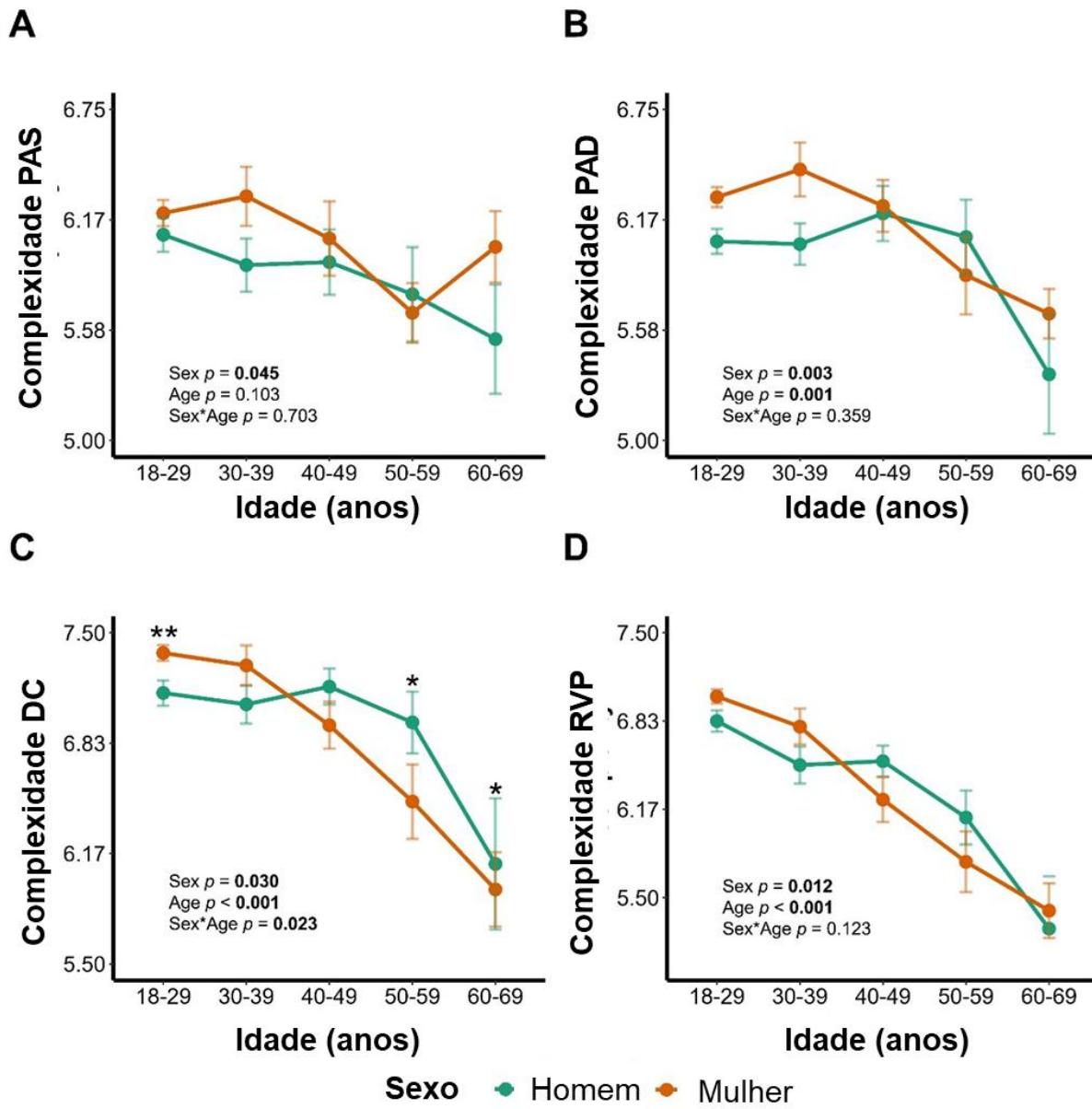
A Figura 32 apresenta o IC da PAS, PAD, DC e RVP entre diferentes faixas etárias e sexos. O IC da PAS foi significativamente maior em mulheres ( $P = 0,045$ ), especialmente entre 30-39 anos, sem efeito da idade ( $P = 0,104$ ) ou interação sexo x idade ( $P = 0,703$ ) (Figura 32 A). O IC da PAD apresentou efeitos principais tanto de sexo ( $P = 0,003$ ) quanto de idade ( $P = 0,001$ ); mulheres exibiram valores consistentemente mais altos nas idades mais jovens, embora essas diferenças desaparecessem na meia-idade. No grupo idoso, o IC diminuiu em ambos os sexos ( $P = 0,003$  em mulheres;  $P = 0,010$  em homens vs. 18-29 anos) (Figura 32 B). O IC do DC mostrou efeitos significativos de sexo ( $P = 0,031$ ), idade ( $P < 0,001$ ) e interação sexo x idade ( $P = 0,024$ ); mulheres apresentaram valores mais elevados nas idades jovens, mas sofreram um declínio mais acentuado com o envelhecimento, de modo que entre 50-59 anos os valores caíram para  $6,48 \pm 0,23$  em comparação a  $6,96 \pm 0,19$  nos homens. Os valores mais baixos foram observados no grupo mais idoso em ambos os sexos (Figura 32 C). O IC da RVP também apresentou efeitos principais de sexo ( $P = 0,013$ ) e idade ( $P < 0,001$ ), sem interação significativa ( $P = 0,123$ ); mulheres apresentaram valores mais altos entre 18-29 anos ( $7,02 \pm 0,05$  vs.  $6,83 \pm 0,08$ ;  $P = 0,049$ ), mas o IC diminuiu expressivamente com o envelhecimento em ambos os sexos, atingindo os menores níveis entre 60-69 anos ( $5,40 \pm 0,21$  em mulheres;  $5,27 \pm 0,40$  em homens) (Figura 32 D).



**Figura 30 - Dinâmica batimento a batimento da pressão arterial sistólica em um homem e uma mulher, ambos com idade entre 30 e 39 anos.** Exemplo de dois indivíduos com variabilidade real média da pressão arterial sistólica (VRM PAS = 2 mmHg) semelhante, porém com perfis distintos de complexidade. Painel superior: flutuações batimento a batimento da PAS ao longo de aproximadamente 300 ciclos cardíacos. Painel inferior: curvas de entropia amostral (SampEn) nas escalas de 1 a 10, mostrando um índice de complexidade (IC) maior na mulher (laranja; IC = 8,63) em comparação ao homem (verde; IC = 5,33).



**Figura 31 - Variabilidade batimento a batimento da pressão arterial sistólica, diastólica, débito cardíaco e resistência vascular periférica entre diferentes faixas etárias e sexos.** Índices de variabilidade batimento a batimento por faixa etária e sexo. (A) Variabilidade real média da pressão arterial sistólica (VRM PAS), (B) pressão arterial diastólica (VRM PAD), (C) débito cardíaco (VRM DC) e (D) resistência vascular periférica (VRM RVP) em homens (verde) e mulheres (laranja) ao longo das faixas etárias (18-29, 30-39, 40-49, 50-59 e 60-69 anos). Tradução para o português: Sex, Sexo; Age, Idade. Os valores são expressos como média  $\pm$  erro padrão da média. Os valores de P indicam os efeitos principais de sexo, idade e sua interação (sexo x idade) obtidos por meio de ANOVA two-way.



**Figura 32 - Índices de complexidade da pressão arterial sistólica, diastólica, débito cardíaco e resistência vascular periférica entre diferentes faixas etárias e sexos.** Índices de complexidade por faixa etária e sexo. (A) Pressão arterial sistólica (PAS), (B) pressão arterial diastólica (PAD), (C) débito cardíaco (DC) e (D) resistência vascular periférica (RVP) em homens (verde) e mulheres (laranja) ao longo das faixas etárias (18-29, 30-39, 40-49, 50-59 e 60-69 anos). Tradução para o português: **Sex**, Sexo; **Age**, Idade. Os valores são expressos como média ± erro padrão da média. Os valores de *P* indicam os efeitos principais de sexo, idade e sua interação (sexo x idade) obtidos por meio de ANOVA *two-way*.

## 7.6 Conclusão

A dinâmica da variabilidade da pressão arterial batimento a batimento em repouso diminui progressivamente com a idade. As mulheres apresentam maior complexidade da variabilidade da pressão arterial durante a fase adulta jovem, mas essa vantagem diminui com o envelhecimento. Esses achados destacam padrões específicos de regulação autonômica cardiovascular relacionados à idade e ao sexo e ressaltam a importância de considerar ambas as variáveis na avaliação da dinâmica da pressão arterial.

## 8 DISCUSSÃO

### ESTUDO 1

O principal achado do estudo 1 é que o bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos reduziu de forma significativa a VPA batimento a batimento em humanos, efeito que foi acompanhado por uma diminuição na variabilidade da RVP, mas não do DC. Esse resultado confirma nossa hipótese de que a vasoconstrição simpática periférica desempenha um papel crucial na regulação da VPA em repouso. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a demonstrar que a vasoconstrição simpática periférica pode influenciar diretamente as flutuações batimento a batimento da PA em adultos jovens saudáveis. De forma geral, nossos achados oferecem novas perspectivas sobre os mecanismos subjacentes ao controle da VPA em repouso em humanos, destacando, em especial, o papel da transdução simpática nas oscilações batimento a batimento da PA.

Uma ampla gama de estudos destaca a importância da atividade nervosa simpática na regulação da PA (Barnes et al., 2014; Charkoudian et al., 2005; Fisher; Young; Fadel, 2015; Fisher; Vianna; Fadel, 2022; Hart; Charkoudian, 2014; Hart et al., 2009; Incognito et al., 2020a; Keir et al., 2020; Narkiewicz et al., 2002; Vianna et al., 2012). Barnes et al (2014) demonstraram que, durante o bloqueio autonômico com trimetafano, a atividade nervosa simpática muscular foi completamente atenuada, resultando em uma redução significativa da PA, evidenciando o suporte autonômico da PA (Barnes et al., 2014). Além disso, trabalhos prévios que avaliaram a condutância vascular do antebraço em resposta a descargas espontâneas de atividade nervosa simpática muscular mostraram que a resposta vasoconstritora a essas descargas foi substancialmente atenuada após o bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico (Fairfax et al., 2013). Em conjunto, esses achados indicam que, em condições de repouso, a transdução simpática (ou seja, a conversão da atividade simpática eferente em vasoconstrição ou resposta pressórica, mediada principalmente por receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos) constitui um mecanismo fundamental para a manutenção da PA. Além disso, nossos resultados contribuem para o avanço do conhecimento ao demonstrar que a magnitude das flutuações da PA em torno do ponto operacional do barorreflexo arterial depende da sensibilidade pós-juncional dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos à atividade simpática em repouso. Coletivamente, esses dados sugerem que a atividade vasoconstritora simpática não é apenas importante para fornecer suporte hemodinâmico, mas também para determinar a magnitude das oscilações da PA batimento a batimento.

Estudos em animais também reforçam o papel dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos na VPA batimento a batimento em repouso (Japundzic et al., 1990; Just et al., 1995; Murphy; Sloan; Myers, 1991). Japundzic et al (1990) demonstraram os efeitos do bloqueio vagal (com atropina), do bloqueio simpático cardíaco (com atenolol) e do bloqueio da transdução simpática (com prazosina) sobre as oscilações da PA. Em contraste com as condições de atropina e atenolol, o bloqueio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos com prazosina resultou em uma redução significativa nas flutuações da PAS, destacando o papel da vasoconstrição simpática mediada por receptores  $\alpha_1$  no controle batimento a batimento da PA (Japundzic et al., 1990). De forma semelhante, nosso estudo demonstrou que a prazosina reduziu o DP, o intervalo interquartil e o CV da PAS batimento a batimento em adultos jovens saudáveis. Além disso, essas reduções foram acompanhadas por menor variabilidade da RVP, mas não do DC, sugerindo uma dependência aumentada da vasculatura periférica para a manutenção da VPA em repouso antes do bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico. Esses achados reforçam o papel crítico do sistema  $\alpha_1$ -adrenérgico na regulação da amplitude e do padrão das flutuações da PA.

Um aumento da atividade nervosa simpática (entrada) provoca vasoconstrição periférica exclusivamente por meio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Fairfax et al., 2013). Esses receptores respondem aos disparos simpáticos reduzindo a condutância vascular, o que, consequentemente, eleva a PA (saída). Esse mecanismo é conhecido como transdução simpática. Notavelmente, uma maior transdução simpática tem sido associada de forma independente a níveis mais elevados de VPA batimento a batimento em adultos jovens (O'Brien et al., 2023). A redução da VPA observada em nosso estudo após a administração de prazosina provavelmente reflete a interrupção desse mecanismo de transdução simpática. No entanto, em um sistema de controle em circuito fechado, diversos estudos demonstraram que alterações na transdução simpática (isto é, no arco periférico) podem afetar criticamente a capacidade do barorreflexo arterial de regular PA (isto é, o arco neural) (Kamiya et al., 2011; Ogoh et al., 2008; Sabino-Carvalho et al., 2021). Diante disso, é plausível que o bloqueio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos pela prazosina tenha provocado uma interação entre os arcos neural e periférico do barorreflexo para manter a sensibilidade do sistema em circuito fechado. Estudos adicionais são necessários para investigar como essa possibilidade pode afetar as oscilações da PA.

## ESTUDO 2

O principal achado inédito do estudo 2 é que pacientes com DP apresentam redução da VPA batimento a batimento em repouso quando comparados tanto a adultos idosos pareados por idade quanto a jovens saudáveis. Essa redução da VPA, particularmente da variabilidade da RVP, contrasta com nossa hipótese inicial e com a literatura prévia, que geralmente associa níveis elevados de VPA a maior risco cardiovascular. Esses resultados evidenciam um padrão distinto de controle autonômico cardiovascular na DP, uma condição caracterizada por disfunção autonômica generalizada, em que, de forma paradoxal, a VPA batimento a batimento encontra-se reduzida em vez de aumentada.

Neste estudo, utilizamos várias métricas complementares para quantificar a VPA de curtíssimo prazo, incluindo desvio padrão (DP), o intervalo interquartil (diferença entre os percentis 25 e 75), a amplitude (diferença entre os valores máximo e mínimo), o coeficiente de variação ( $CV = [DP/\text{média} \times 100]$ ) e a variabilidade real média (VRM). O DP reflete a dispersão geral dos valores, mas é sensível a valores extremos e não considera a dinâmica temporal dos dados. A VRM, conforme recomendada por (Mena et al., 2005) e (Parati et al., 2013), fornece uma estimativa mais sensível das flutuações pressóricas em tempo real ao incorporar a sequência das medições, além de apresentar associações prognósticas mais robustas com desfechos cardiovasculares (Mena et al., 2005; Wei et al., 2014). A amplitude e o intervalo interquartil capturaram, respectivamente, a dispersão total e a dispersão central dos dados, enquanto o CV normaliza a variabilidade em relação à média, permitindo comparações entre grupos com diferentes níveis pressóricos de repouso. É importante destacar que a consistência de nossos achados em todas essas métricas reforça a robustez dos resultados, demonstrando que indivíduos com DP apresentaram menor VPA batimento a batimento em todos os índices avaliados, evidenciando uma redução consistente e fisiologicamente relevante da variabilidade batimento a batimento nesse grupo.

Este achado diverge do estudo do (Kanegusuku et al., 2017), que observaram aumento da VPA ao longo de 24 horas de monitorização ambulatorial em pacientes com DP em comparação a controles pareados por idade. No entanto, diversas diferenças metodológicas podem explicar essa discrepância. Kanegusuku et al (2017) utilizaram monitorização ambulatorial da PA por 24 horas, que reflete flutuações pressóricas de curto prazo influenciadas por mudanças comportamentais e posturais ao longo do dia. Nesse contexto, a elevação da VPA pode refletir, principalmente, um

comprometimento da capacidade barorreflexa de atenuar variações pressóricas, particularmente na presença de hipotensão ortostática, uma característica clínica comum na DP (Palma; Kaufmann, 2020). Corroborando essa interpretação, estudos prévios de nosso grupo demonstraram que reduções mais pronunciadas da PA durante testes ortostáticos estão relacionadas a maiores variações de PA frente a perturbações farmacológicas (Sabino-Carvalho et al., 2020), indicando um perfil pressórico mais instável diante de situações de estresse ou mudanças posturais.

Em contraste, a VPA batimento a batimento reflete oscilações da PA de curtíssimo prazo em repouso, provavelmente reguladas por mecanismos fisiológicos distintos. Nossos achados de redução da VPA batimento a batimento na DP pode estar relacionada a anormalidades no arco periférico do barorreflexo. Observamos recentemente que o bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos reduz significativamente a VPA batimento a batimento em indivíduos saudáveis, indicando um papel crucial da atividade dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos na manutenção da variabilidade pressórica em repouso (Guerrero et al., 2025a). A DP é caracterizada por redução da liberação de noradrenalina (Goldstein et al., 2003) e por responsividade  $\alpha_1$ -adrenérgica atenuada durante situações de estresse (Sharabi et al., 2008), o que pode comprometer a reatividade vascular periférica e, consequentemente, reduzir a VPA em repouso. Interessantemente, Kanegusuku et al (2017) relataram que a VPA noturna não parece estar aumentada em pacientes com DP, oferecendo suporte indireto à hipótese de que as alterações da VPA na DP podem variar conforme o contexto, sendo atenuadas em repouso e potencialmente aumentadas em condições dinâmicas ou ortostáticas. Esses achados sugerem que a VPA batimento a batimento, quando medida em repouso, pode representar um marcador mais específico de disfunção da modulação simpática na DP, distinto das medidas de VPA em curto ou médio prazo.

Outros mecanismos também podem contribuir para a redução observada da VPA batimento a batimento. Essas flutuações rápidas da PA são reguladas principalmente pelos ajustes dinâmicos do barorreflexo arterial. Conforme demonstrado anteriormente por nosso grupo e por outros autores, a DP está associada a disfunções centrais e periféricas do barorreflexo (Blaho et al., 2017; Buob et al., 2010; Sabino-Carvalho et al., 2020, 2021), o que pode atenuar a modulação reflexa da PA batimento a batimento. Além disso, a atividade nervosa simpática muscular e sua tradução em respostas vasculares, conhecida como transdução simpática, são determinantes críticos da VPA de curtíssimo prazo. Tanto a redução da atividade nervosa simpática muscular quanto possíveis prejuízos na transdução simpática podem contribuir, de forma independente ou sinérgica, para a

menor VPA batimento a batimento observada neste estudo. A transdução simpática depende não apenas do nível de estímulo neural, mas também da sensibilidade dos receptores pós-sinápticos, da liberação de neurotransmissores e da responsividade do músculo liso vascular (Fisher; Vianna; Fadel, 2022), esse conjunto de mecanismos merece investigação adicional.

### **ESTUDO 3**

O principal achado inédito do estudo 3 é que, ao contrário da nossa hipótese inicial, uma única sessão de exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) não resultou em redução da VPA batimento a batimento durante o período de recuperação em repouso. Pelo contrário, as respostas da VPA mostraram-se dependentes do sexo e não foram influenciadas pela condição experimental. Nos homens, observou-se maior VPA batimento a batimento durante o período de recuperação, particularmente na variabilidade da PAS e do DC. Esse padrão foi consistente tanto na condição experimental quanto na condição sham. Em contraste, as mulheres mantiveram níveis estáveis e mais baixos de variabilidade da PAS e de DC ao longo de todo o período de recuperação em comparação aos homens. Já a variabilidade da RVP aumentou com o tempo, mas de forma semelhante em ambos os sexos e nas duas condições. Esses padrões específicos por sexo ressaltam a importância de se considerar o sexo nas respostas de VPA e sugerem a existência de mecanismos distintos de regulação cardiovascular durante a recuperação pós-*handgrip*.

Esse achados evidenciam a complexa interação entre o sexo e a regulação autonômica na modulação das respostas da VPA batimento a batimento após o *handgrip*. Embora estudos prévios tenham demonstrado que o treinamento com *handgrip* pode reduzir a atividade nervosa simpática muscular (Somers et al., 1992), o presente estudo mostrou que os homens apresentaram aumento da variabilidade da PAS aos 30 minutos de recuperação, enquanto as mulheres mantiveram níveis estáveis de variabilidade da PAS aos 10, 20 e 30 minutos, independentemente da condição (experimental ou sham). Uma possível explicação para esse padrão está relacionada ao tempo prolongando sentado durante o período de recuperação, visto que o permanecer sentado por tempo prolongado pode aumentar a atividade nervosa simpática muscular (Burke; Sundlöf; Wallin, 1977). No estudo de Burke e colaboradores, medições diretas de atividade nervosa simpática muscular foram realizadas após 30 minutos ou mais de repouso sentado, totalizando aproximadamente 60 minutos nessa posição. Em nosso protocolo, os participantes permaneceram sentados por cerca de 50 minutos; assim, neste contexto, definimos “tempo prolongado sentado” como aproximadamente

50 minutos ininterruptos nessa postura. Essa ativação simpática pode promover maior liberação de norepinefrina, estimulação dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, aumentando o tônus vascular periférico e a RVP como mecanismo compensatório para manter a homeostase pressórica (Fairfax et al., 2013). Dentro desse cenário, a menor variabilidade observada nas mulheres em comparação aos homens pode refletir em parte uma dessensibilização específica dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos no sexo feminino (Hart; Charkoudian, 2014; Kneale et al., 2000). Corroborando essa interpretação fisiológica, achados prévios do nosso grupo demonstraram que o bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos em repouso reduziu a variabilidade batimento a batimento tanto da PAS quanto da RVP, reforçando o papel desses mecanismos na regulação pressórica de curíssimo prazo (Guerrero et al., 2025a). Consequentemente, as diferenças entre os sexos na variabilidade tornaram-se mais evidentes aos 20 e 30 minutos de recuperação, independentemente da condição experimental.

As diferenças entre os sexos na regulação neural da PA estão bem documentadas (Hart; Charkoudian, 2014; Hart et al., 2011, 2012; Kneale et al., 2000; Samora et al., 2019; Samora; Incognito; Vianna, 2019; Vianna et al., 2012). Em repouso, uma das primeiras evidências aponta que a vasoconstrição simpática é atenuada em mulheres devido à vasodilatação  $\beta$ -adrenérgica, a qual reduz a influência vasoconstritora da estimulação  $\alpha$ -adrenérgica (Kneale et al., 2000). Corroborando essa hipótese, Hart e Charkoudian (2014) relataram que, em homens, a atividade nervosa simpática muscular se correlaciona positivamente com a RVP, indicando que uma maior atividade simpática eferente está associada a um aumento do tônus vascular. Em contraste, essa relação não é evidente em mulheres, sugerindo que a modulação  $\beta$ -adrenérgica pode mascarar o vínculo entre a atividade simpática e a resistência vascular. Notavelmente, quando os receptores  $\beta$ -adrenérgicos são bloqueados farmacologicamente, as mulheres passam a apresentar uma correlação positiva entre a atividade nervosa simpática e a RVP, semelhante à observada em homens, reforçando o papel dos mecanismos  $\beta$ -adrenérgicos no controle vascular específico por sexo (Hart; Charkoudian, 2014). Assim, os padrões observados provavelmente refletem mecanismos autonômicos e vasculares específicos de cada sexo que influenciam a VPA batimento a batimento, independentemente da intervenção com *handgrip*.

Esta observação contrasta com os achados de Baross et al. (2022), que relataram reduções na VPA de 24 horas após treinamento com *handgrip* em adultos jovens, quando comparados a um grupo controle (Baross et al., 2022). No entanto, é importante destacar que Baross e colaboradores não investigaram diferenças relacionadas ao sexo na VPA e utilizaram uma abordagem

metodológica distinta, baseada no monitoramento ambulatorial da PA de 24 horas, que capta flutuações pressóricas influenciadas por fatores comportamentais e posturais ao longo do dia. Em contraste, a VPA batimento a batimento avaliada no presente estudo reflete, principalmente, a regulação cardiovascular de curtíssimo prazo, governada pelo sistema nervoso autônomo (Guerrero et al., 2025a, 2025c), ressaltando a especificidade fisiológica e a originalidade dos nossos achados.

Para contextualizar melhor esses resultados, é relevante considerar as adaptações autonômicas mais amplas já descritas após o *handgrip*. Além dos efeitos bem estabelecidos sobre os níveis absolutos de PA, evidências crescentes apontam para melhorias na regulação autonômica pós-*handgrip* (Millar et al., 2013, 2009; Taylor et al., 2003; Teixeira et al., 2018). Por exemplo, nosso grupo já demonstrou diferenças sexo-específicas no aumento da sensibilidade barorreflexa cardíaca (cBRS) após o *handgrip*, com respostas distintas entre homens e mulheres (Teixeira et al., 2018). Especificamente, em homens, a cBRS aumentou nos primeiros 10 minutos de recuperação e retornou ao nível de repouso após 20 minutos; enquanto, em mulheres, a cBRS aumentou de forma acentuada já nos primeiros 10 minutos e permaneceu elevada até 30 minutos após o *handgrip*. Notavelmente, o esperado paralelismo entre as alterações sexo-específicas da cBRS e os tamanhos e padrões de VPA não foi plenamente observado, sugerindo uma interação mais complexa entre a cBRS e as flutuações batimento a batimento da PA após um estímulo agudo de *handgrip* em homens e mulheres jovens saudáveis.

#### **ESTUDO 4**

Os principais achados do estudo 4 são que a dinâmica da VPA batimento a batimento em repouso declina progressivamente com o envelhecimento e que diferenças relacionadas ao sexo aparecem de forma que mulheres jovens mantêm maior complexidade da VPA em comparação aos homens, independentemente dos valores absolutos de PA. Esse padrão oferece um novo entendimento sobre a organização temporal da regulação pressórica ao longo da vida, sugerindo que sexo e idade interagem para regular a adaptabilidade autonômica cardiovascular.

Nossas observações estão alinhadas com trabalhos prévios que demonstram que as mulheres apresentam um aumento mais acentuado da PA absoluta a partir da terceira década de vida, o qual persiste nos anos seguintes (Ji et al., 2020). De forma consistente, observamos que mulheres jovens exibiram maior complexidade da VPA batimento a batimento durante a idade adulta jovem, após a qual essa complexidade declinou em paralelo à redução de seus determinantes

hemodinâmicos (DC e RVP). O fato de esse declínio ocorrer de forma progressiva ao longo das décadas reforça a noção de que a regulação dinâmica da PA se torna menos responsiva e mais previsível com o avanço da idade, apesar de valores médios de PA permanecerem estáveis ou até mesmo elevados.

Os potenciais mecanismos subjacentes a essas diferenças entre os sexos são multifatoriais. A influência hormonal provavelmente desempenha um papel importante. Por exemplo, mulheres pós-menopáusicas que recebem terapia de reposição de estrogênio apresentam menor VPA batimento a batimento durante o teste de inclinação passiva (*head-up tilt*) em comparação com mulheres não tratadas (Lipsitz et al., 1995), sugerindo que o estrogênio pode atenuar a variabilidade pressórica de curíssimo prazo. Corroborando essa hipótese, relatamos anteriormente que, durante a recuperação em posição sentada, os homens apresentaram aumento da variabilidade da PAS, enquanto as mulheres apresentaram menor variabilidade aos 20 e 30 minutos (Guerrero et al., 2025b). No entanto, no presente estudo, os registros realizados em repouso na posição supina não revelaram diferenças entre os sexos para a VRM da PAS ao longo das faixas etárias, embora as mulheres tenham apresentado valores maiores de VRM da PAD. Essa discrepância sugere que, além do estrogênio, propriedades vasculares e a posição corporal também influenciam os tamanhos e padrões das flutuações da PA.

Mecanismos autonômicos também contribuem para essas diferenças. Demonstramos que o bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos reduz a VPA batimento a batimento em repouso (Guerrero et al., 2025a), destacando a importância da vasoconstrição simpática. No entanto, as mulheres apresentam uma dessensibilização específica do sexo feminino dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (Hart; Charkoudian, 2014; Kneale et al., 2000), o que pode atenuar as respostas vasoconstritoras sob condições de estresse ou mudanças posturais e, assim, reduzir a VPA nesses contextos. De forma consistente com esse mecanismo, nenhuma diferença entre os sexos foi observada para a VRM da PAS em condições de repouso e supinas no presente estudo. Em contraste, as análises não lineares revelaram maior complexidade da VPA em mulheres jovens, enfatizando que a complexidade, que reflete a imprevisibilidade e a capacidade adaptativa do sistema, é mais sensível para detectar diferenças autonômicas específicas do sexo.

O papel da atividade simpática eferente também é fundamental. A atividade nervosa simpática muscular é semelhante entre homens e mulheres jovens, mas diverge a partir daí, com as mulheres apresentando níveis mais baixos ao longo dos 20 anos e um aumento acentuado após os

30 anos (Keir et al., 2020). Nossos achados baseados em análises não lineares refletem esse trajeto: mulheres entre 18 e 29 anos apresentaram maior complexidade da variabilidade da PA, do DC e da RVP, mas ambos os sexos mostraram declínios progressivos a partir dessa fase, mais pronunciados nas mulheres. Esses resultados apoiam a interpretação de que a maior complexidade da VPA em mulheres jovens pode refletir níveis mais baixos de atividade nervosa simpática muscular, conforme descrito em estudos anteriores (Keir et al., 2020).

A interação entre a vasoconstrição simpática e a vasodilatação  $\beta$ -adrenérgica adiciona outra camada de complexidade. Em homens e em mulheres pós-menopáusicas, o aumento da atividade nervosa simpática muscular está positivamente relacionado à RVP, mas essa associação está ausente em mulheres jovens. No entanto, quando a vasodilatação  $\beta$ -adrenérgica é bloqueada farmacologicamente, as mulheres jovens também passam a apresentar uma relação positiva entre atividade nervosa simpática muscular e RVP (Hart; Charkoudian, 2014). No presente estudo, observamos maior variabilidade da RVP em mulheres jovens, consistente com a ideia de que a vasodilatação  $\beta$ -adrenérgica aumenta a variabilidade oscilatória da RVP, contribuindo para maior complexidade da VPA. Esses achados são ainda apoiados por evidências de diferenças sexuais em outros marcadores autonômicos: a complexidade da variabilidade da frequência cardíaca é maior em mulheres do que em homens (Ryan et al., 1994), e nossos dados ainda não publicados demonstram aumento da cBRS em mulheres entre 18 e 39 anos em comparação com os homens da mesma idade. Em conjunto, essas observações indicam que a maior complexidade da VPA batimento a batimento em mulheres jovens reflete diferenças integradas e específicas do sexo tanto na regulação autonômica cardíaca quanto vascular.

Por fim, nossa observação de que a complexidade da VPA diminui progressivamente com o envelhecimento corrobora estudos prévios que associam o avanço da idade ao aumento da atividade nervosa simpática muscular (Keir et al., 2020), à dessensibilização dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Dinenno; Dietz; Joyner, 2002), à rigidez arterial e à redução da sensibilidade barorreflexa (Okada et al., 2012). Essas alterações, em conjunto, restringem a adaptabilidade da PA em curtíssimo prazo. Importante destacar que, em nossa amostra composta por adultos saudáveis e fisicamente ativos, tanto a VRM quanto os índices de complexidade da VPA, do DC e da RVP apresentaram declínio com o envelhecimento, independentemente dos valores absolutos de PA. Isso indica que o envelhecimento compromete a regulação dinâmica da PA

independentemente da presença de hipertensão arterial, reforçando o potencial das dinâmicas da VPA batimento a batimento como marcador precoce de envelhecimento autonômico.

### 8.1 Limitações

A VPA representa as flutuações dos valores pressóricos ao longo do tempo e, neste trabalho, o desfecho primário foi a ocorrência das oscilações batimento a batimento da PA em repouso. Assim, recomenda-se cautela ao extrapolar os presentes resultados para outras formas de avaliação da VPA, como aquelas obtidas por medições intermitentes durante consultas clínicas de rotina, registros minutos a minuto ou em condições de exercício. Reconhece-se também a possível influência da respiração sobre as oscilações pressóricas (Plunkett et al., 2024). Embora a frequência respiratória tenha sido monitorada em todos os participantes, não foram observadas diferenças significativas nos estudos 1 e 3 entre as condições (pré-prazosina e pós-prazosina; repouso e recuperação pós-*handgrip*), sugerindo que a respiração provavelmente não explica as alterações observadas nesses estudos na VPA batimento a batimento. Ainda assim, investigações futuras que incorporem análises mais detalhadas da função respiratória poderão oferecer novos insights sobre como a dinâmica ventilatória interage com a regulação simpática da VPA. Por outro lado, no estudo 2, envolvendo pacientes com DP, a frequência respiratória foi significativamente maior em comparação aos controles jovens e idosos, embora não tenham sido observadas diferenças entre os grupos controle. Apesar de esse fator ter sido monitorado, pesquisas futuras que incluam medidas mais precisas da função respiratória poderão elucidar com maior profundidade o papel da ventilação na regulação da VPA batimento a batimento nessa população.

Outro aspecto relevante no estudo 2 refere-se ao uso contínuo de medicações dopaminérgicas pelos pacientes com DP, o que foi mantido por razões éticas. Embora tais fármacos possam induzir hipotensão, os valores absolutos da PA não diferiram significativamente entre os grupos, sugerindo que o efeito dessas medicações provavelmente não influenciou os resultados. Além disso, apenas participantes do sexo masculino foram incluídos, o que, embora justificado pela maior prevalência da doença em homens, limita a interpretação dos achados. Considerando que diferenças sexuais na disfunção cardiovascular associada à DP têm sido amplamente descritas (De Campos et al., 2020), estudos futuros devem incluir mulheres para investigar potenciais diferenças na regulação autonômica e pressórica. Por fim, no estudo 4, os padrões de atividade física e a fase do ciclo menstrual das participantes do sexo feminino não foram controlados, ambos fatores que podem

influenciar a VPA batimento a batimento. Além disso, a amostra foi composta predominantemente por adultos saudáveis, o que restringe a generalização dos achados para populações clínicas.

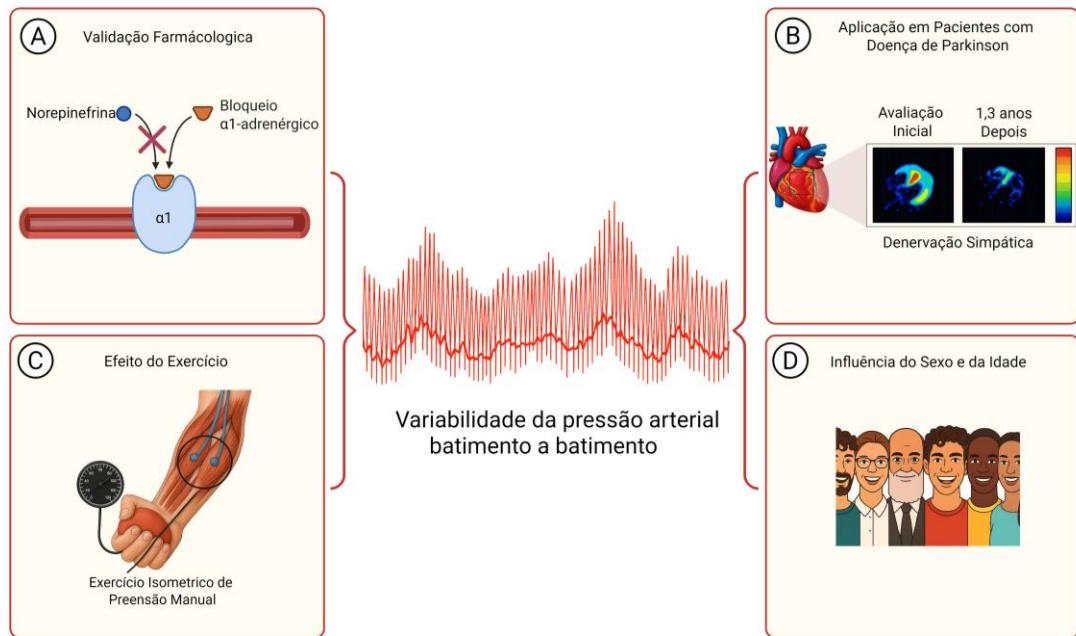
## 7.2 Perspectivas clínicas

Do ponto de vista translacional, esses resultados ampliam o entendimento sobre os mecanismos fisiológicos e abrem novas possibilidades de aplicação clínica. A validação farmacológica demonstrou que o bloqueio seletivo dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos reduz significativamente a VPA batimento a batimento, reforçando o papel essencial da vasoconstricção simpática periférica na manutenção das oscilações pressóricas de curtíssimo prazo. Esses achados destacam a importância de investigar, em populações clínicas, se mecanismos mediados por receptores  $\alpha_1$  exercem influência semelhante sobre a variabilidade e o risco cardiovascular. Além disso, a constatação de que pacientes com doença de Parkinson apresentam redução da VPA batimento a batimento, associada à menor variabilidade da resistência vascular periférica, sugere um padrão característico de disfunção autonômica. A compreensão desse fenômeno, que pode refletir tanto uma adaptação compensatória quanto uma perda da capacidade de transdução simpática vascular, poderá contribuir para o refinamento da estratificação de risco cardiovascular em doenças neurodegenerativas.

Os resultados relativos ao exercício isométrico de preensão manual mostraram que, embora uma única sessão não altere globalmente a VPA batimento a batimento, diferenças claras entre homens e mulheres emergem na fase de recuperação, revelando mecanismos distintos de regulação autonômica e vascular entre os sexos. Essas diferenças podem estar associadas a variações hormonais e à sensibilidade diferencial dos receptores adrenérgicos, o que ressalta a importância de futuras investigações envolvendo medidas diretas da atividade nervosa simpática muscular e manipulações farmacológicas dos receptores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos. De forma complementar, a análise dos efeitos da idade mostrou que tanto a variabilidade quanto a complexidade da VPA diminuem progressivamente com o envelhecimento, sugerindo uma redução da adaptabilidade autonômica e vascular ao longo da vida. Esse achado reforça o potencial da VPA batimento a batimento como potencial variável sensível à regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo. Em conjunto, os resultados reforçam o potencial da VPA batimento a batimento como uma ferramenta promissora, não invasiva e sensível para a avaliação da integridade autonômica e do controle cardiovascular em diferentes contextos fisiológicos e clínicos.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, os resultados indicam que a variabilidade da pressão arterial batimento a batimento é influenciada por mecanismos  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Figura 33 A), apresenta redução em condições clínicas associadas à disfunção simpática (Figura 33 B), distingue diferenças fisiológicas relacionadas ao sexo e diminui com o envelhecimento (Figura 33 D). Esses achados fornecem uma base experimental e fisiológica abrangente para a utilização da VPA batimento a batimento em condições de repouso e em situações associadas ao exercício (Figura 33 C), reforçando seu potencial como variável sensível à regulação cardiovascular mediada pelo sistema nervoso autônomo, particularmente seu componente simpático.



**Figura 33 - Representação dos resultados da presente tese.**

## 9 REFERÊNCIAS

1. ADRIAN, E. D.; BRONK, D. W.; PHILLIPS, Gilbert. Discharges in mammalian sympathetic nerves. **The Journal of Physiology**, v. 74, n. 2, p. 115–133, 8 fev. 1932.
2. BARBIC, Franca *et al.* Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's Disease without orthostatic hypotension. **Hypertension**, v. 49, n. 1, p. 120–126, jan. 2007.
3. BARMAN, Susan M. 2019 Ludwig Lecture: Rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 318, n. 2, p. R191–R205, 1 fev. 2020.
4. BARNES, Jill N. *et al.* Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. **Hypertension**, v. 63, n. 2, p. 303–308, fev. 2014.
5. BAROSS, A. W. *et al.* Effects of isometric resistance training and detraining on ambulatory blood pressure and morning blood pressure surge in young normotensives. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 958135, 9 set. 2022.
6. BENARROCH, Eduardo E. The arterial baroreflex: Functional organization and involvement in neurologic disease. **Neurology**, v. 71, n. 21, p. 1733–1738, 18 nov. 2008.
7. BIAGGIONI, Italo (ORG.). **Primer on the autonomic nervous system**. Fourth edition ed. Amsterdam: Academic Press, 2022.
8. BLAHO, Andrej *et al.* Decreased baroreflex sensitivity in Parkinson's disease is associated with orthostatic hypotension. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 377, p. 207–211, jun. 2017.
9. BOGERT, Lysander W. J.; VAN LIESHOUT, Johannes J. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. **Experimental Physiology**, v. 90, n. 4, p. 437–446, jul. 2005.
10. BRAAK, H.; BRAAK, E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 247, n. S2, p. II3–II10, 10 abr. 2000.
11. BRITO, Leandro C. *et al.* Evening but not morning aerobic training improves sympathetic activity and baroreflex sensitivity in elderly patients with treated hypertension. **The Journal of Physiology**, v. 602, n. 6, p. 1049–1063, mar. 2024.
12. BUOB, Axel *et al.* Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. **Clinical Research in Cardiology**, v. 99, n. 11, p. 701–706, nov. 2010.

13. BURKE, David; SUNDLÖF, Göran; WALLIN, B. Gunnar. Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man. **The Journal of Physiology**, v. 272, n. 2, p. 399–414, nov. 1977.
14. CARLSON, Debra J. *et al.* Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 3, p. 327–334, mar. 2014.
15. CHARKOUDIAN, N. *et al.* Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. **The Journal of Physiology**, v. 568, n. 1, p. 315–321, out. 2005.
16. CHEN, Chih-Hao *et al.* Complexity of heart rate variability can predict stroke-in-evolution in acute ischemic stroke patients. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 17552, 1 dez. 2015.
17. COHEN, Michael A.; TAYLOR, J. Andrew. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. **The Journal of Physiology**, v. 542, n. 3, p. 669–683, ago. 2002.
18. CORNELISSEN, Veronique A.; SMART, Neil A. Exercise training for blood pressure: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 1, p. e004473, 2 jan. 2013.
19. COSTA, Madalena; GOLDBERGER, Ary L.; PENG, C. K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. **Physical Review Letters**, v. 89, n. 6, p. 068102, 19 jul. 2002.
20. COSTA, Madalena; GOLDBERGER, Ary L.; PENG, C. K. Multiscale entropy analysis of biological signals. **Physical Review E**, v. 71, n. 2, p. 021906, 18 fev. 2005.
21. COURBON, Frédéric *et al.* Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 18, n. 8, p. 890–897, ago. 2003.
22. DAMPNEY, R. A. L. *et al.* Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 177, n. 3, p. 209–218, mar. 2003.
23. DAWSON, Suzanne L. *et al.* Which parameters of beat-to-beat blood pressure and variability best predict early outcome after acute ischemic stroke? **Stroke**, v. 31, n. 2, p. 463–468, fev. 2000.
24. DE CAMPOS, Blenda Hyedra *et al.* Cardiovascular evaluation of female rats with 6-OHDA-induced parkinsonism: Possible protection by ovarian hormones and participation of nitric oxide. **Life Sciences**, v. 259, p. 118259, out. 2020.

25. DINENNO, Frank A.; DIETZ, Niki M.; JOYNER, Michael J. Aging and forearm postjunctional  $\alpha$ -adrenergic vasoconstriction in healthy men. **Circulation**, v. 106, n. 11, p. 1349–1354, 10 set. 2002.
26. EDWARDS, Jamie J. *et al.* Ambulatory blood pressure adaptations to high-intensity interval training: a randomized controlled study. **Journal of Hypertension**, v. 39, n. 2, p. 341–348, fev. 2021.
27. EDWARDS, Jamie J. *et al.* Isometric exercise training and arterial hypertension: An updated review. **Sports Medicine**, v. 54, n. 6, p. 1459–1497, jun. 2024.
28. FADEL, Paul J. Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: rest and exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 40, n. 12, p. 2055–2062, dez. 2008.
29. FAIRFAX, Seth T. *et al.* The role of  $\alpha$ -adrenergic receptors in mediating beat-by-beat sympathetic vascular transduction in the forearm of resting man. **The Journal of Physiology**, v. 591, n. 14, p. 3637–3649, 15 jul. 2013.
30. FERNANDES, Igor A. *et al.* Selective  $\alpha_1$  -adrenergic blockade disturbs the regional distribution of cerebral blood flow during static handgrip exercise. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 310, n. 11, p. H1541–H1548, 1 jun. 2016.
31. FISHER, James P.; YOUNG, Colin N.; FADEL, Paul J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 2, p. 475–512, 2015.
32. FISHER; VIANNA; FADEL. Sympatho-effector transduction. In: **Primer on the Autonomic Nervous System**. Fourth edition ed. Amsterdam: Academic Press, 2022. p. 439–445.
33. FISHMAN, Alfred P.; RICHARDS, Dickinson W. (ORG.). **Circulation of the Blood**. New York, NY: Springer New York, 1982.
34. FYE, W. B. Carl Ludwig and the leipzig physiological institute: “a factory of new knowledge”. **Circulation**, v. 74, n. 5, p. 920–928, nov. 1986.
35. GOLDBERGER, Ary L. *et al.* PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. **Circulation**, v. 101, n. 23, 13 jun. 2000.
36. GOLDBERGER, Ary L. *et al.* Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. suppl\_1, p. 2466–2472, 19 fev. 2002.
37. GOLDBERGER, Ary L.; PENG, C. K.; LIPSITZ, Lewis A. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? **Neurobiology of Aging**, v. 23, n. 1, p. 23–26, jan. 2002.

38. GOLDSTEIN, David S. *et al.* Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. **Hypertension**, v. 42, n. 2, p. 136–142, ago. 2003.
39. GOLDSTEIN, David S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 316, n. 4, p. R301–R317, 1 abr. 2019.
40. GRATZ, Irwin *et al.* Continuous noninvasive cardiac output as estimated from the pulse contour curve. **Journal of Clinical Monitoring**, v. 8, n. 1, p. 20–27, jan. 1992.
41. GROSS, Charles G. Claude Bernard and the Constancy of the Internal Environment. **The Neuroscientist**, v. 4, n. 5, p. 380–385, set. 1998.
42. GUERRERO, Rosa V. D. *et al.* Resting beat-to-beat blood pressure variability in humans: role of alpha-1 adrenergic receptors. **Clinical Autonomic Research**, v. 35, n. 2, p. 277–284, abr. 2025a.
43. GUERRERO, Rosa V. D. *et al.* Sex differences in beat-to-beat blood pressure variability following isometric handgrip exercise. **European Journal of Applied Physiology**, set. 2025b.
44. GUERRERO, Rosa V. D. *et al.* Reduced resting beat-to-beat blood pressure variability in patients with Parkinson's disease. **Autonomic Neuroscience**, v. 261, p. 103332, out. 2025c.
45. HART, E. C. J.; CHARKOUDIAN, N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. **Physiology**, v. 29, n. 1, p. 8–15, jan. 2014.
46. HART, Emma C. *et al.* Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation. **Hypertension**, v. 53, n. 3, p. 571–576, mar. 2009.
47. HART, Emma C. *et al.* Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the  $\beta$ -adrenergic receptors. **The Journal of Physiology**, v. 589, n. 21, p. 5285–5297, nov. 2011.
48. HART, Emma C. *et al.* Sex, ageing and resting blood pressure: gaining insights from the integrated balance of neural and haemodynamic factors. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 9, p. 2069–2079, maio 2012.
49. HEARON, Christopher M. *et al.* Augmentation of endothelium-dependent vasodilatory signalling improves functional sympatholysis in contracting muscle of older adults. **The Journal of Physiology**, v. 598, n. 12, p. 2323–2336, jun. 2020.
50. HSIN, Ho-Tsung *et al.* Heart rate variability of a heart reviving from extracorporeal circulation. **International Journal of Gerontology**, v. 12, n. 3, p. 271–273, set. 2018.

51. HUNT, Brian E.; FARQUHAR, William B. Nonlinearities and asymmetries of the human cardiovagal baroreflex. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 5, p. R1339–R1346, maio 2005.
52. INCOGNITO, Anthony V. *et al.* Pharmacological assessment of the arterial baroreflex in a young healthy obese male with extremely low baseline muscle sympathetic nerve activity. **Clinical Autonomic Research**, v. 28, n. 6, p. 593–595, dez. 2018.
53. INCOGNITO, Anthony V. *et al.* Arterial baroreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity at rest and during stress. **The Journal of Physiology**, v. 597, n. 18, p. 4729–4741, set. 2019.
54. INCOGNITO, Anthony V. *et al.* Arterial baroreflex regulation of muscle sympathetic single-unit activity in men: influence of resting blood pressure. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 318, n. 4, p. H937–H946, 1 abr. 2020a.
55. INCOGNITO, Anthony V. *et al.* Sympathetic arterial baroreflex hysteresis in humans: different patterns during low- and high-pressure levels. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 319, n. 4, p. H787–H792, 1 out. 2020b.
56. JAPUNDZIC, Nina *et al.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 30, n. 2, p. 91–100, jun. 1990.
57. JI, Hongwei *et al.* Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 3, p. 255, 1 mar. 2020.
58. JUST, A. *et al.* On the origin of low-frequency blood pressure variability in the conscious dog. **The Journal of Physiology**, v. 489, n. 1, p. 215–223, 15 nov. 1995.
59. KAMIYA, Atsunori *et al.* Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partly accurate for peripheral arc: predictability analysis. **The Journal of Physiology**, v. 589, n. 7, p. 1769–1790, abr. 2011.
60. KANEGUSUKU, Hélcio *et al.* Patients with Parkinson disease present high ambulatory blood pressure variability. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 37, n. 5, p. 530–535, set. 2017.
61. KEIR, Daniel A. *et al.* Influence of sex and age on muscle sympathetic nerve activity of healthy normotensive adults. **Hypertension**, v. 76, n. 3, p. 997–1005, set. 2020.
62. KIM, Joong-Seok *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular autonomic dysfunction in patients with parkinson's disease. **Neurodegenerative Diseases**, v. 17, n. 2–3, p. 89–96, 2017.
63. KISSELL, Claire E. *et al.* Reduced resting beat-to-beat blood pressure variability in females with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 83, p. 105416, mar. 2024.

64. KNEALE, Barry J. *et al.* Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 36, n. 4, p. 1233–1238, out. 2000.
65. KRÄMER, Heidrun H. *et al.* Reduced central sympathetic activity in Parkinson's disease. **Brain and Behavior**, v. 9, n. 12, p. e01463, dez. 2019.
66. LA ROVERE, Maria Teresa; PINNA, Gian Domenico; RACZAK, Grzegorz. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Annals of Noninvasive Electocardiology**, v. 13, n. 2, p. 191–207, abr. 2008.
67. LAMOTTE, Guillaume; BENARROCH, Eduardo E. What is the clinical correlation of cardiac noradrenergic denervation in Parkinson disease? **Neurology**, v. 96, n. 16, p. 748–753, 20 abr. 2021.
68. LEE, Yun-Kai *et al.* Blood pressure complexity discriminates pathological beat-to-beat variability as a marker of vascular aging. **Journal of the American Heart Association**, v. 11, n. 3, p. e022865, fev. 2022.
69. LIN, Shuh-Yow; COREY, David P. TRP channels in mechanosensation. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 15, n. 3, p. 350–357, jun. 2005.
70. LIPSITZ, L. A. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 57, n. 3, p. B115–B125, 1 mar. 2002.
71. LIPSITZ, Lewis A. *et al.* Effects of chronic estrogen replacement therapy on beat-to-beat blood pressure dynamics in healthy postmenopausal women. **Hypertension**, v. 26, n. 4, p. 711–715, out. 1995.
72. LU, C. W. *et al.* Complexity of intracranial pressure correlates with outcome after traumatic brain injury. **Brain**, v. 135, n. 8, p. 2399–2408, 1 ago. 2012.
73. LU, Yongjun *et al.* The ion channel ASIC2 is required for baroreceptor and autonomic control of the circulation. **Neuron**, v. 64, n. 6, p. 885–897, dez. 2009.
74. MANCIA, G. *et al.* Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. **Hypertension**, v. 8, n. 2, p. 147–153, fev. 1986.
75. MENA, Luis *et al.* A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 3, p. 505–511, mar. 2005.
76. MILLAR, P. J. *et al.* Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 23, n. 5, p. 620–626, out. 2013.
77. MILLAR, Philip J. *et al.* Isometric handgrip exercise improves acute neurocardiac regulation. **European Journal of Applied Physiology**, v. 107, n. 5, p. 509–515, nov. 2009.

78. MONAHAN, Kevin D. *et al.* Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovagal baroreflex sensitivity. **Circulation**, v. 104, n. 14, p. 1627–1632, 2 out. 2001.
79. MONTASTRUC, J. L.; RASCOL, O.; SENARD, J. M. The discovery of vasomotor nerves. **Clinical Autonomic Research**, v. 6, n. 3, p. 183–187, jun. 1996.
80. MURPHY, Carol A.; SLOAN, Richard P.; MYERS, Michael M. Pharmacologic responses and spectral analyses of spontaneous fluctuations in heart rate and blood pressure in SHR rats. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 36, n. 3, p. 237–250, dez. 1991.
81. NARKIEWICZ, Krzysztof *et al.* Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. **Hypertension**, v. 39, n. 1, p. 168–172, jan. 2002.
82. NICHOLS, Wilmer W. *et al.* **McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles**. 7. ed. Boca Raton: CRC Press, 2022.
83. O'BRIEN, Myles W. *et al.* Higher sympathetic transduction is independently associated with greater very short-term diastolic blood pressure variability in young healthy males and females. **Clinical Autonomic Research**, v. 33, n. 4, p. 529–532, ago. 2023.
84. OGOH, Shigehiko *et al.* Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. **Stroke**, v. 39, n. 7, p. 1979–1987, jul. 2008.
85. OGOH, Shigehiko *et al.* Transfer function characteristics of the neural and peripheral arterial baroreflex arcs at rest and during postexercise muscle ischemia in humans. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 296, n. 5, p. H1416–H1424, maio 2009.
86. OKADA, Yoshiyuki *et al.* Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. **Hypertension**, v. 59, n. 1, p. 98–104, jan. 2012.
87. PALMA, Jose-Alberto; KAUFMANN, Horacio. Orthostatic hypotension in parkinson disease. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 36, n. 1, p. 53–67, fev. 2020.
88. PARATI, Gianfranco *et al.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: A critical appraisal. **Hypertension**, v. 25, n. 6, p. 1276–1286, jun. 1995.
89. PARATI, Gianfranco *et al.* Assessment and management of blood pressure variability. **Nature Reviews Cardiology**, v. 10, n. 3, p. 143–155, mar. 2013.
90. PARATI, Gianfranco *et al.* Blood pressure variability: clinical relevance and application. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, n. 7, p. 1133–1137, jul. 2018.

91. PARATI, Gianfranco; FAINI, Andrea; VALENTINI, Mariaconsuelo. Blood pressure variability: Its measurement and significance in hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 8, n. 3, p. 199–204, maio 2006.
92. PLUNKETT, Michael J. *et al.* Respiratory modulation of sympathetic transduction to blood pressure in health and type 2 diabetes. **The Journal of Physiology**, v. 602, n. 16, p. 3909–3927, ago. 2024.
93. RAMSEY, Maynard. Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 17, n. 1, p. 11–18, jan. 1979.
94. REGITZ-ZAGROSEK, Vera; KARARIGAS, Georgios. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. **Physiological Reviews**, v. 97, n. 1, p. 1–37, jan. 2017.
95. REMENSNYDER, John P.; MITCHELL, Jere H.; SARNOFF, Stanley J. Functional sympatholysis during muscular activity: Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. **Circulation Research**, v. 11, n. 3, p. 370–380, set. 1962.
96. RICHMAN, Joshua S.; MOORMAN, J. Randall. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 278, n. 6, p. H2039–H2049, 1 jun. 2000.
97. ROBERTSON, Robert J. *et al.* Concurrent validation of the OMNI perceived exertion scale for resistance exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 2, p. 333–341, fev. 2003.
98. ROWELL, Loring B. The cardiovascular system. In: TIPTON, Charles M. (Org.). **Exercise Physiology: People and Ideas**. New York, NY: Springer New York, 2003. p. 98–137.
99. RYAN, Sheila M. *et al.* Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 24, n. 7, p. 1700–1707, dez. 1994.
100. SABINO-CARVALHO, Jeann L. *et al.* Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex. **Journal of Neurophysiology**, v. 120, n. 4, p. 1516–1524, 1 out. 2018.
101. SABINO-CARVALHO, Jeann L. *et al.* Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 6, p. 793–799, jun. 2019.
102. SABINO-CARVALHO, Jeann L. *et al.* Baroreflex function in Parkinson's disease: insights from the modified-Oxford technique. **Journal of Neurophysiology**, v. 124, n. 4, p. 1144–1151, 1 out. 2020.

103. SABINO-CARVALHO, Jeann L. *et al.* Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: integration of central and peripheral mechanisms. **Journal of Neurophysiology**, v. 125, n. 4, p. 1425–1439, 1 abr. 2021.
104. SABINO-CARVALHO, Jeann L. *et al.* Augmented resting beat-to-beat blood pressure variability in patients with chronic kidney disease. **Clinical Autonomic Research**, v. 33, n. 6, p. 705–714, dez. 2023.
105. SABINO-CARVALHO, Jeann L.; VIANNA, Lauro C. Altered cardiorespiratory regulation during exercise in patients with Parkinson's disease: A challenging non-motor feature. **SAGE Open Medicine**, v. 8, p. 2050312120921603, jan. 2020.
106. SALTIN, Bengt; MORTENSEN, Stefan P. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 24, p. 6269–6275, dez. 2012.
107. SAMORA, Milena *et al.* Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 119, n. 1, p. 103–111, jan. 2019.
108. SAMORA, Milena; INCOGNITO, Anthony V.; VIANNA, Lauro C. Sex differences in blood pressure regulation during ischemic isometric exercise: the role of the  $\beta$ -adrenergic receptors. **Journal of Applied Physiology**, v. 127, n. 2, p. 408–414, 1 ago. 2019.
109. SCHUMANN, Andy; BÄR, Karl-Jürgen. Autonomic aging – A dataset to quantify changes of cardiovascular autonomic function during healthy aging. **Scientific Data**, v. 9, n. 1, p. 95, 23 mar. 2022.
110. SHARABI, Yehonatan *et al.* Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. **Movement Disorders**, v. 23, n. 12, p. 1725–1732, 15 set. 2008.
111. SHINDO, K. Age and duration related changes in muscle sympathetic nerve activity in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 10, p. 1407–1411, 1 out. 2003.
112. SHINDO, Kazumasa *et al.* Analysis of the relationship between muscle sympathetic nerve activity and cardiac<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine uptake in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 20, n. 11, p. 1419–1424, nov. 2005.
113. SOMERS, V. K. *et al.* Forearm endurance training attenuates sympathetic nerve response to isometric handgrip in normal humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 72, n. 3, p. 1039–1043, 1 mar. 1992.
114. SORTICA DA COSTA, Cristine *et al.* Complexity of brain signals is associated with outcome in preterm infants. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 37, n. 10, p. 3368–3379, out. 2017.

115. SPYER, K. M. Annual review prize lecture. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. **The Journal of Physiology**, v. 474, n. 1, p. 1–19, jan. 1994.
116. TANG, Sung-Chun *et al.* Complexity of heart rate variability predicts outcome in intensive care unit admitted patients with acute stroke. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 86, n. 1, p. 95–100, jan. 2015.
117. TAYLOR, Andrea C. *et al.* Isometric Training Lowers Resting Blood Pressure and Modulates Autonomic Control: **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 2, p. 251–256, fev. 2003.
118. TEIXEIRA, André L. *et al.* Sex differences in cardiac baroreflex sensitivity after isometric handgrip exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 50, n. 4, p. 770–777, abr. 2018.
119. TEIXEIRA, André L. *et al.* Potentiation of GABAergic synaptic transmission by diazepam acutely increases resting beat-to-beat blood pressure variability in young adults. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 322, n. 6, p. R501–R510, 1 jun. 2022.
120. VEERMAN, D. P. *et al.* Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. **Hypertension**, v. 24, n. 1, p. 120–130, jul. 1994.
121. VIANNA, Lauro C. *et al.* Influence of age and sex on the pressor response following a spontaneous burst of muscle sympathetic nerve activity. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 302, n. 11, p. H2419–H2427, 1 jun. 2012.
122. VIANNA, Lauro C. *et al.* Symbolic dynamics of heart rate variability in Parkinson's disease patients with orthostatic hypotension. **International Journal of Cardiology**, v. 225, p. 144–146, dez. 2016.
123. WAKEHAM, Denis J. *et al.* Functional sympatholysis of neuropeptide Y-mediated vasoconstriction in humans. **The Journal of Physiology**, v. 603, n. 11, p. 3329–3340, jun. 2025.
124. WEBB, Alastair J. S. *et al.* Prognostic significance of blood pressure variability on beat-to-beat monitoring after transient ischemic attack and stroke. **Stroke**, v. 49, n. 1, p. 62–67, jan. 2018.
125. WEBB, Alastair J. S. *et al.* Progression of beat-to-beat blood pressure variability despite best medical management. **Hypertension**, v. 77, n. 1, p. 193–201, jan. 2021.
126. WEHRWEIN, Erica A.; JOYNER, Michael J. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. In: **Handbook of Clinical Neurology**. [S.l.]: Elsevier, 2013. v. 117 p. 89–102.

127. WEI, Fang-Fei *et al.* Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated chinese. **Hypertension**, v. 63, n. 4, p. 790–796, abr. 2014.
128. WESSELING, K. H. *et al.* Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. **Journal of Applied Physiology**, v. 74, n. 5, p. 2566–2573, 1 maio 1993.
129. WU, Shuen-De *et al.* Modified multiscale entropy for short-term time series analysis. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, v. 392, n. 23, p. 5865–5873, dez. 2013.
130. XIAO, Yi *et al.* Association between the blood pressure variability and cognitive decline in Parkinson's disease. **Brain and Behavior**, v. 13, n. 12, p. e3319, dez. 2023.
131. YANG, Huan *et al.* Sex differences in hemodynamic and sympathetic neural firing patterns during orthostatic challenge in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 10, p. 1744–1751, 15 maio 2012.
132. YOUNG, Benjamin E. *et al.* Augmented resting beat-to-beat blood pressure variability in young, healthy, non-Hispanic black men. **Experimental Physiology**, v. 105, n. 7, p. 1102–1110, jul. 2020.
133. YOUNG, Benjamin E. *et al.* Sympathetic transduction in humans: recent advances and methodological considerations. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 320, n. 3, p. H942–H953, 1 mar. 2021.
134. ZENG, Wei-Zheng *et al.* PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. **Science**, v. 362, n. 6413, p. 464–467, 26 out. 2018.

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeito da prazosina na variabilidade da pressão arterial batimento-a-batimento em seres humanos

**Pesquisador:** Lauro Casqueiro Vianna

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 68070423.0.0000.5558

**Instituição Proponente:** Faculdade de Educação Física - UnB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.152.964

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 30 de Junho de 2023

---

**Assinado por:**

**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha**  
(Coordenador(a))

## ANEXO B – Publicação Estudo 1

Rosa V. D. Guerrero, Lauro C. Vianna, Georgia C. S. Lehnens, Mauricio Daher, André L. Teixeira, Igor A. Fernandes. Resting beat-to-beat blood pressure variability in humans: role of alpha-1 adrenergic receptors. *Clinical Autonomic Research*, v. 35, n. 2, p. 277–284, abr. 2025.

<https://doi.org/10.1007/s10286-024-01105-5>



Periódico: *Clinical Autonomic Research*

Fator de impacto (2024): 3,4



## Resting beat-to-beat blood pressure variability in humans: role of alpha-1 adrenergic receptors

Rosa V. D. Guerrero<sup>1</sup> · Lauro C. Vianna<sup>1</sup> · Georgia C. S. Lehen<sup>1,2</sup> · Mauricio Daher<sup>1</sup> · André L. Teixeira<sup>1</sup> · Igor A. Fernandes<sup>3</sup>

Received: 25 October 2024 / Accepted: 23 December 2024 / Published online: 15 January 2025  
 © Springer-Verlag GmbH Germany 2025

### Abstract

**Purpose** Resting beat-to-beat blood pressure variability is a strong predictor of cardiovascular events and mortality. However, its underlying mechanisms remain incompletely understood. Given that the sympathetic nervous system plays a pivotal role in cardiovascular regulation, we hypothesized that alpha-1 adrenergic receptors (the main sympathetic receptor controlling peripheral vasoconstriction) may contribute to resting beat-to-beat blood pressure variability.

**Methods** Beat-to-beat heart rate (electrocardiography) and blood pressure (photoplethysmography) were continuously measured before and 2 h following, selective blockade of alpha-1 adrenergic receptors via oral administration of prazosin (1 mg/20 kg) in ten young healthy adults (two women). Cardiac output and total peripheral resistance were estimated using the ModelFlow method.

**Results** Selective blockade of alpha-1 adrenergic receptors was confirmed by the marked reduction in the pressor response to intravenous infusion of phenylephrine hydrochloride ( $-80 \pm 15\%$ ,  $P=0.001$  versus pre-prazosin). The blockade significantly decreased the standard deviation of the systolic (pre-prazosin versus post-prazosin:  $5.6 \pm 1.4$  versus  $3.8 \pm 0.7$  mmHg,  $P=0.002$ ), diastolic ( $3.2 \pm 1.2$  versus  $2.2 \pm 0.5$  mmHg,  $P=0.022$ ), and mean blood pressure ( $3.7 \pm 1.2$  versus  $2.5 \pm 0.5$  mmHg,  $P=0.009$ ), as well as total peripheral resistance ( $0.8 \pm 0.5$  versus  $0.5 \pm 0.1$  mmHg/L/min,  $P=0.047$ ), but not cardiac output ( $521 \pm 188$  versus  $453 \pm 160$  mL/min,  $P=0.321$ ). Similar results were found using different indices of variability.

**Conclusion** These findings indicate that alpha-1 adrenergic receptors play a significant role in regulating resting beat-to-beat blood pressure variability in young, healthy adults.

**Keywords** Autonomic nervous system · Vascular physiology · Sympathetic nervous system · Blood pressure

### Introduction

Resting beat-to-beat blood pressure variability (BPV) is a strong predictor of future cardiovascular events and end-organ damage. Individuals with elevated BPV face an increased risk of developing heart disease, kidney disease,

stroke, and higher mortality, independent of their absolute blood pressure (BP) levels [1–3]. Despite its clinical importance, the mechanisms underlying resting beat-to-beat BPV are not fully understood.

Evidence suggests that autonomic nervous system reflex and peripheral vasculature, fundamental to BP homeostasis, play a critical role in regulating BPV [4–7]. Recently, we demonstrated that GABAergic mechanisms modulate resting beat-to-beat BPV in young adults [8]. Furthermore, increased sympathetic transduction has been linked to elevated resting BPV [9]. Together, these findings indicate that sympathetic nervous activity is a crucial regulator of resting BPV in humans. Given that alpha-1 adrenergic receptors are major mediators of peripheral sympathetic vasoconstriction, it is plausible that alpha-adrenergic mechanisms influence resting BPV. This premise is supported by animal studies showing that selective blockade of alpha-1 adrenergic

✉ Lauro C. Vianna  
 lcvianna@unb.br

<sup>1</sup> NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

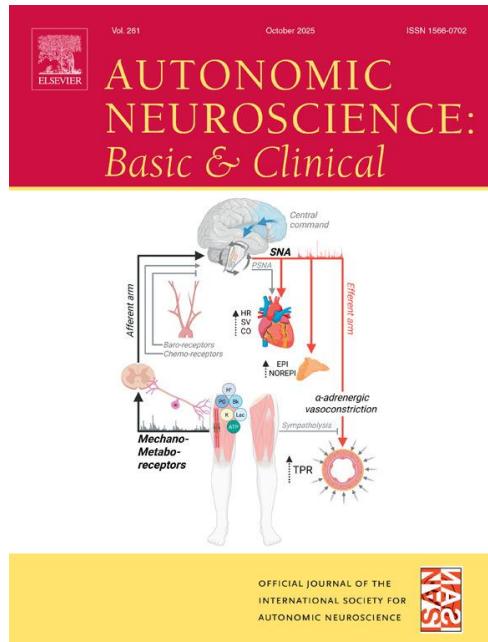
<sup>2</sup> School of Exercise and Nutrition Sciences, Faculty of Health, Queensland University of Technology, Brisbane, QLD, Australia

<sup>3</sup> Department of Health and Kinesiology, Purdue University, West Lafayette, Indiana, USA

## ANEXO C – Publicação Estudo 2

Rosa V. D. Guerrero, Jeann L. Sabino-Carvalho, Pedro R. P. Brandão, Jhenny V. Neri, Lauro C. Vianna. Reduced resting beat-to-beat blood pressure variability in patients with Parkinson's disease. *Autonomic Neuroscience*, v. 261, p. 103332, out. 2025.

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103332>



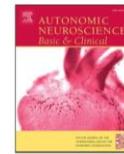
Periódico: *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*

Fator de impacto (2024): 3,3



Contents lists available at ScienceDirect

## Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autneu](http://www.elsevier.com/locate/autneu)

## Reduced resting beat-to-beat blood pressure variability in patients with Parkinson's disease

Rosa V.D. Guerrero<sup>a</sup>, Jeann L. Sabino-Carvalho<sup>a,b,1</sup>, Pedro R.P. Brandão<sup>c</sup>, Jhenny V. Neri<sup>a</sup>, Lauro C. Vianna<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

<sup>b</sup> Division of Renal Medicine, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, USA

<sup>c</sup> Neuroscience & Behavior Laboratory, University of Brasília, Brasília, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Neurodegenerative disease  
Autonomic nervous system  
Peripheral vascular resistance  
Alpha-adrenergic receptor

### ABSTRACT

**Purpose:** Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects both motor and non-motor functions, including autonomic regulation. In the cardiovascular system, autonomic dysfunction may result in blood pressure (BP) abnormalities, such as altered variability. Therefore, the present study aimed to test the hypothesis that patients with PD exhibit increased resting beat-to-beat blood pressure variability (BPV) compared to healthy controls.

**Methods:** Beat-to-beat heart rate (via electrocardiography) and BP (via photoplethysmography) were continuously recorded in 19 patients with PD, 15 age-matched older adults, and 19 young adults. Cardiac output (CO) and total peripheral resistance (TPR) were estimated using the Modellflow method. BPV was assessed using several indices, including the standard deviation (SD) and average real variability (ARV).

**Results:** Compared to both older and younger control groups, patients with PD exhibited lower ARV values for systolic ( $1.6 \pm 0.5$  vs.  $2.3 \pm 0.5$  and  $3.1 \pm 1.1$  mm Hg,  $P = 0.001$ ), diastolic ( $0.9 \pm 0.2$  vs.  $1.1 \pm 0.4$  and  $1.5 \pm 0.6$  mm Hg,  $P = 0.001$ ), and mean ( $0.9 \pm 0.2$  vs.  $1.2 \pm 0.4$  and  $1.5 \pm 0.5$  mm Hg,  $P = 0.001$ ) BP. In addition, patients with PD showed reduced ARV in TPR compared to the older control group ( $0.5 \pm 0.2$  vs.  $0.7 \pm 0.7$  mm Hg/L/min,  $P = 0.045$ ). However, ARV in CO did not differ significantly between PD patients and older adults ( $119 \pm 68$  vs.  $136 \pm 48$  mL/min,  $P = 0.806$ ). Similar patterns were observed when using other BPV indices.

**Conclusion:** These findings suggest that Parkinson's disease may lead to a reduction in beat-to-beat blood pressure variability, potentially driven by changes in total peripheral resistance rather than cardiac output.

### 1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease and is becoming increasingly prevalent among the elderly population (Hirsch et al., 2016). PD is characterized by the accumulation of intracellular alpha-synuclein, which disrupts dopamine-producing neurons in the central nervous system, leading to both motor and non-motor symptoms (Braak and Braak, 2000), including cardiovascular and autonomic dysfunction (Vianna et al., 2016). Our group has previously reported several forms of autonomic impairment in PD (Sabino-Carvalho et al., 2025, 2021a, 2021b, 2020, 2019, 2018; Sabino-Carvalho, 2019; Sabino-Carvalho and Vianna, 2020; Vianna et al., 2016), affecting both the parasympathetic

and sympathetic branches of the autonomic nervous system. These dysfunctions are clinically significant, as they substantially impact patients' quality of life.

The autonomic nervous system is tonically regulated by the arterial baroreflex (Benarroch, 2008). This system includes stretch-sensitive receptors that detect fluctuations in blood pressure (BP) and send afferent signals to the brainstem (Sabino-Carvalho et al., 2021a). The baroreflex modulates efferent output by adjusting sympathetic and parasympathetic activity to the heart (neural arc) and regulates vascular tone via sympathetic outflow (peripheral arc). As a result, the arterial baroreflex plays a critical role in beat-to-beat BP regulation and its variability. We and others (Buob et al., 2010; Sabino-Carvalho et al., 2018) have demonstrated that the baroreflex is significantly impaired in

\* Corresponding author at: NeuroVASQ - Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil.

E-mail address: [levianna@unb.br](mailto:levianna@unb.br) (L.C. Vianna).

<sup>1</sup> Authors equally contributed.

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103332>

Received 1 May 2025; Received in revised form 25 June 2025; Accepted 11 July 2025

Available online 28 July 2025

1566-0702/© 2025 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

### **ANEXO D – Publicação Estudo 3**

**Rosa V. D. Guerrero**, André L. Teixeira, Adamor S. Lima, Georgia C. S. Lehnen, Martim Bottaro, Lauro C. Vianna. Sex differences in beat-to-beat blood pressure variability following isometric handgrip exercise. European Journal of Applied Physiology, set. 2025.

<https://doi.org/10.1007/s00421-025-05988-8>



**Periódico:** *European Journal of Applied Physiology*

**Fator de impacto (2024):** 2,4



## Sex differences in beat-to-beat blood pressure variability following isometric handgrip exercise

Rosa V. D. Guerrero<sup>1</sup> · André L. Teixeira<sup>1,2</sup> · Adamor S. Lima<sup>1</sup> · Georgia C. S. Lehnen<sup>1,3</sup> · Martim Bottaro<sup>1</sup> · Lauro C. Vianna<sup>1</sup>

Received: 11 July 2025 / Accepted: 8 September 2025  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2025

### Abstract

**Purpose** Isometric handgrip (IHG) exercise lowers resting blood pressure (BP) and may modulate autonomic control, but its acute effects on beat-to-beat blood pressure variability (BPV) and sex-specific responses are unclear. We examined the impact of a single IHG bout on beat-to-beat BPV in healthy young adults, focusing on sex differences.

**Methods** Thirty-eight subjects (20 men, 18 women) completed randomized, sham-controlled crossover trials: true IHG (30% MVC) and sham (3% MVC), each followed by 30 min of seated recovery. Continuous beat-to-beat BP, cardiac output (CO), and total peripheral resistance (TPR) were recorded. Variability was quantified via standard deviation (SD), range, interquartile range (IQR), coefficient of variation (CV), and average real variability (ARV).

**Results** Beat-to-beat systolic blood pressure (SBP) variability showed marked sex- and time-dependent changes, with no trial-condition effects. In men, SBP SD rose from  $6.2 \pm 1.4$  mmHg at rest to  $6.7 \pm 2.0$  mmHg at 30 min ( $P < 0.05$ ), whereas women's SD remained at  $5.6 \pm 1.4$  to  $5.1 \pm 1.6$  mmHg ( $P > 0.05$ ; sex  $P = 0.018$ ; time  $P = 0.024$ ). Range and IQR followed SD rising in men at 30 min but stable in women (sex  $P = 0.022$  and  $P = 0.037$ ). CO ARV increased in men ( $239 \pm 65$  to  $275 \pm 75$  mL/min;  $P < 0.05$ ) but remained stable in women ( $224 \pm 45$  to  $233 \pm 61$  mL/min;  $P > 0.05$ ; sex  $\times$  condition  $P = 0.026$ ). TPR variability (SD, IQR, CV, ARV) exhibited a significant effect of time ( $P \leq 0.002$ ), with no differences between sexes or condition.

**Conclusions** A single IHG session does not acutely reduce beat-to-beat BPV in healthy young adults. Nevertheless, clear sex differences in beat-to-beat BPV responses highlight distinct autonomic and vascular regulation mechanisms.

**Keywords** Isometric exercise · Blood pressure · Autonomic nervous system · Sex differences · Cardiovascular variability

### Introduction

In recent decades, isometric handgrip (IHG) training has emerged as a potent intervention for reducing resting arterial blood pressure (BP) in both normotensive and hypertensive individuals (Carlson et al. 2014; Cornelissen and Smart 2013; Edwards et al. 2024, 2023; Inder et al. 2016). Meta-analytical evidence suggests that the magnitude of BP reductions elicited by IHG may surpass those achieved through traditional endurance or dynamic resistance training modalities (Edwards et al. 2023). Consequently, IHG exercise has gained recognition as a viable non-pharmacological strategy for BP management. Beyond the well-established effect on absolute BP levels, accumulating evidence points to improvements in autonomic regulation following IHG (Millar et al. 2009; Taylor et al. 2003, 2017; Teixeira et al. 2018).

Communicated by Stephen Ives.

✉ Lauro C. Vianna  
 lcvianna@unb.br

<sup>1</sup> NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

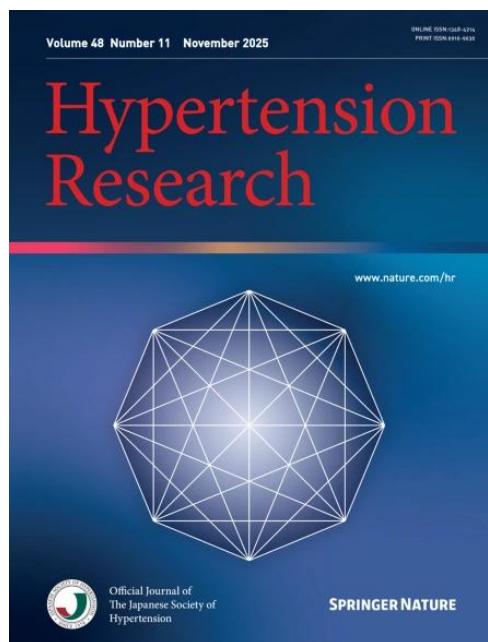
<sup>2</sup> Human Integrative Physiology of Exercise (HIPE) Laboratory, Department of Physical Education, Federal University of Paraíba, João Pessoa, PB, Brazil

<sup>3</sup> School of Exercise and Nutrition Sciences, Faculty of Health, Queensland University of Technology, Brisbane, QLD, Australia

**ANEXO E – Publicação Estudo 4**

**Rosa V. D. Guerrero**, Pedro H. Silva-Santos, Alessandro Pinheiro, Lauro C. Vianna. Sex Differences in the dynamics of beat-to-beat blood pressure variability in healthy aging. *Hypertension Research*, set. 2025.

*Under Review*



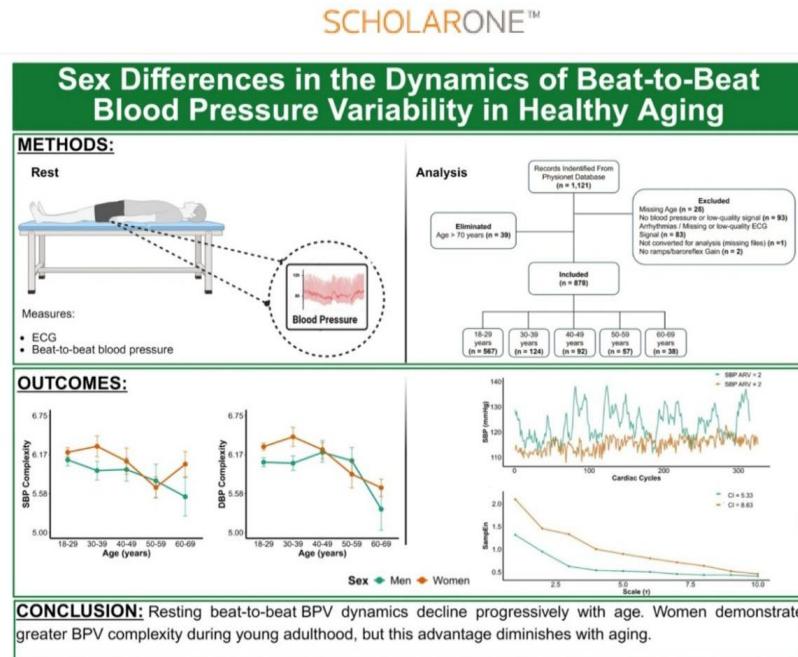
**Periódico:** *Hypertension Research*

**Fator de impacto (2024):** 4,6

# Hypertension Research

## Sex Differences in the Dynamics of Beat-to-Beat Blood Pressure Variability in Healthy Aging

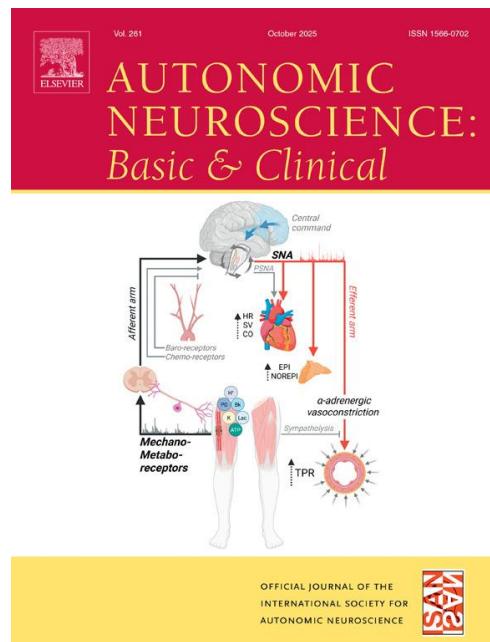
Journal:	<i>Hypertension Research</i>
Manuscript ID:	HTR-2025-0865
Manuscript Type:	Article
Date Submitted by the Author:	19-Sep-2025
Complete List of Authors:	Guerrero, Rosa; University of Brasilia, Silva-Santos, Pedro; University of Brasilia Pinheiro, Alessandro; University of Brasilia Viana, Lauro C.; Universidade de Brasilia, Faculty of Physical Education
Keyword:	Autonomic Nervous System, Cardiovascular Complexity, Sex-Differences, Aging Healthy
Category:	BP Measurement, Autonomic Response



## ANEXO F – Produções científicas durante o doutoramento (primeira autora)

Jeann L. Sabino-Carvalho, **Rosa V. D. Guerrero\***, André L. Teixeira, Pedro R.P. Brandão, Lauro C. Vianna. Cardiac vagal reactivation at the onset of muscle Metaboreflex activation is not further impaired in patients with Parkinson's disease. *Autonomic Neuroscience*, v. 260, p. 103311, ago. 2025.

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103311>



**Periódico:** *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*

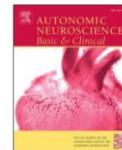
**Fator de impacto (2024):** 3,3

\*Primeira autoria compartilhada



Contents lists available at ScienceDirect

## Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/autneu](http://www.elsevier.com/locate/autneu)**Cardiac vagal reactivation at the onset of muscle Metaboreflex activation is not further impaired in patients with Parkinson's disease**Jeann L. Sabino-Carvalho <sup>a,b</sup>, Rosa V. Guerrero <sup>b,1</sup>, André L. Teixeira <sup>b</sup>, Pedro R.P. Brandão <sup>c</sup>, Lauro C. Vianna <sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Division of Renal Medicine, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia<sup>b</sup> NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil<sup>c</sup> Neuroscience & Behavior Laboratory, University of Brasília, Brasília, Brazil

## ARTICLE INFO

**Keywords:**

Parkinson's disease  
Exercise pressor reflex  
Parasympathetic nervous system  
Heart rate

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder characterized by non-motor symptoms and marked altered sympathetic and parasympathetic activity. However, it is currently unclear if inappropriate autonomic adjustments are manifested during rapid parasympathetic adjustments that occur following cessation of exercise and at the onset of isolated post-exercise ischemia (PEI). Herein, we tested the hypothesis that, compared to older and young men, PD patients would show attenuated heart rate (HR) recovery at exercise cessation due to impaired cardiac vagal reactivation. Eleven PD patients ( $66 \pm 9$  yr), 9 age-matched controls ( $64 \pm 7$  yr), and 10 young controls ( $21 \pm 1$  yr) were studied. All participants performed 90-s of isometric handgrip at 40 % of maximal voluntary contraction, followed by 3-min of PEL HR (electrocardiography) was continuously recorded. HR recovery was defined as the difference between HR at the end of the exercise and at the end of the first 30-s of PEL HR variability (HRV) during the first 30-s of recovery was quantified. Following the cessation of exercise, the HR recovery was significantly lower in PD and age-matched controls compared to young controls ( $\Delta -10 \pm 5$  vs.  $\Delta -14 \pm 6$  vs.  $\Delta -26 \pm 8$  beats:min<sup>-1</sup> at 30s;  $P < 0.001$ ; respectively), compared to controls. HRV increased less post-exercise in PD and age-matched controls compared to young controls. In summary, PD patients and age-matched controls demonstrate blunted parasympathetic reactivation. However, contrary to our hypothesis, PD patients did not exhibit further attenuation in HR recovery compared to age-matched controls, suggesting that PD does not exacerbate vagal reactivation impairments beyond those associated with aging.

## 1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most prevalent neurodegenerative disorder, characterized by the accumulation of intracellular  $\alpha$ -synuclein protein in the central nervous system (Braak and Braak, 2000; Calo et al., 2016; Pereira et al., 2024). The motor symptoms of PD are well-documented, but patients also experience non-motor symptoms, which can sometimes precede the motor impairments (Pont-Sunyer et al., 2015). We have advanced the body of knowledge of the non-motor symptoms by showing autonomic dysfunction at rest (Sabino-Carvalho, 2019; Sabino-Carvalho et al., 2020, 2021) and in response to exercise (Sabino-Carvalho et al., 2018, 2019) in patients with PD. These altered responses are concerning, as it has been

associated with an increased risk of adverse cardiovascular events (La Rovere et al., 1998; Sadoul et al., 1997).

Our prior work has demonstrated that patients with PD exhibit attenuated increases in blood pressure (BP) during exercise and post-exercise ischemia (PEI) (Sabino-Carvalho et al., 2018), a well-established method for isolating muscle metaboreflex activation in humans. Although a blunted BP response during exercise may appear protective at first glance, in PD it likely reflects impaired sympathetic activation and inadequate vasoconstriction in compliant vascular regions, which can contribute to tissue hypoperfusion, autonomic imbalance, and reduced exercise capacity (Sabino-Carvalho et al., 2021; Sabino-Carvalho and Vianna, 2020). While BP and sympathetic activity remain elevated during PEI, heart rate (HR) returns to resting values at

\* Corresponding author at: NeuroVASQ - Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, Brazil.

E-mail address: [lcvianna@unb.br](mailto:lcvianna@unb.br) (L.C. Vianna).

<sup>1</sup> Authors equally contributed

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2025.103311>

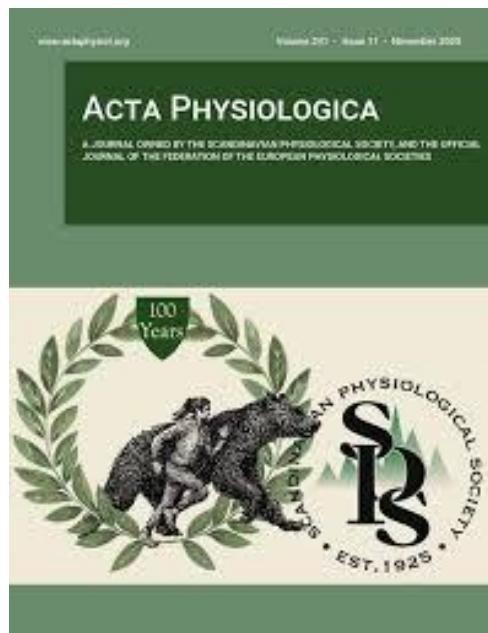
Received 29 April 2025; Received in revised form 22 May 2025; Accepted 10 June 2025

Available online 17 June 2025

1566-0702/© 2025 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Rosa V. D. Guerrero, Pedro H. Silva-Santos, Lauro C. Vianna. Differential age-related effects on neural and peripheral arcs baroreflex function in healthy adults. *Acta Physiologica*, set. 2025.

<https://doi.org/10.1111/apha.70105>



**Periódico:** *Acta Physiologica*

**Fator de impacto (2024):** 5,6

\*Resumo

**B 02-10 Differential Age-Related Effects on Neural and Peripheral Arcs of Baroreflex Function in Healthy Adults**

**R. V.D. Guerrero<sup>1</sup>, P. H. Silva Santos<sup>2</sup>, L. C. Vianna<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> University of Brasília, Faculty of Physical Education, Brasília, Brazil; <sup>2</sup> University of Brasília, Faculty of Medicine, Brasília, Brazil; <sup>3</sup> University of Brasília, Faculty of Physical Education, Brasília, Brazil

Aging is associated with impaired reflex regulation of blood pressure, partly due to changes in arterial baroreflex sensitivity. The baroreflex comprises two main components: the neural arc (heart rate response) and the peripheral arc (blood pressure fluctuations). Despite its critical role in short-term cardiovascular control, the extent to which aging differentially affects these arcs remains unclear. To address this, we analyzed data from 889 healthy adults (533 women; 18–69 years) from the public PhysioNet database. Participants were stratified into five age groups (18–29, 30–39, 40–49, 50–59, and 60–69 years). Beat-to-beat heart rate (ECG) and blood pressure (finger photoplethysmography) were recorded during 5 minutes of rest. The neural arc was assessed via spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (cBRS) using the sequence technique, while the peripheral arc was evaluated using beat-to-beat systolic blood pressure variability (SBPV) calculated by average real variability. A progressive decline in cBRS with aging was observed, with significantly lower values in the 60–69 group compared to 18–29 ( $11.2 \pm 5.95$  vs.  $29.0 \pm 17.5$  ms·mmHg<sup>-1</sup>;  $P < 0.001$ ). SBPV was also reduced in midlife (notably in the 40–49 and 50–59 groups), but this effect was smaller in magnitude. Moreover, cBRS showed superior capacity to discriminate age-related changes, as indicated by a higher ROC AUC (0.761; 95% CI: 0.723–0.798) compared to SBPV (0.586; 95% CI: 0.535–0.629). These findings suggest that aging impairs both neural and peripheral arcs of baroreflex function, with a more pronounced effect on the neural component.

Rosa V. D. Guerrero, Mateus G. Lopes, Athos A. Silva, Ian V. Cerqueira, Edmar R. Bueno, Lauro C. Vianna. Editorial leadership and gender disparities in sport sciences: A cross-disciplinary analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, ago. 2025.

*Under Review*



**Periódico:** *Journal of Science and Medicine in Sport*

**Fator de impacto (2024):** 3,4

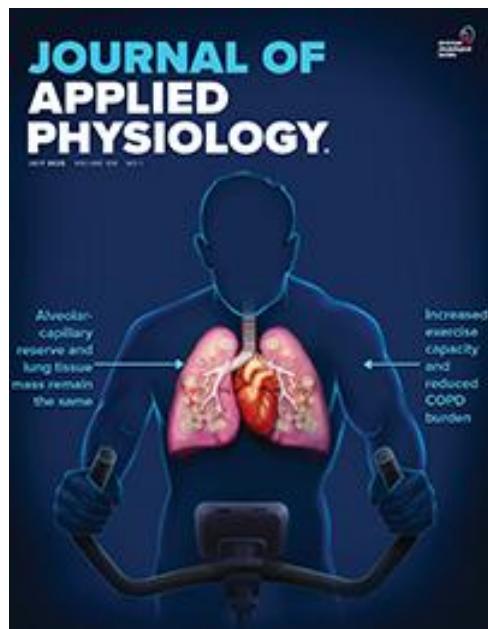
**Journal of Science and Medicine in Sport**  
**Editorial Leadership and Gender Disparities in Sport Sciences: A Cross-Disciplinary Analysis**  
--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	JSAMS-D-25-01148
<b>Article Type:</b>	Original article
<b>Section/Category:</b>	Sports Science
<b>Keywords:</b>	Female leadership; Gender equity; Editorial boards; Women in science; Sport sciences
<b>Corresponding Author:</b>	Lauro C. Vianna, PhD. University of Brasilia BRAZIL
<b>First Author:</b>	Rosa V. D. Guerrero, M.D
<b>Order of Authors:</b>	Rosa V. D. Guerrero, M.D  Mateus G. Lopes  Athos A. Silva  Ian V. Cerqueira  Edmar R. Bueno  Lauro C. Vianna, PhD.
<b>Abstract:</b>	<p>Objectives: To examine gender representation on the editorial boards of scientific journals, with a specific focus on the underrepresentation of women in Sport Sciences compared to Social Sciences. The study also assessed whether the presence of a female Editor-in-Chief is associated with increased female representation across editorial roles.</p> <p>Design: Cross-sectional study.</p> <p>Methods: A cross-sectional analysis was conducted on 86 Sport Sciences and 88 Social Sciences journals indexed in the Web of Science. Editorial board composition was extracted from journal websites and author profiles. Gender was assigned based on names and photographs. Chi-square tests assessed sex distribution differences across editorial roles. A two-way ANOVA tested the interaction between field and Editor-in-Chief gender.</p> <p>Results: Among 8,533 editors analyzed (4,778 in Sport Sciences and 3,755 in Social Sciences), women were significantly underrepresented in all editorial roles in Sport Sciences (overall 23.7%; Editors-in-Chief 17.4%), but not in Social Sciences (overall 52.8%; Editors-in-Chief 49.0%). Journals led by a female Editor-in-Chief had significantly higher female representation across editorial boards in both fields (<math>p &lt; 0.01</math>). No significant interaction was found between journal field and Editor-in-Chief gender (<math>p = 0.13</math>).</p> <p>Conclusions: Women are underrepresented on the editorial boards of scientific journals in Sport Sciences, but not in Social Sciences. Female leadership in the position of Editor-in-Chief plays a decisive role in achieving greater female representation on the editorial boards, both in Sport Science and Social Science journals.</p>

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

Marcela S. Araújo, Adamor S. Lima, **Rosa V. D. Guerrero**, Lauro C. Vianna. Central command activation during exercise is an essential mechanism to sustain diving bradycardia. *Journal of Applied Physiology*, v. 139, n. 2, p. 355–364, 1 ago. 2025.

<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00274.2025>



**Periódico:** *Journal of Applied Physiology*

**Fator de impacto (2024):** 3,3


**RESEARCH ARTICLE**

## Central command activation during exercise is an essential mechanism to sustain diving bradycardia

© Marcela S. Araújo, Adamor S. Lima, © Rosa V. D. Guerrero, and © Lauro C. Vianna

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

### Abstract

Previous studies have shown that the bradycardic response to diving is maintained or enhanced during exercise. However, the integrative mechanism by which diving-induced bradycardia supersedes exercise-induced tachycardia remains unclear. This study aimed to elucidate the contributions of central and peripheral afferent mechanisms to the diving response in humans under controlled laboratory conditions. Thirty-two healthy participants [17 males, 15 females; mean age:  $22 \pm 3$  yr; body mass index (BMI):  $24 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ ] were exposed to simulated diving via trigeminal nerve stimulation (TGS) under three experimental conditions: 1) voluntary light (LEx) and moderate (MEx) leg cycling exercise, 2) passive exercise and the cold pressor test (CPT), and 3) a combination of voluntary exercise and CPT. Continuous beat-to-beat heart rate (HR) and arterial blood pressure were measured, with surface electromyography confirming the absence of voluntary muscle contractions during passive cycling. TGS elicited significant bradycardia at rest, and this response was increased during voluntary LEx, and preserved during voluntary MEx when compared with rest. In contrast, compared with rest, the HR response to TGS during passive exercise was significantly attenuated, whereas CPT completely abolished the bradycardic response to TGS. However, during LEx combined with CPT, TGS elicited a significant bradycardic response when compared with CPT alone. Overall, these findings suggest that 1) central command activation is an essential mechanism for sustaining the diving bradycardia; 2) isolated peripheral afferent reflexes exert inhibitory feedback to regulate diving-induced bradycardia; and 3) central and peripheral afferent feedback are important mechanisms by which volitional skeletal muscle contractions modulate the cardiovascular adjustments to “diving.”

**NEW & NOTEWORTHY** Diving triggers conflicting heart rate control pathways: the diving response induces bradycardia, whereas muscular contraction engages neural signals that can cause tachycardia. Although bradycardia persists during exercise, the mechanisms by which diving-induced bradycardia overrides exercise-induced tachycardia are unclear. Our findings show that central command activation is essential for sustaining diving bradycardia, whereas peripheral afferent reflexes provide inhibitory feedback. These results advance our understanding of cardiovascular adaptations to diving, with implications for marine biology and exercise physiology.

*heart rate; peripheral reflexes; swimming; trigeminal nerve*

### INTRODUCTION

The mammalian diving response is an essential oxygen-conserving reflex that evokes acute cardiovascular adjustments, including a vagal-mediated bradycardia and sympathetic-induced blood pressure increase, peripheral vasoconstriction, and redirection of blood flow to vital organs (i.e., heart and brain) (1–4). These cardiovascular responses are partly the result of the stimulation of the trigeminal nerve endings in the forehead and cheeks during cold water immersion (2, 3), and it is present in both animals (i.e., whales, seals, and dolphins) and humans (4–6). Interestingly, the cardiovascular changes associated with diving can also be replicated in dry conditions via facial cooling (7, 8). In addition to the diving response, physical activity during diving introduces sustained muscular contraction, which could counteract the cardiac vagal tone that the diving response typically promotes (9, 10). Although

the interaction between exercise and trigeminal inputs may influence and modulate the autonomic and cardiovascular responses to diving, the underlying integrative mechanisms governing this interaction remain unclear.

In contrast to the diving reflex, voluntary exercise engages both central command and skeletal muscle afferents, resulting in tachycardia by attenuating vagal activity and increasing cardiac sympathetic outflow (9, 10). Central command refers to neural feed-forward signals originating from higher brain centers, associated with the volitional control of exercise (11). The exercise pressor reflex, on the other hand, is a feedback mechanism activated by the stimulation of skeletal muscle afferents from groups III and IV (10, 12, 13). These afferents are responsive to metabolic (i.e., metaboreflex) and mechanical (i.e., mechanoreflex) changes in the contracting muscle (14, 15). Together, central command and the exercise pressor reflex play a pivotal role in mediating the autonomic adjustments to exercise,



Correspondence: L. C. Vianna (lcvianna@unb.br).  
 Submitted 7 April 2025 / Revised 7 May 2025 / Accepted 24 June 2025

[www.jappl.org](http://www.jappl.org)

8750-7587/25 Copyright © 2025 The Authors. Licensed under Creative Commons Attribution CC-BY 4.0.  
 Published by the American Physiological Society.

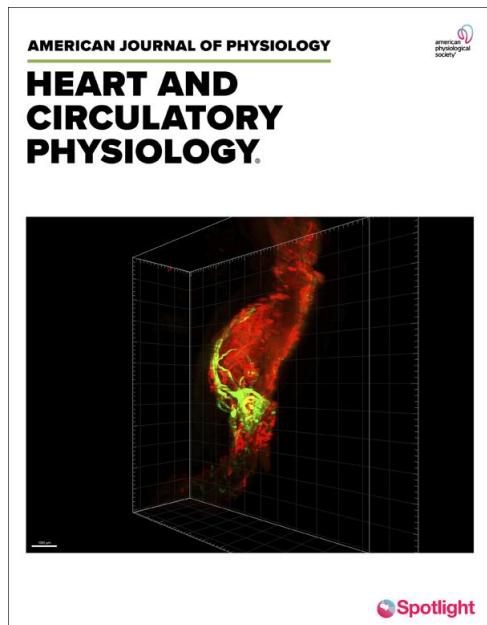
Downloaded from journals.physiology.org/journal/jappl at CAPES-UNB (164.041.004.026) on November 17, 2025.



355

Marcela S. Araújo, Adamor S. Lima, **Rosa V. D. Guerrero**, Lauro C. Vianna. Sex differences in ventricular repolarization during trigeminal nerve stimulation: insights into QT/RR hysteresis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, v. 329, n. 3, p. H639–H647, 1 set. 2025.

<https://doi.org/10.1152/physiol.2025.40.S1.1586>



**Periódico:** *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*  
**Fator de impacto (2024):** 3,3



AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY

**HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY**

*Am J Physiol Heart Circ Physiol* 329: H639–H647, 2025.  
First published August 11, 2025; doi:10.1152/ajpheart.00475.2025

**SHORT REPORT***Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology***Sex differences in ventricular repolarization during trigeminal nerve stimulation: insights into QT/RR hysteresis**

© Marcela S. Araújo, Adamor S. Lima, © Rosa V. D. Guerrero, and © Lauro C. Vianna

NeuroVASO - Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil

**Abstract**

Cardiac repolarization (i.e., QT interval) is inversely related to heart rate (HR). However, during diving-induced bradycardia, the QT response is delayed, a phenomenon known as QT/RR hysteresis, possibly due to autonomic coactivation. Although women exhibit longer QT intervals than men, sex differences in QT/RR hysteresis remain poorly explored. This study investigated sex differences in the relationship between QT interval and HR changes during trigeminal nerve stimulation (TGS), a controlled activation of diving bradycardia. Thirty-four healthy subjects (17 women,  $22 \pm 2$  yr) underwent 2-min facial cooling in a semirecumbent position following a 5-min baseline. HR and blood pressure were continuously recorded, and the QT interval was analyzed using ECG Analysis software (LabChart, ADInstruments). TGS induced similar bradycardia in men and women ( $\Delta -13 \pm 1.6$  vs.  $\Delta -12 \pm 1.8$  beats/min;  $P = 0.918$ ) and similar QT prolongation ( $\Delta 10 \pm 2.1$  vs.  $\Delta 11 \pm 2.8$  ms;  $P = 0.673$ ). However, the QT-HR relationship was sex-dependent: women showed a stronger correlation ( $r = 0.87$ ,  $P < 0.001$  vs.  $r = 0.48$ ,  $P = 0.05$ ), a superior regression model ( $AIC = 102.9$  vs.  $121.3$ ), and a consistent association after adjusting for bradycardia magnitude. In contrast, the QT-HR correlation in men was no longer significant after controlling for bradycardic response. At 15 s post-TGS onset, women showed significant bradycardia and QT prolongation, whereas QT changes in men were transient and not sustained. Similar results were observed during TGS offset. These findings highlight sex differences in QT/RR hysteresis during and after TGS, with women showing a more adaptive repolarization response, potentially conferring cardioprotective advantages during diving or aquatic activities.

**NEW & NOTEWORTHY** QT interval response to diving-induced bradycardia is delayed, a phenomenon known as QT/RR hysteresis. This study reveals sex-specific differences in the QT-HR relationship during simulated diving: women exhibit faster QT adaptation than men, suggesting a more robust repolarization response. These findings provide new insights into the sex-dependent dynamics of cardiac repolarization under autonomic conflict, with potential implications for arrhythmia risk assessment and cardiovascular protection during diving or aquatic sports.

autonomic control; heart rate; QT interval

**INTRODUCTION**

Cardiac electrical repolarization, represented by the QT interval on an ECG, is a critical component of cardiac physiology. Typically, the QT interval is inversely related to heart rate (HR), shortening at higher HRs and prolonging at lower HRs (1). However, during sudden autonomic changes that result in rapid HR fluctuations, such as exercise onset and recovery, Valsalva maneuver, and diving-induced bradycardia (2–5), the QT interval response might be delayed, a phenomenon known as QT/RR hysteresis. QT/RR hysteresis has been widely studied in the context of arrhythmogenesis, long QT syndrome, and myocardial ischemia, and although the exact mechanism remains unclear, this dynamic uncoupling between HR and ventricular repolarization has important clinical implications. Increased QT/RR hysteresis has been

associated with a higher risk of severe arrhythmias, ventricular instability, and sudden cardiac death both in clinical populations and otherwise healthy individuals (6–15). Despite these associations, the impact of autonomic challenges on QT interval dynamics remains poorly understood.

The diving reflex is a protective, oxygen-conserving response that elicits complex cardiovascular adjustments, including bradycardia, increased blood pressure, and peripheral vasoconstriction (5, 16–19), driven by simultaneous activation of sympathetic and parasympathetic pathways, a phenomenon known as autonomic conflict (5, 20). This reflex is initiated by stimulation of trigeminal nerve endings in the forehead and cheeks during cold-water immersion, but can be partially replicated under controlled laboratory conditions through facial cooling or facial immersion (18, 21–24). These methods are widely used to selectively activate key components of the



Correspondence: L. C. Vianna (lcvianna@unb.br).

Submitted 24 June 2025 / Revised 10 July 2025 / Accepted 4 August 2025

<http://www.ajpheart.org>

0363-6135/25 Copyright © 2025 The Authors. Licensed under Creative Commons Attribution CC-BY-NC-ND 4.0.

Published by the American Physiological Society.



H639

Downloaded from journals.physiology.org/journal/ajpheart at CAPES-UNB (164.041.004.026) on November 17, 2025.

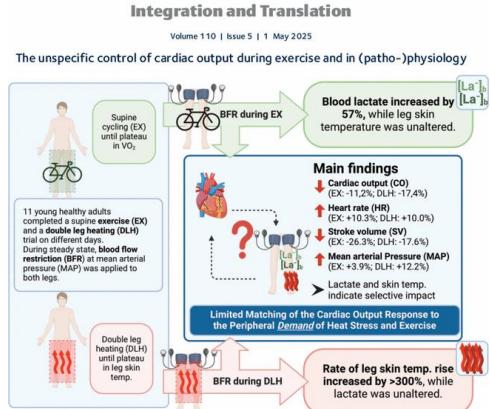
Georgia C. S. Lehnen, Marcela S. Araujo, Igor S. Rocha, Jeann L. Sabino-Carvalho, **Rosa V. D. Guerrero**, Gabriel S. Trajano, Lauro C. Vianna. Increases in cardiac vagal modulation following muscle mechanoreflex activation via passive calf stretch: Impact of interindividual differences. Experimental Physiology, p. EP092498, 11 maio 2025.

<https://doi.org/10.1113/EP092498>

# Experimental Physiology

Open Access

Periódico: *Experimental Physiology*  
Fator de impacto (2024): 2,8



WILEY

The Physiological Society



Received: 9 December 2024 | Accepted: 23 April 2025  
 DOI: 10.1113/EP092498

RESEARCH ARTICLE

## Increases in cardiac vagal modulation following muscle mechanoreflex activation via passive calf stretch: Impact of interindividual differences

Georgia C. S. Lehnen<sup>1</sup> | Marcela S. Araujo<sup>2</sup> | Igor S. Rocha<sup>2</sup> |  
 Jeann L. Sabino-Carvalho<sup>2,3</sup> | Rosa V. D. Guerrero<sup>2</sup> | Gabriel S. Trajano<sup>1</sup> |  
 Lauro C. Vianna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Exercise and Nutrition Sciences,  
 Queensland University of Technology,  
 Brisbane, Australia

<sup>2</sup>NeuroVÁSQ - Integrative Physiology  
 Laboratory, Faculty of Physical Education,  
 University of Brasília, Brasília, Brazil

<sup>3</sup>Division of Renal Medicine, Department of  
 Medicine, Emory University School of  
 Medicine, Atlanta, Georgia, USA

**Correspondence**  
 Lauro C. Vianna, NeuroVÁSQ - Integrative  
 Physiology Laboratory, Faculty of Physical  
 Education, University of Brasília, Brasília,  
 Brazil.  
 Email: lcvianna@unb.br

Gabriel S. Trajano and Lauro C. Vianna are  
 co-senior authors.

**Funding information**  
 This study was supported by grants and  
 scholarships from the Brazilian National  
 Council of Scientific and Technological  
 Development (CNPq) - 307764/2022-2;  
 Coordination for the Improvement of Higher  
 Education Personnel (CAPES-001); and  
 Queensland University of Technology - South  
 America Scholarship.

Handling Editor: Robert Brothers

### Abstract

Muscle mechanoreflex is crucial to cardiac vagal modulation during exercise and can be activated during passive calf stretch. Herein, we aimed to determine whether cardiac vagal modulation following a single session of passive stretch is linked to interindividual cardiac vagal responses at the onset of passive calf muscle stretching in healthy young adults. Twenty-four volunteers (10 women) completed the experimental conditions in a randomised order over different days: a time-control condition and five sets of 1 min of unilateral passive stretching of the calf, with 15 s of rest between each stretching trial. Heart rate and systolic and diastolic blood pressure were continuously measured on a beat-to-beat basis before, immediately following, and at 15 and 30 min after the passive stretching intervention. Interindividual variations in cardiac vagal inhibition during the passive stretching session were identified, classifying volunteers into responder ( $n = 16$ ) and non-responder ( $n = 8$ ) groups. The onset of passive muscle stretching elicited an immediate reduction in cardiac vagal modulation ( $P = 0.026$ ) and an increase in heart rate ( $P = 0.009$ ) for the responders only. Cardiac vagal modulation significantly increased following 30 min of passive stretching ( $P = 0.010$  vs. rest) for the responders only. During time control, all cardiac vagal variables were unchanged for both groups. In summary, our findings demonstrate that a single session of passive calf muscle stretching can enhance cardiac vagal modulation, but this effect is dependent on interindividual responses at the onset of stretching. These results highlight the role of muscle mechanoreflex activation in cardiac autonomic regulation and suggest that passive stretching may have potential cardiovascular benefits, particularly for individuals who exhibit a mechanoreflex-mediated response.

### KEY WORDS

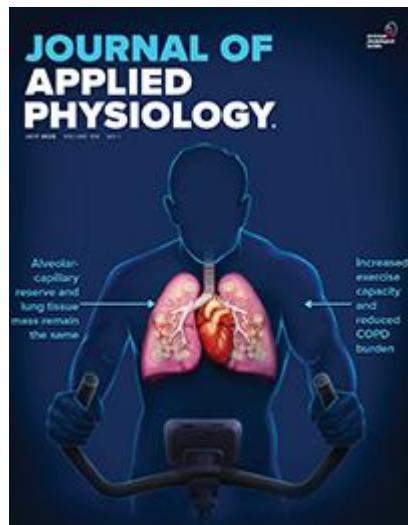
autonomic nervous system, exercise pressor reflex, mechanoreflex, muscle stretching exercises

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2025 The Author(s). *Experimental Physiology* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of The Physiological Society.

Georgia C. S. Lehnens, **Rosa V. D. Guerrero**, Giovanna M. R. Cunha, Marcela S. Araujo, Jake C. Carmo, Rachel C. Drew, Bruno M. Silva, Gabriel S. Trajano, Lauro C. Vianna. Cardiovascular and autonomic responses in young adults during and after mechanoreflex activation via passive forearm stretching: are there sex differences? *Journal of Applied Physiology*, v. 139, n. 5, p. 1282–1292, 1 nov. 2025.

<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00645.2025>



**Periódico:** *Journal of Applied Physiology*

**Fator de impacto (2024):** 3,3



RESEARCH ARTICLE

## Cardiovascular and autonomic responses in young adults during and after mechanoreflex activation via passive forearm stretching: are there sex differences?

Georgia C. S. Lehnen,<sup>1,2</sup> Rosa V. D. Guerrero,<sup>2</sup> Giovanna M. R. Cunha,<sup>2</sup> Marcela S. Araujo,<sup>2,3</sup> Jake C. Carmo,<sup>2</sup> Rachel C. Drew,<sup>4</sup> Bruno M. Silva,<sup>3,5</sup> Gabriel S. Trajano,<sup>1\*</sup> and Lauro C. Vianna<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>School of Exercise and Nutrition Sciences, Faculty of Health, Queensland University of Technology, Brisbane, Queensland, Australia; <sup>2</sup>NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil; <sup>3</sup>National Institute of Science and Technology—INCT, Physical (In)activity and Health, CNPq, Brasília, Brazil;

<sup>4</sup>Department of Exercise and Health Sciences, University of Massachusetts Boston, Boston, Massachusetts, United States; and <sup>5</sup>Department of Physiology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

### Abstract

Despite evidence suggesting that passive muscle stretching may enhance vagal modulation following the maneuver, its cardiovascular effects, particularly on cardiac baroreflex sensitivity (cBRS), during and after stretching, and potential sex-related differences remain unclear. This study investigated whether activation of the muscle mechanoreflex through passive forearm stretching elicits sex-specific cardiovascular responses and modulates cardiac autonomic regulation during recovery. Twenty-four healthy young adults (13 males; age:  $23 \pm 4$  yr) were enrolled. After 10 min of supine rest with the wrist in a neutral position, participants completed two experimental conditions in randomized order on separate days: control and five sets of 1-min passive forearm stretching (15-s rest). Cardiovascular variables were continuously recorded, including beat-to-beat heart rate (ECG), finger arterial pressure (photoplethysmography), and brachial blood pressure (automated-sphygmomanometer). cBRS was assessed using the sequence method, which identified spontaneous sequences of rising (up) and falling (down) systolic pressure, followed by corresponding changes in RR interval. Measurements were obtained at baseline, during, immediately after, and 15 and 30 min after intervention for both conditions. Passive stretching elicited a significant increase in mean blood pressure, with a sex-specific difference (males:  $\Delta 9 \pm 7$  mmHg; females:  $\Delta 4 \pm 4$  mmHg;  $P = 0.015$ ). Vagal modulation increased during recovery ( $\Delta 11 \pm 16$  ms;  $P = 0.019$ ). cBRS-up enhanced poststretch ( $\Delta 3 \pm 1$  ms-mmHg $^{-1}$ ;  $P < 0.05$ ), whereas cBRS-down showed no significant changes. Passive forearm stretching elicits a significant pressor response, which is greater in males, and promotes increases in cardiac vagal activity and cBRS-up, with no sex differences observed during the recovery period.

**NEW & NOTEWORTHY** A single bout of passive forearm stretching elicited a robust pressor response during the maneuver and increased vagal activity and cardiac baroreflex sensitivity in the poststretch period. The pressor response was more pronounced in males, indicating sex-specific differences in mechanoreflex activation. These findings highlight passive stretch as a simple, noninvasive stimulus, capable of influencing cardiovascular autonomic control, with potential applications for individuals with limited mobility or autonomic dysfunction.

autonomic nervous system; baroreflex hysteresis; blood pressure; mechanoreflex; passive muscle stretch

### INTRODUCTION

Cardiovascular adjustments to exercise, characterized by increases in arterial pressure, heart rate, and cardiac output, are governed by three principal autonomic mechanisms: central command, the arterial baroreflex, and the exercise pressor reflex (1). Central command operates as a feedforward pathway, originating from higher motor centers to simultaneously activate cardiovascular and motor circuits during voluntary movement (2). In contrast, the arterial baroreflex and exercise pressor

reflex are feedback systems responding to hemodynamic and muscular stimuli, respectively (3). The baroreflex functions as a closed-loop negative feedback mechanism that stabilizes blood pressure (4), whereas the exercise pressor reflex arises from receptors within skeletal muscle and is mediated via two distinct afferent pathways: the mechanoreflex (mostly group III fibers) and the metaboreflex (mostly group IV fibers) (5). Although the contribution of the metaboreflex has been well characterized through different experimental protocols, including postexercise ischemia (6, 7), isolating and quantifying the



\*G. S. Trajano and L. C. Vianna contributed equally to this work.

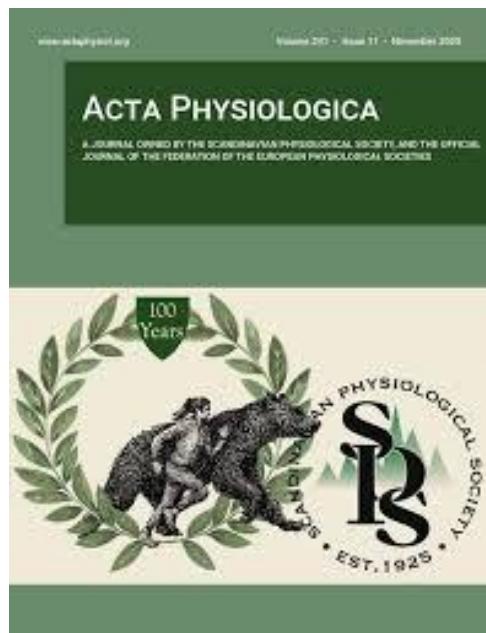
Correspondence: L. C. Vianna (lcvianna@unb.br).

Submitted 16 July 2025 / Revised 6 August 2025 / Accepted 9 October 2025



Pedro H. Silva-Santos, **Rosa V. D. Guerrero**, Lauro C. Vianna. Sex-specific trajectories of cardiac baroreflex decline with aging. *Acta Physiologica*, set. 2025.

<https://doi.org/10.1111/apha.70105>.



**Periódico:** *Acta Physiologica*

**Fator de impacto (2024):** 5,6

\*Resumo

**B 02-02 Sex-Specific Trajectories of Cardiac Baroreflex Decline with Aging**

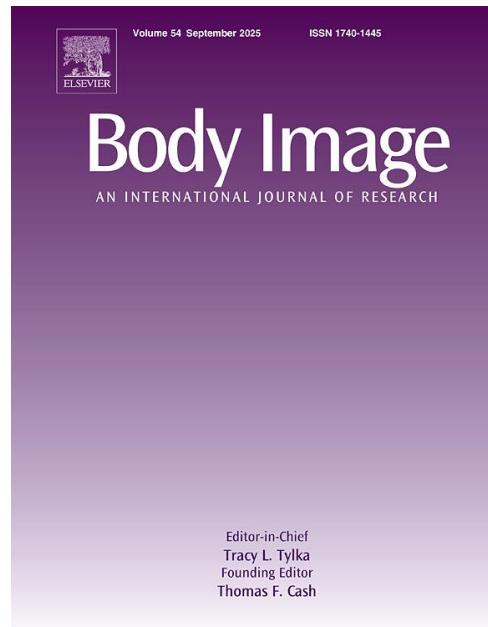
P.H. S. Santos<sup>1</sup>, R. V.D. Guerrero<sup>2</sup>, L. C. Vianna<sup>2,1</sup>, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

<sup>1</sup> University of Brasília, Faculty of Medicine, Brasília, Brazil; <sup>2</sup> University of Brasília, Faculty of Physical Education, Brasília, Brazil

Cardiac baroreflex sensitivity (cBRS) is a key marker of autonomic and cardiovascular regulation that declines with aging. Although sex-related differences in autonomic control have been explored, it remains unclear whether men and women experience similar trajectories of cBRS decline. Therefore, this study aimed to examine sex-specific trajectories of age-related cBRS decline. We analyzed data from 889 healthy adults (356 men, 533 women; 18–69 years) from a public physiological database (PhysioNet). Participants were stratified into five age groups (18–29, 30–39, 40–49, 50–59, and 60–69 years). Beat-to-beat heart rate and blood pressure were recorded at rest using finger photoplethysmography. Spontaneous cBRS was assessed using the sequence technique (all, up, and down gains). We observed a main effect of age for all cBRS metrics ( $P<0.05$ ) and a sex effect for down gain ( $P=0.030$ ), with no age-by-sex interaction. Men showed a progressive decline in cBRS ( $26.1\pm16.17$  to  $8.39\pm14.71$  ms·mmHg $^{-1}$ ), most pronounced from 50–59 to 60–69 years. Women experienced an earlier, abrupt decline from 18–29 to 40–49 years ( $30.66\pm18.05$  to  $12.82\pm10.47$  ms·mmHg $^{-1}$ ), followed by stabilization. Up and down gains showed similar patterns. Blood pressure and body mass index did not differ across age groups or between sexes. These findings reveal distinct, sex-specific trajectories in cBRS decline, with a steeper and earlier reduction in women, potentially linked to menopausal hormonal changes, and a more gradual, later decline in men. Understanding these patterns may improve risk stratification and guide sex-specific interventions in autonomic and cardiovascular aging.

Pedro H. Silva-Santos, Nataly V. Pinho, **Rosa V. D. Guerrero**, Lauro C. Vianna. Is the brazilian butt an exported ideal? four decades of gluteal prominence in playboy brazil, 1975–2018. *Body Image*.

*Under Review*



**Periódico:** *Body image*

**Fator de impacto (2024):** 5,4

## Body Image

### Contours of a Culture: How Brazilian Playboy Reflected and Shaped Gluteal Ideals Over Four Decades (1974–2018)

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	BODYIMAGE-D-25-00396R1
<b>Article Type:</b>	Brief research reports
<b>Keywords:</b>	Gluteal; media; Brazilian Butt Lift
<b>Corresponding Author:</b>	Lauro Vianna Universidade de Brasilia BRAZIL
<b>First Author:</b>	Pedro Henrique Silva-Santos, MSc
<b>Order of Authors:</b>	Pedro Henrique Silva-Santos, MSc Nataly V. Pinho, BSc Rosa V. D. Guerrero, MSc Lauro Vianna
<b>Abstract:</b>	Gluteal prominence is a central feature of Brazilian beauty standards, historically reinforced by cultural expressions such as samba, carnival, and popular media. In recent years, this aesthetic has been amplified by the global popularization of the Brazilian Butt Lift (BBL), elevating the symbolic and commercial value of gluteal volume. Yet, no longitudinal study to date has examined how these ideals evolved in Brazilian visual culture. This study investigated temporal changes in the anthropometric profiles of nude models featured in Playboy Brazil from 1975 to 2018. A total of 491 models with reported measurements were analyzed. Linear correlation showed a significant increase in hip circumference over time ( $r = 0.47$ , $p < 0.0001$ ). A receiver operating characteristic (ROC) analysis identified 89.5cm as the optimal hip threshold distinguishing earlier from later profiles. Models with hips $\geq 100$ cm had lower waist-to-hip ratios (WHR) and higher body mass index (BMI), although still within the normal range, indicating a shift toward more accentuated gluteofemoral contours. WHR decreased even in the presence of larger waist sizes, suggesting disproportionate hip enlargement. Taken together, the statistical trends and silhouette reconstructions suggest that the idealized female body was progressively reshaped to emphasize curvier profiles, reinforcing what may be interpreted as a growing cultural obsession with gluteal prominence. These findings shed light on the evolving construction of femininity in Brazil and highlight how national aesthetics interact with globalized media norms.
<b>Response to Reviewers:</b>	

## ANEXO H – Premiações recebidas durante o doutoramento

2025 – Menção Honrosa na categoria Tema Livre Oral no XXIX Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular (SBFCV), realizado em Recife, Pernambuco.



2025 – 1º lugar Prêmio Prof. Dr. Paulo Sérgio Chagas Gomes (Destaque Científico), Congresso Brasileiro de Metabolismo, Nutrição e Exercício.



# CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado

## DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS NA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR DURANTE A ATIVAÇÃO DO REFLEXO DO MERGULHO: INSIGHTS SOBRE A HISTERESE QT/RR

de autoria de **Marcela Sousa de Araújo; Adamor da Silva Lima; Rosa Vingínia Diaz Guerrero; Lauro Casqueiro Vianna**, foi apresentado na Sessão Prêmio Destaque Científico durante o X Congresso Brasileiro de Metabolismo, Nutrição e Exercício, evento realizado de 13 a 16 de Maio de 2025, na cidade de Londrina - PR, sendo classificado em **PRIMEIRO LUGAR**.

Prof. Dr. Edilson Serpeloni Cyriño  
Presidente do X CONBRAMENE



## ANEXO I – Permissão para reprodução de figuras



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
[www.biorender.com](http://www.biorender.com)

### Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 26th, 2025

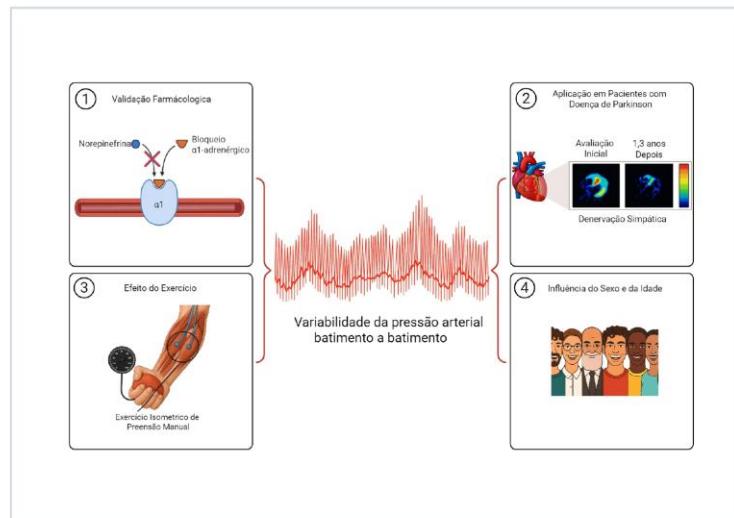
**Subscription Type:** Postdoc Plan - Academic  
**Agreement number:** FN291MZI2Y  
**Publisher Name:** ROSA V D GUERRERO  
**Citation to Use:** Created in BioRender. Araújo, M. (2025) <https://BioRender.com/qe0j9vb>

To whom this may concern,

This document is to confirm that Marcela Araújo has been granted a license to use the BioRender Content, including icons, templates, and other original artwork, appearing in the attached Completed Graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender Content to be sublicensed for use in publications (journals, textbooks, websites, etc.).

All rights and ownership of BioRender Content are reserved by BioRender. All Completed Graphics must be accompanied by the following citation: "Created in BioRender. Araújo, M. (2025) <https://BioRender.com/qe0j9vb>".

BioRender Content included in the Completed Graphic is not licensed for any commercial uses beyond use in a publication. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender, please refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



### PARTIES:

1. **INFORMA UK LIMITED** (Licensor); and
2. **ROSA GUERRERO** (Licensee).

Thank you for your recent permission request. Some permission requests for use of material published by the Licensor, such as this one, are now being facilitated by PLSclear.

Set out in this licence cover sheet (the **Licence Cover Sheet**) are the principal commercial terms under which Licensor has agreed to license certain Licensed Material (as defined below) to Licensee. The terms in this Licence Cover Sheet are subject to the attached General Terms and Conditions, which together with this Licence Cover Sheet constitute the licence agreement (the **Licence**) between Licensor and Licensee as regards the Licensed Material. The terms set out in this Licence Cover Sheet take precedence over any conflicting provision in the General Terms and Conditions.

### Licence Terms

Licence Date:	07/11/2025
PLSclear Ref No:	111253

### The Licensor

Company name:	INFORMA UK LIMITED
Address:	4 Park Square Milton Park Abingdon Oxon OX14 4RN GB

### The Licensee

Licensee Contact Name:	ROSA GUERRERO
Licensee Address:	Campus Universitário Darcy Ribeiro, L4 Norte Brasília 70910-900 Brazil

### Licensed Material

title:	Arterial Pressure Waveform Analysis
ISBN/ISSN:	10.1201/9781351253765-27
publisher:	INFORMA UK LIMITED

09/11/25, 10:24

RightsLink Printable License

## SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 09, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	6143680864544
License date	Nov 07, 2025
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Medical & Biological Engineering & Computing
Licensed Content Title	Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure
Licensed Content Author	Maynard Ramsey III
Licensed Content Date	Jan 1, 1979
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	500 - 999
Author of this Springer Nature content	no
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Figura 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro
	Brasília, DF 70910-900
Order reference number	Brazil
Payment Type	3
Email Address	rosadiazguerrero@gmail.com
Billing Address	ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro
	Brasília, Brazil 70910-900
Total	<b>0.00 USD</b>

09/11/25, 10:23

RightsLink Printable License

## WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 09, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	6143721259917
License date	Nov 07, 2025
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Medicine & Science in Sports & Exercise
Licensed Content Title	Arterial Baroreflex Control of the Peripheral Vasculature in Humans: Rest and Exercise
Licensed Content Author	PAUL FADEL
Licensed Content Date	Dec 1, 2008
Licensed Content Volume	40
Licensed Content Issue	12
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	4
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro
Order reference number	Brasília, DF 70910-900 Brazil 4

24/11/25, 16:17 marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/449ae955-a75d-46f8-8bb4-c4ae25a94116/3168d78b-fcd9-4aed-bea2-e92880d687...



This is a License Agreement between Rosa V D Guerrero ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	11-Nov-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1670685-1	Publisher	Elsevier Science
ISBN-13	9780323854924	Portion	Image/photo/illustration

### LICENSED CONTENT

Publication Title	Primer on the Autonomic Nervous System	Rightsholder	Elsevier Science & Technology Journals
Article Title	Baroreceptor reflexes	Publication Type	Book
Date	12/09/2022	Start Page	171
Language	English	End Page	177
Country	United States of America		

### REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Enter Territories/Countries	Brazil
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Other translation needs
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Enter Languages	Portuguese
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Copies for the Disabled?	No
Duration of Use	Life of current edition	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 999	Incidental Promotional Use?	No
Rights Requested	Main product	Currency	USD
Distribution	Other territories and/or countries		

### NEW WORK DETAILS

Title	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO	Institution Name	Universidade de Brasília
		Expected Presentation Date	2025-12-11
Instructor Name	Rosa V D Guerrero		

10/11/25, 15:56

marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/fff78953-ef43-4916-9484-c08c532aa4ae/adb75b4e-fa7e-4332-9009-e7179f1ffb69



This is a License Agreement between Rosa V D Guerrero ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	10-Nov-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1670465-1	Publisher	AMERICAN PHYSIOLOGICAL ASSOCIATION
ISSN	1522-1598	Portion	Image/photo/illustration

## LICENSED CONTENT

Publication Title	Journal of neurophysiology	Publication Type	e-Journal
Article Title	Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: Integration of central and peripheral mechanisms	Start Page	1425
Author / Editor	American Physiological Society (1887- )	End Page	1439
Date	01/01/1938	Issue	4
Language	English	Volume	125
Country	United States of America	URL	<a href="http://jn.physiology.org/">http://jn.physiology.org/</a>
Rightsholder	American Physiological Society		

## REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Other territories and/or countries
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Enter Territories/Countries	Brazil
Format (select all that apply)	Electronic	Translation	Original language plus one translation
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Copies for the Disabled?	No
Duration of Use	Life of current and all future editions	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Incidental Promotional Use?	No
Rights Requested	Main product and any product related to main product	Currency	USD

## NEW WORK DETAILS

24/11/25, 16:00

RightsLink Printable License

## JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 24, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("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	6155380395754
License date	Nov 24, 2025
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	The role of α-adrenergic receptors in mediating beat-by-beat sympathetic vascular transduction in the forearm of resting man
Licensed Content Author	Seth T. Fairfax, Seth W. Holwerda, Daniel P. Credeur, et al
Licensed Content Date	Jun 12, 2013
Licensed Content Volume	591
Licensed Content Issue	14
Licensed Content Pages	13
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro  Brasília, DF 70910-900 Brazil
Order reference number	1
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	<b>0.00 USD</b>
Terms and Conditions	<b>TERMS AND CONDITIONS</b>  This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a

24/11/25, 16:01

RightsLink Printable License

## JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 24, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("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	6155380672310
License date	Nov 24, 2025
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	On the origin of low-frequency blood pressure variability in the conscious dog.
Licensed Content Author	A Just, C D Wagner, H Ehmke, et al
Licensed Content Date	Nov 15, 1995
Licensed Content Volume	489
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	9
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of languages	1
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Figure 2
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro
	Brasília, DF 70910-900 Brazil
Order reference number	10
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	<b>0.00 USD</b>
Terms and Conditions	

### TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a

24/11/25, 16:12

RightsLink Printable License

## WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 24, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	6155381050602
License date	Nov 24, 2025
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Hypertension
Licensed Content Title	Effects of Chronic Estrogen Replacement Therapy on Beat-to-Beat Blood Pressure Dynamics in Healthy Postmenopausal Women
Licensed Content Author	Lewis A. Lipsitz, Carolyn M. Connelly, Margaret Kelley-Gagnon, Dan K. Kiely, et al.
Licensed Content Date	Oct 1, 1995
Licensed Content Volume	26
Licensed Content Issue	4
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Fig. 4
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro
Brasília, DF 70910-900	
Brazil	
Order reference number	11

24/11/25, 16:31

RightsLink Printable License

## WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 24, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

License Number	6155481309539
License date	Nov 24, 2025
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Hypertension
Licensed Content Title	Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions.
Licensed Content Author	D P Veerman, B P Imholz, W Wieling, J M Karemaker, et al.
Licensed Content Date	Jul 1, 1994
Licensed Content Volume	24
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Fig.4
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro
Order reference number	Brasília, DF 70910-900 Brazil 12

24/11/25, 16:12

RightsLink Printable License

## ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 24, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	6155381241884
License date	Nov 24, 2025
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Journal of the American College of Cardiology
Licensed Content Title	Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: Are women more complex than men?
Licensed Content Author	Sheila M. Ryan,Ary L. Goldberger,Steven M. Pincus,Joseph Mietus,Lewis A. Lipsitz
Licensed Content Date	Dec 1, 1994
Licensed Content Volume	24
Licensed Content Issue	7
Licensed Content Pages	8
Start Page	1700
End Page	1707
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	13
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of translations	1
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Figure 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro
	Brasília, DF 70910-900
	Brazil
Order reference number	13
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	<b>0.00 USD</b>
Terms and Conditions	

### INTRODUCTION

24/11/25, 16:13

RightsLink Printable License

## WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Nov 24, 2025

This Agreement between ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

The publisher has provided special terms related to this request that can be found at the end of the Publisher's Terms and Conditions.

License Number	6155470862025
License date	Nov 24, 2025
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Neurology
Licensed Content Title	What Is the Clinical Correlation of Cardiac Noradrenergic Denervation in Parkinson Disease?
Licensed Content Author	Guillaume Lamotte, Eduardo E. Benarroch
Licensed Content Date	Apr 19, 2021
Licensed Content Volume	96
Licensed Content Issue	16
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Print and electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Intend to modify/change the content	No
Title of new work	VARIABILIDADE DA PRESSÃO ARTERIAL BATIMENTO A BATIMENTO: DA VALIDAÇÃO FARMACOLÓGICA AOS EFEITOS DA DOENÇA, SEXO, ENVELHECIMENTO E EXERCÍCIO
Institution name	The University of Brasilia
Expected presentation date	Dec 2025
Portions	Figure Sympathetic Innervation of the Heart and Neurocardiac Junction
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	ROSA VIRGINIA DIAZ GUERRERO
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO Campus Universitário Darcy Ribeiro

27/11/25, 10:26

[Manage Account](#)

Order Number: 1675908

Order Date: 27 Nov 2025

### Payment Information

ROSA DIAZ GUERRERO  
rosadiazguerrero@gmail.com  
Payment method: Invoice

Billing Address:  
Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO  
Campus Universitário Darcy Ribeiro  
Brasília, DF 70910-900  
Brazil  
  
+55 (32)991845609  
rosadiazguerrero@gmail.com

Customer Location:  
Mrs. ROSA DIAZ GUERRERO  
Campus Universitário Darcy Ribeiro  
Brasília, DF 70910-900  
Brazil

### Order Details

#### 1. The journal of physiology

Article: Functional sympatholysis of neuropeptide Y-mediated vasoconstriction in humans

**Billing Status:**  
Open

Order License ID	1675908-1	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	BLACKWELL PUBLISHING
ISSN	1469-7793	Portion	Image/photo/illustration
<b>0.00 USD</b>			Republication Permission

### LICENSED CONTENT

Publication Title	The journal of physiology	Publication Type	e-Journal
Article Title	Functional sympatholysis of neuropeptide Y-mediated vasoconstriction in humans	Start Page	3329
		End Page	3340
Author / Editor	Physiological Society (Great Britain), HighWire Press.	Issue	11
Date	01/01/1878	Volume	603
Language	English	URL	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1469-7793">http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1469-7793</a>
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	John Wiley & Sons - Books		

### REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Enter Territories/Countries	Brazil
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Other translation needs
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Enter Languages	1
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Copies for the Disabled?	No
Duration of Use	Life of current and all future editions	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 999	Incidental Promotional Use?	No
		Currency	USD