



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA – FEF
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

Marcela Sousa de Araújo

BRADICARDIA INDUZIDA PELO “MERGULHO”: A CONTRIBUIÇÃO DOS
MECANISMOS NEURAIIS CENTRAIS E PERIFÉRICOS

Brasília/DF
2024

Marcela Sousa de Araújo

BRADICARDIA INDUZIDA PELO “MERGULHO”: A CONTRIBUIÇÃO DOS
MECANISMOS NEURAIIS CENTRAIS E PERIFÉRICOS

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física (PPGEF) da Universidade de Brasília (UnB) como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Lauro Casqueiro
Vianna

Brasília/DF
2024

Marcela Sousa de Araújo

Bradycardia induzida pelo “mergulho”: a contribuição dos mecanismos neurais centrais e periféricos

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Bruno Moreira Silva

(Membro externo – Universidade Federal de São Paulo)

Prof. Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas

(Membro externo – Universidade Federal do Amazonas)

Prof. Dr. Amilton Vieira

(Suplente – FEF/Universidade de Brasília)

Certificamos que esta é a **versão de dissertação** do trabalho de conclusão que será julgado adequado para obtenção do título de mestre em Educação Física pelo Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Educação Física

Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna

(Presidente - FEF/UnB)

Este trabalho é dedicado aos meus pais, Gorete e Romualdo, que sob muito sol, fizeram-me chegar até aqui, na sombra.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Maria Gorete e Romualdo Macedo, por todo suporte, confiança e amor que me proporcionaram durante todos os meus anos de estudo. Agradeço por todo o incentivo, por acreditarem em mim e por não deixarem nada faltar para que eu me dedicasse aos meus estudos. Por vocês, tudo vale a pena. Eu amo muito vocês.

Aos meus irmãos, Thaís Helena e Murilo Macedo, que me dão força para continuar e me dão conforto nos momentos difíceis sem nem mesmo entender. Obrigada por estarem em casa ao final de um dia exaustivo e me receberem com todo o amor. Esse sentimento é o verdadeiro significado de casa para mim.

Ao meu orientador, Lauro Vianna, por me mostrar o caminho da boa ciência, me ensinar sobre rigor, determinação e coragem. Obrigada por me permitir sonhar, acreditar em mim e sempre buscar as melhores oportunidades para o meu crescimento pessoal e acadêmico. Você é um verdadeiro líder.

Aos meus familiares, pela torcida, reconhecimento, apoio e incentivo.

À minha avó Carmen, por ter estado presente em todas as etapas desse sonho me incentivando, me entregando palavras de amor e carinho e sempre acreditando em mim. Vovó, eu te amo.

Aos meus amigos de laboratório, que facilitaram a minha passagem e permanência na pós-graduação, tornando os momentos difíceis mais breves. Agradeço por me ajudarem não só com palavras, mas com orientações e contribuições importantes para minha formação. Vocês tornaram meus dias mais leves, alegres e especiais, em especial à Rosa, Georgia, Adamor, Alessandro, Jhenny, Gustavo, Giovanna, Athos, Edmar, Ian, Mateus e tantos outros.

Aos meus amigos de uma vida inteira, Julia, Manu, Sophia, Gabi Fontenele, Gabi Dias e muitos outros. A felicidade não é nada se não for compartilhada. Obrigada por estarem presentes em mais uma etapa da minha vida.

Aos pesquisadores egressos do NeuroVASQ, Milena, Jeann e André, por direta ou indiretamente contribuírem para minha formação. Me inspiro muito na trajetória e dedicação de vocês.

Aos voluntários que participaram da pesquisa, pois sem a confiança e a disponibilidade de tempo e esforço deles, a conclusão deste trabalho não seria possível.

Aos membros examinadores da banca que se disponibilizaram a contribuir com minha formação: Dr. Bruno Silva, Dr. Guilherme Arêas e Dr. Amilton Vieira.

À Universidade de Brasília, em especial à Faculdade de Educação Física, que me proporcionou experiências únicas e diversas, muitos aprendizados e conquistas na graduação e na pós-graduação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física pelo suporte e assistência durante a realização do mestrado stricto sensu.

Aos secretários do PPGEF, um agradecimento especial a Adriana e ao José por serem acessíveis aos alunos da pós-graduação e tornarem os processos burocráticos menos estressantes.

Às agências de fomento que contribuíram com bolsas e apoio financeiro, como o CNPq e a Universidade de Brasília, durante a iniciação científica, graduação e pós-graduação.

À CAPES, por me permitir realizar pesquisa com dedicação exclusiva com bolsa de mestrado.

À *Technavance*, Dr^a. Michelle Harrison e sua família pelo prêmio de apoio e incentivo para ida ao Congresso Americano de Fisiologia (2024).

RESUMO

O reflexo do mergulho provoca ajustes cardiovasculares complexos, incluindo bradicardia durante atividade muscular esquelética sustentada. Isso é intrigante porque o exercício voluntário envolve a ativação do comando central e aferências do músculo esquelético, conhecidos por provocar taquicardia ao reduzir a atividade vagal e aumentar a atividade simpática cardíaca. Deste modo, atualmente não se sabe como a bradicardia induzida pelo mergulho pode predominar em relação a taquicardia, normalmente evocada pelo exercício voluntário. Face ao exposto, o objetivo da presente dissertação foi determinar a contribuição dos mecanismos neurais centrais (i.e., comando central) e periféricos (i.e., aferências musculares/nociceptores) nas respostas cardiovasculares ao mergulho. Em três visitas, 32 indivíduos (15 mulheres; 22 ± 3 anos) foram expostos à estimulação do nervo trigêmeo (i.e., resfriamento facial; TGS) em repouso e em três protocolos: 1) durante exercício de ciclismo voluntário em estado estável de intensidade leve (ExL) e moderado (ExM); 2) durante o isolamento dos reflexos aferentes periféricos via exercício passivo de ciclismo (mecanorreceptores musculares; ExP) e teste de imersão ao frio (nociceptores; CPT), e; 3) durante ExL combinado com CPT (ExL+CPT). As intensidades do exercício foram usadas para fornecer diferentes níveis de ativação do comando central, enquanto tanto o ExP quanto o CPT foram usados para fornecer *insights* sobre a contribuição do comando central na bradicardia do mergulho. O TGS foi realizado por pelo menos 90 segundos em todas as condições. A frequência cardíaca foi medida continuamente (ECG), e eletromiografia de superfície foi utilizada para garantir a ausência do componente volitivo durante o ExP. O TGS provocou bradicardia em repouso, e essa resposta foi aumentada durante o ExL, e similar ao repouso durante ExM. Em contraste, a resposta de FC ao TGS durante o ExP foi atenuada em comparação ao repouso, enquanto o CPT aboliu completamente a resposta bradicárdica. Contudo, quando o componente volitivo foi restaurado durante o ExL+CPT, TGS provocou uma resposta bradicárdica significativa comparado ao CPT. Esses achados não foram afetados pelo sexo. Em conclusão, esses achados sugerem que 1) a ativação do comando central durante o exercício dinâmico de ciclismo é essencial para a resposta bradicárdica ao mergulho; 2) reflexos aferentes periféricos isolados exercem *feedback* inibitório para a bradicardia induzida pelo mergulho.

Palavras-chave: nervo trigêmeo; frequência cardíaca; reflexos periféricos; natação.

ABSTRACT

Mammalian diving response evokes complex cardiovascular adjustments, including bradycardia during sustained muscular activity. This is intriguing because voluntary exercise involves the activation of central command and skeletal muscle afferents, known to provoke tachycardia by reducing vagal outflow and increasing cardiac sympathetic activity. Nonetheless, it is currently unknown how diving-induced bradycardia can override exercise tachycardia. Given this, the present dissertation aimed to determine the contribution of central (i.e., central command) and peripheral afferent (i.e., mechanoreceptors and nociceptors) mechanisms for the cardiovascular responses to diving. In three visits, 32 healthy subjects (15 women; 22±3 yr) were exposed to trigeminal nerve stimulation (i.e., facial cooling; TGS) to partially activate the diving reflex at rest and under three protocols: 1) during voluntary light (LEx) and moderate (MEx) steady-state cycling exercise; 2) during isolation of peripheral afferent reflexes via passive exercise (muscle mechanoreceptors; PEx) and cold pressor test (nociceptors; CPT), and; 3) during LEx combined with CPT (LEx+CPT). The exercise intensities were assumed to provide different levels of central command activation, while both passive exercise and CPT were used to provide *insights* into the contribution of central command to diving bradycardia. TGS was performed for at least 90 seconds in all conditions. Beat-to-beat heart rate (ECG) were continuously measured, and surface electromyography was used to ensure the lack of volitional component during passive exercise. TGS elicited significant bradycardia at rest, and this response was increased during voluntary LEx, but unaffected during MEx when compared to rest. In contrast, the HR response to TGS during PEx was attenuated compared to rest, whereas CPT completely abolished the diving bradycardic response. However, when the volitional component was restored during LEx+CPT, TGS provoked a significant bradycardic response, when compared to CPT condition. Notably, our findings were not affected by sex. In conclusion, these findings suggest that 1) central command activation during cycling exercise is essential for the bradycardic response to diving; 2) isolated peripheral afferent reflexes exert inhibitory *feedback* to modulate diving-induced bradycardia, and; 3) central and peripheral afferent feedback are important mechanisms by which exercise modulates the dive response.

Key-words: trigeminal nerve; heart rate; peripheral reflexes; swimming.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANOVA	Analysis of variance
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPT	Teste de imersão ao frio
ExL	Exercício leve
ExM	Exercício moderado
ExP	Exercício passivo
FC	Frequência cardíaca
IPE	Isquemia pós exercício
NTS	Núcleo do trato solitário
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PSE	Percepção subjetiva de esforço
RPE	Nível de esforço percebido
TGS	Estimulação do nervo trigêmeo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo geral	15
2.2. Objetivos específicos.....	15
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1. Resposta ao mergulho	16
3.1.1. Panorama histórico.....	16
3.2. Controle neural da circulação durante o exercício	24
3.2.1. Barorreflexo arterial	26
3.2.2. Barorreflexo cardiopulmonar.....	28
3.2.3. Quimiorreflexo arterial	29
3.2.4. Comando central	30
3.2.4.1. Regiões cerebrais associadas ao comando central	39
3.2.5. Reflexo pressor do exercício	42
3.3. Respostas cardiovasculares durante o mergulho: uma batalha de reflexos?.....	48
4. MÉTODOS	56
4.1. Aprovação Ética	56
4.2. Sujeitos	56
4.3. Medidas Experimentais	56
4.4. Protocolos Experimentais.....	57
4.4.1. Protocolo 1: Exercício voluntário	58
4.4.2. Protocolo 2: Isolamento dos reflexos aferentes periféricos	58
4.4.3. Protocolo 3: Exercício leve combinado com CPT	59
4.5. Análise Estatística	60
5. RESULTADOS	60
5.1. Protocolo 1: Exercício voluntário	60
5.2. Protocolo 2: Isolamento dos reflexos aferentes periféricos.....	63
5.3. Protocolo 3: Exercício leve combinado com CPT	64
6. DISCUSSÃO	65
REFERÊNCIAS	70
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	85
ANEXO B – Produção científica durante o mestrado	88
ANEXO C – Permissão para reprodução de figuras	89

1. INTRODUÇÃO

A resposta ao mergulho dos mamíferos é um reflexo essencial de conservação de oxigênio que evoca ajustes cardiovasculares agudos, incluindo uma bradicardia mediada pelo aumento da atividade nervosa parassimpática e aumento de pressão arterial (PA) via vasoconstrição simpática, permitindo o redirecionamento do fluxo sanguíneo para órgãos vitais (i.e., coração e cérebro) ¹⁻⁵. Essas respostas cardiovasculares são deflagradas por apneia e/ou pela estimulação das terminações nervosas do ramo oftálmico e maxilar do nervo trigêmeo durante a imersão em água fria ^{2,3}, e está presente em animais (e.g., baleias, focas, golfinhos) e humanos ^{1,5,6}. Adicionalmente, o mergulho também envolve atividade muscular sustentada, que pode oferecer um efeito oposto na atividade vagal cardíaca (i.e., retirada vagal) ^{7,8}, afetando as respostas cardiovasculares desencadeadas ⁹. Muito embora os ajustes reflexos ao mergulho estejam bem descritos na literatura, os efeitos da interação entre o exercício voluntário e os sinais aferentes trigeminais na atividade vagal cardíaca durante o mergulho não são completamente compreendidos.

Ao contrário do reflexo ao mergulho, o exercício voluntário envolve a ativação do comando central e das aferências do músculo esquelético, conhecidos por provocar taquicardia ao reduzir a atividade vagal e aumentar a atividade simpática cardíaca. O comando central consiste em sinais neurais de *feedforward* originários dos centros cerebrais superiores (e.g., córtex cingulado e córtex insular) e está ligado ao componente volitivo do exercício ¹⁰⁻¹⁴. Por outro lado, o reflexo pressor do exercício é um mecanismo neural periférico de *feedback* negativo que é ativado pela estimulação das fibras aferentes dos grupos III e IV, localizadas no músculo esquelético ^{15,16}. Essas fibras aferentes respondem a alterações metabólicas (metaborreflexo) e mecânicas (mecanorreflexo) no músculo em contração ^{17,18}. Neste sentido, o comando central e o reflexo pressor do exercício são os principais mecanismos responsáveis pelos ajustes autonômicos ao exercício, deflagrando e regulando os ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos. Durante o mergulho, o qual envolve contrações musculares (i.e., exercício voluntário) durante a imersão em água fria, há a ativação simultânea de duas vias antagônicas de controle da FC: por um lado o reflexo do mergulho aumentando a atividade parassimpática cardíaca (bradicardia reflexa) e por outro o exercício (i.e., comando central e reflexo pressor do exercício) provocando uma diminuição da atividade parassimpática e aumento da

atividade simpática no coração (taquicardia reflexa) ^{9,19,20}. Apesar disso, os mecanismos responsáveis pelas respostas cardiovasculares desencadeadas pela coativação das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo durante o mergulho ainda não são compreendidos.

Estudos sobre a interação entre o reflexo do mergulho e o exercício em humanos têm sido realizados desde os anos 60 e têm consistentemente mostrado uma resposta bradicárdica preservada ou até mais pronunciada em comparação ao repouso, independentemente do tipo (estático ou dinâmico) ou intensidade do exercício ^{19,21,22}, sendo, inicialmente, postulado que a bradicardia reflexa ao mergulho está preservada mesmo durante o exercício vigoroso ^{1,23-25}. Erling Asmussen e Niels-Gunnar Kristiansson ²¹, além de estabelecerem o mergulho simulado como uma nova e importante estratégia de pesquisa da resposta ao mergulho em laboratório, investigaram o efeito da apneia com e sem imersão facial na FC durante o exercício dinâmico em cicloergômetro em três diferentes intensidades. Eles demonstraram que durante o ciclismo em apneia, com ou sem imersão facial, independentemente da intensidade, a bradicardia estava preservada, apesar dessa resposta ter sido menor em intensidades mais altas. Esses achados foram reproduzidos por Al-Ani et. al. ¹⁹ e Smith et. al ²², que observaram que, apesar da bradicardia estar preservada, a magnitude da resposta da FC à estimulação do nervo trigêmeo foi menor durante o exercício isométrico e início do exercício dinâmico voluntário de intensidade moderada, quando comparado ao repouso e ao exercício de intensidade leve. Os autores sugeriram que a inibição da bradicardia do mergulho em intensidades mais altas de exercício pode ser resultado do maior grau de ativação do comando central associado ao componente volitivo do exercício. Entretanto, atualmente não se sabe como a bradicardia induzida pelo mergulho pode predominar em relação aos mecanismos de taquicardia evocados pelo exercício, o que revela ser uma área aberta para investigação.

Dado esse contexto, em condições de laboratório, o objetivo do presente trabalho foi testar a hipótese de que os mecanismos neurais centrais e periféricos interagem para modular a resposta de mergulho em humanos. Para isso, a contribuição do comando central e do *feedback* aferente muscular foi investigada separadamente. A estimulação do nervo trigêmeo (TGS) foi realizada em três condições: 1) exercício voluntário de ciclismo de perna; 2) exercício passivo e teste

de imersão ao frio e 3) exercício voluntário combinado com teste de imersão ao frio. O exercício voluntário foi realizado em duas intensidades, proporcionando dois níveis de ativação do comando central. Tanto o exercício passivo quanto o teste de imersão ao frio foram utilizados para ativar seletivamente o mecanorreflexo e os nociceptores, respectivamente, sem evocar o comando central. O terceiro protocolo foi usado para obter *insights* sobre a contribuição do comando central na bradicardia do mergulho.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Determinar a contribuição dos mecanismos neurais centrais e periféricos nas respostas cardiovasculares à ativação do reflexo do mergulho durante o exercício.

2.2. Objetivos específicos

Investigar o papel do comando central e reflexos aferentes periféricos (i.e., mecanorreflexo e nociceptores) na bradicardia do mergulho durante o exercício.

Investigar o papel do comando central e reflexos aferentes periféricos (i.e., mecanorreflexo e nociceptores) na resposta de PA ao mergulho durante o exercício.

Identificar possíveis diferenças entre homens e mulheres nas respostas cardiovasculares provocadas pelo reflexo do mergulho em repouso e durante o exercício.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Resposta ao mergulho

A resposta ao mergulho dos mamíferos, comumente chamada de reflexo do mergulho e bradicardia do mergulho, é um reflexo essencial de conservação de oxigênio que evoca ajustes cardiovasculares agudos, incluindo bradicardia mediada pelo aumento da atividade vagal e aumento da PA via vasoconstrição simpática, permitindo o redirecionamento do fluxo sanguíneo para órgãos vitais (i.e, coração e cérebro) ^{2-5,21}. Estas respostas cardiovasculares são desencadeadas por apneia e/ou pela estimulação dos receptores do nervo trigêmeo presentes na face durante a submersão em água ^{26,27} e, apesar de ser mais proeminente em mamíferos marinhos (e.g., focas, baleias e golfinhos), a resposta ao mergulho é encontrada em todos os mamíferos estudados, incluindo humanos ^{5,6,21,28}. Uma resposta ao mergulho em humanos, embora atenuada ou modificada, também tem sido descrita durante o mergulho simulado por imersão facial (com e sem apneia) em laboratório ou por estimulação do nervo trigêmeo via resfriamento facial, ambos durante o exercício.

A resposta ao mergulho é um reflexo complexo e multissistêmico que envolve ajustes cardíacos, vasculares, respiratórios e metabólicos. A presente dissertação versa sobre a contribuição dos mecanismos neurais centrais (i.e., comando central) e periféricos (i.e., reflexo pressor do exercício e nociceptores) de controle cardiovascular e potencialmente envolvidos na bradicardia do mergulho. Neste sentido, será dado foco ao papel dos **mecanismos neurais ativadores** nas **respostas cardiovasculares ao mergulho**, em especial a bradicardia e a resposta pressórica.

3.1.1. Panorama histórico

Em 1786, o médico inglês Edmund Goodwyn (Figura 1) publicou em sua tese de doutorado intitulada "*Dissertatio Medica de Morte Submersorum*" o que seria a primeira descrição da "bradicardia do mergulho". Em seu trabalho, publicado inicialmente em latim e posteriormente na língua inglesa, Goodwyn detalhou os efeitos da submersão em animais vivos, abordando comportamento, coloração do sangue e, em especial, a frequência cardíaca (FC) ^{29,30}. Em um elegante experimento, Goodwyn expôs o coração e os pulmões de um sapo e em seguida o submergiu em água transparente. Interessantemente, ele observou que houve uma redução significativa

da FC, saindo de 44 batimentos por minuto (bpm) na superfície e atingindo 18 bpm após 30 minutos de submersão ^{29,30}. Após isso, a bradicardia do mergulho só foi novamente mencionada na literatura em 1870, pelo médico francês Paul Bert ³¹, quando as adaptações fisiológicas ao mergulho passaram a ser reconhecidas. Bert investigou a consequência da privação de oxigênio (O₂) em animais mergulhadores vertebrados, comparando o tempo de submersão de um pato e de uma galinha. Segundo ele, após 16 min de imersão forçada no pato, o coração que antes batia 100 vezes por minuto, durante a imersão não atingia mais que 14 batimentos. Embora ele de fato tenha descrito a “bradicardia do mergulho”, Bert atribuiu pouca importância a esse fenômeno para o maior tempo de sobrevivência dos patos, erroneamente justificando-a pela maior razão de volume sanguíneo e peso corporal nos patos em relação às galinhas, tendo reserva de oxigênio maior para suportar a privação do oxigênio ^{1,31}.



Figura 1: Edmund Goodwyn (1756–1829). Exibido na National Portrait Gallery, Londres, Reino Unido. Pintado por Samuel William Reynolds. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Vega ³⁰.

Após 24 anos, essa justificativa foi questionada pelo fisiologista francês Charles Richet ³². Ele analisou a composição dos gases nos pulmões de patos e demonstrou que o consumo de O₂ diminuía durante o mergulho ^{1,32}. Richet também reportou que

o tempo de sobrevivência à asfixia era triplicado pela imersão, e que a bradicardia poderia ser induzida apenas molhando o bico dos animais ^{1,32}. Mais tarde, demonstrou que o bloqueio da atividade eferente parassimpática, tanto pela transecção do nervo vago quanto pelo bloqueio dos receptores muscarínicos com atropina, abolia a bradicardia e a vantagem de sobrevivência dos patos durante a submersão ^{33,34}. Com isso, Richet ^{34,35}, e posteriormente Lombroso ³⁶, sugeriram pela primeira vez na literatura que os ajustes fisiológicos durante o mergulho poderiam ser desencadeados por receptores localizados na face dos animais, e que as aferências do nervo trigêmeo poderiam ter um papel essencial na indução da “bradicardia do mergulho” ¹. Essa ideia foi posteriormente confirmada por outros pesquisadores, como Frances Huxley em 1913 ³⁷ e Harald Andersen em 1963 ³, solidificando a compreensão desta resposta fisiológica reflexa ao mergulho em animais vertebrados.

Após diversos estudos em busca de adaptações químicas e físicas em diversas espécies de aves e mamíferos que justificassem a resposta ao mergulho, na década de 1930, Laurence Irving e Per Scholander uniram esforços para identificar as outras respostas reflexas que permitiam a permanência em baixo d'água por tempo prolongado sem danos aos órgãos vitais ³⁸⁻⁴³. Irving acreditava que a conservação do O₂ e o maior tempo de sobrevivência sem qualquer dano não poderiam ser explicados apenas pela bradicardia, considerando que o cérebro e o coração são drasticamente afetados pela hipóxia prolongada. Em uma série de estudos em diversos animais (e.g., gatos, cachorros, coelhos, castores), Irving ³⁸⁻⁴⁰ demonstrou que a cessação da ventilação pulmonar causava uma diminuição do fluxo sanguíneo para o músculo esquelético e um aumento do fluxo para o cérebro, sugerindo que o fluxo sanguíneo é reflexamente redistribuído dos órgãos periféricos para os centrais em condições de privação de O₂. Scholander e Irving ⁴¹⁻⁴³ concretizaram essa ideia demonstrando em focas um aumento acentuado na concentração de lactato muscular durante o mergulho, mas o aumento paralelo do ácido láctico no sangue só ocorria na subida, sugerindo que a circulação musculoesquelética é restringida durante o mergulho.

Décadas depois, Johansen e colegas ^{44,45} investigaram a distribuição do sangue em patos submersos através da técnica de radioisótopos Rb⁸⁶, e demonstraram que a atividade radioativa do isótopo foi menor em diversos músculos esqueléticos, na pele e nos rins, enquanto que, nos músculos da cabeça e do coração, estava aumentada. Em conjunto, esses dados evidenciaram a existência de outra

resposta reflexa à imersão em água, levando à ideia de que a imersão ativa uma resposta primordial e multifacetada de conservação de oxigênio, conhecida como a "resposta ao mergulho".

À essa altura, surgiam também os primeiros indícios de que essa resposta também acontecia em humanos. Em 1953, Wyss ⁴⁶ reportou eletrocardiogramas que mostraram bradicardia considerável em homens submersos. Mais tarde, em 1962, Scholander ⁴⁷ relatou que homens nativos do arquipélago do Estreito de Torres apresentavam bradicardia enquanto mergulhavam (~45-60 segundos) em busca de pérolas (Figura 2). No ano seguinte, Irving ²⁸ demonstrou pela primeira vez a bradicardia do mergulho em humanos mesmo durante o nado vigoroso. Após esses achados, o interesse sobre reflexo do mergulho em humanos aumentou drasticamente, e iniciou-se uma grande série de investigações sobre essa resposta tanto em repouso quanto durante o exercício ^{21,23-25,48}.

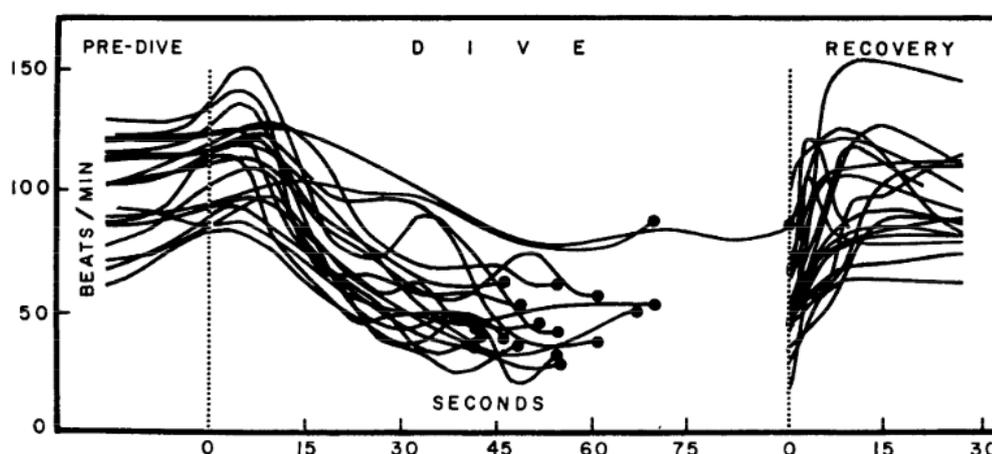


Figura 2: Bradicardia em 19 mergulhadores. O fim de cada mergulho está representado pelos círculos pretos. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Scholander e colaboradores ⁴⁷.

Outro avanço importante foi realizado por Thomas Whyne e Thomas Killip ⁴⁹, que demonstraram que o resfriamento da face, utilizando um pano gelado na face ou imersão facial em água a 0°C, era capaz de provocar resposta bradicárdica mais pronunciada em comparação aos mesmos estímulos aplicados a 25°C (Figura 3). Nas décadas seguintes, outros estudos confirmaram esses achados ^{1,23,27,50}, demonstrando que o reflexo do mergulho também é manifestado apenas com o resfriamento facial. Atualmente, é bem estabelecido que a exposição ao frio, a apneia

e a imersão em água podem provocar a bradicardia do mergulho de maneira independente, entretanto, ocorrendo juntos, esses estímulos têm um efeito sinérgico, que é maior do que a soma de cada resposta individual ⁵¹.

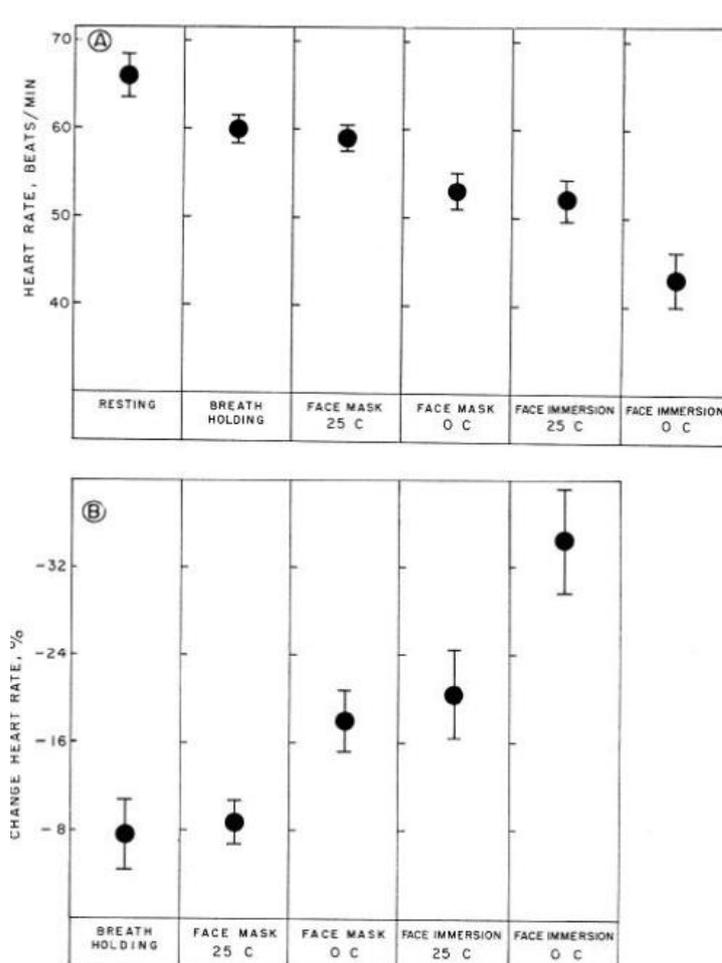


Figura 3: Resposta da frequência cardíaca ao mergulho simulado. **A:** resposta da frequência cardíaca e **B:** alteração percentual na frequência cardíaca em 20 indivíduos fisicamente destreinados durante apneia e aplicação de estímulos faciais para simular o mergulho. Adaptado de Whayne e Killip ⁴⁹.

Embora a maioria dos estudos em humanos tenha confirmado a presença de bradicardia do mergulho, informações sobre os aspectos hemodinâmicos só surgiram na década de 1980. Fagius e Sundlof ⁵² realizaram registros da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) no nervo fibular e da PA durante mergulho simulado por imersão facial. O procedimento foi realizado em diversas condições, como por exemplo diferentes temperaturas da água, mergulho sem apneia (com snorkel), apneia sem imersão e apneia com um fluxo de ar frio contra o rosto em vez de imersão

em água. Foi demonstrado que a imersão facial provocou um aumento pronunciado da ANSM e da PA, e que essas respostas foram mais fortes em temperaturas de água mais baixas. Além disso, o ar frio contra o rosto durante a apneia foi associado a um aumento significativo no ANSM, enquanto a resposta da ANSM foi reduzida ou abolida durante imersão sem apneia ou apneia sem imersão, respectivamente (Figura 4). Esses dados sugeriram que a resposta da ANSM ao mergulho é iniciada pela entrada aferente de receptores térmicos faciais, e que essa entrada e os efeitos da apneia, agindo por reforço mútuo, mantêm o forte fluxo simpático durante o mergulho.

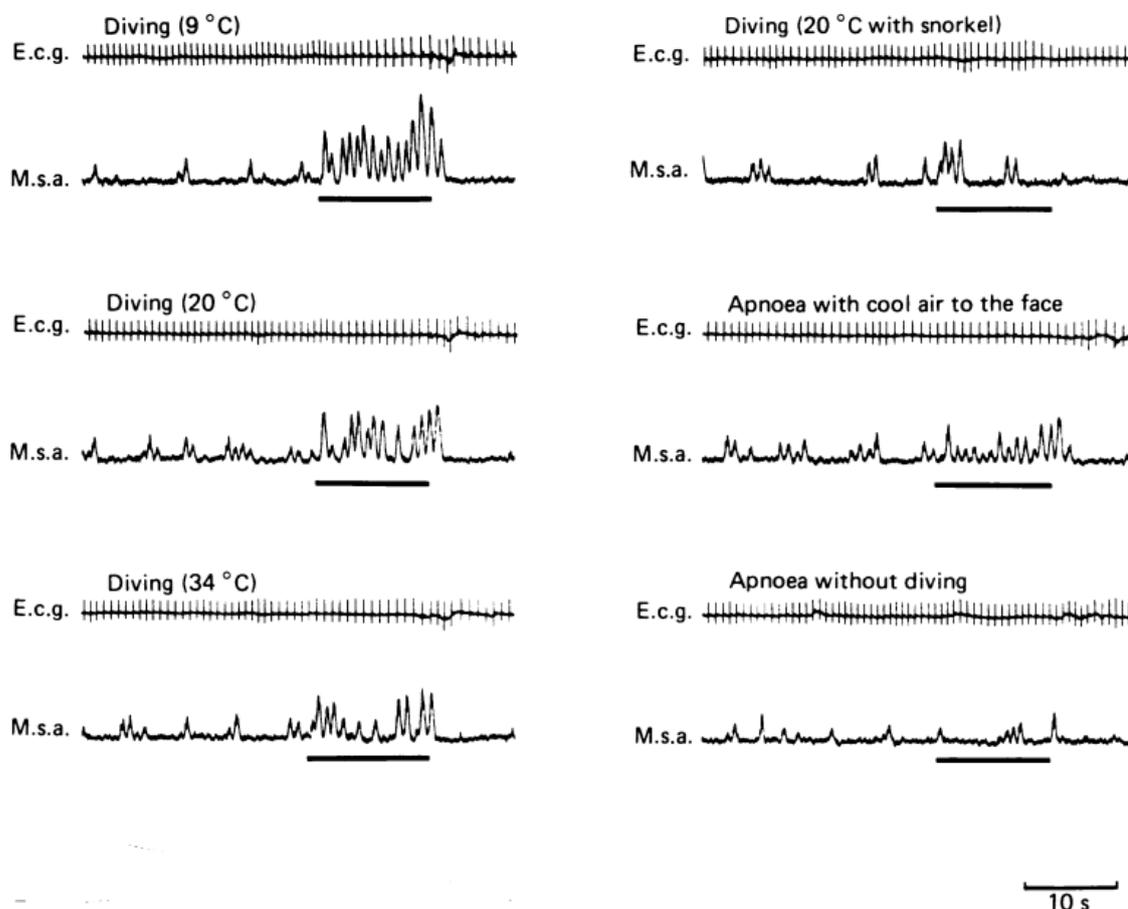


Figura 4: Respostas de ANSM ao mergulho simulado com condições alternativas em um voluntário. Início das manobras indicado pelas barras horizontais. Mesma escala de tempo em todos os painéis. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Fagius e Sundlof ⁵².

Apesar da importante contribuição de Fagius e Sundlof, os primeiros registros diretos da PA durante o mergulho foram realizados por Ferrigno e colegas ⁵³. Os pesquisadores observaram em mergulhadores de elite que, durante mergulhos de 50 metros de profundidade em água fria, a PA atingiu valores tão elevados quanto

280/200 mmHg (sistólica/diastólica), secundariamente à vasoconstrição periférica e ao metabolismo anaeróbio, refletido no aumento da concentração de lactato sanguíneo. Adicionalmente, em um estudo mais recente, Breskovic et al.⁵⁴ investigaram as respostas da PA durante a apneia estática (flutuando na água em posição supina) e apneia dinâmica (nadando a maior distância possível em apneia) em mergulhadores treinados totalmente imersos. Os autores reportaram aumentos significativos da PA média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em todas as condições. Além disso, o ganho de PA (mmHg/duração da apneia em s) foi significativamente maior durante a apneia dinâmica comparado à apneia estática. Visto ao exposto, conclui-se que diferente da resposta encontrada em mamíferos mergulhadores, a PA não é mantida em humanos e pode aumentar drasticamente durante o mergulho.

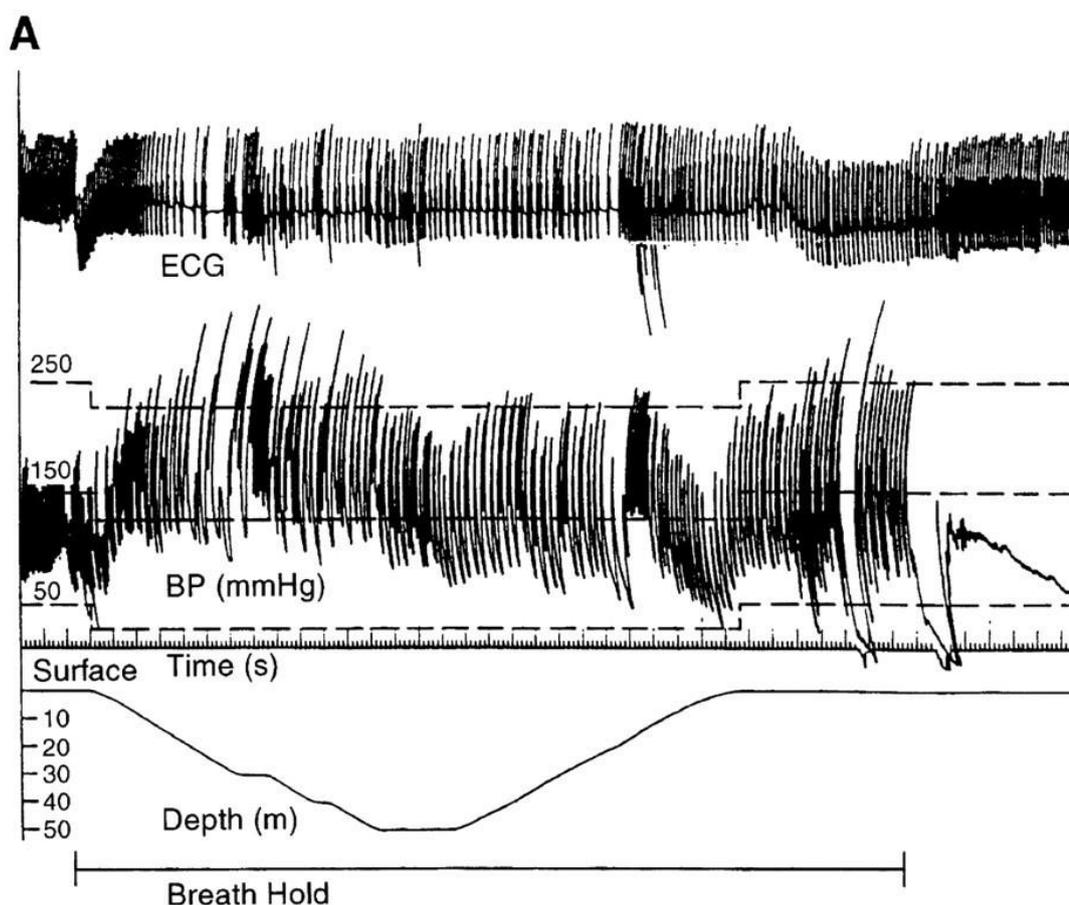


Figura 5: Pressão arterial (BP), traçado do ECG e profundidade vs. tempo em um voluntário durante o mergulho em apneia (50 m) em água gelada. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Ferrigno e colegas⁵³.

Em relação ao estoque pulmonar de oxigênio, alguns estudos indicaram que a resposta humana ao mergulho também pode ter um efeito de conservação de O₂. Em mergulhadores de elite, apneias e mergulhos em apneia foram associados ao acúmulo de lactato sanguíneo e a uma captação reduzida de O₂^{53,55}. Além disso, uma resposta de mergulho mais pronunciada resultou em menor dessaturação arterial de O₂, tanto em indivíduos em repouso como em exercício⁵⁶⁻⁵⁸. Andersson et al.⁵⁹ investigaram os efeitos da resposta ao mergulho na conservação de O₂ registrando as respostas cardiovasculares e trocas gasosas alveolares durante apneias com e sem imersão facial em água fria durante o exercício em homens. Foi demonstrado que a captação de oxigênio dos pulmões diminuiu durante a apneia, e foi ainda menor durante a apneia com imersão facial, e o estoque de oxigênio pulmonar foi esgotado em uma taxa mais lenta durante a apneia com imersão facial do que apenas a apneia. Além disso, confirmando estudos anteriores, a concentração plasmática de lactato aumentou significativamente após apneia e ainda mais após apneia com imersão facial, sugerindo aumento do metabolismo anaeróbico como consequência da redução da distribuição periférica de O₂. Assim, as respostas observadas durante a apneia com imersão facial sugerem um efeito de conservação de oxigênio da resposta ao mergulho em humanos.

As três respostas reflexas cardiovasculares fundamentais provocadas pela ativação do reflexo mergulho, isto é, bradicardia, vasoconstrição periférica e redistribuição do fluxo sanguíneo podem ser observadas de maneira integrada na Figura 6, reportadas por Brett Gooden⁴.

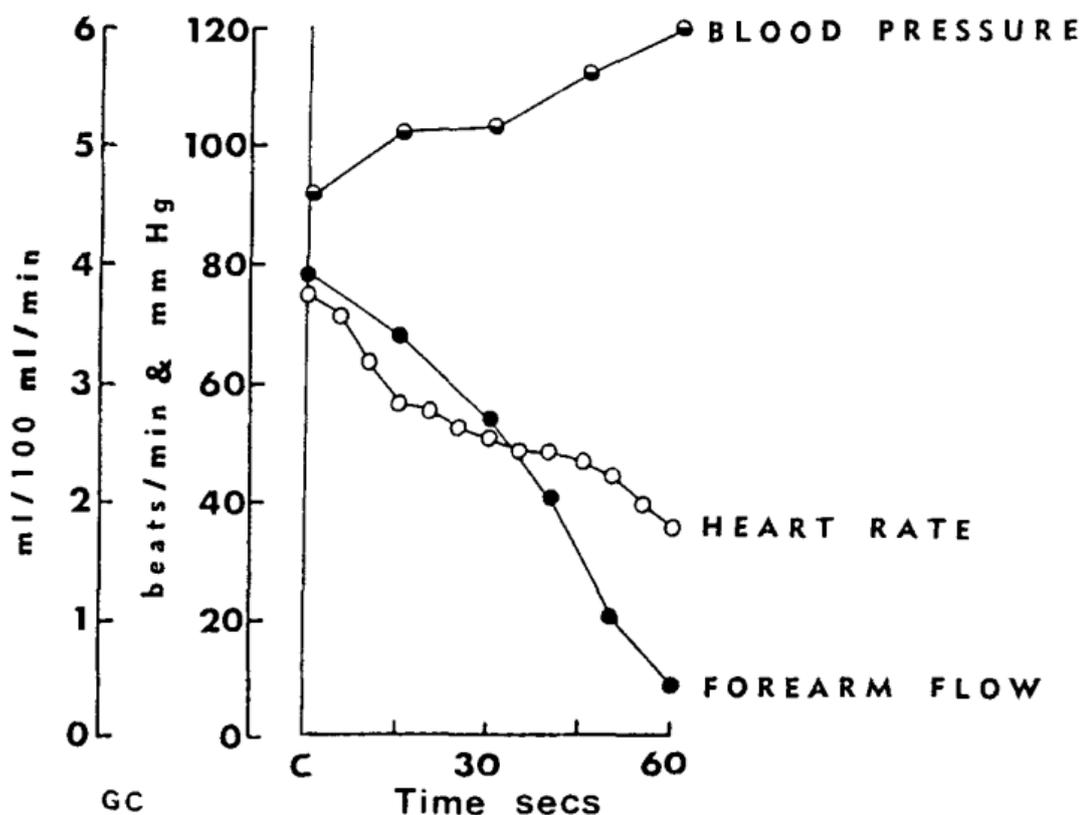


Figura 6: Resposta de FC, PA média e fluxo sanguíneo do antebraço durante a imersão total em um voluntário. C indica os valores controle em repouso. Reproduzido com permissão (Anexo I) de Gooden ⁴.

3.2. Controle neural da circulação durante o exercício

Em 1915, o norte-americano Walter Bradford Cannon descreveu e nomeou em seu trabalho intitulado *"Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage"* um mecanismo fundamental para o entendimento da fisiologia humana e do exercício, conhecido como o mecanismo de "luta ou fuga". Cannon mostrou evidências de que quando um animal está em alerta de perigo, o sistema nervoso simpático se combina com a adrenalina para mobilizar o animal para uma resposta de emergência de "fuga ou luta" ^{60,61}. Desde então, foi postulado que esse mecanismo é responsável pelas mudanças fisiológicas multissistêmicas que ocorrem ao se deparar com uma situação de ameaça, incluindo uma diminuição imediata e abrupta da atividade parassimpática ao início do esforço e aumento progressivo e generalizado da atividade simpática para imediatamente preparar o organismo para um esforço físico de enfrentar (luta) ou correr (fuga) do perigo. Essas mudanças no sistema nervoso autônomo provocam

ajustes cardiovasculares importantes como aumento da FC, débito cardíaco, PA e redistribuição do fluxo sanguíneo, fundamentais para uma resposta fisiológica adequada frente a situação de perigo. Importaneamente, o mecanismo de luta ou fuga pode ser extrapolado para o exercício físico, já que descreve as respostas do sistema nervoso autônomo que preparam o indivíduo para o esforço físico imediato ⁶². Como os ajustes cardiovasculares são tão rápidos e apropriados para a condição de exercício têm sido alvo de pesquisa dos fisiologistas por mais de 100 anos.

Vários mecanismos neurais centrais e periféricos, atuando em conjunto, são responsáveis pelo controle autonômico e ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos durante o exercício em proporção à intensidade ou esforço percebido⁷. O comando central e o reflexo pressor do exercício podem agir de maneira independente, e são responsáveis por deflagrar e determinar as respostas cardiovasculares ao exercício, desempenhando um papel de ativação (i.e., mecanismos ativadores). Em contraste, mecanismos modulatórios como o barorreflexo arterial/cardiopulmonar e o quimiorreflexo arterial atuam tanto em repouso quanto durante o exercício, cumprindo um papel de realizar ajustes finos que irão modular as respostas cardiovasculares provocadas pelo comando central e reflexo pressor do exercício.

A ideia de que tanto o mecanismo de controle cardiovascular central quanto o periférico são capazes de causar respostas cardiovasculares durante o exercício existe desde 1893. Johansson ^{63,64} demonstrou que durante o movimento passivo em coelhos, a mudança na FC e na PA foi pequena, enquanto que, durante a contração voluntária (i.e., exercício), o aumento da FC e da PA foi muito maior. A partir desses estudos, foi postulado que enquanto o controle central (i.e., comando central) ativa os sistemas cardiorrespiratório e neuromotor paralelamente (*feedforward*), o mecanismo periférico (i.e., reflexo pressor do exercício) funciona reflexamente por *feedback*, ou seja, as aferências do músculo esquelético são conduzidas da periferia até o cérebro e ativam o centro de controle cardiovascular ⁶⁴. Os sinais advindos dos mecanismos centrais e periféricos são integrados e processados no núcleo do trato solitário (NTS), no bulbo, que provoca alterações na atividade nervosa autônoma eferente para o coração e vasos sanguíneos, gerando assim as respostas cardiovasculares e hemodinâmicas adequadas ao exercício (Figura 7).

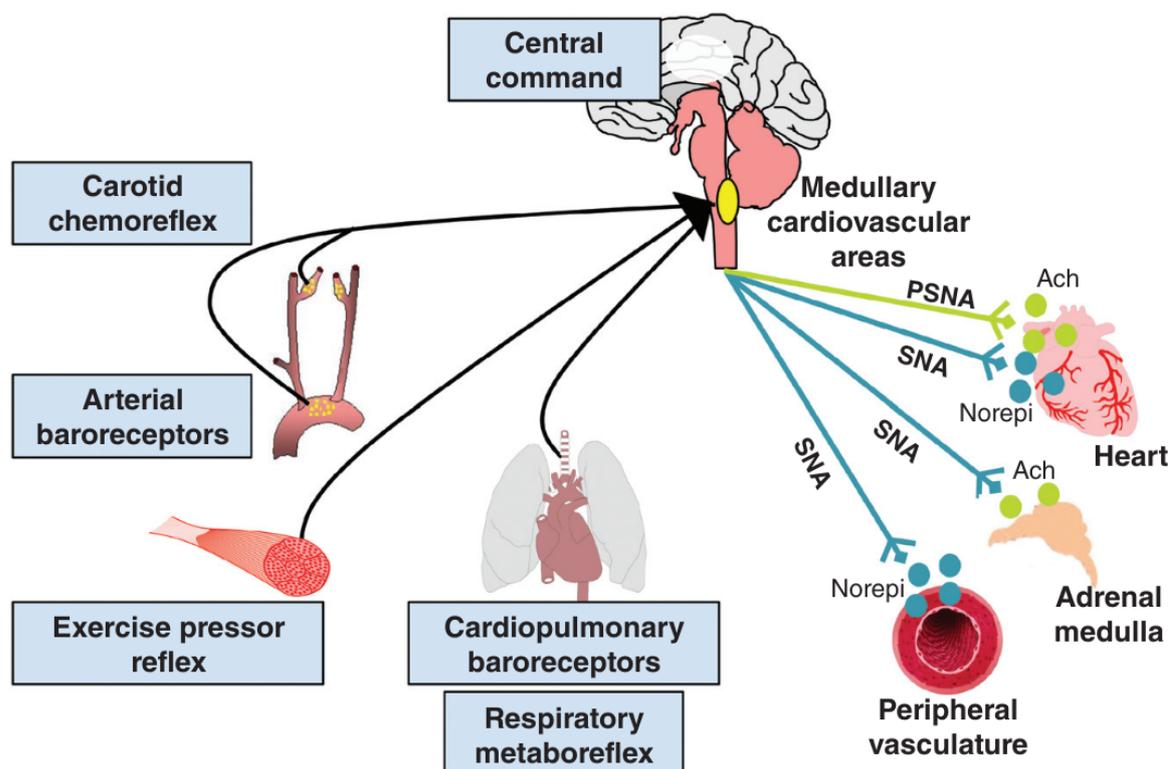


Figura 7: Representação dos mecanismos de controle neural da circulação durante o exercício. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Fisher et.al. ⁷.

Em resumo, a integração dos sinais originários do cérebro e da periferia resulta em uma retirada parassimpática imediatamente ao início do exercício e aumento progressivo da ativação simpática, que acontece em função da intensidade do exercício ⁶⁵. Como consequência, a FC e a contratilidade cardíaca aumentam, enquanto há vasoconstrição arterial nos leitos vasculares de órgãos e tecidos não envolvidos no exercício induzida pelo sistema nervoso simpático.

Devido à natureza da presente dissertação, será realizada uma breve revisão sobre os mecanismos modulatórios e ênfase maior será dada aos mecanismos ativadores: o comando central e o reflexo pressor do exercício.

3.2.1. Barorreflexo arterial

O barorreflexo arterial é um importante mecanismo de controle da PA batimento a batimento em repouso e em situações de estresse agudo, como o exercício físico ⁶⁶. Por meio de *feedback* negativo, os barorreceptores, localizados no arco aórtico e no seio carotídeo, enviam sinais para o NTS e reflexamente ajustam a atividade

eferente parassimpática cardíaca e a atividade eferente simpática para o coração e vasos sanguíneos⁶⁶⁻⁶⁸. A figura 8 ilustra o arco aferente e eferente do barorreflexo frente a um estímulo hipertensivo e hipotensivo. Aumentos na PA causam aumento dos disparos dos nervos aferentes barorreceptores, que são integrados e processados no NTS. Como resposta, há um aumento da atividade parassimpática no coração e diminuição da atividade simpática no coração e nos vasos sanguíneos, causando bradicardia reflexa e diminuição da resistência vascular periférica. O contrário também acontece, de maneira que quedas da PA provocam diminuição da atividade parassimpática cardíaca e aumento da atividade simpática para o coração e os vasos sanguíneos, causando taquicardia reflexa e aumento da resistência vascular periférica^{67,69}. Em ambos os casos, esses ajustes acontecem para retornar a PA aos seus valores normais (homeostase).

Durante o exercício, existe um aumento paralelo da PA e FC, o que levou ao questionamento da funcionalidade do barorreflexo durante o exercício⁷⁰. Além disso, alguns estudos relataram que o barorreflexo arterial não era necessário para as respostas cardiovasculares ao exercício, ou a sensibilidade do reflexo estaria significativamente atenuada pelo exercício^{71,72}. Entretanto, foi demonstrado que o ponto de operação do barorreflexo é resetado para operar em valores mais elevados induzidos pelo exercício, atuando como um importante modulador das respostas cardiovasculares ao exercício^{73,74}. Portanto, é bem estabelecido que o barorreflexo continua regulando a PA durante o exercício, e sua curva estímulo-resposta é deslocada para operar em torno de valores de PA mais altos provocados pelo exercício físico, e isso se dá de maneira proporcional a intensidade do esforço^{67,75}.

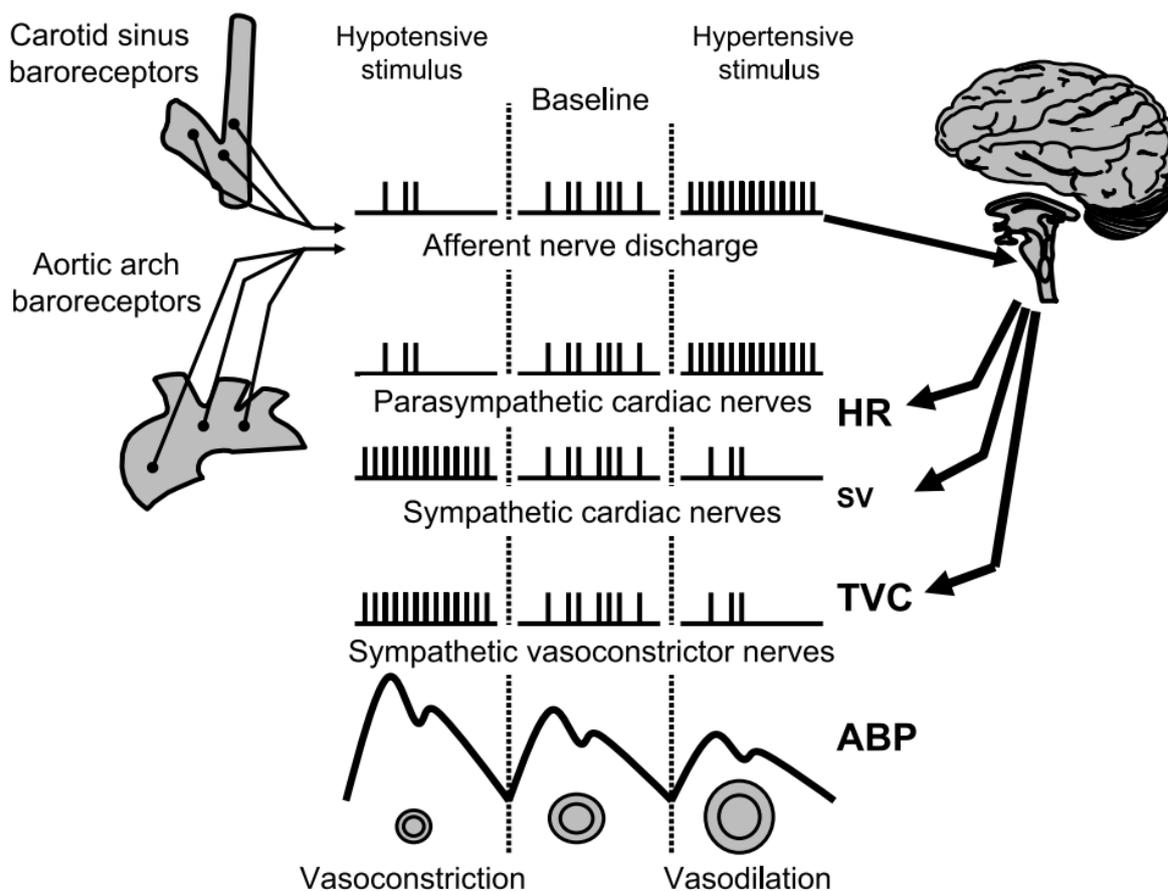


Figura 8: Representação esquemática das respostas barorreflexas a um desafio hipotensivo ou hipertensivo. Frequência cardíaca (*HR*); Volume sistólico (*SV*); Condutância vascular total (*TVC*); Pressão arterial (*ABP*). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Fadel ⁶⁷.

3.2.2. Barorreflexo cardiopulmonar

O barorreflexo cardiopulmonar é composto por mecanorreceptores localizados no átrio, ventrículo, pulmões e grandes veias que são sensíveis a oscilações da pressão venosa e volume central ^{76,77}. Quando os barorreceptores são despolarizados por aumento do volume sanguíneo central, ocorre uma diminuição da atividade simpática e aumento da atividade nervosa parassimpática, causando bradicardia e diminuição da resistência vascular periférica, retornando a PA aos valores normais. O inverso também acontece quando há diminuição do volume sanguíneo central, levando a diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática, reflexamente provocando taquicardia e aumento da resistência vascular periférica e da PA ⁷⁶⁻⁷⁸.

Em exercício, o barorreflexo cardiopulmonar demonstrou ser importante na modulação das respostas cardiovasculares, de maneira que alterações do volume sanguíneo central provocadas pela mudança na posição do exercício (posição supina e posição sentado) influenciam a resposta cronotrópica do coração e a atividade nervosa simpática^{79,80}. Ray e colaboradores⁷⁹ usaram essa abordagem durante o chute unilateral, e relataram uma redução na ANSM abaixo dos valores de repouso quando o exercício foi realizado na posição sentado, enquanto na posição supina nenhuma alteração na ANSM foi observada do repouso para o exercício. Saito e colegas⁸⁰ colaboraram com esses achados relatando uma diminuição na ANSM comparado ao repouso durante o ciclismo leve na posição sentado. Além disso, é bem estabelecido que as mudanças no volume sanguíneo central, produzidas pelo aumento do retorno venoso da bomba muscular durante o exercício de membros inferiores, influenciam a resposta da PA e resetamento do barorreflexo arterial durante o exercício⁸¹⁻⁸³.

3.2.3. Quimiorreflexo arterial

O quimiorreflexo arterial é responsável por manter a homeostase ácido-base dos tecidos e a oxigenação arterial por meio de receptores quimicamente sensíveis localizados periféricamente no arco aórtico e seio carotídeo (quimiorreflexo periférico) e centralmente no bulbo (quimiorreflexo central)^{84,85}. Esses receptores respondem a mudanças na composição química da corrente sanguínea e retransmitem informações para o NTS, onde essa informação aferente é integrada e interpretada, provocando ajustes no sistema respiratório e sistema autonômico em um esforço homeostático. De maneira geral, o quimiorreflexo periférico é sensível a quedas na pressão parcial de oxigênio (O_2) e aumentos na pressão parcial de dióxido de carbono (CO_2) e de íons de hidrogênio (H^+)⁸⁴. Por outro lado, o quimiorreflexo central responde ao aumento na pressão parcial de CO_2 e dos íons de hidrogênio no líquido cefalorraquidiano. Juntos, esses reflexos são responsáveis por importantes ajustes agudos em situações de hipoxia e hipercapnia, provocando aumentos na ventilação para corrigir o aumento dos íons H^+ e quedas da pressão parcial de O_2 e aumento do fluxo vasoconstritor simpático para inibir o efeito vasodilatador provocado pelas alterações químicas no sangue^{7,84,85}.

Keir e colaboradores ⁸⁶ avançaram o conhecimento sobre o funcionamento do quimiorreflexo central e periférico juntos e de maneira independente, aplicando um protocolo de reinalação modificado que equilibra a pressão parcial de CO₂ enquanto fixa a tensão de O₂ em concentrações hipóxicas (quimiorreflexo periférico e central) e hiperóxicas (quimiorreflexo central). Em homens jovens e saudáveis, foi demonstrado que os quimiorreceptores centrais provocam aumentos reflexos na atividade nervosa simpática muscular em um limiar de concentração de CO₂ mais elevado que os quimiorreceptores periféricos. Além disso, demonstraram que a sensibilidade da resposta simpática à estimulação de ambos os quimiorreflexos difere do ganho da resposta ventilatória simultânea, sugerindo que há uma dissociação das respostas ventilatórias e simpáticas à ativação dos quimiorreflexos durante a hipóxia e/ou hiperóxia aguda. Ainda, demonstraram um aumento linear da PA sistêmica concomitantemente com a pressão parcial de CO₂, sugerindo que possa haver uma estimulação simultânea de barorreceptores arteriais, justificando algum grau de inibição simpática em sentido contrário ⁸⁶.

Do ponto de vista cardiovascular, sua contribuição durante o exercício ainda não é completamente compreendida. Em dois diferentes estudos, Stickland e colaboradores ^{87,88} investigaram a contribuição do quimiorreflexo na modulação da atividade nervosa simpática e do fluxo sanguíneo durante o exercício. Foi demonstrado que a inibição dos quimiorreceptores periféricos por hiperóxia transitória foi capaz de provocar diminuição da atividade nervosa simpática durante o exercício isométrico de preensão manual, enquanto a hiperóxia aguda aumentou o fluxo sanguíneo femoral e a condutância vascular durante a atividade rítmica das pernas. Entretanto, outros estudos demonstraram que a hiperóxia sustentada durante o exercício não influenciou a atividade nervosa simpática ^{89,90}, mas reduziu o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético ⁹¹.

3.2.4. Comando central

O comando central é um mecanismo relacionado a voluntariedade do exercício localizado em regiões corticais e subcorticais que, através de sinais neurais descendentes, ativa paralelamente o sistema locomotor, cardiovascular e respiratório, mecanismo conhecido como *feedforward* ^{10,64}. Além disso, há na literatura algumas

sugestões de que o comando central também funcione por *feedback*. A percepção do esforço, por exemplo, pode contribuir para a magnitude da ativação do comando central durante o exercício, enviando *feedback* aferente ao centro de controle cardiovascular no cérebro sobre a percepção de um determinado estímulo (e.g., dor e estresse mental) ^{14,92}.

A primeira sugestão de que existia um mecanismo de controle central que ativava simultaneamente o sistema somato-motor e respiratório se deu em 1886. Em um trabalho publicado em alemão, Zuntz e Geppert ⁹³ questionaram a atribuição dos ajustes respiratórios apenas a uma resposta reflexa provocada pela mudança na concentração dos gases sanguíneos, que excitariam o centro de controle respiratório. Os autores argumentam que durante o exercício em um cão treinado, o sangue estaria mais rico em oxigênio e mais rico em conteúdo de carbono do que em repouso devido ao enorme aumento da respiração que ocorria durante o trabalho. Sendo assim, eles sugeriram que, simultaneamente, os “impulsos volitivos” ativavam o sistema locomotor e o sistema respiratório (este involuntariamente). Importaneamente, em 1913, Krogh e Lindhard ⁹⁴ incorporaram as respostas cardiovasculares durante o exercício a sugestão original de Zuntz e Geppert. Esses pesquisadores demonstraram, pela primeira vez em humanos, o aumento da FC no primeiro segundo após o início do exercício, e que essa resposta se deu de maneira dependente da intensidade do exercício (Figura 9). Krogh e Lindhard sugeriram que o aumento imediato da FC e ventilação no início do exercício voluntário era resultado de uma “irradiação de impulsos do córtex motor”, ao invés de um reflexo periférico dos músculos em exercício ⁹⁴. Posteriormente, o termo “irradiação cortical” foi renomeado em 1972 por Goodwin e colaboradores ¹⁰, que denominaram o clássico mecanismo cortical ativador do exercício como comando central.

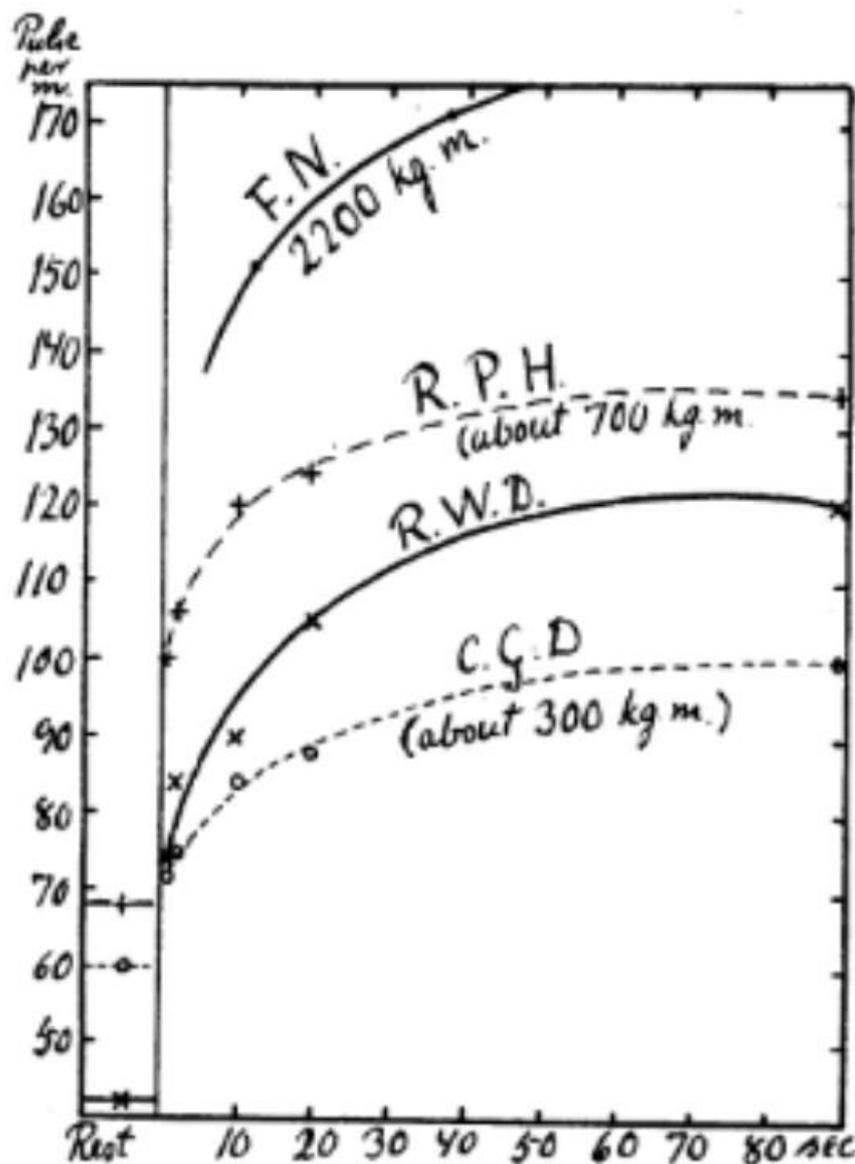


Figura 9: Frequência cardíaca por minuto (*pulse per m.*) durante a transição repouso-exercício em diferentes cargas de trabalho. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Krogh e Lindhard ⁹⁴.

Em um notável estudo, Goodwin e colaboradores ¹⁰ investigaram a contribuição dos sinais descendentes de centros superiores para o músculo em exercício para o controle cardiovascular e respiratório. Utilizando vibração eletricamente induzida do tendão dos músculos agonistas (i.e., menos comando central; Figura 10A, esquerda) e antagonistas (i.e., mais comando central; Figura 10B, direita) do braço durante a contração muscular isométrica, foi possível manipular a contribuição do comando central para atingir uma mesma tensão muscular. Foi demonstrado que o aumento da PA, FC e da ventilação variou de acordo com o grau de ativação do comando central,

de maneira que o aumento dessas variáveis durante o exercício foi menor quando a contribuição do comando central foi reduzida (i.e., vibração do músculo agonista; Figura 11A) e maior quando sua participação estava aumentada (i.e., vibração do músculo antagonista; Figura 11B). Esses dados demonstram que o comando central contribui para as respostas cardiovasculares e ventilatórias durante o exercício em seres humanos.

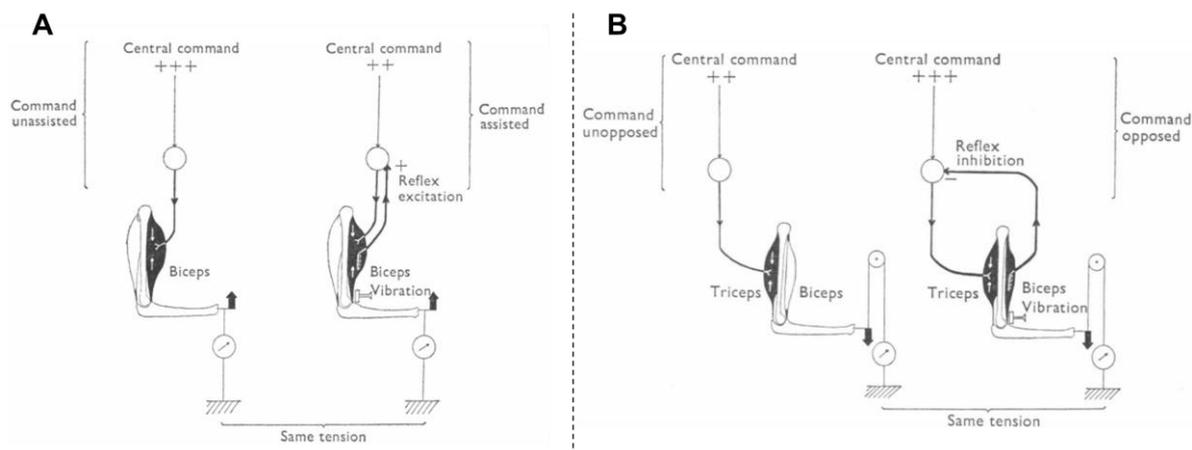


Figura 10: Vibração do tendão dos músculos agonistas e antagonistas durante a contração isométrica para manipular a contribuição do comando central. **A:** Diminuição da contribuição do comando central (+ + *central command*) utilizando a vibração do tendão do bíceps (agonista) durante a contração isométrica. **B:** Aumento da contribuição do comando central (+ + + *central command*) utilizando a vibração do tendão do bíceps (antagonista) durante a contração isométrica. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Goodwin ¹⁰.

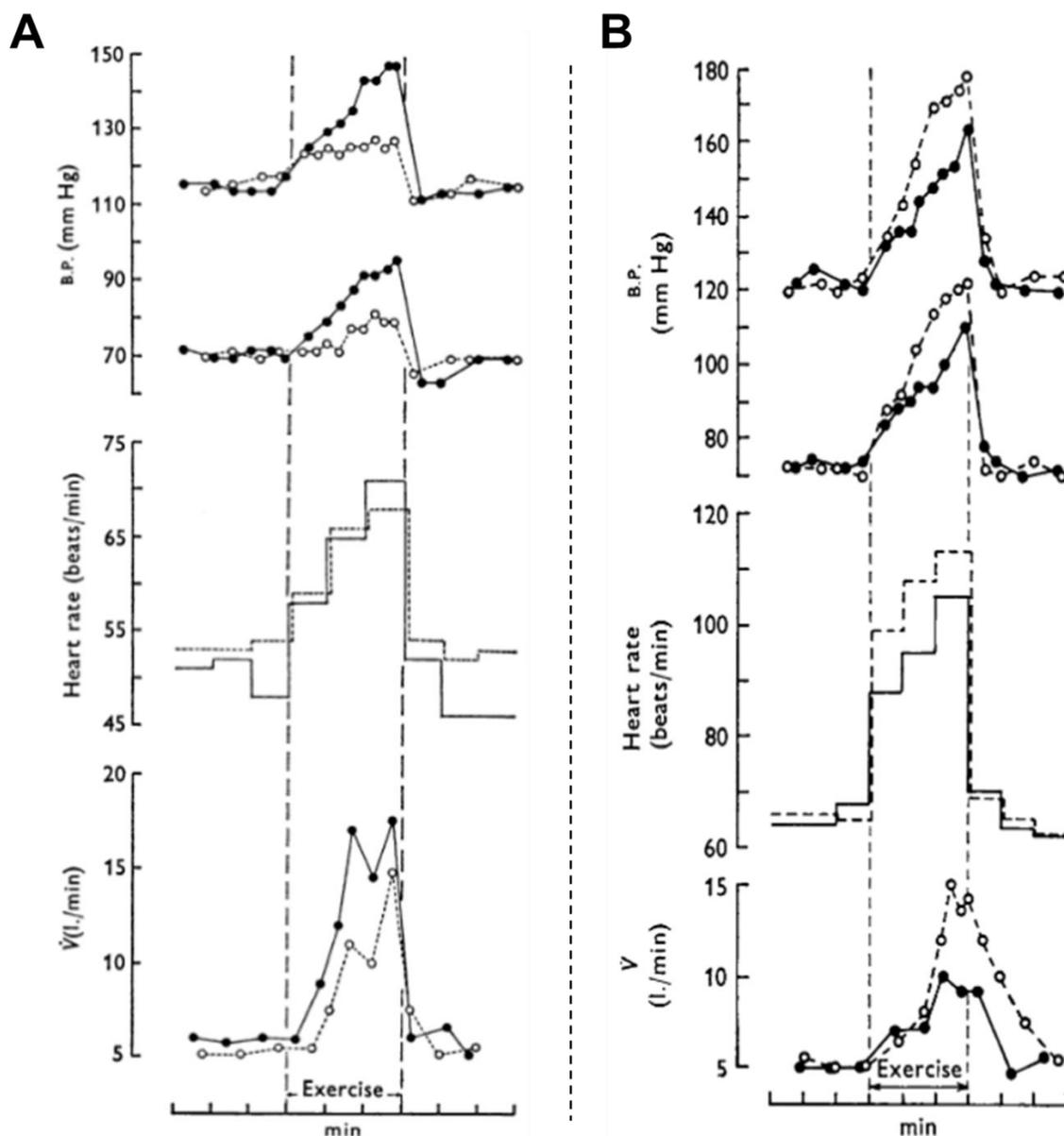


Figura 11: Resposta da pressão arterial (*B.P.*), frequência cardíaca (*Heart Rate*) e ventilação (*V*) antes, durante e depois do exercício de contração isométrica na situação controle (círculos pretos e linhas contínuas) e durante a manipulação da contribuição do comando central. **A:** diminuição da contribuição do comando central através da vibração do músculo agonista. **B:** aumento da contribuição do comando central através da vibração do músculo antagonista, respectivamente (círculos brancos e linhas tracejadas). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Goodwin e colegas ¹⁰.

Além da vibração do tendão, outros métodos foram desenvolvidos para tentar estudar a contribuição isolada do comando central para as respostas cardiovasculares

ao exercício, como bloqueio neuromuscular ^{95,96}. Nesse modelo, Mitchell e colaboradores ⁹⁶ utilizaram tubocurarina, um agente bloqueador neuromuscular, em duas doses durante o exercício de preensão manual: 1) bloqueio parcial, que dificultou, mas não impediu a capacidade dos voluntários de manter a contração muscular e, 2) bloqueio completo, onde os voluntários faziam esforço para manter a força muscular durante o exercício, mas não tinham sucesso. Em ambos os casos, foi assumido que seria necessário um maior sinal neural para manter o mesmo nível de força absoluta, em duas intensidades diferentes (i.e., parcial e completo). Os pesquisadores reportaram respostas de PA e FC significativamente maiores durante o bloqueio neuromuscular parcial comparado ao controle, e ainda maiores durante o bloqueio neuromuscular completo (i.e., maior contribuição do comando central), sugerindo que os sinais neurais do comando central determinam a magnitude das respostas cardiovasculares ao exercício (Figura 12). Além disso, o bloqueio dos receptores muscarínicos, mas não dos receptores β -adrenérgico, junto ao bloqueio neuromuscular, aboliu o aumento da FC no início do exercício, sugerindo que essa resposta é provocada por uma retirada vagal cardíaca parcialmente mediada pelo comando central. Esses achados confirmaram estudos anteriores ^{97,98}, sugerindo que a resposta taquicárdica rápida no início do exercício está relacionada com o esforço voluntário, e não com as aferências do músculo esquelético em contração, embora tenham sido relatados resultados discrepantes ^{99,100}. Por exemplo, utilizando estimulação eletricamente evocada (i.e., independente do comando central), Giuriato e colegas ⁹⁹ demonstraram que no exercício de baixa intensidade, a FC, o volume sistólico e o débito cardíaco aumentaram de maneira semelhante nos primeiros 40 s após o início do exercício durante a contração voluntária e eletricamente evocada (Figura 13), sugerindo um envolvimento mínimo do comando central na regulação da hemodinâmica central no início da contração muscular de baixa intensidade.

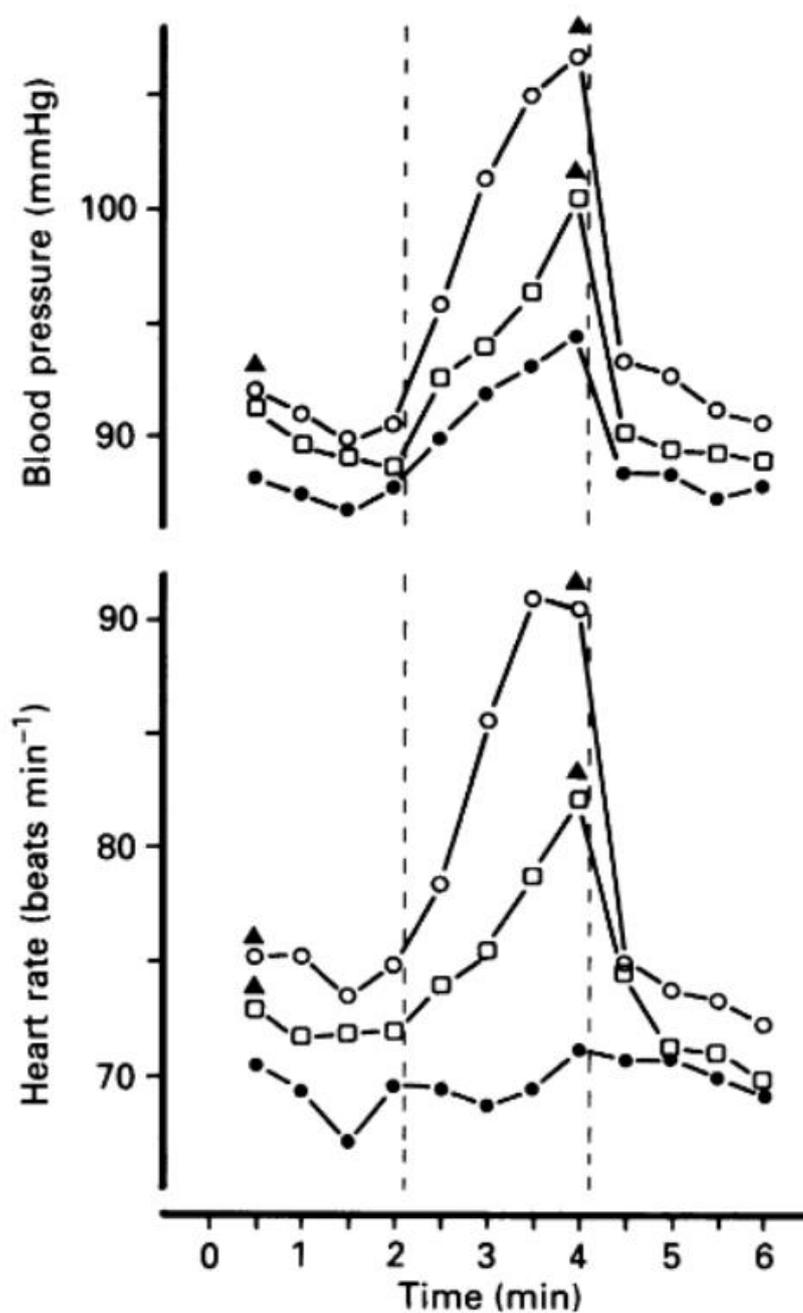


Figura 12: Respostas de PA (*blood pressure*) e FC (*heart rate*) durante 2 minutos de exercício de prensão manual sustentado a 15% da contração voluntária máxima durante o bloqueio neuromuscular. Círculos pretos: contração voluntária controle; Quadrados brancos: bloqueio neuromuscular parcial; círculos brancos: bloqueio neuromuscular completo; Triângulos pretos: respostas diferentes do controle ($P < 0,05$). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Mitchell e colaboradores ⁹⁶.

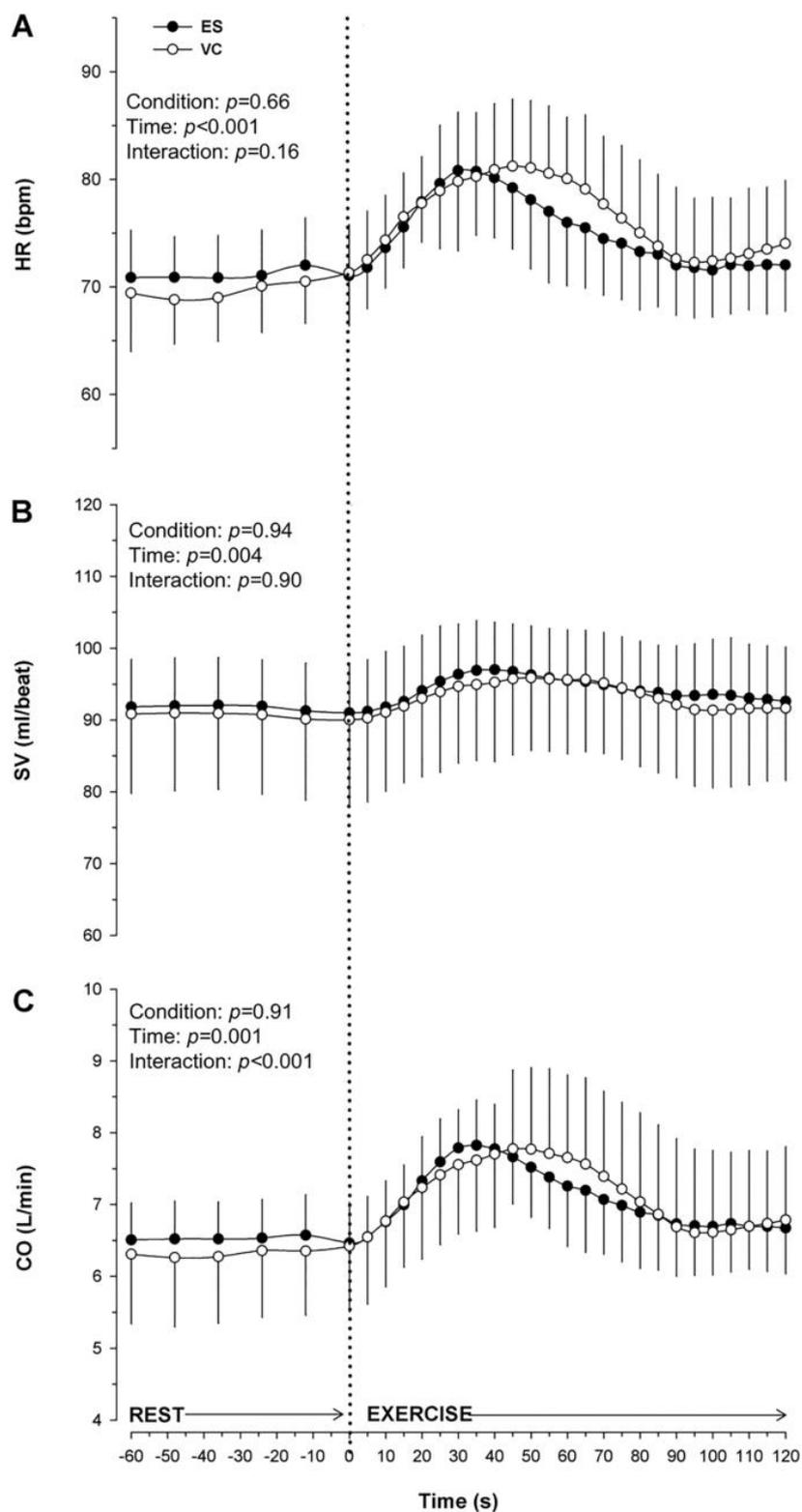


Figura 13: Respostas hemodinâmicas centrais ao longo de 120 s de estimulação elétrica (ES) e contração voluntária (VC). **A:** Frequência cardíaca (HR); **B:** Volume sistólico (SV); **C:** Débito cardíaco (CO). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Giuriato e colaboradores ⁹⁹.

Outros estudos empregaram estratégias adicionais para modular a contribuição do comando central, como a hipnose. Williamson et al.¹⁴ investigaram as respostas da FC, PA e percepção de esforço em indivíduos com alta e baixa susceptibilidade à hipnose durante o exercício de preensão manual real e imaginário (i.e., hipnose sem força real produzida). Eles observaram um aumento das variáveis cardiovasculares e percepção de esforço em ambos os grupos durante o exercício isométrico, entretanto, o exercício imaginário promoveu aumentos semelhantes ao exercício real apenas em indivíduos com alta susceptibilidade à hipnose. Em um outro estudo utilizando hipnose, Williamson e colegas⁹² investigaram apenas sujeitos com alta suscetibilidade à hipnose em três condições hipnóticas de ciclismo para manipular a percepção de esforço: percepção de subida, descida, e condição de controle. Foi demonstrado que a percepção de ciclismo em subida provocou aumentos significativos no esforço percebido, FC e PA comparado ao controle (Figura 14), apoiando o conceito de que o comando central é um mecanismo determinante para as respostas cardiovasculares ao exercício, e que essas respostas são ditadas pela percepção de esforço.

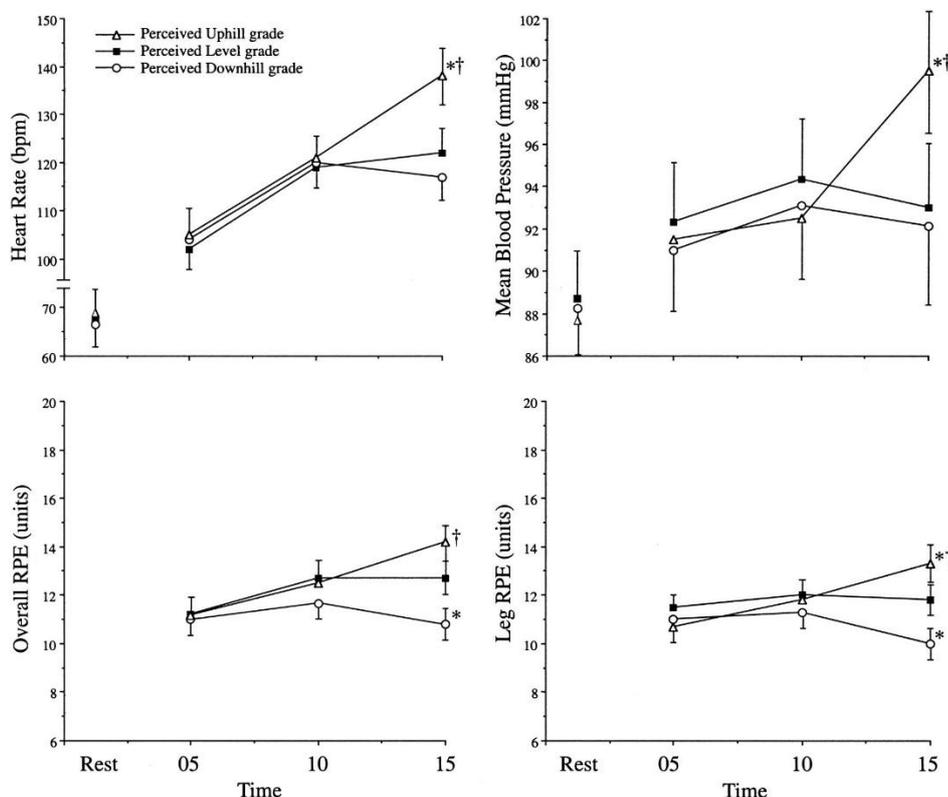


Figura 14: Respostas cardiovasculares e de esforço percebido durante descidas e subidas sugeridas sob hipnose com carga de trabalho constante. Os valores são

médias \pm SE para frequência cardíaca, pressão arterial média, classificação geral de esforço percebido (RPE) e RPE da perna em repouso e minutos 5, 10 e 15 durante a percepção de subida, descida e controle. *Diferença significativa da condição controle, $P < 0,05$. † Diferença significativa entre condições de descida e subida, $P < 0,05$. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Williamson e colegas ⁹².

3.2.4.1. Regiões cerebrais associadas ao comando central

A identificação de regiões cerebrais específicas associadas ao comando central responsáveis por provocar ajustes autonômicos em humanos ainda permanece um desafio. Esses desafios derivam principalmente da complexidade do comando central e da escassez de métodos disponíveis para avaliar a função cerebral *in vivo* durante o exercício. Inovações tecnológicas desenvolvidas nas últimas décadas, como a neuroimagem, permitiram estudos do papel de diferentes regiões cerebrais na regulação das respostas cardiovasculares ao exercício ^{11-14,92}.

O córtex insular e o córtex cingulado têm sido consistentemente postulados como importantes estruturas corticais cerebrais envolvidas nas respostas cardiovasculares induzidas pelo comando central ^{11-14,92}. Williamson e colaboradores ¹⁴ relataram um aumento significativo na ativação do córtex insular durante o exercício imaginário de preensão manual (independente do *feedback* aferente muscular), sugerindo que esta estrutura desempenha um papel importante na regulação central dos ajustes cardiovasculares ao exercício. Ainda, demonstraram ativação da ínsula posterior durante o exercício de preensão manual, mas não durante a isquemia pós exercício (Figura 15), sugerindo que existem mudanças na ativação do córtex insular relacionadas ao comando central, independentemente da ativação do metaborreflexo muscular e do aumento de PA ¹¹. Já Critchley e colegas ^{12,13} mostraram ativação da região posterior da ínsula e do córtex cingulado durante o exercício de preensão manual, bem como em resposta ao estresse mental, demonstrando que uma “percepção de esforço” (ou seja, ativação do comando central) que resulte em respostas cardiovasculares pode ativar redes corticais semelhantes, independentemente do exercício real.

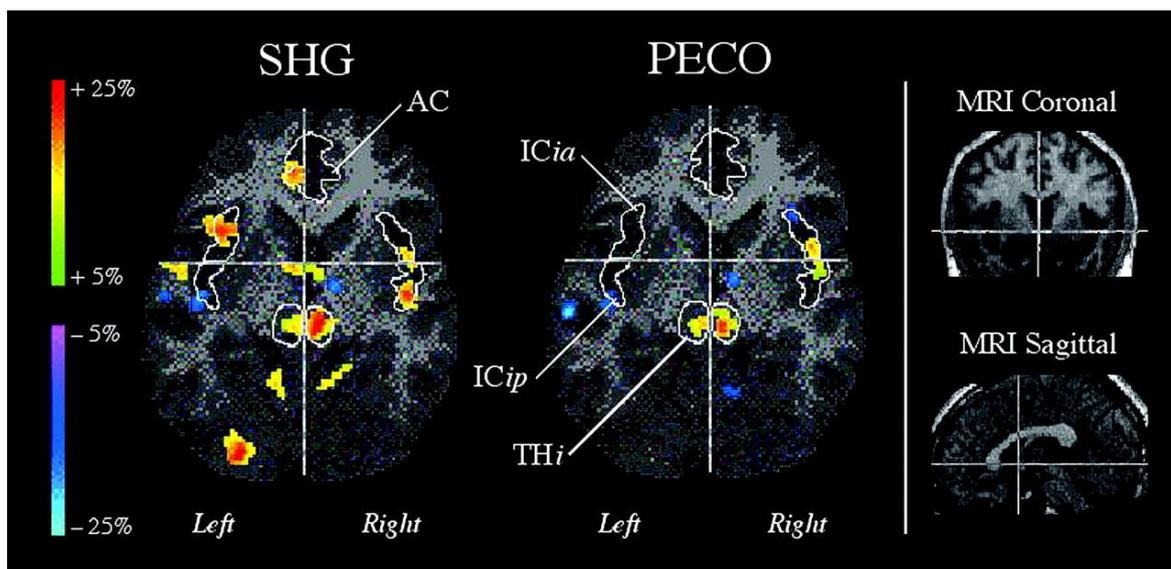


Figura 15: Diferenças na ativação do cérebro durante o exercício de preensão manual (esquerda) e isquemia pós exercício (meio) pareados para um mesmo aumento da pressão arterial média em um sujeito. As linhas brancas abrangem os córtices insulares direito e esquerdo para as regiões inferior anterior (*ICia*) e inferior posterior (*ICip*), regiões talâmicas inferiores direita e esquerda (*THi*) e região anterior córtex cingulado (*AC*). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Williamson e colegas ¹⁴.

Em relação ao exercício dinâmico, Fontes e colaboradores ¹⁰¹ avaliaram as áreas cerebrais ativadas durante o ciclismo usando ressonância magnética funcional, e compararam a ativação cerebral em diferentes níveis de esforço percebido (RPE). Foi demonstrado a ativação do vermis cerebelar, giro pré-central (córtex motor primário) e giro pós-central (córtex somatossensorial primário) durante o exercício em comparação com os períodos de repouso. Além disso, os autores demonstraram atividade neuronal no giro cingulado posterior e no pré-cúneo durante o exercício considerado "difícil" (i.e., RPE > 15) de acordo com a Escala de Borg (Figura 16).

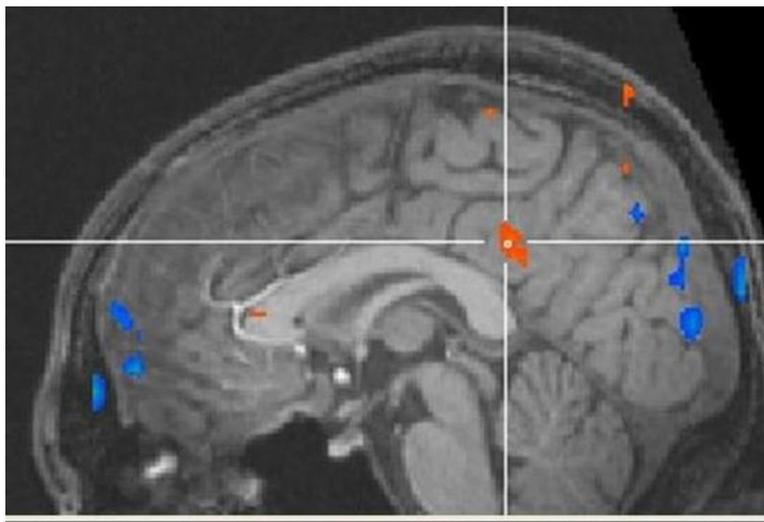


Figura 16: Exemplo representativo da análise funcional de ressonância magnética de um participante para as classificações de contraste de esforço percebido (RPE) mostrando mais atividade no giro cingulado posterior durante blocos de ciclismo percebidos como mais difíceis pelo participante. O painel apresenta a ativação cerebral significativa no giro cingulado posterior. Investigação da contribuição do comando central para as respostas cardiovasculares ao exercício em humanos. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Fontes ¹⁰¹.

Recentemente, foi demonstrado que o sistema nervoso orexinérgico pode constituir como uma parte dos mecanismos do circuito cerebral para sinalização do comando central. Em uma série de estudos utilizando imuno-histoquímica e optogenética em ratos, Narai e colaboradores ¹⁰² demonstraram que imediatamente após a fotoestimulação dos neurônios orexinérgicos, os animais apresentaram comportamentos de exploração como cheirar e voluntariamente se locomover, que foram acompanhados de aumentos na PA e na FC. Por outro lado, a inibição optogenética da atividade neuronal orexinérgica durante a corrida na roda suprimiu imediatamente as atividades locomotoras, bem como a elevação da PA. Esses dados sugerem que o sistema nervoso orexinérgico constitui um componente importante do circuito central para transmitir sinais de comando central para o exercício locomotor volitivo, mediando a rápida coordenação do controle somatomotor e do controle cardiovascular autônomo.

3.2.5. Reflexo pressor do exercício

O reflexo pressor do exercício é um mecanismo neural de *feedback* negativo localizado no músculo esquelético, composto por dois braços: o metaborreflexo e o mecanorreflexo muscular. O mecanorreflexo é ativado por receptores mecânicos sensíveis a deformações mecânicas causadas pela contração muscular, como alongamento ou aumento da pressão intramuscular, e é constituído predominantemente por fibras aferentes do grupo III. Por outro lado, o metaborreflexo muscular é ativado por receptores químicos sensíveis a substâncias metabólicas (e.g., ácido láctico, potássio, hidrogênio e prostaglandinas) produzidas durante a contração muscular, e é predominantemente mediado por fibras aferentes do grupo IV^{8,15,16,103–105}. Os sinais aferentes das fibras do tipo III e IV são transmitidos inicialmente para medula espinhal e, em seguida, para o centro de controle cardiovascular, no NTS, onde serão integrados e desencadearão uma resposta eferente de diminuição da atividade vagal cardíaca e aumento da atividade simpática para o coração e a vasculatura periférica. Essa regulação reflexa da atividade simpática e parassimpática provoca ajustes cardiovasculares como taquicardia, aumento da contratilidade do miocárdio, vasoconstrição periférica e consequente aumento da PA, permitindo uma resposta adequada ao exercício^{8,16,106–108}.

As fibras aferentes do tipo III e IV possuem diferenças anatômicas e eletrofisiológicas consideráveis. As fibras do tipo III (entre 1 – 6 μm de diâmetro) são mielinizadas, permitindo uma velocidade de condução de 2,5 a 30 m/s, enquanto as fibras do tipo IV ($\leq 1 \mu\text{m}$ de diâmetro) são não mielinizadas e possuem uma velocidade de condução de $\leq 2,5$ m/s^{16,109,110}. Além disso, as terminações nervosas das fibras do tipo III estão estrategicamente localizadas nas fibras musculares extra e intra-fusais, nas junções miotendinosas e tecidos conectivos, enquanto as terminações nervosas das fibras do tipo IV têm sido observadas na camada adventícia dos vasos sanguíneos¹⁰⁹. Outra diferença importante é que as fibras do tipo III disparam imediatamente ao início da contração muscular ($\sim 1\text{s}$), sendo que a frequência de disparo diminui depois do início da contração¹¹¹, enquanto as fibras do tipo IV são disparadas em aproximadamente 4 a 30s após o início da contração e podem aumentar a taxa de disparo ao decorrer do período de exercício¹¹². No entanto, é importante destacar que a separação dos neurônios aferentes do reflexo pressor do exercício não é

completamente aplicável, devido a existência de fibras polimodais, que são fibras do tipo III e IV que respondem a estímulos tanto mecânicos quanto metabólicos.

A contribuição de um reflexo de origem musculoesquelética para as respostas cardiovasculares ao exercício em humanos foi sugerida pela primeira vez na literatura em 1917, por Krogh e Lindhard ¹⁷. Os autores demonstraram que contrações musculares eletricamente evocadas (i.e., sem a participação do comando central), assim como as contrações voluntárias, provocaram um aumento na FC em menos de 1 s, sugerindo que receptores presentes no músculo esquelético poderiam contribuir por *feedback* para as respostas cardiovasculares ao exercício. Entretanto, foi só em 1937, através do trabalho de Alam e Smirk ¹⁸, que reconheceu-se a importância do mecanismo periférico de controle cardiovascular durante o exercício. Em um estudo notável, os pesquisadores isolaram o metaborreflexo muscular utilizando uma manobra denominada isquemia pós exercício (IPE), em que foi realizada a oclusão do fluxo sanguíneo do antebraço durante e após uma sessão de exercício de preensão manual rítmico, aprisionando os metabólitos produzidos durante a contração muscular no membro exercitado e estimulando o braço metabólico do reflexo pressor do exercício mesmo após o cessamento do exercício, sem influência do mecanorreflexo muscular e do comando central. Nesse experimento, a PA foi mensurada no braço contralateral durante 3 minutos de exercício de preensão manual realizado sem oclusão do fluxo sanguíneo (controle) e durante o exercício isquêmico seguido de IPE (experimental), em que um manguito foi insuflado no membro em exercício a uma pressão suprassistólica e mantido por um período após o fim do exercício. Na sessão controle, a PA aumentou durante o exercício e retornou imediatamente aos valores basais ao final do exercício (Figura 17, painel superior). Entretanto, na sessão experimental, o aumento da PA induzido pelo exercício foi significativamente maior e se manteve durante todo o período de IPE, retornando aos valores de repouso após a liberação do manguito (Figura 17, painel inferior). Esses dados demonstraram a importância do *feedback* periférico proveniente do músculo esquelético para a resposta de PA durante a contração muscular ¹⁸. Atualmente, a IPE ou oclusão circulatória pós-exercício, consiste em uma manobra padrão ouro simples e muito utilizada para investigar o metaborreflexo muscular em humanos.

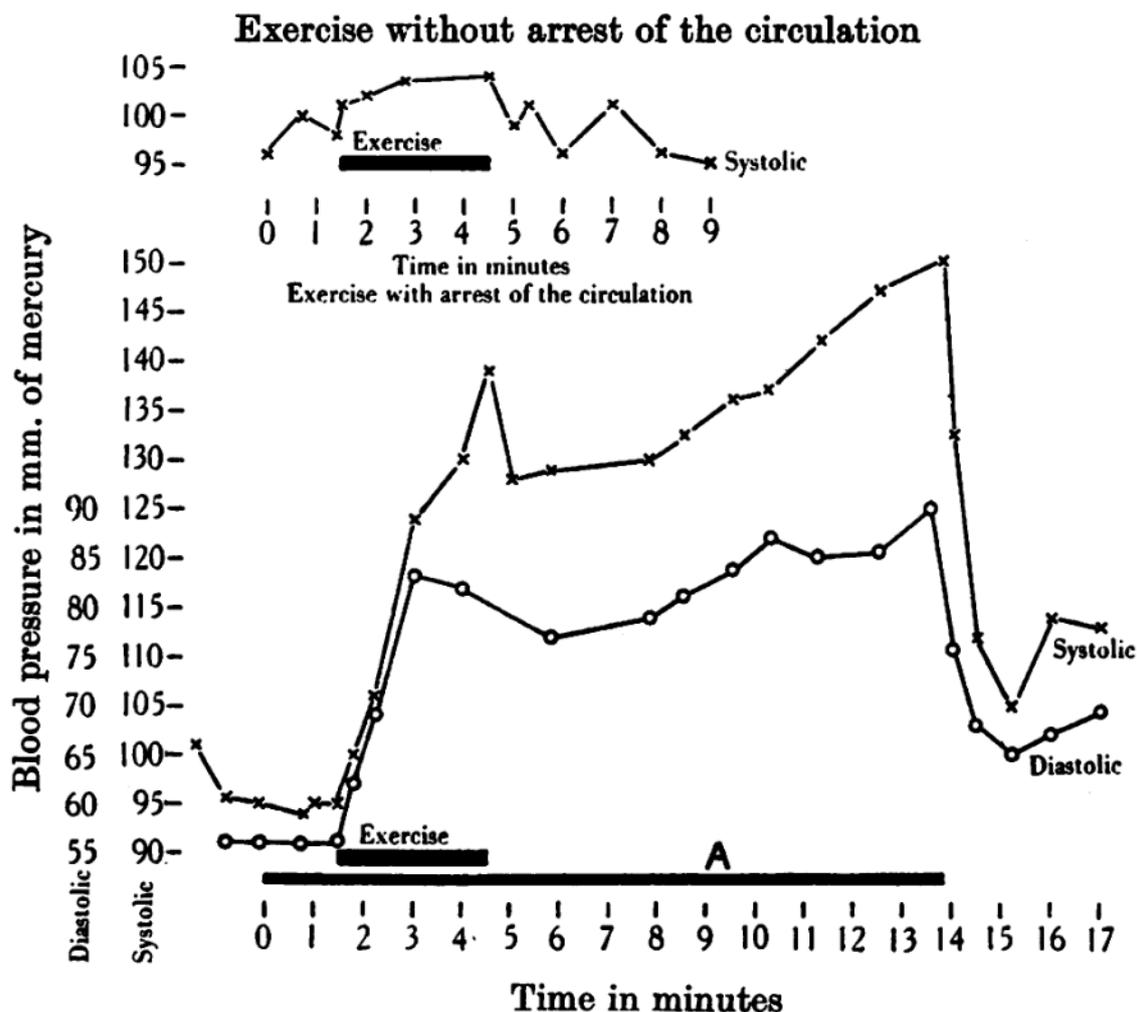


Figura 17: Resposta de pressão arterial sistólica (*systolic*) e diastólica (*diastolic*) ao exercício de prensão manual rítmico sem (painel superior) e com oclusão circulatória (painel inferior). Barra superior representa o período de exercício (*Exercise*). Barra inferior representa o período de oclusão circulatória (A). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Alam e Smirk ¹⁸.

Em 1985, Mark et al. ¹¹² utilizaram pela primeira vez a técnica de microneurografia para registrar a ANSM durante o exercício isométrico de prensão manual a 30% da contração voluntária máxima e durante a IPE. A FC e a PA aumentaram progressivamente durante o exercício, enquanto a ANSM só aumentou significativamente durante o segundo minuto de exercício. Durante a IPE, a ANSM e a PA permaneceram aumentadas, entretanto, a FC retornou aos valores basais (Figura 18). Essas descobertas sugerem que o metaborreflexo muscular induz a simpatoexcitação e é indispensável para resposta de PA adequada frente ao exercício, enquanto tem pouca influência na resposta de FC.

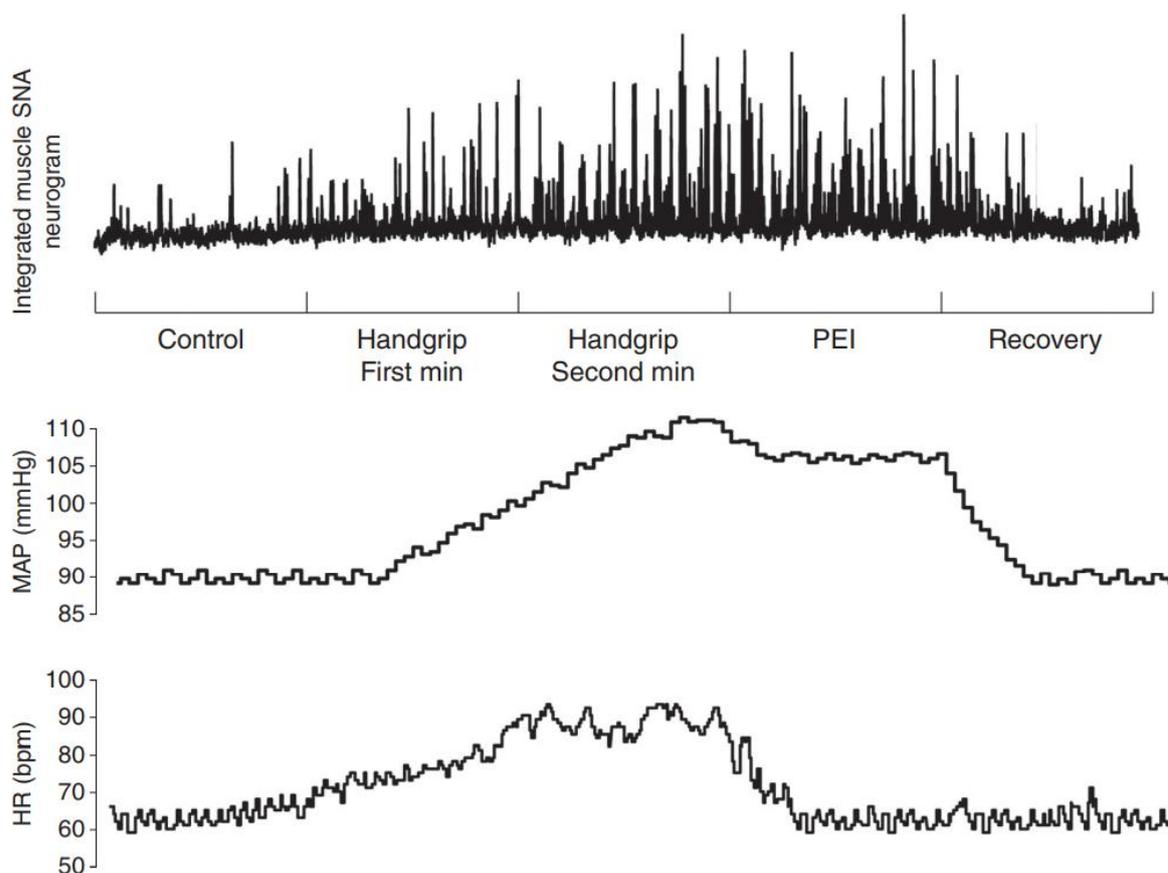


Figura 18: Respostas de ANSM, pressão arterial média (*MAP*) e FC (*HR*) ao exercício isométrico de preensão manual seguidas por um período de isquemia pós-exercício (*PEI*) para isolar o metaborreflexo muscular. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Fisher ⁷.

Após os imensos avanços na pesquisa sobre o componente metabólico do reflexo pressor do exercício realizados por Alam e Smirk, outros pesquisadores se dedicaram a investigar uma possível contribuição do estresse mecânico da contração muscular nos ajustes cardiovasculares ao exercício. Além da estimulação elétrica ¹⁷, outras técnicas foram utilizadas para estudar isoladamente o componente mecanossensível do reflexo pressor do exercício, como o alongamento muscular passivo ^{113–115} e movimento passivo ¹¹⁶. Em 1993, Nóbrega e Araújo ¹¹⁶ utilizaram um cicloergômetro adaptado sem carga para realizar aleatoriamente ciclismo de pernas ativo (voluntário) ou passivo (involuntário, sem participação do comando central). Para o movimento passivo, um dos colaboradores, sentado no banco de trás da bicicleta, realizava o movimento de ciclismo, enquanto o voluntário, no banco da frente, era solicitado a manter as pernas relaxadas. A FC foi continuamente mensurada através de eletrocardiografia, e a passividade do movimento foi confirmada pela ausência de

atividade eletromiográfica na perna dominante do voluntário. Os pesquisadores reportaram que a resposta de aumento da FC durante o movimento passivo foi semelhante ao exercício voluntário (Figura 19), sugerindo que os mecanorreceptores musculares contribuem de maneira independente para a resposta de FC ao exercício em humanos. Esses dados foram reproduzidos por Williamson et al. ¹¹⁷, que realizaram movimento passivo de ciclismo de pernas combinado com estimulação elétrica para aumentar a ativação dos mecanorreceptores musculares, e demonstraram um aumento rápido da FC em resposta aos estímulos combinados. Além disso, foi demonstrado que durante o exercício voluntário (com comando central), a FC aumentou no primeiro batimento cardíaco após o início do exercício, mesmo se fosse iniciado no último terço do intervalo R–R, enquanto durante o exercício passivo, a FC só aumentou no primeiro batimento após o início do exercício quando o exercício começou no primeiro terço do intervalo R–R. Quando o exercício foi iniciado nos últimos dois terços do intervalo R–R, o aumento da FC ocorreu no segundo batimento após o início do exercício.

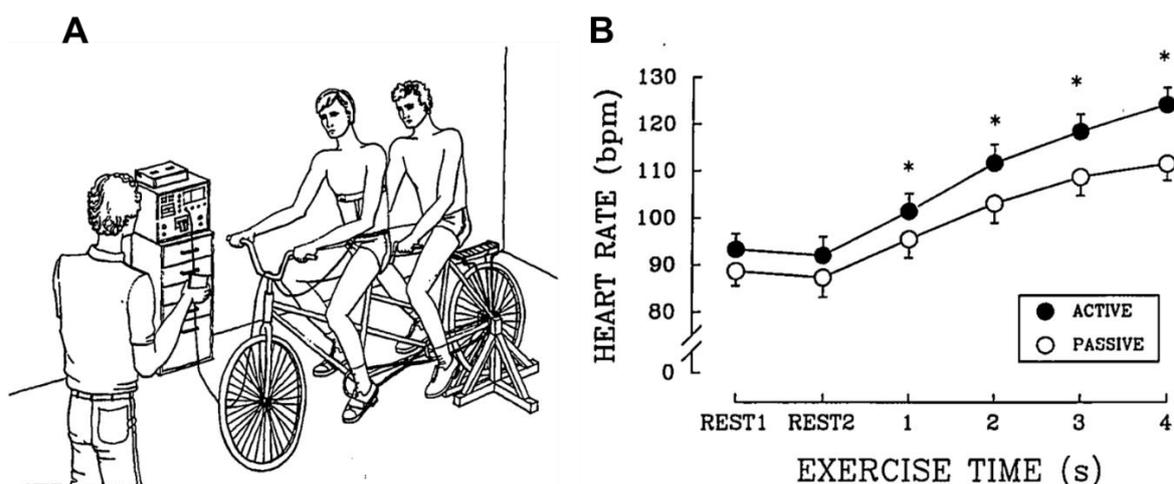


Figura 19: A: Representação esquemática do protocolo de exercício passivo e ativo em bicicleta adaptada. **B:** Resposta de frequência cardíaca ao exercício ativo (círculos fechados) e exercício passivo (círculos abertos). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Nóbrega e Araújo ¹¹⁶.

Os estudos investigando as respostas cardiovasculares ao alongamento passivo reportaram resultados conflitantes. Em gatos anestesiados, Stebbins et al. ¹⁰⁴ realizaram uma comparação das respostas cardiovasculares à contração muscular isométrica eletricamente evocada e alongamento passivo dos músculos do tríceps

sural. Foi demonstrado que as respostas cardiovasculares ao alongamento passivo totalizaram apenas metade dos efeitos obtidos durante a contração estática. Já Wilson et al. (1992), utilizando o mesmo modelo, reportaram que a PA e a FC aumentaram significativamente de maneira semelhante durante ambos os estímulos. Contudo, esses resultados não se aplicam necessariamente à contração voluntária do músculo esquelético e ao alongamento muscular passivo em seres humanos. Baum et al.¹¹⁸ demonstraram em sete homens saudáveis que, as respostas de FC e PA foram significativamente maiores durante contração ativa do que durante alongamento passivo dos músculos do tríceps sural. Entretanto, Gladwell & Coote¹¹³ e Gladwell et al.¹¹⁴, demonstraram que a estimulação dos receptores mecânicos do reflexo pressor do exercício por alongamento passivo na mesma musculatura provocou aumentos significativos na FC, mas teve pouco efeito na PA. Além disso, a administração prévia de glicopirrolato, um bloqueador colinérgico, aboliu o aumento da FC (Figura 20), fornecendo evidências de que o aumento da FC provocado pelos receptores mecânicos do músculo esquelético é mediado vagalmente. Assim, apesar de algumas evidências em contrário, a ativação das aferências musculares mecanicamente sensíveis em humanos pode aumentar a FC por meio da inibição da atividade parassimpática cardíaca.

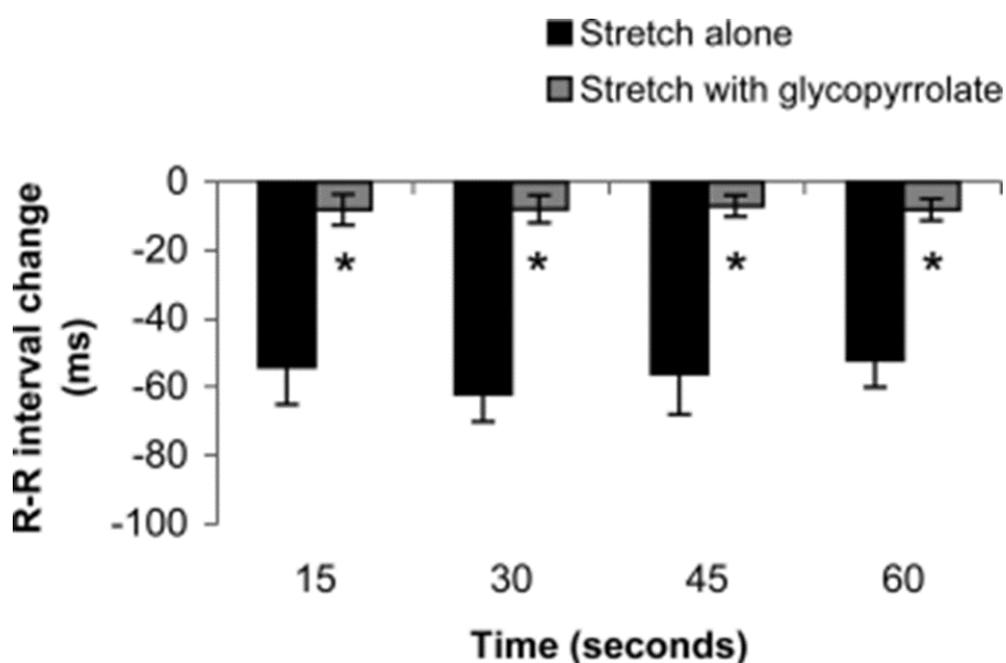


Figura 20: Mudança no intervalo R-R em resposta a apenas o alongamento passivo da panturrilha (barras pretas) e associado a administração de glicopirrolato (barras cinzas). Reproduzido com permissão (Anexo C) de Gladwell et al.¹¹⁴.

Em resumo, o mecanorreflexo e metaborreflexo muscular são compostos por fibras do tipo III e IV que são ativadas em resposta a mudanças mecânicas e químicas no músculo esquelético em contração, construindo o braço aferente do reflexo pressor do exercício e regulando reflexamente a atividade nervosa autônoma simpática e parassimpática. Esse *feedback* gera aumentos na contratilidade do miocárdio, FC e PA, garantindo respostas adequadas do sistema cardiovascular ao exercício^{7,8,18,111,116}. Enquanto o metaborreflexo muscular possui um papel indiscutível na regulação da PA durante o exercício, o mecanorreflexo muscular tem pouca importância para resposta de PA, mas parece ser fundamental para a resposta cronotrópica cardíaca diante do exercício.

3.3. Respostas cardiovasculares durante o mergulho: uma batalha de reflexos?

Durante o mergulho, que envolve imersão em água fria junto ao exercício, diversos mecanismos são ativados simultaneamente, iniciando o que é conhecido como “batalha de reflexos”. O mecanismo do reflexo do mergulho pode ser dividido em três partes: os sinais de entrada para a resposta, o processamento central dessas entradas no sistema nervoso central e os sinais de saída para os órgãos efetores como coração, vasos sanguíneos e músculos⁴. Entradas aferentes como dos receptores faciais de frio e a apneia iniciadas em resposta à imersão^{3,4} e, ao mesmo tempo, sinais dos centros superiores e aferências do músculo esquelético ativados pelo movimento^{10,16,17}, projetam-se para o NTS e são integrados em uma rede neural complexa que envolve o centro respiratório e o centro de controle cardiovascular. Além disso, outros mecanismos modulatórios são ativados durante o mergulho, como o barorreflexo arterial e cardiopulmonar e o quimiorreflexo arterial^{4,119}. Assim, a ativação e integração desses reflexos pode reflexamente inibir ou excitar o sistema parassimpático cardíaco e o sistema simpático vasomotor e produzir as respostas cardiovasculares associadas à resposta ao mergulho (Figura 21).

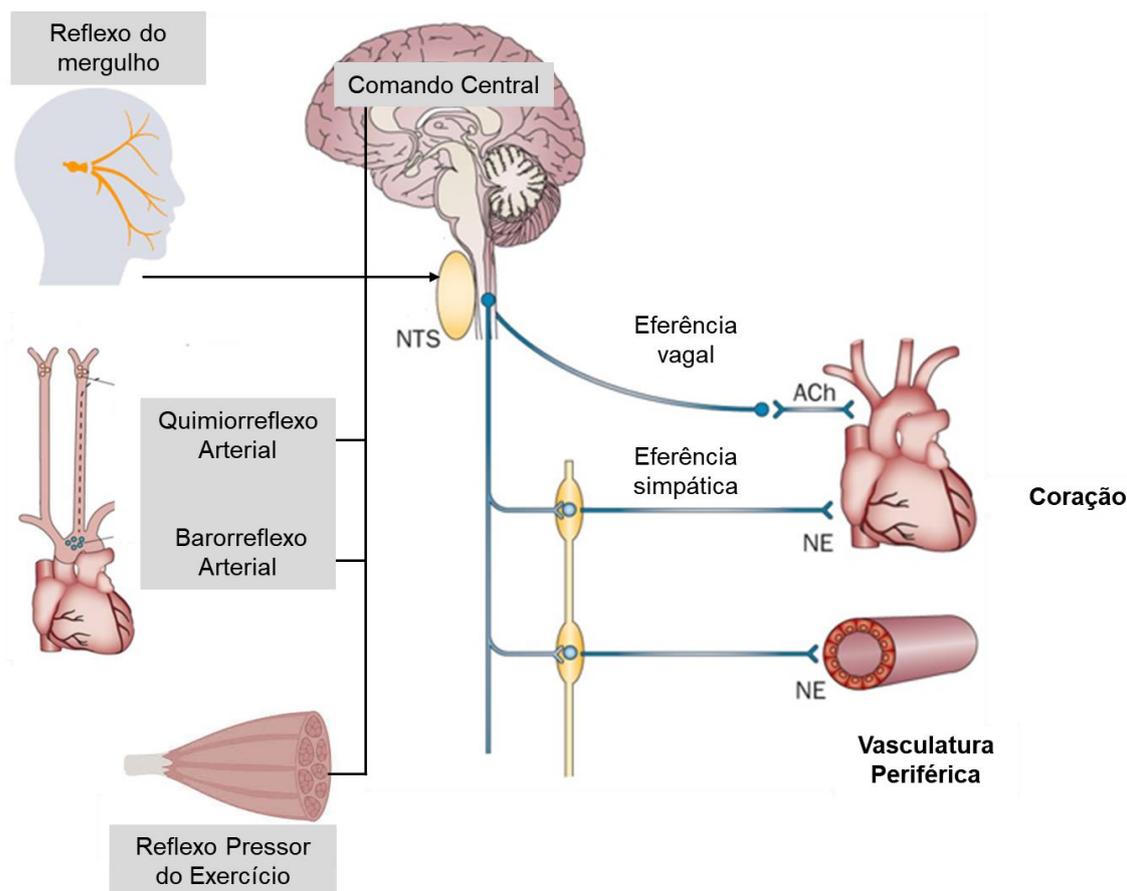


Figura 21: Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na mediação da resposta do mergulho. Sinais aferentes dos receptores de frio do nervo trigêmeo, sinais neurais originários de centros cerebrais superiores (i.e., comando central), receptores quimicamente sensíveis nos corpos carotídeo e aórtico (i.e., quimiorreflexo arterial), receptores mecânicos no arco aórtico e seio carotídeo e (i.e., barorreflexo arterial) e aferências mecanicamente e metabolicamente sensíveis do músculo esquelético (i.e., reflexo pressor do exercício) são processados dentro de áreas de controle cardiovascular do cérebro, regulando a atividade nervosa simpática e parassimpática eferente. As alterações na atividade autonômica provocadas por essas entradas durante o exercício evocam mudanças na função cardíaca e vascular, determinando a resposta ao mergulho.

De modo geral, enquanto a apneia, o contato direto com a água e a ativação dos receptores de frio são estímulos poderosos que ativam o reflexo do mergulho (discutidos na sessão 3.1.), o quimiorreflexo, o barorreflexo arterial e cardiopulmonar são ativados como consequência da resposta ao mergulho, possuindo um papel modulatório do ponto de vista de controle cardiovascular. Em relação ao

quimiorreflexo periférico, não há consenso na literatura sobre seu papel na bradicardia do mergulho em humanos. Elsner, Gooden e Robinson ¹²⁰ demonstraram que a resposta bradicárdica ao mergulho é preservada mesmo durante a hiperóxia arterial (100% de O₂), com ou sem hipocapnia (hiperventilação), sugerindo que essa resposta independe das alterações nos gases sanguíneos. No entanto, há evidências de que a resposta bradicárdica à uma apneia é aumentada na presença de estimulação do quimiorreflexo. Por exemplo, Moore et al. ¹²¹ reportaram que, apesar da diminuição da PO₂ não iniciar a resposta bradicárdica a apneia, a redução do conteúdo de oxigênio arterial pode modificar essa resposta, já que a bradicardia foi potencializada quando a PO₂ estava em níveis menores e atenuada em condições de PO₂ aumentada, tanto durante o repouso quanto durante o exercício. Em concordância com esses dados, Argacha et.al. ¹²² demonstraram a ativação do reflexo do mergulho por apneia/resfriamento facial e, simultaneamente, a ativação dos quimiorreceptores periféricos por hipóxia aumentou a resposta bradicárdica, sugerindo que a redução da PO₂ tenha de fato um efeito potencializador. Além disso, em patos, a denervação dos quimiorreceptores arteriais atenuou a resposta da FC à imersão em água, sugerindo que a atividade dos quimiorreceptores periféricos pode ser importante para a manifestação completa da bradicardia do mergulho ¹²³. Entretanto, mais estudos são necessários para uma melhor compreensão sobre a contribuição do quimiorreflexo na resposta ao mergulho em humanos.

Um possível papel do barorreflexo arterial na modulação da bradicardia do mergulho tem sido discutido. Com o aumento da PA durante o mergulho, parece lógico que ocorra uma bradicardia reflexa mediada pelos barorreceptores arteriais. Entretanto, a contribuição dos barorreceptores arteriais na resposta do mergulho é controversa. Sabe-se que a sensibilidade barorreflexa cardíaca aumentou durante a estimulação isolada do nervo trigêmeo ⁹ e aumentou ainda mais quando combinada com a estimulação dos barorreceptores por sucção do pescoço ¹²⁴. No entanto, Gooden ⁴ não encontrou nenhuma correlação significativa entre a mudança na PAM e a FC durante os últimos 15 segundos de um minuto de apneia e imersão total, enquanto outros trabalhos reportaram uma resposta bradicárdica ao mergulho preservada na ausência completa de uma mudança na PA ^{2,125}. Além disso, a denervação dos barorreceptores arteriais em patos não provocou nenhum efeito significativo na bradicardia do mergulho, entretanto, a PA caiu drasticamente,

sugerindo que o barorreflexo não contribui para a bradicardia do mergulho, mas é essencial para manutenção da PA ¹²⁶. Os estudos sobre a interação dos barorreceptores cardiopulmonares ainda são escassos, entretanto, Journeay, Reardon e Kenny ¹²⁷ sugeriram que é possível modificar a bradicardia durante a imersão facial alterando o enchimento cardíaco. Neste estudo, a resposta bradicárdica ao mergulho foi atenuada quando o retorno venoso foi inibido pela aplicação de pressão negativa na parte inferior do corpo e acentuada pela aplicação de pressão positiva na parte inferior do corpo. Sendo assim, apesar de mais estudos serem necessários, os trabalhos até aqui conduzidos sugerem que os barorreceptores arteriais e cardiopulmonares podem desempenhar um papel modulatório na bradicardia do mergulho em seres humanos.

Do ponto de vista cardíaco, durante o mergulho há a coativação de duas vias antagônicas de controle da FC: por um lado o reflexo do mergulho aumentando a atividade parassimpática cardíaca (bradicardia reflexa) e por outro o exercício (i.e., comando central e reflexo pressor do exercício) provocando uma diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática no coração (taquicardia reflexa). Esse fenômeno, conhecido como “conflito autonômico”, afeta o trabalho cardíaco, o grau de aumento da resistência periférica, a redistribuição do débito cardíaco e, portanto, as respostas cardiovasculares desencadeadas durante o mergulho (Figura 22).

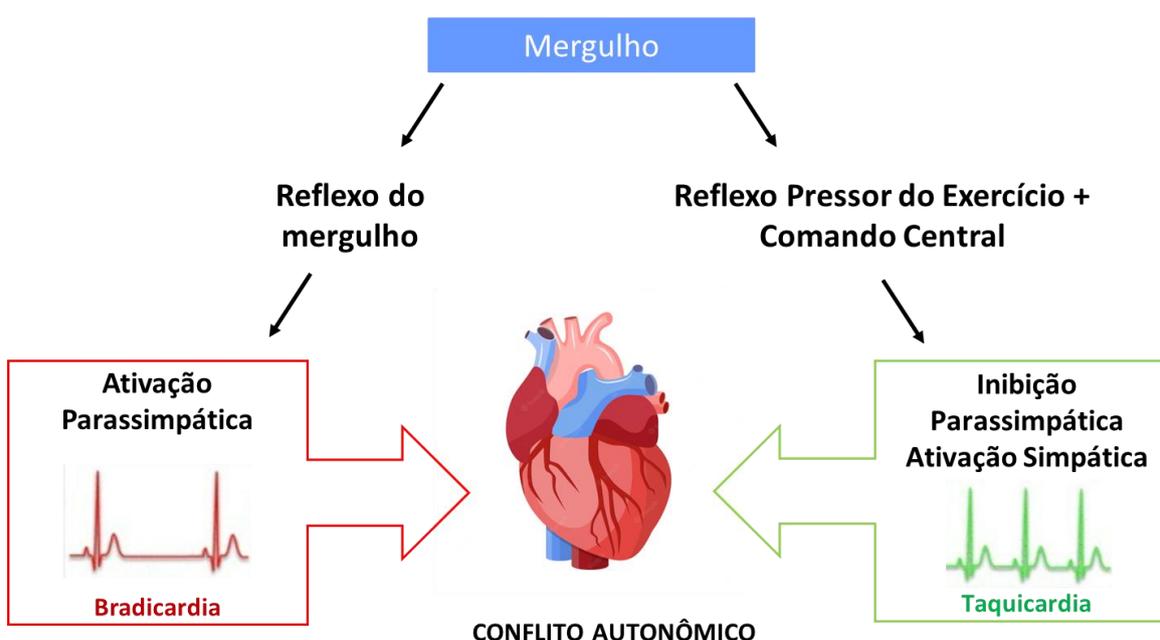


Figura 22: Conflito autonômico provocado pela coativação das vias autonômicas simpática e parassimpática durante o mergulho. Adaptado com permissão (Anexo C) de Shattock e Tipton ²⁰.

Uma das primeiras investigações sobre a bradicardia do mergulho durante o exercício físico se deu em 1963. Em um clássico estudo, Irving ²⁸ reportou que homens e mulheres apresentaram bradicardia tanto em apneia no ar (Figura 23A), quando durante a imersão facial em água (Figura 23B), entretanto, a bradicardia durante o mergulho (nado lento ou vigoroso) foi mais intensa (Figura 23C-D). Esses achados foram posteriormente reproduzidos em diversos estudos, sendo originalmente postulado que a bradicardia do mergulho estava preservada mesmo durante o exercício vigoroso ^{1,23-25,128}.

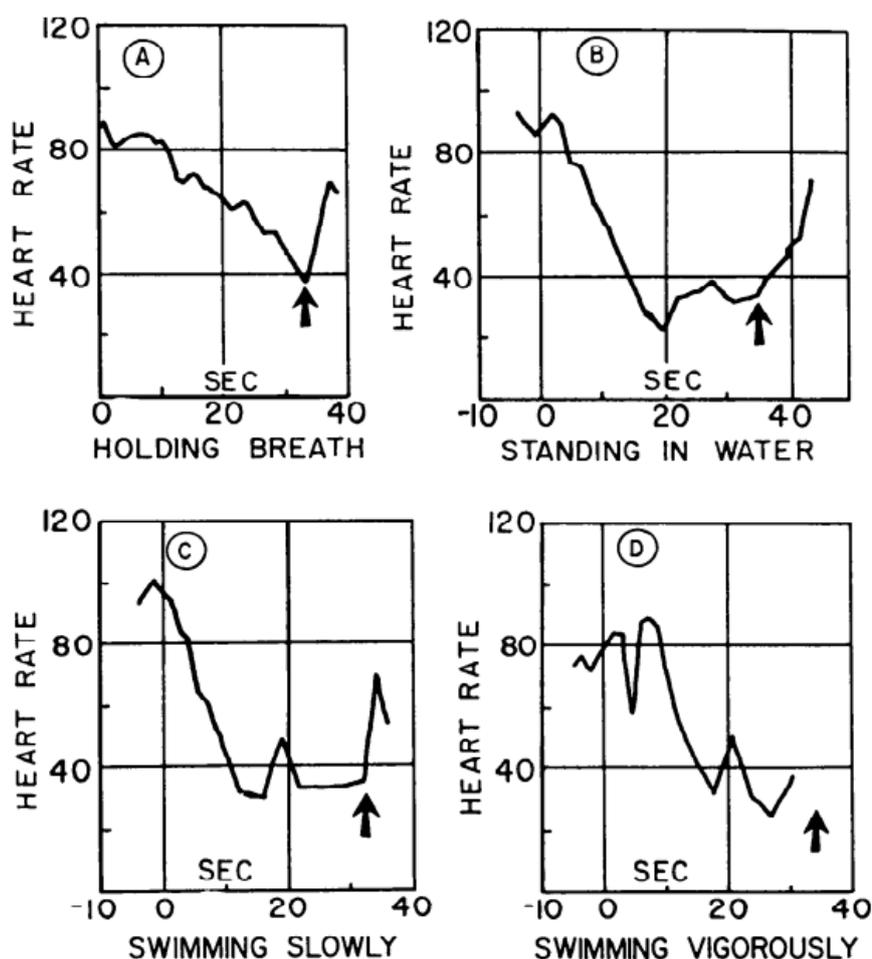


Figura 23: Frequências cardíacas de um voluntário. Os números positivos aparecem em segundos após a submersão. Seta preta indica o momento da emersão. **A:** apneia após a inspiração, **B:** face submersa em pé na água até o pescoço, **C:** nado lento

debaixo d'água, **D**: nado vigoroso debaixo d'água. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Irving ²⁸.

Apesar disso, a intensidade do exercício só foi de fato controlada por Erling Asmussen e Niels-Gunnar Kristiansson ²¹. Além de estabelecerem o mergulho simulado como uma nova e importante estratégia de pesquisa da resposta ao mergulho em laboratório, Asmussen e Kristiansson investigaram o efeito da apneia com e sem imersão facial na FC durante o exercício dinâmico em cicloergômetro em três diferentes intensidades. Eles demonstraram que durante o ciclismo em apneia, com ou sem imersão facial, independentemente da intensidade, a bradicardia estava preservada, apesar dessa resposta ter sido menor em cargas de trabalho mais altas (Figura 24). Esses achados foram reproduzidos por Al-Ani et al. ¹⁹ e Smith et al. ²², que observaram que, apesar da bradicardia estar preservada, a magnitude da resposta da FC à estimulação do nervo trigêmeo foi menor durante o exercício isométrico e início do exercício dinâmico voluntário de intensidade moderada, quando comparado ao repouso e ao exercício de intensidade leve. Os autores sugeriram que a inibição da bradicardia do mergulho em intensidades mais altas de exercício pode ser resultado do maior grau de ativação do comando central associado ao componente volitivo do exercício. Entretanto, o papel dos mecanismos neurais de controle cardiovascular durante o exercício na resposta ao mergulho ainda não foi completamente explorado.

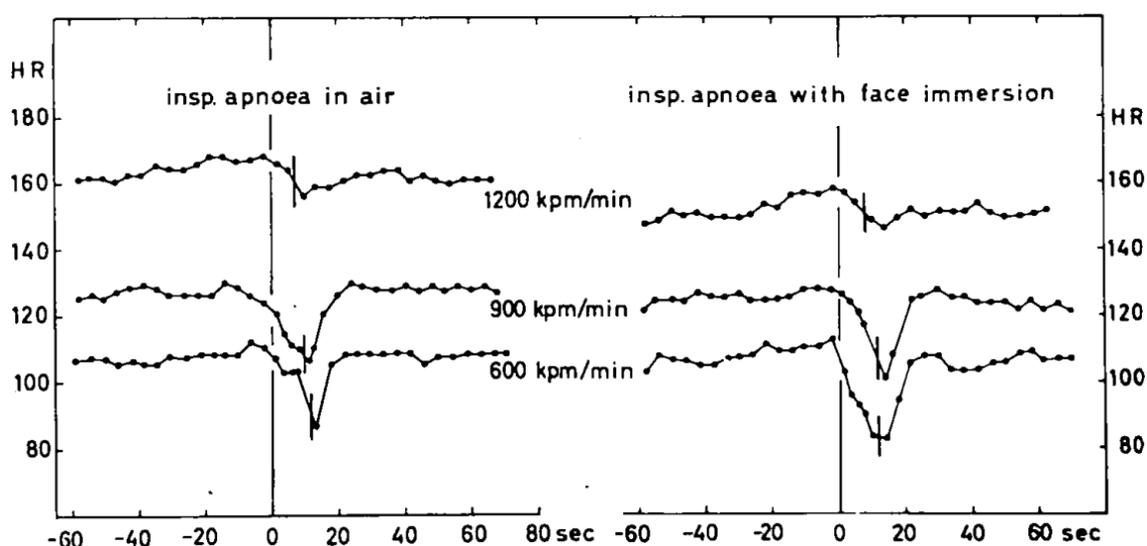


Figura 24: Respostas de frequência cardíaca (*HR*) em três níveis de ciclismo em estado estável, com períodos de apneia inspiratória, com e sem imersão facial em um voluntário. Reproduzido com permissão (Anexo C) de Asmussen & Kristiansson ²¹.

Fisher e colaboradores ⁹ investigaram as respostas de FC, PAM e ANSM à estimulação separada e simultânea do nervo trigêmeo (resfriamento facial) e do metaborreflexo muscular (isquemia pós exercício). A estimulação do nervo trigêmeo em repouso provocou bradicardia, aumento da ANSM e da PA (Figura 25). A magnitude da resposta da PAM e ANSM à estimulação do nervo trigêmeo em combinação com o exercício de preensão manual isométrico ou ativação isolada do metaborreflexo muscular não foi significativamente diferente daquela observada quando os estímulos foram realizados separadamente. No entanto, não houve diferença significativa na magnitude da resposta da FC entre a estimulação do nervo trigêmeo independente e combinada com a isquemia pós exercício (Figura 26). Esses resultados demonstraram que as entradas excitatórias do nervo trigêmeo e do metaborreflexo muscular não se somam algebricamente para provocar uma resposta simpática, exibindo oclusão sináptica. Além disso, a bradicardia do mergulho não é influenciada pelo metaborreflexo muscular.

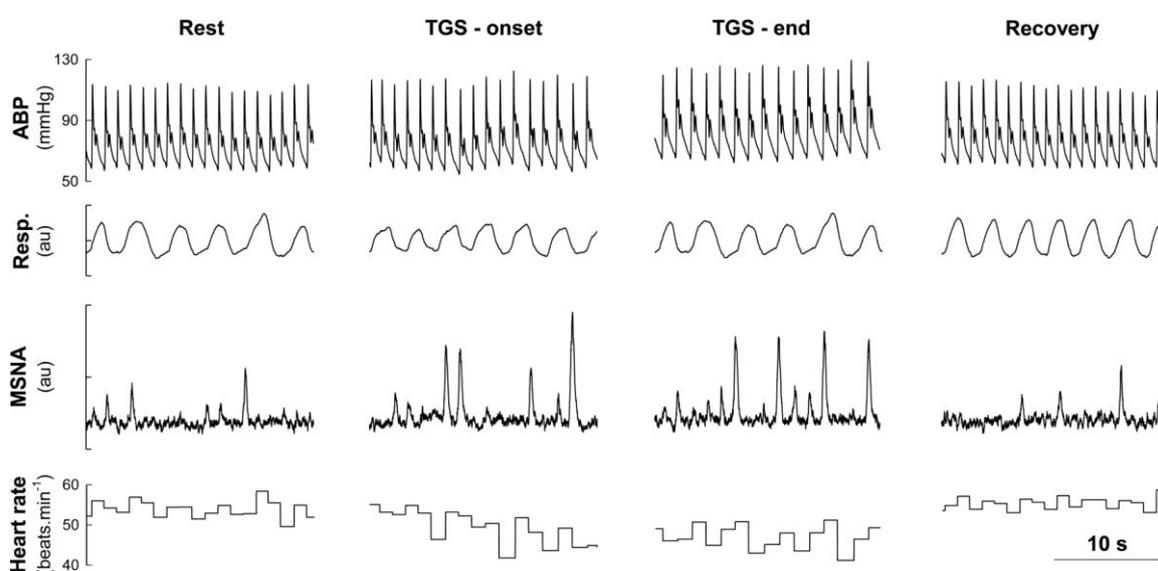


Figura 25: Gravação original mostrando respostas neural e cardiovasculares à estimulação do nervo trigêmeo em um voluntário. ABP, pressão arterial; Resp, respiração; MSNA, atividade nervosa simpática muscular. Reproduzido de Fisher et al. ⁹.

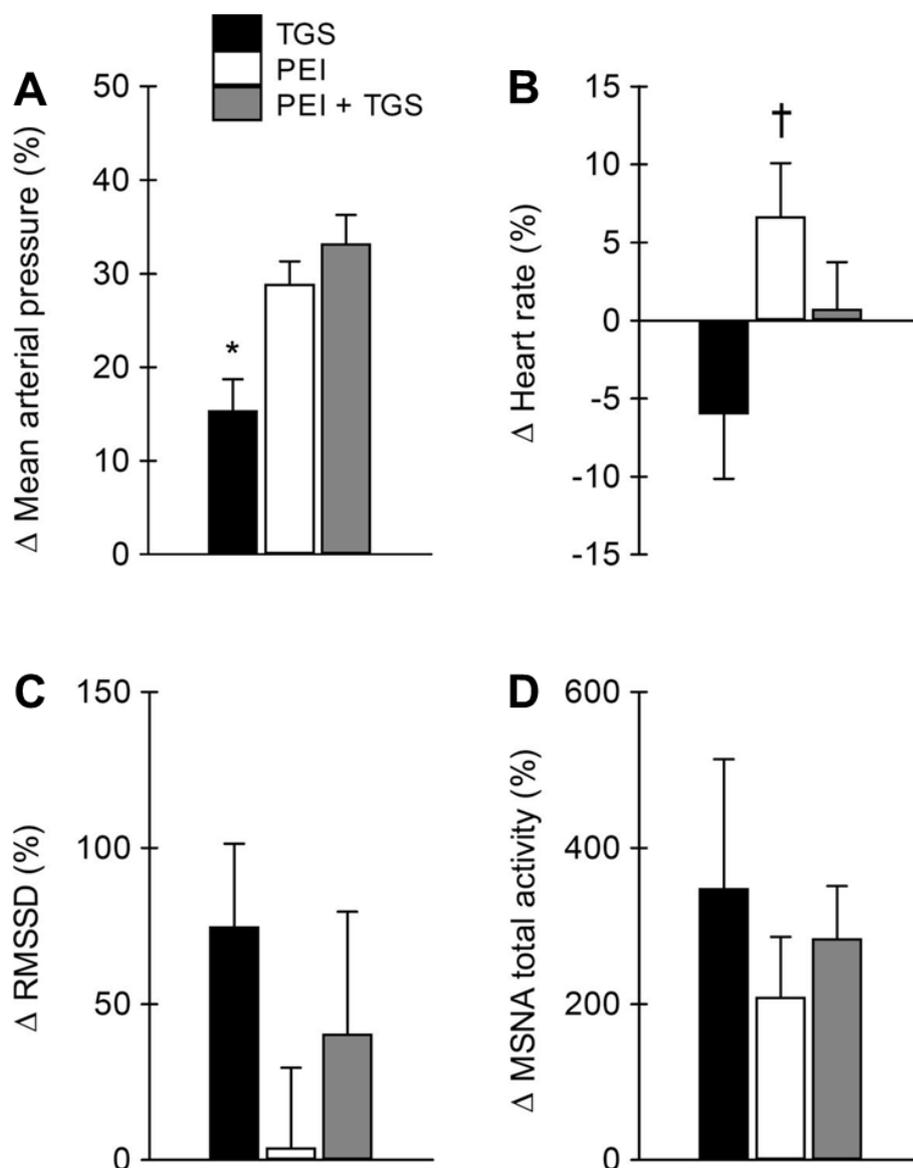


Figura 26: Alteração percentual em relação ao repouso nas respostas cardiovasculares ao TGS (protocolo 1), isquemia pós-exercício (PEI; protocolo 2) e PEI + TGS combinados (protocolo 3). **A:** pressão arterial média, **B:** frequência cardíaca, **C:** variabilidade da frequência cardíaca (RMSSD) e **D:** ANSM. Os valores são apresentados em média \pm EP; *P < 0,05 vs. IPE e IPE + TGS. †P < 0,05 vs. TGS. Reproduzido de Fisher et al. ⁹.

Em suma, esses dados demonstram consistentemente uma resposta bradicárdica preservada mesmo durante o exercício, independentemente do tipo (estático ou dinâmico) ou intensidade. No entanto, atualmente não se sabe como a bradicardia induzida pelo mergulho pode superar a taquicardia induzida pelo exercício.

Além disso, os mecanismos integrativos subjacentes que medeiam a resposta ao mergulho em humanos permanece uma área aberta para investigação.

4. MÉTODOS

4.1. Aprovação Ética

Todos os sujeitos forneceram consentimento informado por escrito, de acordo com o comitê institucional de ética em pesquisa (CAAE: 71234123.5.0000.5558) e em conformidade com a Declaração de Helsinque. Todos os sujeitos participaram do presente estudo voluntariamente, sem receber incentivo financeiro.

4.2. Sujeitos

No total, trinta e dois indivíduos jovens e saudáveis, sendo dezessete homens (idade, 23 ± 3 anos; índice de massa corporal, $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$) e quinze mulheres (idade, 21 ± 1 anos; índice de massa corporal, $22 \pm 3 \text{ kg/m}^2$) foram recrutados para o presente estudo. Os sujeitos eram não fumantes e livres de doenças ou tratamento farmacológico. Os participantes foram instruídos a evitar bebidas alcoólicas e com cafeína e atividades físicas extenuantes por um mínimo de 24 horas antes dos experimentos. Os experimentos foram realizados em uma sala com temperatura ambiente média de $23\text{--}24^\circ\text{C}$. Todas as mulheres não faziam uso de anticoncepcionais e foram testadas na fase folicular inicial do ciclo menstrual para evitar a influência dos hormônios ovarianos nas respostas cardiovasculares aos protocolos¹²⁹. Apenas voluntários com bradicardia sustentada durante o TGS (i.e., uma diminuição média de pelo menos 5 batimentos por minuto na FC durante os 2 minutos de TGS em repouso) foram incluídos no estudo.

4.3. Medidas Experimentais

A figura 27 ilustra a preparação para realização dos procedimentos experimentais. Os participantes realizaram exercício de ciclismo de membros inferiores em posição semi-recumbente a 60 rotações por minuto (RPM), utilizando um cicloergômetro com *feedback* visual (Ecostress CGL-04, Inbramed, Porto Alegre,

RS, Brasil). TGS foi utilizado para simular o mergulho, aplicando uma bolsa térmica de gelo (modelo Endurance, 26 cm de circunferência, Taiwan) na região supraorbital (i.e., resfriamento facial) durante o ciclismo⁹. A FC batimento-a-batimento (msc 6111 ECG), a PAM (Human NIBP Controller, AD Instruments) e os movimentos respiratórios (cinta respiratória MLT1132, AD Instruments) foram medidos continuamente. A PA braquial em repouso (DX2022, Dixtal, São Paulo, Brasil) foi avaliada no braço contralateral para confirmação e correção das medidas realizadas por fotopletiografia. Um eletromiograma (EMG; Bagnoli-2 EMG System, Delsys, Boston, MA) do vasto lateral e vasto medial foi usado para garantir a ausência do componente volitivo durante o exercício de ciclismo passivo. As variáveis fisiológicas foram integradas batimento-a-batimento na mesma escala de tempo para análise offline (Powerlab, Labchart; ADInstruments).

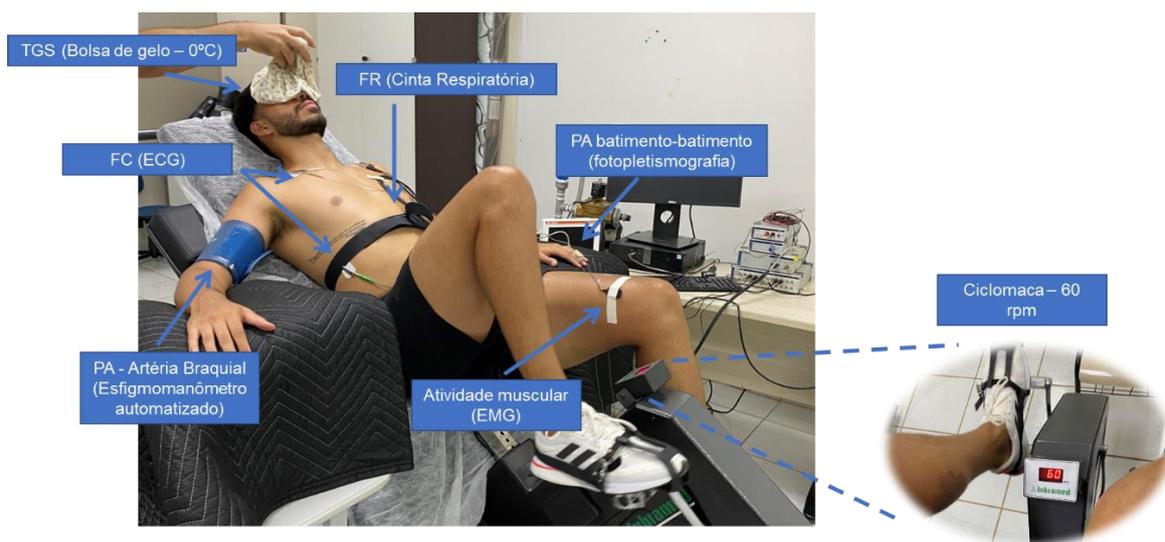


Figura 27: Preparação para realização dos procedimentos experimentais.

4.4. Protocolos Experimentais

Os indivíduos permaneceram sentados em posição semi-recumbente em um cicloergômetro durante todos os experimentos. Antes das medidas experimentais, os sujeitos foram familiarizados com o resfriamento facial, exercício de ciclismo e todos os equipamentos do estudo. Em três visitas laboratoriais, os indivíduos foram expostos ao TGS em repouso e sob três protocolos diferentes: 1) durante o exercício

voluntário de ciclismo de membros inferiores em intensidade leve (ExL) e moderada (ExM); 2) durante o isolamento dos reflexos aferentes periféricos via exercício passivo (ExP) e teste de imersão ao frio (CPT), e 3) durante exercício leve combinado com o CPT (ExL + CPT).

4.4.1. Protocolo 1: Exercício voluntário

Na primeira visita, todos os sujeitos realizaram duas intensidades de exercício voluntário para proporcionar diferentes níveis de ativação do comando central. Após um período basal de 5 minutos, a carga de trabalho foi ajustada por ~3 minutos para atingir a FC alvo para exercício leve ou moderado (FC de repouso +20 ou +50 batimentos.min⁻¹, respectivamente), em ordem aleatória. Após isto, os sujeitos realizaram ciclismo em estado estável por 2 minutos, seguido por 2 minutos de TGS durante o ciclismo para simular o mergulho. Em seguida, a bolsa de gelo foi removida e os indivíduos pedalarão por mais 2 minutos (Figura 28). Um subgrupo de indivíduos também foi submetido a uma única sessão de exercício de ciclismo em estado não estável. A taxa de percepção subjetiva de esforço (PSE) foi obtida ao final de cada tentativa ¹³⁰. Durante o TGS, os participantes foram instruídos a manter a frequência e profundidade respiratória inalteradas, com *feedback* verbal. Foi dado tempo para permitir que o participante se recuperasse entre cada intensidade de exercício (~10-15 min).

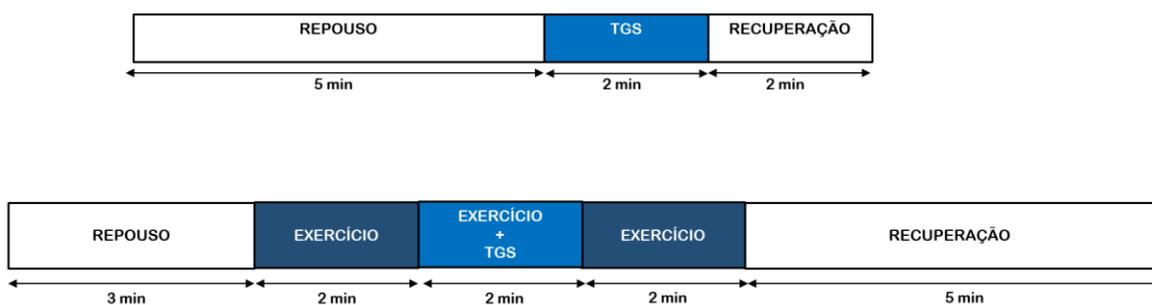


Figura 28: Protocolo experimental 1. Estimulação do nervo trigêmeo (TGS) durante exercício voluntário em estado estável de intensidade leve e moderada.

4.4.2. Protocolo 2: Isolamento dos reflexos aferentes periféricos

No segundo dia, um subgrupo de vinte indivíduos, onze homens (idade, 22±2 anos; índice de massa corporal, 24±3kg/m²) e nove mulheres (idade, 21±1 ano; índice de massa corporal, 23±3kg/m²) foram submetidos ao ExP e CPT para segregar a influência do comando central dos mecanorreceptores musculares e da reatividade

simpática generalizada (i.e., nociceptores). Para isolar a ativação dos mecanorreceptores, o experimentador conduziu manualmente o movimento passivo, pedalando as pernas do sujeito ¹³¹. O *feedback* verbal do EMG foi fornecido para ajudar os participantes a relaxarem os músculos das pernas. O CPT foi utilizado para ativar nociceptores e causar um estímulo simpatoexcitatório somático independente do exercício durante o TGS ¹³². Os participantes foram instruídos a submergir completamente a mão direita em um balde de gelo com temperatura de $\sim 0^{\circ}\text{C}$. A mão permaneceu no recipiente de gelo por 2 minutos. Para cada protocolo, os sujeitos realizaram dois ensaios – um controle e outro com TGS – em ordem aleatória. Em ambos os protocolos, os participantes descansaram por 5 minutos e, em seguida, o TGS foi realizado 10 segundos após o início do ExP ou CPT e mantido por 90 segundos (Figura 29). Em seguida, a bolsa de gelo foi removida e os sujeitos realizaram 20 segundos de intervenção adicional (i.e., ExP e CPT). A PSE foi obtida após o término de cada protocolo. Foi dado tempo suficiente entre os ensaios para permitir que as variáveis cardiovasculares do sujeito retornassem aos níveis basais ($\sim 10 - 15$ min).

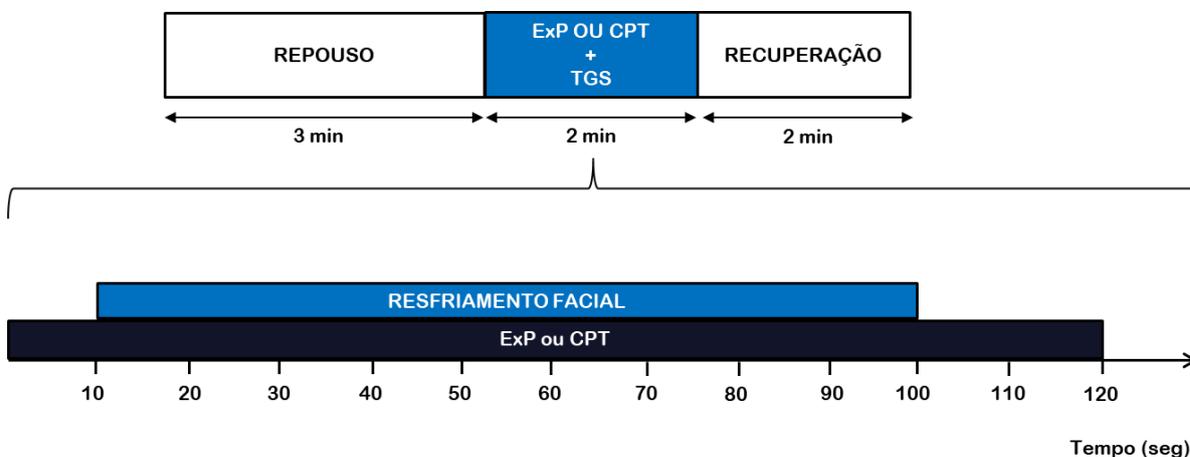


Figura 29: Protocolo experimental 2. Estimulação do nervo trigêmeo (TGS) durante isolamento dos reflexos aferentes periféricos via exercício passivo (ExP) e teste de imersão ao frio (CPT).

4.4.3. Protocolo 3: Exercício leve combinado com CPT

No último dia, foram combinados protocolos anteriores para obter *insights* sobre a contribuição dos mecanismos centrais e reflexos aferentes periféricos na bradicardia do mergulho. Neste protocolo, onze indivíduos, sete homens (idade, 21 ± 1 anos; índice de massa corporal, 23 ± 4 kg/m²) e quatro mulheres (idade, 20 ± 1 anos; índice de massa

corporal, 23 ± 4 kg/m²), realizaram ExL combinado com CPT durante TGS. Semelhante ao protocolo 1, os indivíduos realizaram exercícios de ciclismo em estado estável por 2 minutos, mas os 2 minutos seguintes de exercício com TGS foram acompanhados por CPT (simultaneamente). Depois que a bolsa de gelo e o recipiente com gelo foram removidos, os indivíduos continuaram a pedalar por mais 2 minutos (Figura 30). Novamente, a PSE foi obtida após o término do protocolo.



Figura 30: Protocolo experimental 3. Estimulação do nervo trigêmeo (TGS) durante o exercício leve combinado com teste de imersão ao frio (CPT).

4.5. Análise Estatística

As respostas da FC e da PAM foram determinadas pela diferença entre toda a duração do ensaio TGS e a janela correspondente no ensaio de controle. As comparações foram feitas por meio de ANOVA de medidas repetidas, seguida de teste t de Student pareado múltiplo com correção de Bonferroni. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$. Os dados são apresentados como média \pm EP. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o Software de estatística IBM SPSS® (versão 20) para Windows.

5. RESULTADOS

5.1. Protocolo 1: Exercício voluntário

As respostas cardiovasculares ao exercício de ciclismo em estado estável são apresentadas na Tabela 1. Como esperado, o ExL aumentou a FC ($\Delta 25\pm 1,3$ batimentos \cdot min⁻¹; $P < 0,001$) e a PAM ($\Delta 6\pm 1,2$ mmHg; $P < 0,001$), e estas as respostas estavam aumentadas durante o ExM ($\Delta 50\pm 1,3$ batimentos \cdot min⁻¹; $P < 0,001$; $\Delta 16\pm 1,7$ mmHg; $P < 0,001$). A PSE durante o ExL foi de 4 ± 2 a.u. e aumentou significativamente durante o ExM (6 ± 2 a.u.; $P < 0,001$). A Figura 31 mostra uma gravação original integrada representativa de um participante demonstrando bradicardia sustentada em resposta ao TGS durante o ExL. Um resumo das respostas evocadas durante o protocolo é mostrado na Figura 32 (painel A). O TGS provocou bradicardia significativa

em repouso, e essa resposta foi aumentada durante o ExL e preservada durante o ExM quando comparada ao repouso (fig. 32A, topo). Durante o exercício de ciclismo não estável, o TGS também provocou uma resposta bradicárdica preservada em comparação ao repouso ($\Delta 11 \pm 1,9$ batimentos \cdot min $^{-1}$; $P=0,943$). Notavelmente, essas descobertas não foram afetadas pelo sexo.

Tabela 1: Respostas cardiovasculares durante exercício voluntário de ciclismo em estado estável.

	FC Batimentos min $^{-1}$	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	Carga W	PSE a.u.
ExL						
Repouso	71 \pm 1.8	116 \pm 1.9	64 \pm 1.2	82 \pm 1.3	-	-
Estado estável	96 \pm 1.9*	139 \pm 2.8*	66 \pm 1.7	88 \pm 1.6*	30 \pm 13	4 \pm 2
ExM						
Repouso	68 \pm 1.6	117 \pm 2.4	65 \pm 1.3	82 \pm 1.5	-	-
Estado estável	118 \pm 1.8*†	164 \pm 4.7*†	69 \pm 2.7	98 \pm 2.1*†	77 \pm 25†	6 \pm 2†

Os valores representam médias (\pm EP) em repouso (baseline) e durante exercício leve (ExL) e moderado (ExM) em estado estável. FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; PSE, percepção subjetiva de esforço. * $P<0,05$ vs. repouso; † $<0,05$ entre condições de estado estável.

A resposta da PAM ao TGS durante o exercício voluntário foi influenciada pelo sexo. Os homens apresentaram aumento significativo da PAM em resposta ao TGS em repouso ($\Delta 20,34 \pm 2,1$ batimentos \cdot min $^{-1}$; $P<0,001$), e essa resposta foi atenuada tanto no ExL ($\Delta 15,44 \pm 1,8$ batimentos \cdot min $^{-1}$; $P=0,002$) quanto no ExM ($\Delta 10,77 \pm 1,5$ batimentos \cdot min $^{-1}$; $P<0,001$). Por outro lado, as mulheres apresentaram resposta semelhante da PAM ao TGS em repouso ($\Delta 18,47 \pm 2,1$ batimentos \cdot min $^{-1}$; $P<0,001$), entretanto, o aumento da PAM foi mantido durante o ExL ($\Delta 20,05 \pm 1,6$ batimentos \cdot min $^{-1}$; $P=0,532$) e ExM ($\Delta 14,82 \pm 1,9$ batimentos \cdot min $^{-1}$; $P=0,171$) quando comparado ao repouso. Em geral, a PAM aumentou significativamente em resposta ao TGS em repouso, e esse aumento foi preservado durante o ExL, mas atenuado durante o ExM em comparação ao repouso (Fig. 32A, parte inferior).

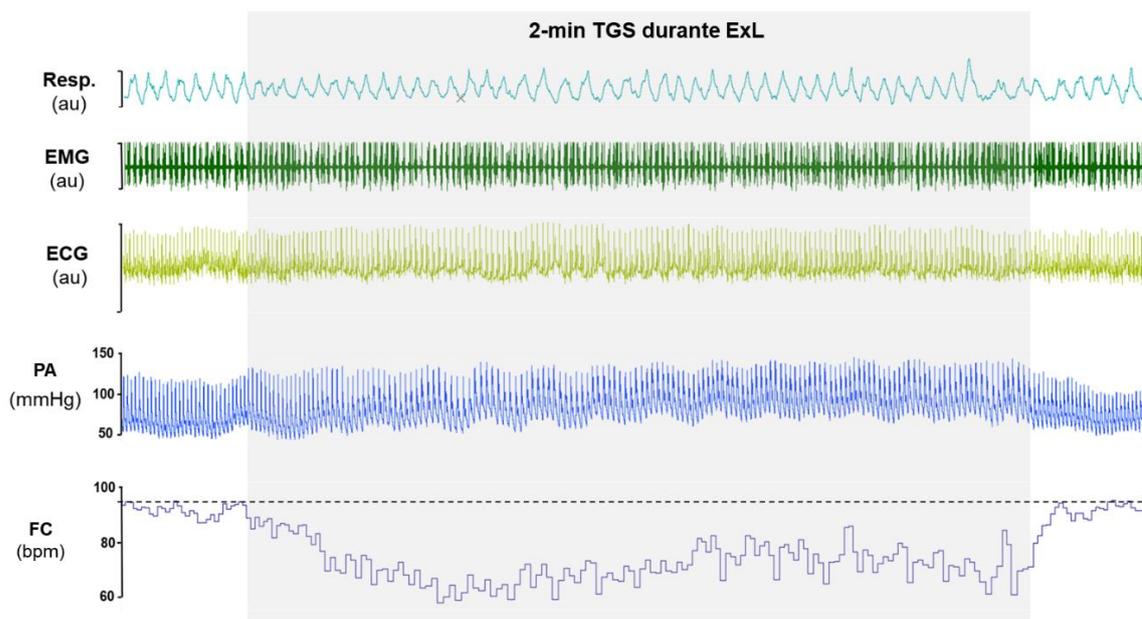


Figura 31: Registro original integrado representativo mostrando traços respiratórios (Resp.), sinal eletromiográfico do vasto lateral (EMG), sinal eletrocardiográfico (ECG), respostas de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) a 2 minutos de TGS durante o exercício leve (ExL).

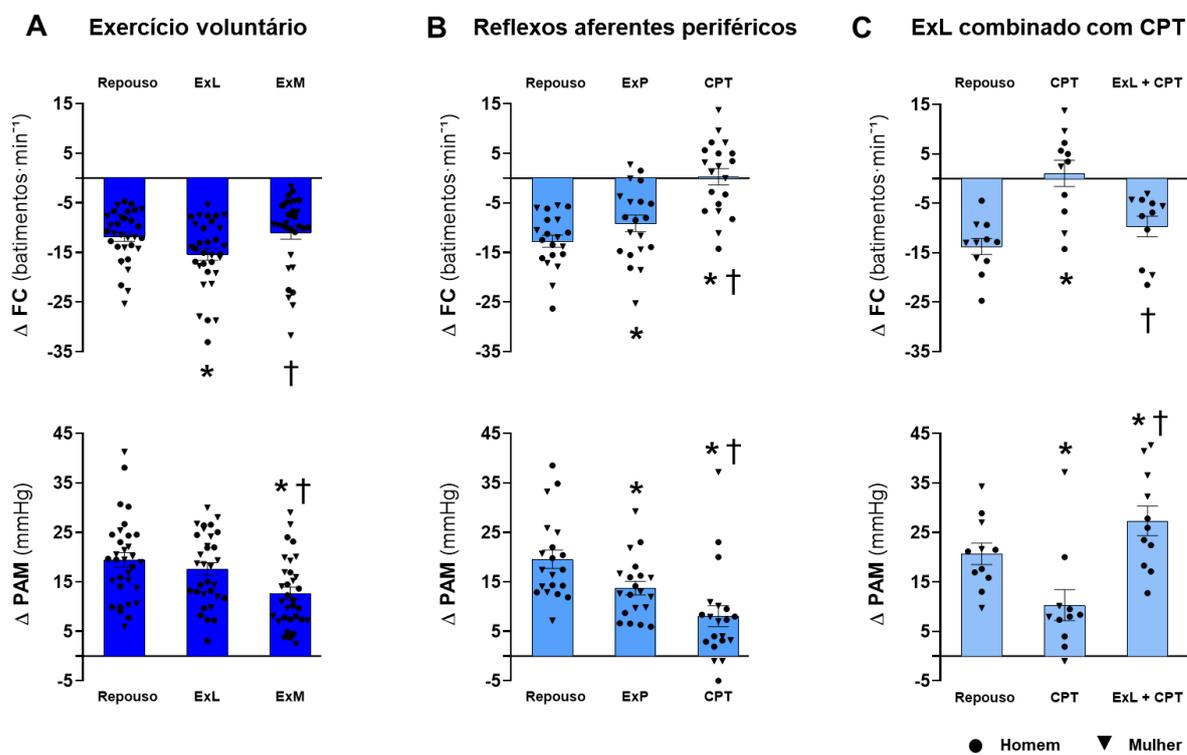


Figura 32: Respostas cardiovasculares ao TGS. **A, B, C:** Respostas médias da FC (superior) e da PAM (inferior) em resposta ao TGS durante o exercício voluntário (n= 32), isolamento dos reflexos aferentes periféricos (n=20) e ExL combinado com CPT (n= 11), respectivamente. Os círculos pretos representam valores individuais. Os dados estão expressos como média \pm EP. Diferenças significativas do TGS em repouso (*; $P < 0,05$) e entre condições (\dagger ; $P < 0,05$) são denotadas.

5.2. Protocolo 2: Isolamento dos reflexos aferentes periféricos

A Tabela 2 mostra as respostas cardiovasculares ao isolamento dos reflexos aferentes periféricos. ExP e CPT evocaram aumentos significativos na FC (respectivamente, $\Delta 11 \pm 1,7$ batimentos \cdot min $^{-1}$, $P < 0,001$; $\Delta 5 \pm 1,4$ batimentos \cdot min $^{-1}$, $P = 0,002$), enquanto a PAM aumentou durante o CPT ($\Delta 14 \pm 2,7$ mmHg, $P < 0,001$), mas se manteve durante o ExP ($\Delta 2 \pm 1,9$ mmHg; $P = 0,504$). A PSE foi de 1 ± 2 a.u. durante o ExP. A Figura 32 (painel B) mostra as respostas de FC e PAM evocadas durante o protocolo. Em comparação ao repouso, a resposta da FC ao TGS durante o ExP foi significativamente atenuada, enquanto o CPT aboliu completamente a resposta bradicárdica (Fig. 32B, topo). A resposta do PAM ao TGS foi significativamente reduzida durante o ExP e o CPT (Fig. 32B, parte inferior). Esses resultados não foram afetados pelo sexo. A Figura 33 mostra o registro original de EMG do vasto lateral de um participante em repouso e durante exercício de ciclismo passivo (atividade elétrica silenciosa) e voluntário ExL e ExM (padrão rítmico de atividade elétrica em diferentes intensidades).

Tabela 2: Respostas cardiovasculares durante ativação dos reflexos aferentes periféricos.

	FC Batimentos min $^{-1}$	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	PSE a.u.
ExP					
Repouso	65 \pm 1.6	111 \pm 2.2	62 \pm 1.2	79 \pm 1.3	-
Ativação	76 \pm 2.2*	121 \pm 4.2*	62 \pm 2.0	81 \pm 2.3	1 \pm 2
CPT					
Repouso	67 \pm 1.7	118 \pm 2.2	64 \pm 1.5	82 \pm 1.6	-
Ativação	72 \pm 1.9*	138 \pm 3.4*	75 \pm 2.6*	97 \pm 2.8*	-

Os valores representam médias (\pm EP) em repouso (baseline) e ativação de reflexos aferentes periféricos por exercício passivo (ExP) e teste de imersão ao frio (CPT). FC,

frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; PSE, percepção subjetiva de esforço. * $P < 0,05$ vs. repouso.

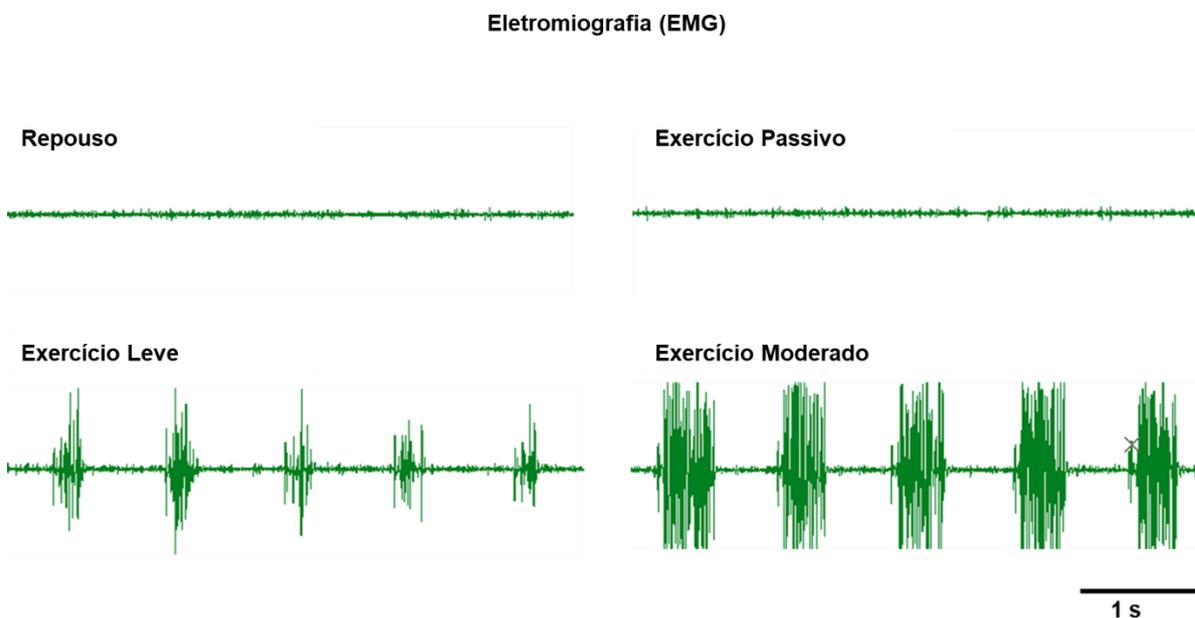


Figura 33: Registro eletromiográfico original do vasto lateral em um participante em repouso, durante ciclismo de perna passivo e voluntário (leve e moderado).

5.3. Protocolo 3: Exercício leve combinado com CPT

A Figura 32 (painel C) mostra as respostas de FC e PAM durante o protocolo 3. Durante ExL+CPT, o TGS provocou uma resposta bradicárdica significativa, quando comparado à condição CPT (Fig. 32C, topo). Da mesma forma, a magnitude da resposta do PAM ao TGS durante o ExL + CPT foi aumentada em comparação com as condições de repouso e CPT (Fig. 32C, parte inferior). A PSE foi de 4 ± 2 a.u. durante o experimento. É importante ressaltar que os resultados não foram afetados pelo sexo. A gravação original de um participante (Figura 34) mostra a FC (Superior) e a resposta pressórica (Inferior) ao TGS durante ExM (protocolo 1) e ExL+CPT (protocolo 3).

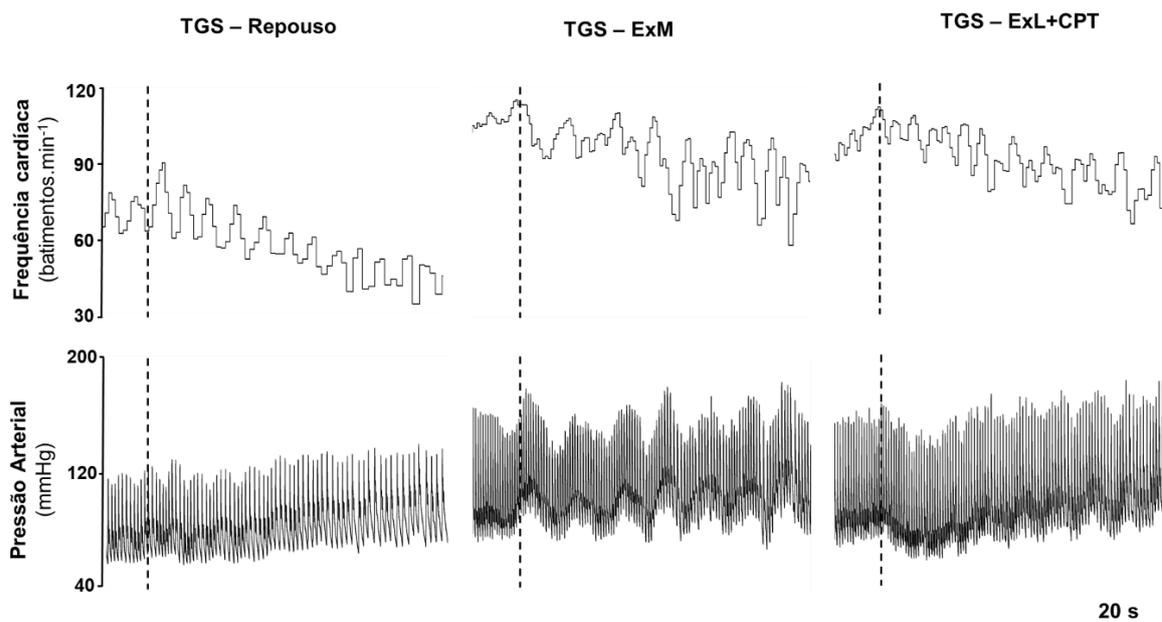


Figura 34: Traçado original mostrando as respostas cardiovasculares ao TGS de um participante em repouso (esquerda), durante exercício moderado (meio) e durante o exercício leve com CPT (direita). A linha pontilhada indica o início do TGS.

6. DISCUSSÃO

Os dados apresentados demonstram que a bradicardia induzida pelo mergulho é preservada durante o exercício voluntário, no entanto, quando a contribuição do comando central é removida pelo isolamento dos reflexos aferentes periféricos, a resposta bradicárdica ao TGS é diminuída (i.e., ExP) ou abolida (i.e., CPT). Curiosamente, quando o componente volitivo é restaurado (i.e., ExL+CPT), a resposta bradicárdica se manifesta significativamente. Da mesma forma, a resposta pressórica ao TGS é significativamente manifestada na presença do comando central. De acordo com estes resultados, os reflexos aferentes periféricos fornecem *feedback* inibitório para as respostas cardiovasculares de mergulho, enquanto a ativação do comando central durante o exercício voluntário é um mecanismo essencial para preservar a resposta bradicárdica e pressórica ao TGS.

Foi observado que o TGS evoca resposta bradicárdica robusta durante exercícios de intensidade leve e moderada, conforme descrito anteriormente^{19,21,22,26,133}. Além disso, não encontramos diferenças entre os sexos na resposta da FC ao TGS durante o exercício, no entanto, a resposta da PAM foi influenciada pelo sexo. A explicação para este achado não é clara, mas é importante notar que os

homens tendem a ter uma PAM em repouso mais elevada do que as mulheres (84 mmHg vs. 79 mmHg, respectivamente). Além disso, embora a resposta média da PAM (delta) ao TGS durante ExL e ExM tenha sido maior em mulheres, o valor absoluto da PAM durante ExL (106 mmHg vs. 104 mmHg) e ExM (114 mmHg vs. 107 mmHg) também tendeu a ser maior nos homens. Estes resultados são plausíveis, dado que muitos estudos mostraram diferenças na regulação da PA entre homens e mulheres¹³⁴⁻¹³⁸. Na verdade, é bem estabelecido que as mulheres jovens tendem a apresentar PA em repouso mais baixa do que os homens da mesma idade¹³⁹. Além disso, no geral, a resposta da PAM ao TGS foi preservada durante o ExL e atenuada durante o ExM. Da mesma forma, ExP e CPT também reduziram a resposta da PAM ao TGS. Esses achados estão alinhados com estudos anteriores, indicando que uma maior atividade simpática em repouso pode reduzir estímulos simpatoexcitatórios adicionais (i.e., oclusão sináptica). Fisher et al.⁹ mostraram que o TGS com ativação combinada do metaborreflexo muscular (i.e., isquemia pós-exercício) provocou respostas semelhantes na ANSM e na PAM àquelas causadas pelo TGS separado ou junto a isquemia pós-exercício, sugerindo que uma ANSM aumentada durante a ativação do metaborreflexo muscular pode limitar o aumento adicional com TGS. Além disso, Schobel et al.¹⁴⁰ demonstraram que a resposta da ANSM ao CPT estava inversamente relacionada à ANSM em repouso. Este “efeito teto” também pode ajudar a explicar as diferenças entre os sexos na resposta da PAM no protocolo 1, uma vez que os homens têm uma PAM em repouso mais elevada e, conseqüentemente, uma faixa menor para potenciais aumentos da PA do que as mulheres durante o exercício.

O córtex insular tem sido consistentemente postulado como a estrutura cortical cerebral envolvida nas respostas cardiovasculares induzidas pelo comando central^{11,12,14,92}. Williamson et al.¹⁴ relataram um aumento significativo na ativação do córtex insular durante o exercício imaginado de preensão manual (independente do *feedback* aferente muscular), sugerindo que esta estrutura desempenha um papel importante na regulação central dos ajustes cardiovasculares ao exercício. Além disso, Critchley et al.¹² mostraram ativação da região posterior da ínsula durante o exercício de preensão manual, bem como em resposta ao estresse mental, demonstrando que uma “percepção de esforço” (isto é, ativação do comando central) que resulta em respostas cardiovasculares poderia ativar redes corticais semelhantes, independentemente do exercício real. É importante ressaltar que Vestergaard et al.¹⁴¹

mostraram recentemente que os neurônios da ínsula posterior (i.e., “córtex térmico”) também desempenham um papel central na codificação cortical e na percepção de frio e calor. Aqui, mostramos que as respostas da FC e da PAM ao TGS foram significativamente manifestadas quando o comando central foi ativado (i.e., protocolo 1 e 3), mas quando sua influência foi removida (i.e., protocolo 2), as respostas cardiovasculares ao TGS foram atenuadas. Assim, a explicação de como as entradas de comando central e sua conectividade com os neurônios parassimpáticos e simpáticos eferentes estão operando para esta resposta fisiológica ao mergulho permanece desconhecida, mas essas descobertas podem lançar luz sobre uma possível coatividade do córtex térmico e do comando central/córtex insular como um mecanismo essencial para a manifestação da resposta bradicárdica e pressórica induzida pelo mergulho (Figura 35).

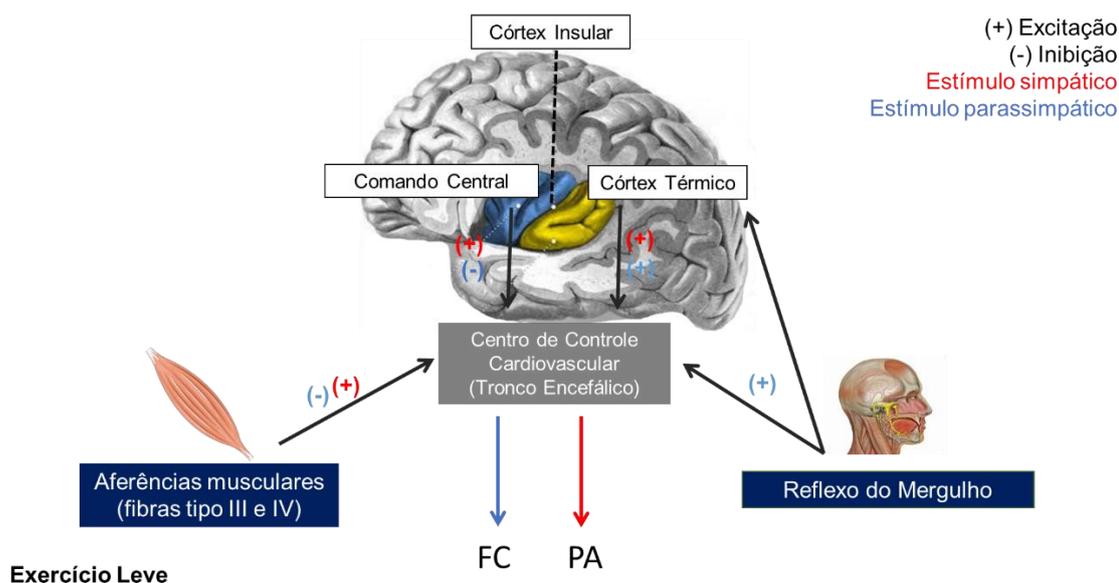


Figura 35: Representação esquemática hipotética da coativação do córtex insular e córtex térmico durante o mergulho.

A sugestão de que o comando central desempenha um papel importante na resposta bradicárdica ao mergulho parece controverso. De fato, a visão convencional do controle autônomo do coração há muito tempo sustenta através de estudos com bloqueio colinérgico que a ativação do comando central durante o exercício provoca inibição vagal e aumento da atividade simpática, levando ao aumento da FC. Entretanto, estudos recentes realizados em animais utilizando medida direta da atividade parassimpática durante o exercício tem demonstrado resultados intrigantes.

Korsak et al. ¹⁴² investigaram as mudanças na atividade vagal em resposta ao exercício registrando diretamente o disparo de neurônios pré-ganglionares vagais em animais experimentais. Foi demonstrado que o exercício aumenta a atividade dos neurônios pré-ganglionares vagais e do ramo cardíaco do nervo vago, sugerindo que a atividade vagal não é inibida durante o exercício. Em alinhamento com esses achados, Shanks et.al. ¹⁴³ demonstraram em ovelhas conscientes durante o exercício de esteira que a atividade do nervo vago cardíaco registrada diretamente aumentou, e sua denervação atenuou as respostas máximas de FC durante o exercício. Assim, como o comando central poderia contribuir para a manifestação da bradicardia do mergulho ainda precisa ser investigado, entretanto, já existem evidências na literatura demonstrando que a atividade vagal está aumentada durante o exercício, sugerindo que a resposta de aumento da FC durante o exercício mediada pelo comando central pode não ser provocada por inibição vagal.

Adicionalmente, como estudamos apenas indivíduos jovens e saudáveis, nossos achados não podem ser extrapolados para outras populações, como idosos ou populações com doenças. Os resultados também podem não se aplicar a pessoas que não apresentam bradicardia sustentada em resposta ao TGS. Além disso, considerando que o exercício provoca aumentos na FC e na PAM de uma forma dependente da intensidade ⁷, reconhecemos a necessidade de cautela ao extrapolar os nossos resultados para intensidades de exercício mais elevadas. Vários outros fatores podem influenciar a resposta ao TGS, incluindo a temperatura da bolsa de gelo, bem como a percepção da dor do indivíduo durante cada resfriamento facial. Em relação a isso, teve-se o cuidado de retirar a bolsa de gelo do freezer imediatamente antes de colocá-la no rosto dos sujeitos. Todas as bolsas de gelo estavam a aproximadamente 1-2°C quando colocadas no rosto do sujeito e as classificações de dor relatadas foram semelhantes durante o repouso e tanto ExL quanto ExM (8±2, 7±2 e 7±2, respectivamente; P= 0,182). Além disso, não houve diferença significativa nas classificações de dor entre repouso, ExP e CPT (7±1, 6±2 e 6±2, respectivamente, P=0,243), sugerindo que as diferenças observadas na FC não estavam relacionadas a intensidades variadas de estímulos de resfriamento facial.

Em conclusão, esses achados sugerem que 1) a ativação do comando central durante o exercício de ciclismo com as pernas é um mecanismo essencial para a resposta bradicárdica ao mergulho; 2) reflexos aferentes periféricos isolados exercem

feedback inibitório para modular a bradicardia induzida pelo mergulho; 3) os sinais centrais e o *feedback* aferente periférico são mecanismos importantes pelos quais as contrações voluntárias do músculo esquelético modulam os ajustes cardiovasculares ao mergulho.

REFERÊNCIAS

1. Andersen, H. T. Physiological adaptations in diving vertebrates. *Physiol. Rev.* **46**, 212–243 (1966).
2. Finley, J. P., Bonet, J. F. & Waxman, M. B. Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *J. Appl. Physiol.* **47**, 1218–1222 (1979).
3. Andersen, H. T. The Reflex Nature of the Physiological Adjustments to Diving and Their Afferent Pathway. *Acta Physiol. Scand.* **58**, 263–273 (1963).
4. Gooden, B. A. Mechanism of the human diving response. *Integr. Physiol. Behav. Sci.* **29**, 6–16 (1994).
5. Butler, P. J. & Jones, D. R. Physiology of diving of birds and mammals. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.3.837> **77**, 837–899 (1997).
6. Goldbogen, J. A. *et al.* Extreme bradycardia and tachycardia in the world's largest animal. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **116**, 25329–25332 (2019).
7. Fisher, J. P., Young, C. N. & Fadel, P. J. Autonomic Adjustments to Exercise in Humans. *Compr Physiol* **5**, 475–512 (2015).
8. Teixeira, A. L. & Vianna, L. C. The exercise pressor reflex: An update. *Clin. Auton. Res.* **32**, 271–290 (2022).
9. Fisher, J. P. *et al.* Diving and exercise: The interaction of trigeminal receptors and muscle metaboreceptors on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* **308**, H367–H375 (2015).
10. Goodwin, G. M., McCloskey, D. I. & Mitchell, J. H. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J. Physiol.* **226**, 173–190 (1972).

11. Williamson, J. W., McColl, R. & Mathews, D. Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise. *J. Appl. Physiol.* **94**, 1726–1734 (2003).
12. Critchley, H. D., Mathias, C. J. & Dolan, R. J. Neural Activity in the Human Brain Relating to Uncertainty and Arousal during Anticipation. *Neuron* **29**, 537–545 (2001).
13. Critchley, H. D., Corfield, D. R., Chandler, M. P., Mathias, C. J. & Dolan, R. J. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J. Physiol.* **523**, 259–270 (2000).
14. Williamson, J. W. *et al.* Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *J. Appl. Physiol.* **92**, 1317–1324 (2002).
15. Coote, J. H., Hilton, S. M. & Perez-Gonzalez, J. F. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J. Physiol.* **215**, 789–804 (1971).
16. McCloskey, D. I. & Mitchell, J. H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J. Physiol.* **224**, 173–186 (1972).
17. Krogh, A. & Lindhard, J. A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man. *J. Physiol.* **51**, 182–201 (1917).
18. Alam, M. & Smirk, F. H. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J. Physiol.* **89**, 372–383 (1937).
19. Al-Ani, M., Powell, L., West, J., Townend, J. & Coote, J. H. Exercise and diving, two conflicting stimuli influencing cardiac vagal tone in man. *J. Physiol.* 603–612 (1995) doi:10.1113/jphysiol.1995.sp021076.
20. Shattock, M. J. & Tipton, M. J. ‘Autonomic conflict’: a different way to die during cold water immersion? *J. Physiol.* **590**, 3219 (2012).

21. Asmussen, E. & Kristiansson, N. The “Diving Bradycardia” in Exercising Man. *Acta Physiol. Scand.* **73**, 527–535 (1968).
22. Smith, J. C., Stephens, D. P., Winchester, P. K. & Williamson, J. W. Facial cooling-induced bradycardia: attenuating effect of central command at exercise onset. *Med. Amp Sci. Sports Amp Exerc.* **29**, 320–325 (1997).
23. Olsen, C. R., Fanestil, D. D. & Scholander, P. F. Some effects of breath holding and apneic underwater diving on cardiac rhythm in man. *J. Appl. Physiol.* **17**, 461–466 (1962).
24. Craig, A. B. Heart rate responses to apneic underwater diving and to breath holding in man. *J. Appl. Physiol.* **18**, 854–862 (1963).
25. Hong, S. K., Rahn, H., Kang, D. H., Song, S. H. & Kang, B. S. Diving pattern, lung volumes, and alveolar gas of the Korean diving woman (ama). *J. Appl. Physiol.* **18**, 457–465 (1963).
26. Stromme, S. B., Kerem, D. & Elsner, R. Diving bradycardia during rest and exercise and its relation to physical fitness. *J. Appl. Physiol.* **28**, 614–621 (1970).
27. Schuitema, K. & Holm, B. The role of different facial areas in eliciting human diving bradycardia. *Acta Physiol. Scand.* **132**, 119–120 (1988).
28. Irving, L. Bradycardia in human divers. *J. Appl. Physiol.* **18**, 489–491 (1963).
29. Goodwyn, E. *Dissertatio Medica de Morte Submersorum*. (Universidade de Edinburgh, Edinburgh, 1786).
30. Vega, J. L. Edmund Goodwyn and the first description of diving bradycardia. *J Appl Physiol* **123**, 275–277 (2017).
31. Bert, P. *Leçons sur la physiologie comparée de la respiration*. (Paris, Baillière, 1870).

32. Richet, C. *La Resistance Des Canards a l'asphyxie*. (Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales, Paris, 1894).
33. Richet, C. Influence de l'atropine sur la durée de l'asphyxie chez le canard. *Compt. Rend. Soc. Biol.* **1**, 789–790 (1894).
34. Richet, C. La resistance des canards a l'asphyxie. *J. Physiol. Pathol. Gen.* **1**, 641–650 (1899).
35. Richet, C. La resistance des canards a l'asphyxie. *Compt. Rend. Soc. Biol.* **5**, 685–686 (1898).
36. Lombroso, U. Über die Reflexhemmung des Herzens während der Reflektorischen Atmungshemmung bei verschiedenen Tieren. *Z. Biol.* **61**, 517–538 (1913).
37. Huxley, F. M. On the reflex nature of apnoea in the duck in diving: I. The reflex nature of submersion apnoea. *Q. J. Exp. Physiol.* **6**, 147–157 (1913).
38. Irving, L. The insensitivity of diving animals to CO₂. *Am. J. Physiol.-Leg. Content* **124**, 729–734 (1938).
39. Irving, L. The respiration of beaver. *J. Cell. Comp. Physiol.* **9**, 437–451 (1937).
40. Irving, L. Changes in the blood flow through the brain and muscles during the arrest of breathing. *Am. J. Physiol.-Leg. Content* **122**, 207–214 (1938).
41. Scholander, P. F., Irving, L. & Grinnell, S. W. Aerobic and anaerobic changes in the seal muscles during diving. *J. Biol. Chem.* **142**, 431–440 (1942).
42. Scholander, P. F. *Experimental Investigations on the Respiratory Function in Diving Mammals and Birds*. (I kommisjon hos Jacob Dybwad, Oslo, 1940).
43. Scholander, P. F., Irving, L. & Grinnell, S. W. On the temperature and metabolism of the seal during diving. *J. Cell. Comp. Physiol.* **19**, 67–78 (1942).
44. Johansen, K. Regional Distribution of Circulating Blood During Submersion Asphyxia in the Duck. *Acta Physiol. Scand.* **62**, 1–9 (1964).

45. Johansen, K. & Aakhus, T. Central cardiovascular responses to submersion asphyxia in the duck. *Am. J. Physiol.-Leg. Content* **205**, 1167–1171 (1963).
46. Wyss, V. [ECG of apneic subjects during immersion in water at various depths]. *Boll. Della Soc. Ital. Biol. Sper.* **32**, 503–506 (1956).
47. Scholander, P. F., Hammel, H. T., LeMessurier, H., Hemmingsen, E. & Garey, W. Circulatory adjustment in pearl divers. *J. Appl. Physiol.* **17**, 184–190 (1962).
48. Olsen, C. R., Fanestil, D. D. & Scholander, P. F. Some effects of apneic underwater diving on blood gases, lactate, and pressure in man. *J. Appl. Physiol.* **17**, 938–942 (1962).
49. Whayne, T. F., Ty Smith, N., Eger, E. I., Stoelting, R. K. & Witcher, C. E. Reflex Cardiovascular Responses to Simulated Diving. *Angiology* **23**, 500–508 (1972).
50. Paulev, P.-E. *et al.* Facial cold receptors and the survival reflex 'diving bradycardia' in man. *Jpn. J. Physiol.* **40**, 701–712 (1990).
51. Marsh, N. *et al.* Relative contributions of voluntary apnoea, exposure to cold and face immersion in water to diving bradycardia. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **22**, 886–887 (1995).
52. Fagius, J. & Sundlöf, G. The diving response in man: effects on sympathetic activity in muscle and skin nerve fascicles. *J. Physiol.* **377**, 429–443 (1986).
53. Ferrigno, M. *et al.* Cardiovascular changes during deep breath-hold dives in a pressure chamber. *J. Appl. Physiol.* **83**, 1282–1290 (1997).
54. Breskovic, T. *et al.* Cardiovascular changes during underwater static and dynamic breath-hold dives in trained divers. *J. Appl. Physiol.* **111**, 673–678 (2011).
55. Ferretti, G. *et al.* Alveolar gas composition and exchange during deep breath-hold diving and dry breath holds in elite divers. *J. Appl. Physiol.* **70**, 794–802 (1991).

56. Lindholm, P., Sundblad, P. & Linnarsson, D. Oxygen-conserving effects of apnea in exercising men. *J. Appl. Physiol.* **87**, 2122–2127 (1999).
57. Andersson, J. & Schagatay, E. Arterial oxygen desaturation during apnea in humans. *Undersea Hyperb. Med. J. Undersea Hyperb. Med. Soc. Inc* **25**, 21–25 (1998).
58. Andersson, J. P. A., Linér, M. H., Rünow, E. & Schagatay, E. K. A. Diving response and arterial oxygen saturation during apnea and exercise in breath-hold divers. *J. Appl. Physiol.* **93**, 882–886 (2002).
59. Andersson, J. P. A., Linér, M. H., Fredsted, A. & Schagatay, E. K. A. Cardiovascular and respiratory responses to apneas with and without face immersion in exercising humans. *J. Appl. Physiol.* **96**, 1005–1010 (2004).
60. Cannon, W. B. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement.* (D Appleton & Company, New York, 1915). doi:10.1037/10013-000.
61. Brown, T. M. & Fee, E. Walter Bradford Cannon: Pioneer Physiologist of Human Emotions. *Am. J. Public Health* **92**, 1594–1595 (2002).
62. Goldstein, D. S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **316**, R301–R317 (2019).
63. Johansson, J. E. Ueber die Einwirkung der Muskelthätigkeit auf die Athmung und die Herzthätigkeit ¹. *Skand. Arch. Für Physiol.* **5**, 20–66 (1894).
64. Mitchell, J. H. Neural circulatory control during exercise: early insights. *Exp. Physiol.* **98**, 867–878 (2013).
65. White, D. W. & Raven, P. B. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *J. Physiol.* **592**, 2491–2500 (2014).

66. Heymans, C. Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System. *Perspect. Biol. Med.* **3**, 409–417 (1960).
67. Fadel, P. J. Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: rest and exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **40**, 2055–2062 (2008).
68. Joyner, M. J. Baroreceptor function during exercise: resetting the record. *Exp. Physiol.* **91**, 27–36 (2006).
69. Marey, E.-J. *Physiologie Medicale de La Circulation Du Sang*. Delahaye, Paris . (Delahaye, Paris, 1863).
70. Bristow, J. D. *et al.* Changes in the baroreceptor-cardiac reflex in exercise. *J. Physiol.* **201**, 106P-107P (1969).
71. Pickering, T. G., Gribbin, B., Petersen, E. S., Cunningham, D. J. C. & Sleight, P. Effects of Autonomic Blockade on the Baroreflex in Man at Rest and During Exercise. *Circ. Res.* **30**, 177–185 (1972).
72. Mancia, G. *et al.* Effect of Isometric Hand-Grip Exercise on the Carotid Sinus Baroreceptor Reflex in Man. *Clin. Sci.* **54**, 33–37 (1978).
73. Bevegård, B. S. & Shepherd, J. T. Circulatory effects of stimulating the carotid arterial stretch receptors in man at rest and during exercise. *J. Clin. Invest.* **45**, 132–142 (1966).
74. Melcher, A. & Donald, D. E. Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *Am. J. Physiol.* **241**, 838–849 (1981).
75. Potts, J. T. & Mitchell, J. H. Rapid resetting of carotid baroreceptor reflex by afferent input from skeletal muscle receptors. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **275**, H2000–H2008 (1998).
76. Mancia, G. & Mark, A. L. Arterial Baroreflexes in Humans. in *Comprehensive Physiology* (ed. Terjung, R.) 755–793 (Wiley, 1983). doi:10.1002/cphy.cp020320.

77. Fadel, P. J. & Raven, P. B. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp. Physiol.* **97**, 39–50 (2012).
78. Ogoh, S. *et al.* Baroreflex-Mediated Changes in Cardiac Output and Vascular Conductance in Response to Alterations in Carotid Sinus Pressure during Exercise in Humans. *J. Physiol.* **550**, 317–324 (2003).
79. Ray, C. A., Rea, R. F., Clary, M. P. & Mark, A. L. Muscle sympathetic nerve responses to dynamic one-legged exercise: effect of body posture. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **264**, H1–H7 (1993).
80. Saito, M., Tsukanaka, A., Yanagihara, D. & Mano, T. Muscle sympathetic nerve responses to graded leg cycling. *J. Appl. Physiol.* **75**, 663–667 (1993).
81. Ogoh, S., Fisher, J. P., Fadel, P. J. & Raven, P. B. Increases in central blood volume modulate carotid baroreflex resetting during dynamic exercise in humans. *J. Physiol.* **581**, 405–418 (2007).
82. Ogoh, S. *et al.* Effects of changes in central blood volume on carotid-vasomotor baroreflex sensitivity at rest and during exercise. *J. Appl. Physiol.* **101**, 68–75 (2006).
83. Volianitis, S., Yoshiga, C. C., Vogelsang, T. & Secher, N. H. Arterial blood pressure and carotid baroreflex function during arm and combined arm and leg exercise in humans. *Acta Physiol. Scand.* **181**, 289–295 (2004).
84. Duffin, J. The chemoreflex control of breathing and its measurement. *Can. J. Anaesth.* **37**, 933–942 (1990).
85. Kumar, P. & Prabhakar, N. R. Peripheral Chemoreceptors: Function and Plasticity of the Carotid Body. in *Comprehensive Physiology* (ed. Prakash, Y. S.) 141–219 (Wiley, 2012). doi:10.1002/cphy.c100069.

86. Keir, D. A., Duffin, J., Millar, P. J. & Floras, J. S. Simultaneous assessment of central and peripheral chemoreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity and ventilation in healthy young men. *J. Physiol.* **597**, 3281–3296 (2019).
87. Stickland, M. K. *et al.* Carotid chemoreceptor modulation of blood flow during exercise in healthy humans. *J. Physiol.* **589**, 6219–6230 (2011).
88. Stickland, M. K., Morgan, B. J. & Dempsey, J. A. Carotid chemoreceptor modulation of sympathetic vasoconstrictor outflow during exercise in healthy humans. *J. Physiol.* **586**, 1743–1754 (2008).
89. Seals, D. R., Johnson, D. G. & Fregosi, R. F. Hyperoxia lowers sympathetic activity at rest but not during exercise in humans. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **260**, R873–R878 (1991).
90. Houssière, A. *et al.* Hyperoxia enhances metaboreflex sensitivity during static exercise in humans. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **291**, H210–H215 (2006).
91. Welch, H. G., Bonde-Petersen, F., Graham, T., Klausen, K. & Secher, N. Effects of hyperoxia on leg blood flow and metabolism during exercise. *J. Appl. Physiol.* **42**, 385–390 (1977).
92. Williamson, J. W. *et al.* Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. *J. Appl. Physiol.* **90**, 1392–1399 (2001).
93. Zuntz, N. & Geppert, J. Ueber die Natur der normalen Athemreize und den Ort ihrer Wirkung. *Arch. Für Gesamte Physiol. Menschen Tiere* **38**, 337–338 (1886).
94. Krogh, A. & Lindhard, J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J. Physiol.* **47**, 112–136 (1913).

95. Victor, R. G., Pryor, S. L., Secher, N. H. & Mitchell, J. H. Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ. Res.* **65**, 468–476 (1989).
96. Mitchell, J. H., Reeves, D. R., Rogers, H. B., Secher, N. H. & Victor, R. G. Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. *J. Physiol.* **413**, 433–445 (1989).
97. Secher, N. H. Heart rate at the onset of static exercise in man with partial neuromuscular blockade. *J. Physiol.* **368**, 481–490 (1985).
98. Iwamoto, G. A., Mitchell, J. H., Mizuno, M. & Secher, N. H. Cardiovascular responses at the onset of exercise with partial neuromuscular blockade in cat and man. *J. Physiol.* **384**, 39–47 (1987).
99. Giuriato, G. *et al.* Central and peripheral haemodynamics at exercise onset: the role of central command. *Eur. J. Appl. Physiol.* (2024) doi:10.1007/s00421-024-05513-3.
100. Strange, S. *et al.* Neural control of cardiovascular responses and of ventilation during dynamic exercise in man. *J. Physiol.* **470**, 693–704 (1993).
101. Fontes, E. B. *et al.* Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study. *Br. J. Sports Med.* **49**, 556 (2015).
102. Narai, E. *et al.* Orexinergic neurons contribute to autonomic cardiovascular regulation for locomotor exercise. *J. Physiol.* JP285791 (2024) doi:10.1113/JP285791.
103. Coote, J. H. & Perez-Gonzalez, J. F. The response of some sympathetic neurones to volleys in various afferent nerves. *J. Physiol.* **208**, 261–278 (1970).

104. Stebbins, C. L., Brown, B., Levin, D. & Longhurst, J. C. Reflex effect of skeletal muscle mechanoreceptor stimulation on the cardiovascular system. *J. Appl. Physiol.* **65**, 1539–1547 (1988).
105. Williamson, J. W., Mitchell, J. H., Olesen, H. L., Raven, P. B. & Secher, N. H. Reflex increase in blood pressure induced by leg compression in man. *J. Physiol.* **475**, 351–357 (1994).
106. Kaufman, M. P. & Forster, H. V. Reflexes Controlling Circulatory, Ventilatory and Airway Responses to Exercise. in *Comprehensive Physiology* (ed. Prakash, Y. S.) 381–447 (Wiley, 1996). doi:10.1002/cphy.cp120110.
107. Kaufman, M. P., Longhurst, J. C., Rybicki, K. J., Wallach, J. H. & Mitchell, J. H. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *J. Appl. Physiol.* **55**, 105–112 (1983).
108. Murphy, M. N., Mizuno, M., Mitchell, J. H. & Smith, S. A. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **301**, H1191–H1204 (2011).
109. Stacey, M. J. Free nerve endings in skeletal muscle of the cat. *J. Anat.* **105**, 231–254 (1969).
110. Kaufman, M. P., Rotto, D. M. & Rybicki, K. J. Pressor reflex response to static muscular contraction: Its afferent arm and possible neurotransmitters. *Am. J. Cardiol.* **62**, 58E-62E (1988).
111. Kaufman, M. P. The exercise pressor reflex in animals. *Exp. Physiol.* **97**, 51–58 (2012).
112. Mark, A. L., Victor, R. G., Nerhed, C. & Wallin, B. G. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ. Res.* **57**, 461–469 (1985).

113. Gladwell, V. F. & Coote, J. H. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *J. Physiol.* **540**, 1095–1102 (2002).
114. Gladwell, V. F. *et al.* The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. *J. Physiol.* **567**, 713–721 (2005).
115. Fisher, J. P., Bell, M. P. D. & White, M. J. Cardiovascular responses to human calf muscle stretch during varying levels of muscle metaboreflex activation. *Exp. Physiol.* **90**, 773–781 (2005).
116. Nóbrega, A. C. & Araújo, C. G. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **25**, 37–41 (1993).
117. Williamson, J. W., Nobrega, A. C., Winchester, P. K., Zim, S. & Mitchell, J. H. Instantaneous heart rate increase with dynamic exercise: central command and muscle-heart reflex contributions. *J. Appl. Physiol.* **78**, 1273–1279 (1995).
118. Baum, K., Selle, K., Leyk, D. & Essfeld, D. Comparison of blood pressure and heart rate responses to isometric exercise and passive muscle stretch in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **70**, 240–245 (1995).
119. Foster, G. E. & Sheel, A. W. The human diving response, its function, and its control. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **15**, 3–12 (2005).
120. Elsner, R., Gooden, B. & Robinson, S. Arterial blood gas changes and the diving response in man. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **49**, 435–444 (1971).
121. Moore, T. O., Elsner, R., Lin, Y. C., Lally, D. A. & Hong, S. K. Effects of alveolar PO₂ and PCO₂ on apneic bradycardia in man. *J. Appl. Physiol.* **34**, 795–798 (1973).
122. Argacha, J. F. *et al.* Facial cooling and peripheral chemoreflex mechanisms in humans. *Acta Physiol.* **194**, 161–170 (2008).

123. Jones, D. R. & Purves, M. J. The carotid body in the duck and the consequences of its denervation upon the cardiac responses to immersion. *J. Physiol.* **211**, 279–294 (1970).
124. Eckberg, D. L., Mohanty, S. K. & Raczkowska, M. Trigeminal-baroreceptor reflex interactions modulate human cardiac vagal efferent activity. *J. Physiol.* **347**, 75–83 (1984).
125. Heistad, D. D., Abboud, F. M. & Eckstein, J. W. Vasoconstrictor response to simulated diving in man. *J. Appl. Physiol.* **25**, 542–549 (1968).
126. Lillo, R. S. & Jones, D. R. Control of diving responses by carotid bodies and baroreceptors in ducks. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **242**, R105–R108 (1982).
127. Journeay, W. S., Reardon, F. D. & Kenny, G. P. Cardiovascular responses to apneic facial immersion during altered cardiac filling. *J. Appl. Physiol.* **94**, 2249–2254 (2003).
128. Smeland, E. B., Owe, J. O. & Andersen, H. T. Modification of the 'diving bradycardia' by hypoxia or exercise. *Respir. Physiol.* **56**, 245–251 (1984).
129. Green, J. S. *et al.* Menopause, estrogen, and training effects on exercise hemodynamics: the HERITAGE study. *Med. Sci. Sports Exerc.* **34**, 74–82 (2002).
130. Robertson, R. J. *et al.* Concurrent Validation of the OMNI Perceived Exertion Scale for Resistance Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **35**, 333–341 (2003).
131. Teixeira, A. L., Fernandes, I. A. & Vianna, L. C. GABA_A receptors modulate sympathetic vasomotor outflow and the pressor response to skeletal muscle metaboreflex activation in humans. *J. Physiol.* **597**, 4139–4150 (2019).

132. Victor, R. G., Leimbach, W. N., Seals, D. R., Wallin, B. G. & Mark, A. L. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* **9**, 429–436 (1987).
133. Bergman, S. A., Campbell, J. K. & Wildenthal, K. 'Diving reflex' in man: its relation to isometric and dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* **33**, 27–31 (1972).
134. Charkoudian, N. *et al.* Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. *J. Physiol.* **568**, 315–321 (2005).
135. Hart, E. C. *et al.* Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **298**, (2010).
136. Shoemaker, J. K., Hogeman, C. S., Khan, M., Kimmerly, D. S. & Sinoway, L. I. Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **281**, H2028–H2035 (2001).
137. Kneale, B. J., Chowienczyk, P. J., Brett, S. E., Coltart, D. J. & Ritter, J. M. Gender differences in sensitivity to adrenergic agonists of forearm resistance vasculature. *J. Am. Coll. Cardiol.* **36**, 1233–1238 (2000).
138. Samora, M., Incognito, A. V. & Vianna, L. C. Sex differences in blood pressure regulation during ischemic isometric exercise: the role of the β -adrenergic receptors. *J. Appl. Physiol.* **127**, 408–414 (2019).
139. National Center for Health Statistics (US). *Health, United States, 2009: With Special Feature on Medical Technology*. (National Center for Health Statistics (US), Hyattsville (MD), 2010).

140. Schobel, H. P., Oren, R. M., Mark, A. L. & Ferguson, D. W. Influence of resting sympathetic activity on reflex sympathetic responses in normal man. *Clin. Auton. Res.* **5**, 71–80 (1995).
141. Vestergaard, M., Carta, M., Güney, G. & Poulet, J. F. A. The cellular coding of temperature in the mammalian cortex. *Nature* **614**, 725–731 (2023).
142. Korsak, A. *et al.* Immediate and sustained increases in the activity of vagal preganglionic neurons during exercise and after exercise training. *Cardiovasc. Res.* **119**, 2329–2341 (2023).
143. Shanks, J., Pachon, M., Chang, J. W.-H., George, B. & Ramchandra, R. Cardiac Vagal Nerve Activity Increases During Exercise to Enhance Coronary Blood Flow. *Circ. Res.* **133**, 559–571 (2023).

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Controle neural da circulação durante a ativação do ζ reflexo do mergulho ζ em repouso e durante o exercício dinâmico

Pesquisador: Lauro Casqueiro Vianna

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71234123.5.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Educação Física - UnB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.274.993

Apresentação do Projeto:

Trata-se de reapresentação de projeto com resposta às pendências ao parecer anterior.

Trata-se de estudo experimental a respeito da integração autonômica de reflexos antagônicos ao exercício e ao mergulho. A hipótese do estudo, segundo o texto do projeto, é que "o comando central, mas não o mecanorreflexo, inibe a bradicardia provocada pelo reflexo do mergulho".

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os currículos Lattes atualizados de toda a equipe, mas ressalta-se que três dos participantes (RVDG, MDAG e AS) não se encontram nomeados no documento de informações básicas do projeto.

As informações adicionais sobre os riscos e benefícios da pesquisa foram incluídos no TCLE, bem

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.274.993

como as medidas de mitigação.

O cronograma foi atualizado e o orçamento, corrigido.

Recomendações:

Incluir todos os integrantes do projeto no trecho referente a assistentes no documento de informações básicas do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem novas pendências, pronuncio-me pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 30/08/2023 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado.OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2048430.pdf	31/07/2023 16:31:11		Aceito
Outros	CL_membros.pdf	31/07/2023 16:27:07	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Outros	Carta_em_resposta_as_pendencias.docx	31/07/2023 16:20:16	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Outros	Carta_em_resposta_as_pendencias.pdf	31/07/2023 16:19:19	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Orçamento	planilha_orcamentaria_atualizada.pdf	31/07/2023 16:17:01	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Orçamento	planilha_orcamentaria_atualizada.doc	31/07/2023 16:16:26	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	31/07/2023 16:15:32	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado.docx	31/07/2023 16:14:32	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado.pdf	31/07/2023 16:14:12	Marcela Sousa de Araújo	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)31071-7170

E-mail: cepfm@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 6.274.993

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.pdf	31/07/2023 16:13:08	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo2.pdf	11/05/2023 16:34:24	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso.pdf	11/05/2023 16:33:58	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_comite.pdf	11/05/2023 16:23:13	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_comite.docx	11/05/2023 16:22:46	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Declaração de concordância	termo_concordancia.pdf	11/05/2023 11:32:58	Marcela Sousa de Araújo	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	11/05/2023 11:26:58	Marcela Sousa de Araújo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 31 de Agosto de 2023

Assinado por:

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

ANEXO B – Produção científica durante o mestrado

Araújo et al. *BMC Medical Education* (2024) 24:97
<https://doi.org/10.1186/s12909-024-05073-2>

BMC Medical Education

RESEARCH

Open Access



Undergraduate students' perception of cardiorespiratory physiology during exercise: teleological vs. mechanistic thinking

Marcela S. Araújo¹, André L. Teixeira², Amanda Esteves¹, Jeann Sabino-Carvalho³ and Lauro C. Vianna^{1*}

Abstract

Background Physiology is widely recognized as a difficult course, which can potentially increase students' withdrawal and failures rates. Several factors are likely contributing to the difficulties in learning physiology, including inherent features of the discipline as well as aspects related to instructions and/or students' perception. With regards to the later, it is currently unknown how students of exercise physiology think and explain physiology in terms of its cause or consequence (i.e., teleological or mechanistic thinking). Therefore, the aims of the present study were to determine 1) whether undergraduate students' perception of cardiorespiratory physiology during exercise follows a predominant teleological or mechanistic thinking, and 2) whether prior enrollment in physiology courses can influence the predominance of teleological vs. mechanistic thinking.

Methods The test instrument was an online questionnaire about exercise physiology consisting of nine incomplete sentences about exercise physiology where students had to choose between a teleological or a mechanistic complement. The questionnaire was administered to undergraduate students in the following areas: 1) Movement Sciences ($n = 152$), 2) Health-related ($n = 81$) and, 3) Health-unrelated programs ($n = 64$). Students in Movement Sciences and Health-related programs were also analyzed separately in the following categories: 1) students who previously undertook physiology courses, and 2) students who did not take physiology courses.

Results Overall, all groups presented a percentage of teleological thinking above 58%, which is considerably high. Teleological thinking was significantly higher in health-unrelated programs than health-related and movement sciences programs ($76 \pm 16\%$ vs. $58 \pm 26\%$ vs. $61 \pm 25\%$; $P < 0.01$). Further, students with prior enrollment in physiology classes presented a significantly lower percentage of teleological thinking than students without physiology classes ($59 \pm 25\%$ vs. $72 \pm 22\%$, respectively; $P < 0.01$), but the overall teleological reasoning remained predominant.

Conclusions These results confirm the hypothesis that undergraduate students tend to present teleological as opposed to mechanistic thinking in exercise physiology. Furthermore, although undergraduate students with prior enrollment in physiology classes presented significantly lower teleological thinking, it remained highly predominant suggesting that teleological thinking is partially independent of the degree of familiarity with this discipline.

Keywords Exercise physiology, Students, Teleological thinking, Physiology education, Teaching

*Correspondence:

Lauro C. Vianna
 lcvanna@unb.br

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

ANEXO C – Permissão para reprodução de figuras

THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 08, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5824220256293
License date	Jul 08, 2024
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Applied Physiology
Licensed Content Title	Edmund Goodwyn and the first description of diving bradycardia
Licensed Content Author	Jose L. Vega
Licensed Content Date	Aug 1, 2017
Licensed Content Volume	123
Licensed Content Issue	2
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	no
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	no
World Rights	no
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia

THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 13, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5847120008572
License date	Aug 13, 2024
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Applied Physiology
Licensed Content Title	Circulatory adjustment in pearl divers
Licensed Content Author	P. F. Scholander, H. T. Hammel, H. LeMessurier, et al
Licensed Content Date	Mar 1, 1962
Licensed Content Volume	17
Licensed Content Issue	2
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	no
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	no
World Rights	no
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, Brazil 73.070-056 Attn: University of Brasilia
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	



RightsLink

**Reflex Cardiovascular Responses to Simulated Diving**

Author: Thomas F. Wayne, N. Ty Smith, Edmond I. Eger, Robert K. Stoelting, et al.

Publication: ANGIOLOGY: THE JOURNAL OF VASCULAR DISEASES

Publisher: SAGE Publications

Date: 1972-08-01

*Copyright © 1972, © SAGE Publications***Gratis Reuse**

Permission is granted at no cost for use of content in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation, subject to the following limitations. You may use a single excerpt or up to 3 figures tables. If you use more than those limits, or intend to distribute or sell your Master's Thesis/Doctoral Dissertation to the general public through print or website publication, please return to the previous page and select 'Republish in a Book/Journal' or 'Post on intranet/password-protected website' to complete your request.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 17, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5831471163931
License date	Jul 17, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	The diving response in man: effects on sympathetic activity in muscle and skin nerve fascicles.
Licensed Content Author	G Sundlöf, J Fagius
Licensed Content Date	Aug 1, 1986
Licensed Content Volume	377
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	15
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	6
Will you be translating?	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 2, 3, 4, 5, 6, and 7
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 13, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5847120048021
License date	Aug 13, 2024
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Applied Physiology
Licensed Content Title	Cardiovascular changes during deep breath-hold dives in a pressure chamber
Licensed Content Author	Massimo Ferrigno, Guido Ferretti, Avery Ellis, et al
Licensed Content Date	Oct 1, 1997
Licensed Content Volume	83
Licensed Content Issue	4
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	no
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	2
Will you be translating?	no
World Rights	no
Title of new work	AATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	figure 2 and 5
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, Brazil 73.070-056 Attn: University of Brasilia
Total	0.00 USD

SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 17, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5831511266742
License date	Jul 17, 2024
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Integrative Physiological and Behavioral Science
Licensed Content Title	Mechanism of the human diving response
Licensed Content Author	Brett A. Gooden M.D., Ph.D.
Licensed Content Date	Jan 1, 1994
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	2
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	30 - 99
Author of this Springer Nature content	no
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figures 1, 2, 3, 4 and 5
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, Brazil 73.070-056 Attn: University of Brasilia
Total	0.00 USD

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 02, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5815510743315
License date	Jun 24, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Wiley Books
Licensed Content Title	Autonomic Adjustments to Exercise in Humans
Licensed Content Author	Paul J. Fadel, Colin N. Young, James P. Fisher
Licensed Content Date	Mar 16, 2015
Licensed Content Pages	38
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?	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 02, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5815370086370
License date	Jun 24, 2024
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?	No
Intend to modify/change the content	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 08, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5824221000043
License date	Jul 08, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work
Licensed Content Author	J. Lindhard, A. Krogh
Licensed Content Date	Oct 17, 1913
Licensed Content Volume	47
Licensed Content Issue	1-2
Licensed Content Pages	25
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?	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 6
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 02, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5820810516790
License date	Jul 02, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension
Licensed Content Author	J. H. Mitchell, D. I. McCloskey, G. M. Goodwin
Licensed Content Date	Oct 1, 1972
Licensed Content Volume	226
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	18
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	3
Will you be translating?	No
Title of new work	AATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 1, 2, 5 and 7
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 13, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5827320752521
License date	Jul 13, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man.
Licensed Content Author	R G Victor, N H Secher, H B Rogers, et al
Licensed Content Date	Jun 1, 1989
Licensed Content Volume	413
Licensed Content Issue	1
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?	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 1
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD



RightsLink

**Central and peripheral haemodynamics at exercise onset: the role of central command****SPRINGER NATURE****Author:** Gaia Giuriato et al**Publication:** European Journal of Applied Physiology**Publisher:** Springer Nature**Date:** May 31, 2024*Copyright © 2024, The Author(s)***Creative Commons**

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

To request permission for a type of use not listed, please contact [Springer Nature](#)

THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 06, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5843100093597
License date	Aug 06, 2024
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Applied Physiology
Licensed Content Title	Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation
Licensed Content Author	J. W. Williamson, R. McColl, D. Mathews, et al
Licensed Content Date	Apr 1, 2001
Licensed Content Volume	90
Licensed Content Issue	4
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	no
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	2
Will you be translating?	no
World Rights	no
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasilia
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 1 and 2
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões

THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 13, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5847071359459
License date	Aug 13, 2024
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Applied Physiology
Licensed Content Title	Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise
Licensed Content Author	J. W. Williamson, R. McColl, D. Mathews
Licensed Content Date	May 1, 2003
Licensed Content Volume	94
Licensed Content Issue	5
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	no
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	no
World Rights	no
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 2
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, Brazil 73.070-056 Attn: University of Brasilia
Total	0.00 USD

BMJ PUBLISHING GROUP LTD. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 02, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("You") and BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Publishing Group Ltd.") consists of your license details and the terms and conditions provided by BMJ Publishing Group Ltd. and Copyright Clearance Center.

License Number	5820920090420
License date	Jul 02, 2024
Licensed Content Publisher	BMJ Publishing Group Ltd.
Licensed Content Publication	British Journal of Sports Medicine
Licensed Content Title	Brain activity and perceived exertion during cycling exercise: an fMRI study
Licensed Content Author	Eduardo B Fontes,Alexandre H Okano,François De Guio,Elske J Schabert,Li Li Min,Fabien A Basset,Dan J Stein,Timothy D Noakes
Licensed Content Date	Apr 1, 2015
Licensed Content Volume	49
Licensed Content Issue	8
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual Account
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table/extract
Number of figure/table/extracts	3
Description of figure/table/extracts	Figure 1, 2, and 3
Will you be translating?	No
Circulation/distribution	1
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasilia
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 1, 2, and 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	GB674738491
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 06, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5843091466129
License date	Aug 06, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles
Licensed Content Author	F. H. Smirk, M. Alam
Licensed Content Date	Jun 3, 1937
Licensed Content Volume	89
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	12
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Aug 2024
Portions	Figure 1 and 2
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasília Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasília
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 08, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5844351262450
License date	Aug 08, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Wiley Books
Licensed Content Title	Autonomic Adjustments to Exercise in Humans
Licensed Content Author	Paul J. Fadel, Colin N. Young, James P. Fisher
Licensed Content Date	Mar 16, 2015
Licensed Content Pages	38
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?	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Aug 2024
Portions	Figura 4
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, Brazil 73.070-056 Attn: University of Brasilia
Total	0.00 USD

WOLTERS KLUWER HEALTH, INC. LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 06, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5843210283134
License date	Aug 06, 2024
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Medicine & Science in Sports & Exercise
Licensed Content Title	Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise
Licensed Content Author	ANTONIO L. NÓBREGA and CLAUDIO S. ARAÚJO
Licensed Content Date	Jan 1, 1993
Licensed Content Volume	25
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?	No
Intend to modify/change the content	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Aug 2024
Portions	Figure 1, 2 and 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	13-2932696
Billing Type	Invoice

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 07, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5843790482137
License date	Aug 07, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans
Licensed Content Author	J. H. Coote, S. Chowdhary, D. Lloyd, et al
Licensed Content Date	Aug 30, 2005
Licensed Content Volume	567
Licensed Content Issue	2
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?	No
Title of new work	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasilia
Expected presentation date	Aug 2024
Portions	Figure 4
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

THE AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 16, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License Number	5850780511543
License date	Aug 16, 2024
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Applied Physiology
Licensed Content Title	Bradycardia in human divers
Licensed Content Author	Laurence Irving
Licensed Content Date	May 1, 1963
Licensed Content Volume	18
Licensed Content Issue	3
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	no
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	no
World Rights	no
Title of new work	AATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Aug 2024
Portions	Figure 1, 2 and 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Billing Type	Invoice
Billing Address	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, Brazil 73.070-056 Attn: University of Brasilia
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 17, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5831411193770
License date	Jul 17, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Acta Physiologica
Licensed Content Title	The "Diving Bradycardia" in Exercising Man
Licensed Content Author	Niels-Gunnar Kristiansson, Erling Asmussen
Licensed Content Date	Jul 1, 2014
Licensed Content Volume	73
Licensed Content Issue	4
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?	No
Title of new work	AATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Jul 2024
Portions	Figure 2, 3 and 4
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 12, 2024

This Agreement between Marcela Sousa de Araújo ("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	5846591356352
License date	Aug 12, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	'Autonomic conflict': a different way to die during cold water immersion?
Licensed Content Author	Michael J. Tipton, Michael J. Shattock
Licensed Content Date	Jun 14, 2012
Licensed Content Volume	590
Licensed Content Issue	14
Licensed Content Pages	12
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	A ATIVAÇÃO DO COMANDO CENTRAL DURANTE O EXERCÍCIO É UM MECANISMO ESSENCIAL PARA A RESPOSTA BRADICÁRDICA AO MERGULHO
Institution name	University of Brasília
Expected presentation date	Aug 2024
Portions	Figure 5
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Marcela Sousa de Araújo
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	University of Brasilia Quadra 3, casa 7, Condomínio Vale das Ac Setor de Mansões BRASILIA, DF 73.070-056 Brazil Attn: University of Brasilia
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	