



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades

Instituto de Educação Física e Desportos

Gabriel da Silva Gama

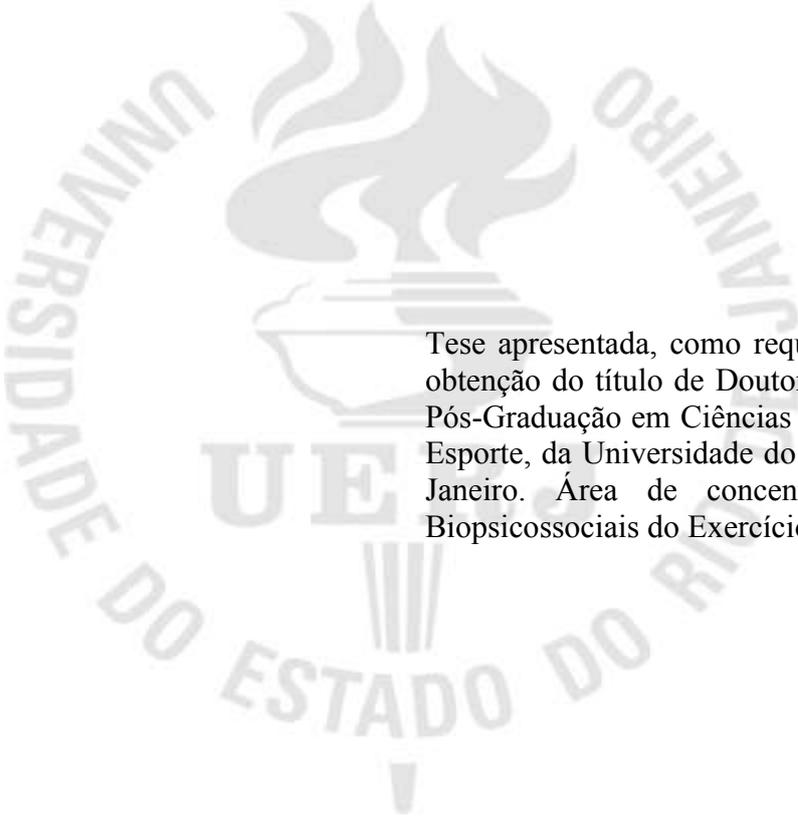
**Efeitos do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à ativação
metaborreflexa muscular em pacientes com doença arterial coronariana**

Rio de Janeiro

2024

Gabriel da Silva Gama

Efeitos do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à ativação metaborreflexa muscular em pacientes com doença arterial coronariana



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Juliana Pereira Borges

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CEH/B

G185 Gama, Gabriel da Silva.
Efeitos do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à ativação metaborreflexa muscular em pacientes com doença arterial coronariana / Gabriel da Silva Gama. – 2024.
130 f : il.

Orientadora: Juliana Pereira Borges.
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Instituto de Educação Física e Desportos.

1. Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos - Teses. 2. Sistema cardiovascular – Doenças – Teses. 3. Aptidão física – Teses. I. Borges, Juliana Pereira. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. III. Título.

CDU 611.1:613.72

Bibliotecária: Eliane de Almeida Prata CRB7 4578/94

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Gabriel da Silva Gama

**Efeitos do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à ativação
metabórrreflexa muscular em pacientes com doença arterial coronariana**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Aprovada em 24 de abril de 2024.

Banca Examinadora:

Prof.^a. Dra. Juliana Pereira Borges (Orientadora)
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof. Dr. Pedro Paulo da Silva Soares
Universidade Federal Fluminense

Prof.^a. Dra. Eliza Prodel Coelho
Centro Universitário de Volta Redonda

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

Prof. Dr. Gabriel Dias Rodrigues
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luiz Cláudio Pires Gama e Yara Maria da Silva Gama, e minhas irmãs, Aline Cristina da Silva Gama e Elaine Cristina da Silva Gama, por todo amor e carinho incondicional;

À minha namorada, Luciana Leone Friederick, pelo amor, paciência e suporte emocional durante todo esse processo. Sem você, com certeza teria desistido. Obrigado por acreditar em mim;

À minha orientadora, Juliana Pereira Borges, por toda atenção, paciência e dedicação em me guiar durante todo esse caminho;

Aos meus braços esquerdo e direito, Caio Luan Farias e Vanessa Cunha de Oliveria Coelho, por que sem vocês, nada disso teria sido possível;

Aos professores e amigos, Afonso Moniz de Aragão e Ricardo Brandão de Oliveira, por me despertarem o amor pelo ensino e pela ciência;

A todos do LABSAU que contribuíram direta ou indiretamente com a minha formação;

A todos os voluntários dessa pesquisa, por todo zelo e ajuda.

E aos meus cães Dallas e Tony, por serem capazes de me fazer esquecer de todos os problemas mesmo nos dias mais difíceis.

RESUMO

GAMA, Gabriel da Silva. **Efeitos do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à ativação metaborreflexa muscular em pacientes com doença arterial coronariana.** 2024. 130 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Introdução: Pacientes com doença arterial coronariana (DAC) podem apresentar alterações do metaborreflexo muscular que podem resultar em intolerância ao exercício e aumento do risco cardiovascular. As adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico nesses pacientes ainda não foram investigadas. **Objetivo:** Investigar as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC, e os efeitos de um programa de treinamento físico multimodal supervisionado sobre essas respostas. **Métodos:** Pacientes com DAC (grupo DAC; n = 11; 60,5 ± 8,3 anos) foram comparados com voluntários controles sem evidências de DAC (grupo CONT, n = 9; 54,7 ± 6,3 anos) quanto às respostas cardiovasculares em repouso e durante um teste de estresse pressórico ao frio (CPT, do inglês: *cold pressor test*) e ativação do metaborreflexo muscular sem e com aplicação de capsaicina tópica, utilizando um protocolo de restrição circulatória pós-exercício (PECA, do inglês: *post-exercise circulatory arrest*). A frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA) batimento-a-batimento foram avaliadas por um cardiomonitor e plestimografia infravermelha digital; respectivamente. Através do método *Modelflow*, o volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP) foram calculados. Os níveis de lactato foram avaliados em repouso e após PECA por um analisador de lactato. Após essas comparações (DAC vs. CONT), o grupo DAC foi reavaliado após 12 semanas de participação em um programa de treinamento físico supervisionado multimodal composto de 2-3 sessões semanais de 60 min de duração. **Resultados:** Durante o CPT, o grupo DAC apresentou aumento mais pronunciado para a PA média (38,0 ± 9,0 vs. 18,7 ± 16,8 mmHg; $p < 0,01$) e RVP (1053,0 ± 600,5 vs. 499,8 ± 481,0 dina.seg.cm⁻⁵; $p = 0,04$) em relação ao CONT, enquanto o incremento da FC foi maior em CONT (17,5 ± 9,0 vs. 8,1 ± 5,0 bpm; $p = 0,01$). A ativação do metaborreflexo resultou em maior alteração ao repouso em DAC vs. CONT da PA sistólica (27,5 ± 17,3 vs. 14,2 ± 4,5 mmHg; $p = 0,04$), PA diastólica (10,1 ± 6,5 vs. 4,2 ± 1,8 mmHg; $p = 0,02$), PA média (27,5 ± 17,3 vs. 14,2 ± 4,5 mmHg; $p = 0,04$), RVP (149,7 ± 86,9 vs. 61,0 ± 47,4 dina.seg.cm⁻⁵; $p = 0,02$) e lactato sanguíneo (0,48 ± 0,42 vs. -0,18 ± 0,40 mmol/L; $p < 0,01$). Após o treinamento físico, o CPT induziu menor aumento na PA diastólica (24,33 ± 8,4 vs. 34,85 ± 12,94 mmHg; $p = 0,05$). As alterações ao repouso induzidas pelo metaborreflexo muscular no grupo DAC diminuíram em 28% ($p = 0,05$), 28% ($p = 0,04$) e 85% ($p = 0,01$) para a PA diastólica, PA média e lactato sanguíneo; respectivamente. Não foram encontradas diferenças significativas para o VS e DC, bem como para a aplicação da capsaicina nas variáveis investigadas para nenhuma das comparações (DAC vs. CONT ou pré vs. pós-treinamento em DAC). **Conclusão:** A resposta pressórica à ativação do metaborreflexo muscular está exacerbada em pacientes com DAC, em parte devido ao incremento exagerado na RVP e nos níveis de lactato. A via eferente do metaborreflexo muscular parece estar envolvida nessas alterações. No entanto, o treinamento físico atenuou essas respostas.

Palavras-chave: treinamento físico, ergorreflexo muscular, reflexo pressor do exercício, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

GAMA, Gabriel da Silva. **The effects of physical training on cardiovascular response to muscle metaboreflex activation in patients with coronary heart disease.** 2024. 130 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024).

Background: Patients with coronary artery disease (CAD) may present abnormalities in the muscle metaboreflex that can result in exercise intolerance and increased cardiovascular risk. Adaptations to the muscle metaboreflex to physical training in these patients have not yet been investigated. **Aim:** To investigate the cardiovascular responses to activation of the muscle metaboreflex in patients with CAD and the effects of a supervised multimodal physical training program on these responses. **Methods:** Patients with CAD (CAD group; $n = 11$; 60.5 ± 8.3 y) were compared with control volunteers without evidence of CAD (CONT group, $n = 9$; 54.7 ± 6.3 y) regarding cardiovascular responses at rest and during a cold pressor test (CPT) and muscle metaboreflex activation with and without topical capsaicin application, using a post-exercise circulatory arrest (PECA) protocol. Heart rate (HR) and blood pressure (BP) were assessed beat-to-beat by a cardiomonitor and digital infrared photoplethysmography, respectively. Using the Modelflow method, stroke volume (SV), cardiac output (CO), and systemic vascular resistance (SVR) were calculated. Lactate levels were assessed at rest and after PECA using a lactate analyzer. After these comparisons (CAD vs. CONT), the CAD group was reevaluated after 12 weeks of participation in a supervised multimodal physical training program consisting of 2-3 weekly sessions lasting 60 minutes each. **Results:** During the CPT, the CAD group showed a more pronounced increase in mean arterial pressure [MAP] (38.0 ± 9.0 vs. 18.7 ± 16.8 mmHg; $p < 0.01$) and SVR (1053.0 ± 600.5 vs. 499.8 ± 481.0 dyn.sec.cm⁻⁵; $p = 0.04$) compared to the CONT group, while the increase in HR was higher in the CONT group (17.5 ± 9.0 vs. 8.1 ± 5.0 bpm; $p = 0.01$). Muscle metaboreflex activation resulted in greater changes from rest in CAD compared to CONT in systolic blood pressure [SBP] (27.5 ± 17.3 vs. 14.2 ± 4.5 mmHg; $p = 0.04$), diastolic blood pressure [DBP] (10.1 ± 6.5 vs. 4.2 ± 1.8 mmHg; $p = 0.02$), MAP (27.5 ± 17.3 vs. 14.2 ± 4.5 mmHg; $p = 0.04$), SVR (149.7 ± 86.9 vs. 61.0 ± 47.4 dyn.sec.cm⁻⁵; $p = 0.02$), and blood lactate (0.48 ± 0.42 vs. -0.18 ± 0.40 mmol/L; $p < 0.01$). After physical training, the CPT induced a smaller increase in DBP (24.33 ± 8.4 vs. 34.85 ± 12.94 mmHg; $p = 0.05$). Changes from rest induced by muscle metaboreflex in the CAD group decreased by 28% ($p = 0.05$), 28% ($p = 0.04$), and 85% ($p = 0.01$) for DBP, MAP, and blood lactate, respectively. No significant differences were found for SV and CO, as well as for capsaicin application in the investigated variables for any of the comparisons (CAD vs. CONT or pre- vs. post-training in CAD). **Conclusion:** The pressor response to muscle metaboreflex activation is exacerbated in patients with CAD, partly due to exaggerated increases in SVR and blood lactate levels. The efferent pathway of the muscle metaboreflex appears to be involved in these alterations. However, physical training attenuated these responses.

Keywords: exercise training, ergoreflex, exercise pressor reflex and cardiovascular diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Alças de controle do sistema cardiovascular..... | 23 |
| Figura 2 - Comportamento da função cardiorrespiratória medida em ventilações/min e batimentos/min durante o exercício em diferentes intensidades, em cicloergômetro..... | 24 |
| Figura 3 - Representação ilustrativa da reinicialização do barorreflexo arterial intensidade-dependente durante o exercício dinâmico..... | 26 |
| Figura 4 - Neuroanatomia do controle barorreflexo..... | 31 |
| Figura 5 - Alterações na pressão aórtica média e frequência cardíaca durante as quatro fases da manobra de Valsalva..... | 34 |
| Figura 6 - Comportamento da pressão arterial durante o exercício de preensão manual sem restrição de fluxo sanguíneo e com restrição de fluxo sanguíneo..... | 38 |
| Figura 7 - Fluxograma PRISMA-P de busca e seleção dos artigos..... | 53 |
| Figura 8 - Esquema ilustrativo dos mecanismos potenciais subjacentes às adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico..... | 69 |
| Figura 9 - Fluxograma do estudo..... | 72 |
| Figura 10 - Protocolo de ativação metaborreflexa muscular..... | 75 |
| Figura 11 - Fluxograma de seleção e alocação dos sujeitos nos grupos do estudo..... | 79 |
| Figura 12 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso ao teste de estresse pressórico ao frio para a pressão arterial sistólica, diastólica, média, frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular periférica nos grupos sem e com doença arterial coronariana..... | 82 |
| Figura 13 - Média \pm erro padrão minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e para a pressão arterial sistólica, diastólica, média, e frequência cardíaca no grupo sem e com doença arterial coronariana..... | 85 |
| Figura 14 - Média \pm erro padrão minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e PECA para o volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular periférica no grupo sem e com doença arterial coronariana..... | 86 |
| Figura 15 - Média \pm erro padrão do lactato sanguíneo após os 5 min de repouso e 3 min de restrição circulatória de PECA e alterações do repouso para PECA no grupo sem e com doença arterial coronariana..... | 87 |

| | |
|---|----|
| Figura 16 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso ao teste de estresse pressórico ao frio para a pressão arterial sistólica, diastólica, média, frequência cardíaca, volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular periférica pré- e pós-treinamento no grupo com doença arterial coronariana..... | 90 |
| Figura 17 - Média \pm erro padrão minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e PECA para a pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca pré- e pós-treinamento no grupo com doença arterial coronariana..... | 93 |
| Figura 18 - Média \pm erro padrão minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e PECA para o volume sistólico, débito cardíaco e resistência vascular periférica pré- e pós-treinamento no grupo com doença arterial coronariana..... | 94 |
| Figura 19 - Média \pm erro padrão do lactato sanguíneo após os 5 min de repouso e 3 min de restrição circulatória de PECA e alterações do repouso para PECA em pré- e pós-treinamento no grupo com doença arterial coronariana..... | 95 |
| Figura 20 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso à PECA sem e com aplicação de capsaicina para a pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca nos grupos sem e com doença arterial coronariana..... | 96 |
| Figura 21 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso à PECA sem e com aplicação de capsaicina para o volume sistólico, débito cardíaco, resistência vascular periférica e lactato sanguíneo nos grupos sem e com doença arterial coronariana..... | 97 |
| Figura 22 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso à PECA sem e com aplicação de capsaicina para a pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca em pré- e pós- treinamento no grupo com doença arterial coronariana..... | 98 |
| Figura 23 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso à PECA sem e com aplicação de capsaicina para o volume sistólico, débito cardíaco, resistência vascular periférica e lactato sanguíneo em pré- e pós- treinamento no grupo com doença arterial coronariana..... | 99 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Impacto do treinamento físico em fatores fisiológicos de pacientes com DAC..... | 20 |
| Tabela 2 - Propriedades dos tipos de neurônios sensoriais encontrados na musculatura esquelética | 39 |
| Tabela 3 - Descrição dos estudos investigando os efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular..... | 57 |
| Tabela 4 - Características gerais da amostra antes do treinamento físico..... | 80 |
| Tabela 5 - Média \pm desvio padrão do repouso e teste pressórico ao frio para as variáveis cardiovasculares antes do treinamento no grupo sem e com doença arterial coronariana..... | 81 |
| Tabela 6 - Média \pm desvio padrão das respostas cardiovasculares e do lactato sanguíneo à ativação do metaborreflexo muscular no grupo sem e com doença arterial coronariana..... | 84 |
| Tabela 7 - Características gerais dos pacientes com DAC pré e pós-treinamento físico..... | 88 |
| Tabela 8 - Média \pm desvio padrão do repouso e teste pressórico ao frio para as variáveis cardiovasculares antes e após o treinamento no grupo com doença arterial coronariana..... | 89 |
| Tabela 9 - Média \pm desvio padrão das respostas cardiovasculares e do lactato sanguíneo à ativação do metaborreflexo muscular pré- e pós-treinamento do grupo com doença arterial coronariana..... | 92 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| ADP | Adenosina difosfatada |
| AMPA | Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico |
| ANSM | Atividade nervosa simpática muscular |
| ASICs | Canais iônicos sensíveis a ácidos; do inglês: <i>acid-sensing ion channels</i> |
| ATP | Adenosina trifosfatada |
| CONT | Controles |
| CPT | Teste de estresse pressórico ao frio; do inglês: <i>cold pressor test</i> |
| CRVM | Cirurgia de revascularização do miocárdio |
| CVM | Contração voluntária máxima |
| DAC | Doença arterial coronariana |
| DC | Débito cardíaco |
| FC | Frequência cardíaca |
| FITT | Frequência, intensidade, tempo por sessão e tipo de exercício |
| GABA | Ácido gama-aminobutírico |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade; do inglês: <i>high-density lipoprotein</i> |
| HF | Banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca |
| HUPE | Hospital Universitário Pedro Ernesto |
| IAM | Infarto agudo do miocárdio |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| IMC | Índice de massa corporal |
| LABSAU | Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade do inglês: <i>low-density lipoprotein</i> |
| LF | Banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca |
| LMM | Modelos lineares mistos; do inglês: <i>linear mixed models</i> |
| NMDA | Receptores N-metil-d-aspartato |
| NTS | Núcleo do trato solitário |

| | |
|------------------|--|
| P2 | Receptores purinérgicos |
| PA | Pressão arterial |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAM | Pressão arterial média |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PCO ₂ | Pressão parcial de gás carbônico |
| PECA | Restrição circulatória pós exercício |
| PECA-CAP | Restrição circulatória pós exercício com capsaicina |
| PO ₂ | Pressão parcial de oxigênio |
| PRISMA-P | Do inglês: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols</i> |
| RER | Razão de troca gasosa; do inglês: <i>respiratory exchange ratio</i> |
| RFS | Restrição de fluxo sanguíneo |
| RM | Repetição máxima |
| RPE | Reflexo pressor do exercício |
| RVP | Resistência vascular periférica |
| SBR | Sensibilidade barorreflexa |
| SNC | Sistema nervoso central |
| SPIRIT | Do inglês; <i>Standard Protocol Items: Recommendations for International Trials</i> |
| TEV | Taxa de enchimento ventricular |
| TRPv1 | Receptores transitórios de potencial vanilóide de tipo 1; <i>transient receptor potential vanilloid type-1</i> |
| UERJ | Universidade do Estado do Rio de Janeiro |
| VFC | Variabilidade da frequência cardíaca |
| VS | Volume sistólico |

SUMÁRIO

| | | |
|---------|---|----|
| | INTRODUÇÃO | 13 |
| 1 | REFERENCIAL TÉORICO | 16 |
| 1.1 | Doença Arterial Coronariana | 16 |
| 1.1.1 | <u>Definição</u> | 16 |
| 1.1.2 | <u>Adaptações cardiovasculares ao treinamento físico em pacientes com doença arterial coronariana</u> | 17 |
| 1.2 | Controle Neural da Circulação | 20 |
| 1.3 | Comando Central | 23 |
| 1.3.1 | <u>Definição</u> | 23 |
| 1.3.2 | <u>Avaliação da ativação do comando central</u> | 27 |
| 1.4 | Barorreflexo Arterial e Cardiopulmonar | 28 |
| 1.4.1 | <u>Definição</u> | 29 |
| 1.4.2 | <u>Avaliação da atividade barorreflexa</u> | 32 |
| 1.5 | Reflexo Pressor do Exercício | 37 |
| 1.5.1 | <u>Definição</u> | 37 |
| 1.5.2 | <u>Mecanorreflexo muscular</u> | 40 |
| 1.5.3 | <u>Avaliação da atividade mecanorreflexa muscular</u> | 41 |
| 1.5.4 | <u>Metaborreflexo Muscular</u> | 44 |
| 1.5.4.1 | <u>Avaliação da atividade metaborreflexa muscular</u> | 46 |
| 1.6 | Metaborreflexo muscular em pacientes com doença arterial coronariana | 47 |
| 2 | OBJETIVOS | 49 |
| 2.1 | Objetivo Principal | 49 |
| 2.1.1 | <u>Revisão sistemática</u> | 49 |
| 2.1.2 | <u>Estudo original</u> | 49 |
| 2.2 | Objetivos Específicos | 49 |
| 2.2.1 | <u>Revisão sistemática</u> | 49 |
| 2.2.2 | <u>Estudo original</u> | 50 |
| 2.3 | Hipótese do Estudo Original | 50 |
| 3 | REVISÃO SISTEMÁTICA | 51 |
| 3.1 | Métodos | 51 |
| 3.1.1 | <u>Crterios de elegibilidade e estratégia de busca</u> | 51 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.1.2 | <u>Seleção de estudos</u> | 51 |
| 3.2 | Resultados | 52 |
| 3.3 | Discussão | 61 |
| 3.3.1 | <u>Métodos para ativação do metaborreflexo muscular</u> | 61 |
| 3.3.2 | <u>Treinamento físico e ativação metaborreflexa em indivíduos saudáveis</u> | 62 |
| 3.3.3 | <u>Treinamento físico e ativação metaborreflexa na insuficiência cardíaca</u> | 63 |
| 3.3.4 | <u>Treinamento físico e ativação metaborreflexa em outras condições clínicas crônicas</u> | 65 |
| 3.3.5 | <u>Variáveis FITT e adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico</u> | 66 |
| 3.3.6 | <u>Mecanismos de adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico</u> | 68 |
| 3.4 | Conclusão | 70 |
| 4 | ESTUDO ORIGINAL | 71 |
| 4.1 | Métodos | 71 |
| 4.1.1 | <u>Desenho do estudo e participantes</u> | 71 |
| 4.1.2 | <u>Desenho experimental</u> | 72 |
| 4.1.3 | <u>Treinamento físico</u> | 73 |
| 4.1.4 | <u>Avaliação da atividade física habitual</u> | 74 |
| 4.1.5 | <u>Teste de estresse pressórico ao frio (CPT)</u> | 74 |
| 4.1.6 | <u>Teste máximo de preensão manual</u> | 75 |
| 4.1.7 | <u>Ativação do metaborreflexo muscular</u> | 75 |
| 4.1.8 | <u>Avaliação das variáveis cardiovasculares</u> | 76 |
| 4.1.9 | <u>Avaliação da concentração de lactato sanguíneo</u> | 77 |
| 4.1.10 | <u>Tratamento Estatístico</u> | 77 |
| 4.2 | Resultados | 78 |
| 4.3 | Discussão | 99 |
| | CONCLUSÃO | 107 |
| | REFERÊNCIAS | 108 |
| | APÊNDICE A - Artigo publicado relacionado a tese | 128 |
| | APÊNDICE B - Artigo publicado relacionado a tese..... | 129 |
| | APÊNDICE C - Aprovação no comitê de ética | 130 |

INTRODUÇÃO

Em 1937, Alam e Smirk foram os primeiros a descrever a existência de um reflexo originário dos músculos esqueléticos, que culminava no incremento da pressão arterial (PA) em resposta ao exercício físico, que posteriormente, seria nomeado de metaborreflexo muscular (Alam e Smirk, 1937). Estímulos aferentes derivados da ativação de metabo- e mecanorreceptores no músculo esquelético compõem o chamado reflexo pressor do exercício [RPE] (também chamado de ergorreflexo), conhecido como um dentre os principais mecanismos neurais (comando central, quimiorreflexo e barorreflexo arterial e cardiopulmonar) capazes de influenciar o controle autonômico sobre o sistema cardiovascular com propósito de atender as demandas dos músculos ao exercício (Nobrega *et al.*, 2014; Fisher *et al.*, 2015; Teixeira *et al.*, 2020).

Durante um esforço físico, a ativação dos metaborreceptores musculares aumenta o tônus simpático cardíaco e vascular, gerando aumento do débito cardíaco (DC), da resistência vascular periférica (RVP) e conseqüentemente da pressão arterial média (PAM) (Crisafulli *et al.*, 2003; Boushel, 2010; Michelini *et al.*, 2015). O metaborreflexo muscular é ativado principalmente pelas aferências musculares quimicamente sensíveis do grupo IV, que são estimuladas através do baixo pH intramuscular e acúmulo de metabólitos produzidos pelos músculos em exercício, como o lactato, potássio, bradicinina, ácido araquidônico e derivados, trifosfato de adenosina, e adenosina/fosfato desprotonados (Mark *et al.*, 1985; Kaufman, Marc P *et al.*, 2002).

Quando os feedbacks das aferências musculares do grupo IV se encontram embotados ou farmacologicamente bloqueados, o aumento da PAM pode não ser suficiente para garantir a perfusão e oxigênio em quantidades adequadas às necessidades dos músculos ativos, resultando em fadiga prematura e intolerância ao exercício (Amann *et al.*, 2015; Amann *et al.*, 2020). Por outro lado, a atividade exagerada do RPE tem sido associada à maior vasoconstrição simpático-mediada na vasculatura dos músculos em atividade e maior risco cardiovascular durante ou após a sessão de exercícios (Greaney *et al.*, 2015; Prodel *et al.*, 2016; Grotle *et al.*, 2020). Essas respostas são observadas em algumas condições clínicas que frequentemente apresentam comprometimento do RPE, como na doença arterial coronariana (DAC) (Magnani *et al.*, 2018), insuficiência cardíaca (IC) (Negrao, Rondon, *et al.*, 2001; O'leary *et al.*, 2004), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Delaney *et al.*, 2010), diabetes (Roberto *et al.*, 2012; Holwerda *et al.*, 2016), obesidade (Negrao, Trombetta, *et al.*, 2001;

Dipla *et al.*, 2010), pacientes com lesão medular (Crisafulli *et al.*, 2009), esclerose múltipla (Marongiu *et al.*, 2015), cirrose hepática (Mira *et al.*, 2021) e infecção pelo HIV (Gama *et al.*, 2020).

Sabe-se que o treinamento físico beneficia as funções neurais e cardiovasculares através de adaptações no controle autonômico da PA no repouso e durante o exercício (Carter e Ray, 2015; Nystoriak e Bhatnagar, 2018). Apesar de ainda haver controvérsia (Magnani *et al.*, 2016; Gama *et al.*, 2021a), alguns estudos demonstraram que o treinamento aeróbio parece aumentar a sensibilidade das aferências sensíveis a metabólitos, contribuindo para a restauração das respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em diversas condições crônicas (Antunes-Correa *et al.*, 2014; Milia *et al.*, 2014; Guerra *et al.*, 2019).

Embora haja pouca informação disponível, os mecanismos potenciais pelos quais o treinamento físico favorece o metaborreflexo muscular parecem incluir um amplo espectro de adaptações, como maior perfusão muscular com menor acúmulo de metabólitos, maior capacidade antioxidante e alterações na expressão de receptores que evocam o metaborreflexo, como o receptor potencial transitório vanilóide 1 - TRPv1 (Antunes-Correa *et al.*, 2014; Gama *et al.*, 2021a). Indivíduos com metaborreflexo comprometido apresentam deficiências em um ou mais desses mecanismos e, portanto, podem ser mais responsivos ao treinamento físico do que indivíduos saudáveis (Gama *et al.*, 2021a). Esse é o caso de pacientes com DAC, que apesar de aumentarem a PA durante a ativação do metaborreflexo muscular, apresentam aumento na vasoconstrição simpático-mediada (aumento da RVP) em detrimento do mecanismo fluxo-mediado (aumento do volume sistólico [VS] e DC) em resposta ao metaborreflexo muscular (Magnani *et al.*, 2018).

Dessa forma, evidências acerca do papel do treinamento físico nas respostas cardiovasculares mediadas pelo metaborreflexo muscular em pacientes com DAC seriam úteis para determinar o potencial impacto do treinamento físico sobre os mecanismos que controlam a modulação autonômica durante o exercício, os quais têm valor prognóstico (Michael *et al.*, 2017). Apesar disso, não foram localizados estudos nesse sentido. Portanto, esta tese foi estruturada em dois estudos:

1. Uma revisão sistemática sobre os efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular em diferentes populações, que serviu como base para definição dos procedimentos experimentais do estudo original; e
2. Um ensaio clínico controlado cujo objetivo foi investigar as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC, e

os efeitos de um programa de treinamento físico multimodal supervisionado sobre essas respostas.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Doença Arterial Coronariana

1.1.1 Definição

Segundo o último relatório publicado pela Federação Mundial do Coração (World Heart Federation, 2023), dentre todos os tipos de doenças cardiovasculares, a doença isquêmica do coração, mais conhecida como DAC, é a mais comum e a principal causa de morte prematura no planeta entre homens e mulheres, sendo mais frequente no público masculino. No ano de 2019, cerca de 33% das mortes no mundo foram decorrentes de alguma doença cardiovascular, sendo a DAC e o infarto agudo do miocárdio correspondentes a 85% dessas mortes, somando aproximadamente 9,1 e 6,6 milhões de mortes, respectivamente (World Heart Federation, 2023). Já em 2020, segundo boletim emitido pela Associação Americana do Coração (American Heart Association, 2022), estima-se que aproximadamente 244,1 milhões de pessoas viviam com DAC, sendo 141 milhões de homens e 103,1 milhões de mulheres, e com uma taxa de mortalidade de 112,37 por 100 mil habitantes, atingindo valores ainda mais altos no Norte da África, Oriente Médio, Europa Ocidental e Ásia Central. Apenas nos Estados Unidos, os custos do sistema de saúde em decorrência da DAC chegam a 200 bilhões de dólares por ano (Shahjehan e Bhutta, 2023).

A DAC é uma condição clínica multifatorial caracterizada pelo fornecimento insuficiente de oxigênio e nutrientes ao miocárdio, devido à formação de placas ateroscleróticas no lúmen dos vasos sanguíneos coronários. Essa condição pode estar associada a diversos fatores de risco, incluindo sedentarismo, obesidade, hábitos alimentares inadequados, dislipidemia com hipercolesterolemia, aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), bem como variações fisiológicas e fatores não-modificáveis, como sexo, idade, histórico familiar e predisposição genética (Shahjehan e Bhutta, 2023). Trata-se de uma doença subjacente a um espectro de condições dependentes dos graus de estenose, das consequências hemodinâmicas dessa estenose, das características da placa aterosclerótica e do nível de isquemia miocárdica,

podendo resultar em eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca, hospitalização e incapacidade na realização das atividades diárias (Bauersachs *et al.*, 2019).

Um dos principais aspectos na fisiopatologia da DAC está relacionado à formação de placas ateroscleróticas. Esse processo inicia-se com a deposição de células espumosas, originadas a partir de monócitos que migraram para a região subendotelial devido a microlesões. Esses monócitos transformam-se em macrófagos capazes de absorver partículas oxidadas de LDL. Além disso, as células T são ativadas, desencadeando uma resposta imunológica caracterizada pela liberação de citocinas para combater o processo patológico. Concomitantemente, fatores de crescimento são liberados e estimulam a musculatura lisa do vaso, que, por sua vez, contribui para a deposição de partículas de LDL e colágeno. Esses elementos se acumulam junto aos macrófagos ativados, resultando no aumento da proliferação de células espumosas e, conseqüentemente, na formação da placa aterosclerótica (Shahjehan e Bhutta, 2023).

A presença dessa placa desencadeará em dois possíveis desfechos: 1) ela continuará crescendo até atingir um ponto crítico em que rompe a parede do vaso. Isso resulta em trombose, que pode causar a oclusão total ou parcial do vaso, levando ao desenvolvimento da síndrome coronariana aguda, com manifestação clínica de angina instável e, dependendo do grau da lesão, infarto agudo do miocárdio; ou 2) a placa também pode estabilizar-se, formando uma cápsula fibrosa que pode calcificar com o tempo. Mesmo nesse estado, ela pode comprometer o fluxo sanguíneo miocárdico, podendo causar angina, especialmente quando há estenose significativa (Nakahara *et al.*, 2017).

1.1.2 Adaptações cardiovasculares ao treinamento físico em pacientes com doença arterial coronariana

O debate em razão de um estilo de vida mais ativo em prol da saúde cardiovascular, embora ainda atual, teve suas origens entre os anos 1950-1960 com os estudos pioneiros e revolucionários do professor Jeremy Noah Morris, reconhecido como um dos maiores nomes da epidemiologia aplicada à atividade física e saúde. Seus estudos observacionais publicados no *The Lancet* e *British Medical Journal* em meados dos anos 50, analisaram a incidência de DAC e o número de óbitos decorrentes dela entre indivíduos com ocupações de diferentes níveis de atividade física, como motoristas de ônibus, condutores (responsáveis por fiscalizar

e cobrar passagens em ônibus de dois andares), carteiros, carpinteiros, metalúrgicos, estivadores, telefonistas, atendentes, oficiais de telégrafo, supervisores e professores. Este estudo envolveu a colaboração de 206 hospitais, que forneceram um total de 5 mil relatórios de necropsia para análise. Os resultados demonstraram que as profissões consideradas de maior esforço físico apresentaram menor incidência de DAC em comparação com as profissões mais sedentárias. Essa descoberta levou os autores a concluir que existe uma relação inversa entre o nível de atividade física e a incidência e mortalidade por DAC (Morris *et al.*, 1953; Morris e Crawford, 1958). Tal constatação foi subsequentemente confirmada e solidamente estabelecida ao longo do tempo (Powell *et al.*, 1987; Berlin e Colditz, 1990; Sesso *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2001; Rothenbacher *et al.*, 2003). Por exemplo, revisões sistemáticas e meta-análises recentes demonstraram que dentre as terapias não-farmacológicas para o tratamento de indivíduos com DAC, a prática regular de exercícios físicos supervisionados dentro de um programa de reabilitação cardíaca são capazes de reduzir os índices de hospitalização e mortalidade cardiovascular de pacientes com DAC ao longo de 12 meses, em aproximadamente, 18% e 26%; respectivamente (Heran *et al.*, 2011; Anderson *et al.*, 2016).

Essa redução pode decorrer de diversas adaptações cardiovasculares e metabólicas de extrema importância no tratamento desses pacientes, incluindo a redução de marcadores inflamatórios, o aumento da oferta de oxigênio ao miocárdio, melhora da função endotelial, da coagulação sanguínea e principalmente angiogênese (Anderson *et al.*, 2016), além da redução dos fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose (Taylor *et al.*, 2006).

Durante a prática de uma atividade física, a frequência cardíaca (FC) e VS aumentam com o intuito de que o DC seja suficiente para atender as demandas metabólicas dos músculos ativos (Nobrega e Araujo, 1993; Nobrega *et al.*, 2014). O DC, que em repouso corresponde a aproximadamente 5 L/min, pode atingir 15-20 L/min durante o exercício em jovens saudáveis, e acima de 35 L/min em atletas de elite quando submetidos a esforços máximos que envolvam grandes grupamentos musculares (Wang, E. *et al.*, 2012). Essa adaptação ao treinamento físico é principalmente devido ao aumento do VS, uma vez que a FC máxima permanece inalterada com o treinamento físico (Zavorsky, 2000). Para que o coração seja capaz de aumentar o VS em decorrência do treinamento físico, alterações em sua arquitetura, como o aumento das dimensões diastólicas finais dos ventrículos, do volume atrial esquerdo, e a hipertrofia do ventrículo são necessárias (Pelliccia *et al.*, 1996). Essas adaptações, popularmente conhecidas como “coração de atleta”, foram inicialmente descritas por S.

Henschen em 1899 através de técnicas simples de avaliação física em atletas de esqui cross-country, e posteriormente confirmadas através da radiografia do tórax entre os anos de 1950-60, e da ecocardiografia nos anos de 1970-80 (Hellsten e Nyberg, 2015).

Outro fato que decorre durante a prática de exercícios físicos é o aumento do volume sanguíneo (hipervolemia) através da retenção de sódio via aldosterona, podendo atingir valores aproximados a 20-25% de aumento em indivíduos treinados, e de 50% em atletas de elite (Zavorsky, 2000; Convertino, 2007). Essa hipervolemia parece atingir um platô entre o 10° e o 14° dia de treinamento físico, onde praticamente todo esse aumento do volume sanguíneo é causado pelo aumento do volume plasmático e não pelo aumento de eritrócitos. No entanto, a medida que o treinamento continua (\pm 30 dias), é observado também um aumento dessa massa eritrócita entre 8-10% dos níveis pré-treinamento (Hellsten e Nyberg, 2015).

Em 1972, através de um modelo matemático composto por centenas de equações, Guyton *et al.* (1972) propuseram que o aumento do volume no sistema vascular levaria a um aumento da PA. Logo, uma vez que o volume sanguíneo sofre influência do treinamento físico, é de se esperar que adaptações nos mecanismos regulatórios da PA também aconteçam. A redução da PA e FC durante o repouso são algumas dessas adaptações, e se mostram presentes em indivíduos normotensos e em hipertensos, com efeito ainda mais pronunciado nesses últimos (Cornelissen e Fagard, 2005). Essa adaptação é de extrema importância na reabilitação de pacientes com doenças cardiovasculares. Apesar dessa bradicardia evidente em indivíduos treinados, o DC de repouso parece não ser afetado com o treinamento físico, fazendo com que essa diminuição da FC seja um efeito secundário do treinamento, derivado do aumento da capacidade de contratilidade cardíaca, e conseqüentemente do VS em repouso e durante o exercício (Hellsten e Nyberg, 2015).

Já no que diz respeito a função vascular, estudos sugerem que o treinamento físico pode reduzir o nível/expressão de substâncias vasoconstritoras como a endotelina-I (Maeda *et al.*, 2009), angiotensina II (Zucker *et al.*, 2015) e tromboxano-A2 (Hansen *et al.*, 2011), o que por sua vez pode contribuir para a redução da RVP, e conseqüentemente também da PA durante o repouso e durante o exercício. Além disso, o treinamento reduz também o tônus simpático quando comparamos sessões de exercícios submáximos de mesma intensidade, demonstrando um melhor controle autonômico para obtenção de respostas cardiovasculares semelhantes (Fisher e White, 1999; Mortensen *et al.*, 2013).

Nichols *et al.* (2021), a partir da revisão de diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas, sintetizaram uma tabela que descreve as adaptações ao treinamento físico sobre fatores cardiovasculares, neurais e metabólicos em pacientes com DAC.

Tabela 1 - Impacto do treinamento físico em fatores fisiológicos de pacientes com DAC

| | |
|-----------------------|---|
| Cardiovascular | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento do relaxamento diastólico do VE; - Aumento da contração sistólica do VE; - Aumento do VS; - Pós-carga de VE diminuída; - Diminuição da FC em repouso; - Diminuição da PA; - Aumento do limiar isquêmico; - Aumento da angiogênese; - Maior desenvolvimento colateral e densidade capilar; - Melhora na função endotelial; - Aumento da aptidão cardiorrespiratória; |
| Neural | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento da VFC; - Diminuição da ANSM; - Diminuição do transbordamento de noradrenalina. |
| Metabólico | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento da sensibilidade à insulina; - Diminuição da glicemia; - Diminuição dos triglicerídeos; - Aumento de HDL; - Diminuição do estresse oxidativo; - Diminuição da resposta inflamatória; - Aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico; - Diminuição da atividade da renina plasmática. |

VE: ventrículo esquerdo; VS: volume sistólico; FC: frequência cardíaca; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; ANSM: atividade nervosa simpática muscular; HDL: lipoproteínas de alta densidade (do inglês: *high-density lipoprotein*), PA: pressão arterial. Adaptado e traduzido de Nichols *et al.* (2021).

Essas adaptações, apesar de bem difundidas, resultam de mecanismos multifatoriais ainda não muito bem esclarecidos, que incluem o remodelamento vascular e cardíaco, e a modulação da atividade nervosa simpática para os vasos e coração através da interação entre comando central, barorreflexo arterial e RPE (Hellsten e Nyberg, 2015).

1.2 Controle Neural da Circulação

Atividades físicas que necessitam do recrutamento de muitos grupamentos musculares (como correr, nadar, e pedalar) produzem uma grande quantidade de metabólitos que ao se acumularem na musculatura em exercício, produzem uma intensa vasodilatação capaz de sobrepôr a vasoconstrição simpático-mediada induzida pelo próprio exercício – um fenômeno denominado simpatólise funcional (Mizuno *et al.*, 2014; Grotle *et al.*, 2021). Assim, a diminuição da RVP durante o exercício se tornaria um desafio a homeostase devido à queda da PA, se não fosse a atuação de mecanismos neurais (centrais e periféricos) responsáveis pelo controle da circulação.

Esses mecanismos precisam lidar com duas tarefas principais: 1) aumentar a biodisponibilidade de oxigênio para suprir as demandas metabólicas dos músculos em exercício, garantindo o escoamento dos subprodutos do metabolismo muscular através do aumento do fluxo sanguíneo; e 2) regular a PA no intuito de manter a perfusão adequada aos órgãos vitais sem grandes variações (Nobrega *et al.*, 2014; Crisafulli, 2017). Através de uma ação extremamente complexa e coordenada, esses mecanismos aumentam imediatamente a função respiratória, FC, VS e DC associado a redistribuição do fluxo sanguíneo no intuito de manter a PA em níveis estáveis ou até mesmo levemente elevada (Michelini *et al.*, 2015; Crisafulli, 2017). A magnitude e o comportamento dessas respostas são totalmente dependentes do tipo do exercício (estático ou dinâmico), da intensidade do esforço, do tempo após o início do exercício (imediate, exaustão, recuperação, etc.) e da capacidade do fluxo sanguíneo em atender as demandas metabólicas dos músculos ativos (Williamson, 2010; Amann *et al.*, 2015).

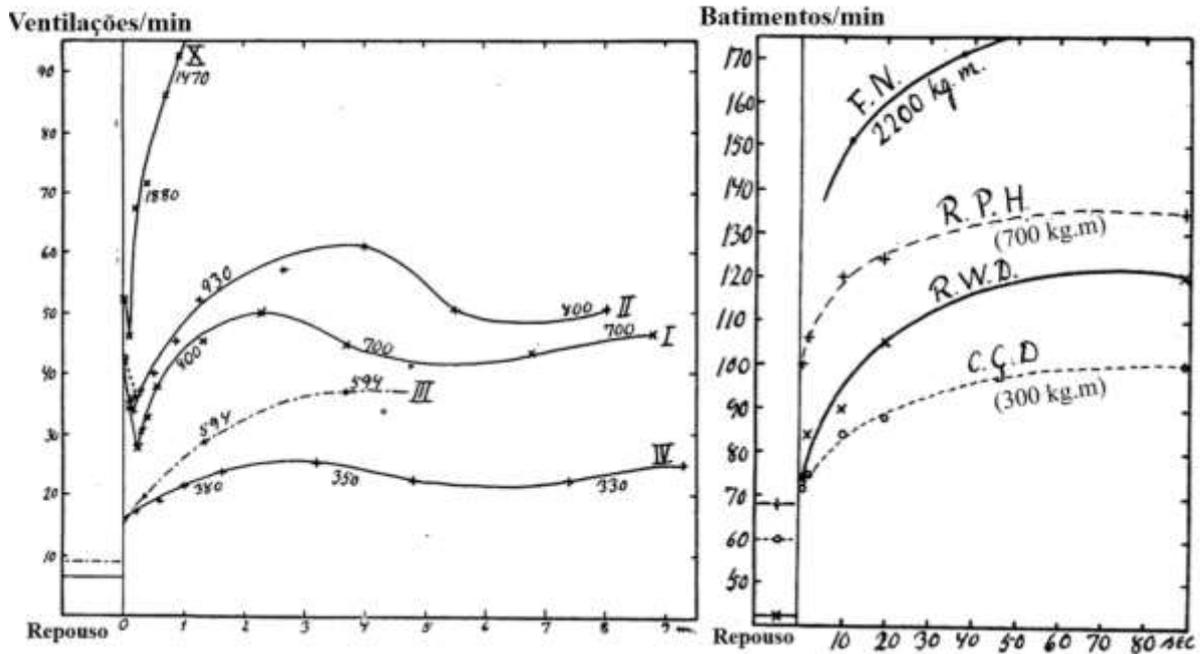
Ao final dos anos de 1800, a partir do pioneirismo de Zuntz e Geppert com seus achados sobre o controle da respiração durante o exercício (Zuntz e Geppert, 1886), Jöns Johansson deu início aos primeiros estudos sobre o comportamento do sistema cardiovascular durante o exercício no Instituto *Karolinska* em Estocolmo (Johansson, 1893). Hoje, passados mais de 200 anos, sabe-se que existem ao menos 3 mecanismos que são determinantes para a regulação do sistema cardiovascular e respiratório durante o exercício: 1) o comando central, um mecanismo de *feedforward* que estabelece o padrão básico de atividade nervosa para o músculo esquelético com base na intensidade do esforço, e impulsiona a ativação cardiorrespiratória; 2) o barorreflexo arterial e cardiopulmonar, onde receptores sensíveis ao estiramento dos vasos disparam potenciais de ação em direção ao comando central que desencadeiam uma resposta modulatória; e 3) o RPE, que aumenta o nível da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) através de sinais provenientes das aferências musculares

do grupo III e IV, sensíveis a estímulos mecânicos (mecanorreflexo) e metabólicos (metaborreflexo), respectivamente (Fadel e Raven, 2012; Nobrega *et al.*, 2014; Michelini *et al.*, 2015; Crisafulli, 2017).

O aumento da ANSM durante o exercício ocorre de maneira simultânea aos ajustes cardiovasculares e respiratórios que por sua vez estimulam uma série de receptores específicos. A redução da complacência venosa (com aumento do retorno venoso) e aumento do volume diastólico final, assim como o aumento do DC e as alterações na RVP (redirecionamento do fluxo sanguíneo para os músculos em exercício), estimulam respectivamente os barorreceptores cardiopulmonares e arteriais. Além disso, a alteração das pressões parciais de oxigênio e gás carbônico (PO_2 e PCO_2) decorrente do aumento da demanda pelo metabolismo muscular ativam os quimiorreceptores centrais e periféricos. Os termorreceptores também são ativados através do aumento da temperatura interna e/ou externa (em condições de exercício sob estresse térmico). E, finalmente, a contração muscular (estímulo mecânico) e os subprodutos do metabolismo muscular (estímulo metabólico) ativam as aferências musculares do grupo III e IV (Michelini *et al.*, 2015).

Esses sinais periféricos se integram no núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo dorsal, e dele, se projetam de maneira direta e recíproca às áreas de controle cardiovascular regulando reflexamente a atividade simpática e vagal à periferia, um circuito neural e conhecido como alça primária ou bulbonar de controle reflexo do sistema cardiovascular. Depois de integrados no NTS, esses sinais ascendem aos núcleos hipotalâmicos através de projeções catecolaminérgicas onde se integram aos sinais do comando central, e modulam o funcionamento de neurônios pré-autonômicos vasopressinérgicos e ocitocinérgicos, que se projetam ao NTS e outras áreas de controle cardiovascular onde regulam a atividade simpática e vagal para os vasos sanguíneos e coração. Esse circuito neural é conhecido como alça secundária ou suprabulbonar, e modula continuamente o funcionamento da alça primária (Fig. 1) (Michelini *et al.*, 2015; Negrão *et al.*, 2019).

Figura 2 - Comportamento da função cardiorrespiratória medida em ventilações/min e batimentos/min durante o exercício em diferentes intensidades, em cicloergômetro



Legenda: F.N., R.P.H., R.W.D., C.C.D.: indivíduos testados. Traduzido de: Krogh e Lindhard (1913).

O comando central é definido como um mecanismo de *feedforward* que consiste na ativação de áreas do córtex motor mediante a percepção de esforço, que por sua vez, são responsáveis não apenas por determinar o padrão básico de ativação à musculatura ativa, mas também por ativar paralelamente as áreas de controle cardiovascular localizadas no bulbo, gerando respostas autonômicas que muitas vezes antecipam o próprio esforço, sendo cruciais para a regulação do sistema cardiovascular durante o exercício (Williamson *et al.*, 2006; Williamson, 2010; Nobrega *et al.*, 2014).

A habilidade de responder rápida e apropriadamente a uma perturbação externa sempre foi de extrema importância para a sobrevivência, portanto, não é surpreendente que sistemas cerebrais altamente complexos tenham evoluído para proporcionar essas respostas (Dampney, 2016). Apesar do comando central ser um conceito amplamente aceito, as estruturas responsáveis por sua atividade não estão claramente definidas. No entanto, uma série de estudos sugerem o envolvimento da área tegmental ventral (Matsukawa, 2012), dos núcleos periaquedutal e subtalâmico no mesencéfalo (Basnayake *et al.*, 2012), da região locomotora mesencefálica (Mcilveen *et al.*, 2001; Degtyarenko e Kaufman, 2005), do bulbo ventromedial rostral (Kerman, 2008), do córtex insular, da área média do córtex pré-frontal e dos núcleos amígdaloide e hipotalâmicos (Williamson *et al.*, 2006; Michelini *et al.*, 2015).

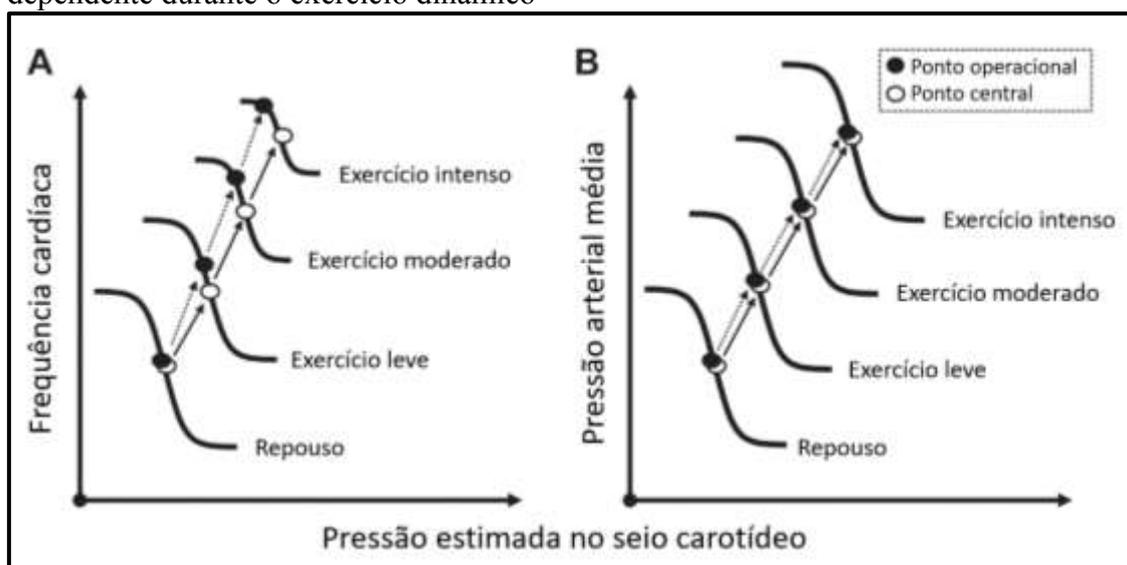
Segundo Williamson (2010), o funcionamento de um mecanismo de *feedforward* (comando central) dentro de um sistema de controle (controle neural da circulação) pode ser dividido em alguns aspectos: 1) um mecanismo de *feedforward* recebe informação de uma fonte externa para o sistema e então, age de forma a modificar o sistema, antes que a influência externa tenha a chance de afetar o próprio sistema, funcionando como um mecanismo de antecipação (e.g.; a percepção de um maior esforço necessário para subir uma ladeira); 2) esse mecanismo deve ser capaz de antecipar com precisão o efeito de perturbações ao sistema e enviar um sinal apropriado (e.g.; o aumento da FC, ventilação, e do nível de atividade muscular são mediados pelo comando central a medida que a ladeira se aproxima); 3) mesmo um mecanismo extremamente complexo, nem sempre fornecerá uma compensação perfeita (e.g.; se ajustes cardiorrespiratórios antecipados que são necessários para subir uma ladeira forem subestimados, a performance será comprometida). Eventualmente, essa subestimação poderá ocorrer, acumular, e resultar em um desbalanço entre demanda metabólica e resposta cardiorrespiratória (Williamson, 2010; Nobrega *et al.*, 2014). No intuito de corrigir esse “erro” de *feedforward*, os sinais provenientes do comando central se integram aos sinais somatossensoriais da musculatura esquelética ativa (reflexo pressor do exercício) nas áreas de controle cardiovascular no NTS através de mecanismos de *feedbacks* à estímulos mecânicos e/ou metabólitos (Williamson, 2010; Nobrega *et al.*, 2014; Michelini *et al.*, 2015; Negrão *et al.*, 2019).

Em 1985, Araujo (1985) demonstrou que o aumento da FC durante o começo do exercício ocorre aproximadamente 0,5 segundos antes do seu início. Como já dito anteriormente, a rapidez dessa resposta nos indica uma total prevalência de um mecanismo neural associado, e considerando que o eixo simpático do sistema nervoso autônomo apresenta um período de latência maior em comparação ao eixo parassimpático (3-6 s vs. 0,2-0,3 s, respectivamente) (Petro *et al.*, 1970), podemos deduzir que esse incremento inicial da FC acontece mediante a retirada do tônus parassimpático, e não do aumento da atividade simpática sobre o coração. Posteriormente, Nóbrega *et al.* (Nobrega *et al.*, 1994), ao comparar a ativação dessa resposta durante o exercício ativo e passivo, demonstraram que esse aumento da FC não acontecia durante a realização exercício passivo, concluindo que essa retirada vagal é derivada exclusivamente da ação do comando central, associada a percepção do esforço realizado e não apenas ao estímulo mecânico das fibras musculares em atividade.

Além disso, o comando central também é responsável pela redefinição do barorreflexo arterial através da realocação do “ponto operacional” (nível pressórico pré-estímulo) para

longe do “ponto central” (ponto de igualdade entre resposta depressora e pressórica a uma dada mudança na PA) e próximo ao limiar da curva de estímulo-resposta do barorreflexo (Williamson *et al.*, 2006; Nobrega *et al.*, 2014; Crisafulli *et al.*, 2015; Michelini *et al.*, 2015). Isso permite com que o aumento da FC durante o exercício posicione o barorreflexo em uma posição mais ideal para conter os estímulos hipertensivos induzidos pela ativação do RPE com o aumento da intensidade do esforço, mantendo o controle barorreflexo da PAM durante o exercício com a mesma faixa de resposta que em repouso (Fig. 3) (Williamson *et al.*, 2006; Michelini *et al.*, 2015). No entanto, quando a demanda de aumento da FC excede os limites da retirada vagal, o tônus simpático é aumentado com a intenção de promover um aumento adicional do DC capaz de elevar a PA até seu novo ponto operacional (Rowell e O'leary, 1990).

Figura 3 - Representação ilustrativa da reinicialização do barorreflexo arterial intensidade-dependente durante o exercício dinâmico



Legenda: Ambas as curvas de estímulo-resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial média do barorreflexo carotídeo são redefinidas progressivamente de maneira intensidade-dependente durante o exercício. Durante o controle barorreflexo da frequência cardíaca, o ponto operacional é deslocado para longe do ponto central e próximo ao limiar da curva de estímulo-resposta reduzindo a faixa de resposta conforme a intensidade aumenta (A). Enquanto no controle da pressão arterial média, o ponto operacional não se desloca mantendo a mesma faixa de resposta que em repouso, com um direcionamento para cima e para direita em paralelo ao aumento da intensidade do exercício (B). Traduzido de (Michelini *et al.*, 2015).

Ainda segundo Williamson (2010), enquanto um mecanismo de *feedforward* age de forma antecipada à perturbação externa, um mecanismo de *feedback* reage a sinais gerados internamente e oferece uma regulação controlada, podendo ser muito eficiente quando divergências (baixo fluxo sanguíneo vs. alta demanda metabólica) surgem de forma gradual

ou aumentam lentamente, dando ao “controlador” a chance de intervir enquanto a divergência ainda é mínima. No caso do comando central, as informações aferentes do RPE podem fornecer um sinal de *feedback* capaz de influencia-lo devido a alterações na percepção de esforço (Amann *et al.*, 2008). As classificações de percepção de esforço incluem sensações relacionadas ao desconforto geral, como dor, estresse térmico, e sede (Marcora, 2009; Smirmaul Bde, 2012). No entanto, alguns estudos mostraram que quando indivíduos eram submetidos a hipnose durante um exercício de carga constante e a percepção de esforço desses era aumentada, a resposta cardiovascular e ventilatória também aumentavam, mas não diminuía se a percepção de esforço fosse reduzida (Morgan *et al.*, 1973; Williamson *et al.*, 2001; 2002). Esses achados nos mostraram que o comando central é capaz de operar de maneira independente ao nível de atividade muscular momentânea, e também quanto aos *feedbacks* das aferências musculares considerando um certo nível de resposta cardiovascular necessário para suprir as demandas metabólicas durante o exercício.

1.3.2 Avaliação da ativação do comando central

Considerando que o controle neural da circulação é um sistema extremamente complexo que resulta da interação entre diferentes mecanismos, ao decidir avaliar o funcionamento de apenas um desses mecanismos, torna-se importante utilizar um método de avaliação onde o mecanismo escolhido possa ser ativado de forma isolada, para que os demais não influenciem, ou influenciem o mínimo possível, nas respostas desencadeadas.

Dentre os estudos com modelo animal, Eldridge *et al.* (1985) verificaram a relação entre o exercício físico e as respostas respiratórias e cardiovasculares em gatos. A preparação para o estudo incluiu animais anestesiados com cérebros intactos, não anestesiados com decorticação no nível do hipotálamo, e não anestesiados com descerebração no nível do mesencéfalo. Os animais foram avaliados durante a locomoção espontânea, e eletricamente estimulada pós-paralisia farmacologicamente induzida por picrotoxina, um antagonista de GABA (ácido gama-aminobutírico; um importante neurotransmissor conhecido por contribuir no processamento dos sinais no NTS). Em todos os casos em que a locomoção acontecia, a frequência respiratória e a PA aumentaram em proporção ao nível de atividade motora, com ou sem *feedbacks* dos mecanismos periféricos. Esses achados sugerem que o comando central

é capaz de operar de forma independente do córtex motor e/ou dos *feedbacks* dos mecanismos periféricos.

Já Dicarlo *et al.* (1996), ao verificarem o comportamento da atividade nervosa simpática lombar de ratos, através da gravação direta e invasiva durante a corrida na esteira, demonstraram que a atividade simpática aumenta de forma drástica durante o início do exercício. Através desse achado, os autores concluíram que devido a esse aumento abrupto da atividade nervosa simpática ter ocorrido nos primeiros segundos do exercício, essa simpato-excitação não poderia ser resultado da ativação do metaborreflexo muscular, mas sim do comando central. Por outro lado, Matsukawa *et al.* (2007) utilizaram da injeção intravenosa de gadolínio, um bloqueador seletivo para canais iônicos mecanossensíveis, em gatos durante o exercício estático, e demonstraram que o bloqueio do mecanorreflexo muscular também não foi capaz de atenuar o aumento da FC e da PAM nos primeiros momentos do exercício. Juntos, esses estudos sugerem que os primeiros segundos do início do exercício físico são ideais para avaliação do comando central, e que essa resposta cardiovascular inicial é induzida predominantemente pela inferência do comando central, e não do RPE (Dicarlo *et al.*, 1996; Matsukawa *et al.*, 2007). A injeção intravenosa de gadolínio parece ser capaz de embotar o mecanorreflexo muscular sem prejudicar a resposta cardiovascular via ativação do comando central.

O uso de bloqueio farmacológico no estudo do comando central também se estende aos ensaios clínicos, como podemos ver no estudo de Asmussen *et al.* (1965) ao utilizarem injeções intravenosas de tubocurarina, uma substância capaz de bloquear a junção neuromuscular, fazendo com que seja necessária uma maior ativação motora para uma mesma tensão. Devido à queda de força provocada pela tubocurarina, a percepção de esforço durante o exercício de mesma carga foi aumentada, fazendo com que o consumo de oxigênio, PA e FC também aumentassem. No entanto, pela tubocurarina ter aumentado o gasto energético para uma mesma carga de trabalho, e portanto, também a demanda metabólica para o exercício, é possível que uma ativação excessiva dos quimiorreceptores periféricos e dos metaborreceptores do RPE prejudiquem a interpretação do papel do comando central nessas respostas.

1.4 Barorreflexo Arterial e Cardiopulmonar

1.4.1 Definição

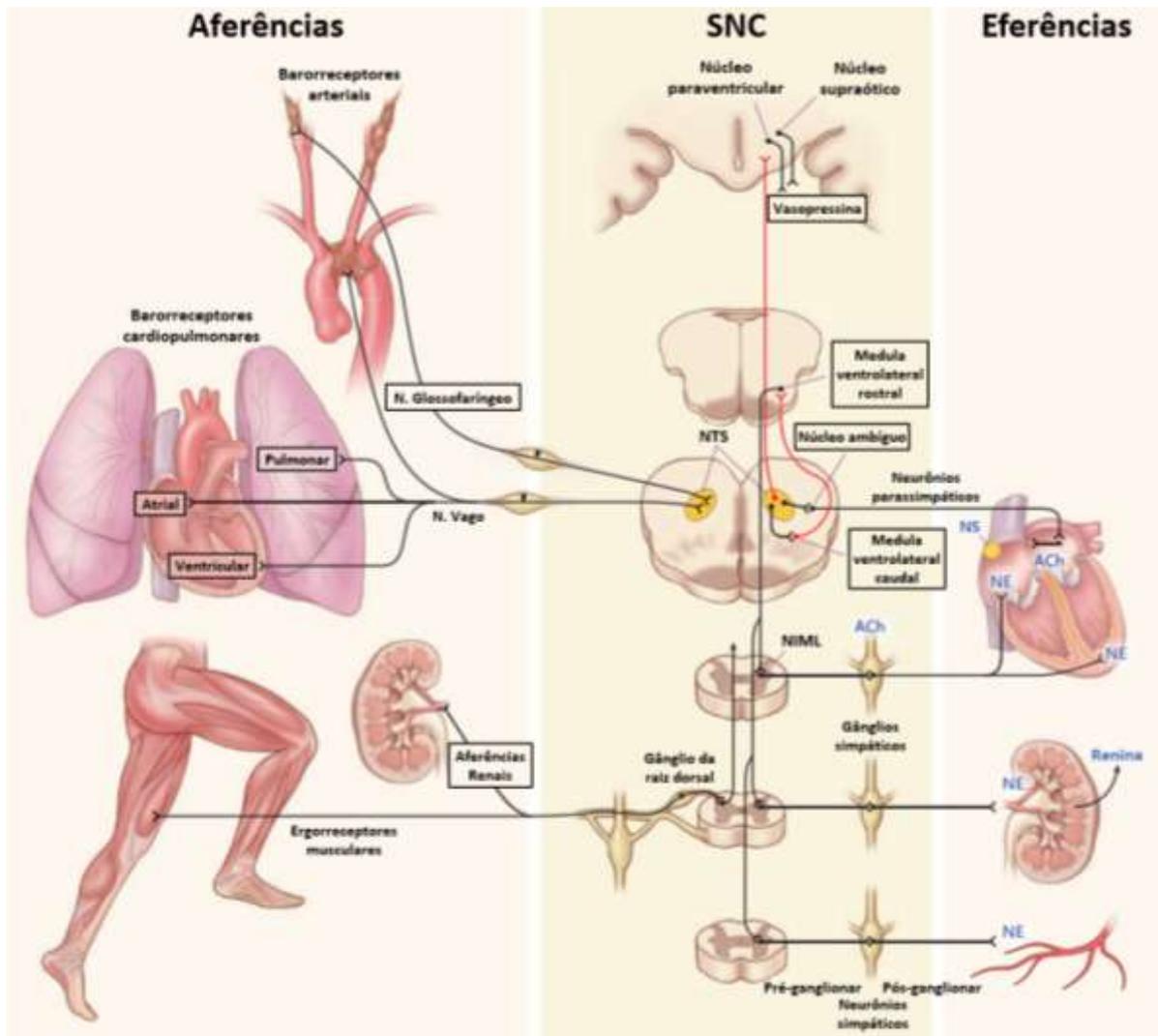
Entre o final do século primeiro, e início do segundo, aproximadamente entre 98-117 d.C. na Roma antiga, Rufus de Éfeso observou e constatou que animais aparentavam ficar sonolentos quando tinham o pescoço pressionado mesmo que levemente. Séculos se passaram, e assim como Rufus, muitos cientistas atribuíram erroneamente esse fenômeno à compressão do nervo vago. No entanto, a partir dos estudos conduzidos por Edwald Hering em 1927, foi constatado que esse fenômeno era na verdade resultante da compressão mecânica do seio carotídeo, capaz de provocar alterações hemodinâmicas, como a redução da PA e da FC (Persson, 1991). Paralelamente, Von Bezold e Jarish observaram a existência de uma interação entre esses receptores presentes no seio carotídeo e no arco aórtico com fibras nervosas espalhadas pelo coração, que por sua vez, são sensíveis à mudanças da pressão das câmaras cardíacas e conectados diretamente ao sistema nervoso central (Souza, 2016). Desde então, diversos estudos foram conduzidos tanto em animais (Krieger, 1964; Koike *et al.*, 1975; Krauhs, 1979; Daskalopoulos *et al.*, 1984) quanto humanos (Bristow *et al.*, 1969; Gribbin *et al.*, 1971; Pickering *et al.*, 1972) para elucidar o que hoje conhecemos respectivamente como barorreflexo arterial e cardiopulmonar, ou seja, mecanismo que permite ao sistema circulatório adaptar-se a condições diversas da vida cotidiana, mantendo PA, FC e volume sanguíneo dentro de uma faixa fisiológica estreita (Kaufmann *et al.*, 2020).

Os barorreceptores arteriais são terminações nervosas não encapsuladas extremamente ramificadas, compostas por fibras pré-mielinizadas associadas a fibras amielínicas (mais finas), situadas na borda medial-adventícia da parede vascular do arco aórtico e do seio carotídeo (Krauhs, 1979) e desempenham um papel fundamental no ajuste rápido da PA, regulando o DC e a condutância vascular através de um sistema de *feedback* negativo (Fadel e Raven, 2012). Quando a PA aumenta a níveis superiores ao limiar de despolarização dos barorreceptores, o excesso de tensão exercida sobre a parede dos vasos aciona os canais iônicos PIEZO1 e PIEZO2 (Zeng *et al.*, 2018) permitindo o influxo de cálcio e sódio nas terminações nervosas dos barorreceptores que, ao despolarizarem, geram um potencial de ação que, através dos nervos vago e glossofaríngeo, ascende às áreas de controle cardiovascular no NTS (Fadel *et al.*, 2003; Laterza, 2007; Fadel e Raven, 2012). A partir do NTS, os sinais dos barorreceptores percorrem 3 caminhos: 1º) através de interneurônios na medula ventrolateral caudal, os neurônios do NTS inibem a atividade dos neurônios

marcapasso simpáticos (pré-motores) na medula ventrolateral rostral; 2º) ativam as eferências vagais através de projeções diretas aos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos no núcleo ambíguo, que ativam os neurônios pós-ganglionares no nodo sinusal para diminuir a FC; e 3º) ascendem aos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, através de projeções no NTS a fim de regular a liberação de vasopressina na glândula pituitária (Kaufmann *et al.*, 2020), resultando assim no aumento reflexo-mediado do tônus vagal para o coração e na redução do tônus simpático para os vasos esplâncnicos, renais, e dos músculos esqueléticos causando vasodilatação, e conseqüentemente fazendo com que a PA diminua (Fig. 4) (Fadel *et al.*, 2003; Laterza, 2007; Fadel e Raven, 2012; Kaufmann *et al.*, 2020).

Tanto os barorreceptores arteriais quanto cardiopulmonares são capazes de inibir os sinais eferentes dos neurônios simpáticos, gerando vasodilatação, no entanto, apenas os barorreceptores arteriais são capazes de modular a FC (Kaufmann *et al.*, 2020). A medida com que a PA diminui, o volume sanguíneo nas câmaras cardíacas também diminui, dessa forma, um número menor de canais iônicos são estimulados, causando a diminuição do estímulo vagal com aumento concomitante do tônus simpático mediado tanto pela ativação dos barorreceptores arteriais quanto cardiopulmonares, ao ponto que se estabeleça novamente em um nível fisiológico adequado da PA (Dampney, 2016). Contudo, em situações onde a PA se encontra em níveis inferiores ao limiar, nenhum potencial de ação será gerado (Laterza, 2007).

Figura 4 - Neuroanatomia do controle barorreflexo



Legenda: Aferências musculares e renais, bem como a sua integração ao NTS e suas eferências também se encontram apresentadas. SNC: sistema nervoso central; NTS: núcleo do trato solitário; NS: nódo sinusal; ACh: acetilcolina; NE: norepinefrina; NIML: núcleo intermediolateral. Adaptado e traduzido de: (Kaufmann *et al.*, 2020).

Como já mencionado, o NTS não é responsável apenas pelo redirecionamento dos sinais aferentes do barorreflexo arterial e cardiopulmonar, mas sim por integrar informações de diferentes fontes, como aquelas provenientes de quimiorreceptores centrais e periféricos, mecano- e quimiorreceptores renais, ergorreceptores musculares (aferências musculares do grupo III e IV), receptores sensíveis a mudança de temperatura e pH (como o TRPv1 e ASICs [canais iônicos sensíveis a ácidos]), neurônios respiratórios, neurônios corticais e hipotalâmicos (comando central) (Negrão *et al.*, 2019; Kaufmann *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2020). No repouso, a descarga aferente dos barorreceptores ao NTS mantém um nível tônico de inibição simpática periférica e ativação cardiovascular, aumentando a cada sístole, e

diminuindo durante a diástole, causando mudanças recíprocas no tônus simpático e parassimpático eferentes em sincronicidade com a onda de pulso. Além disso, os neurônios respiratórios também se ligam as eferências parassimpáticas, que por sua vez são inibidas durante a inspiração, dando origem ao que conhecemos como arritmia sinusal respiratória. Quando as vias barorreflexas encontram-se danificadas, esses ritmos fisiológicos são perdidos ou apresentam perda da sensibilidade (Kaufmann *et al.*, 2020). Lesões nas aferências ou eferências barorreflexas, nos neurônios centrais que participam do processamento das informações dos barorreceptores, irão resultar em doenças cardiovasculares caracterizadas por instabilidades no controle pressórico com sintomas agudos de hipoperfusão ou hiperperfusão (Kaufmann *et al.*, 2020).

1.4.2 Avaliação da atividade barorreflexa

No intuito de determinar o papel do barorreflexo na saúde e na doença, sua quantificação é uma condição indispensável, e para tal, a comunidade científica de forma quase unânime estabeleceu que a sensibilidade barorreflexa (SBR) seria a medida em que o “vigor barorreflexo” seria expresso (Swenne, 2013). A SBR é definida como a razão entre a mudança no intervalo entre batimentos em milissegundos por unidade de mudança na PA, ou seja, quando o intervalo entre batimentos aumenta em 100 ms e a PA aumenta em 10 mmHg, a sensibilidade barorreflexa será calculada em $100/10 = 10$ ms/mmHg (Swenne, 2013). Considerando que os barorreceptores não são sensíveis apenas à mudanças bruscas na PA, mas também às pequenas variações que acontecem constantemente durante nossas atividades diárias, a SBR pode ser quantificada através de métodos invasivos como injeção de drogas vasoativas, e métodos não invasivos como a manobra de Valsalva, o colar pressurizador, e a análise das variações espontâneas da PA em relação ao intervalo RR (La Rovere *et al.*, 2008).

Dentre os métodos invasivos, Smyth *et al.* (1969) foram talvez os primeiros a mensurar a bradicardia em humanos mediante a injeção de uma droga vasoconstritora. Os autores se propuseram a investigar o controle da PA durante o sono de indivíduos hipertensos e normotensos após a administração intravenosa de angiotensina (0,25-2 µg), e constataram um maior ganho na sensibilidade barorreflexa de indivíduos em estado adormecido quando comparados aos seus estados despertos (4.5-28,9 ms/mmHg vs. 2-15,5 ms/mmHg), devido a

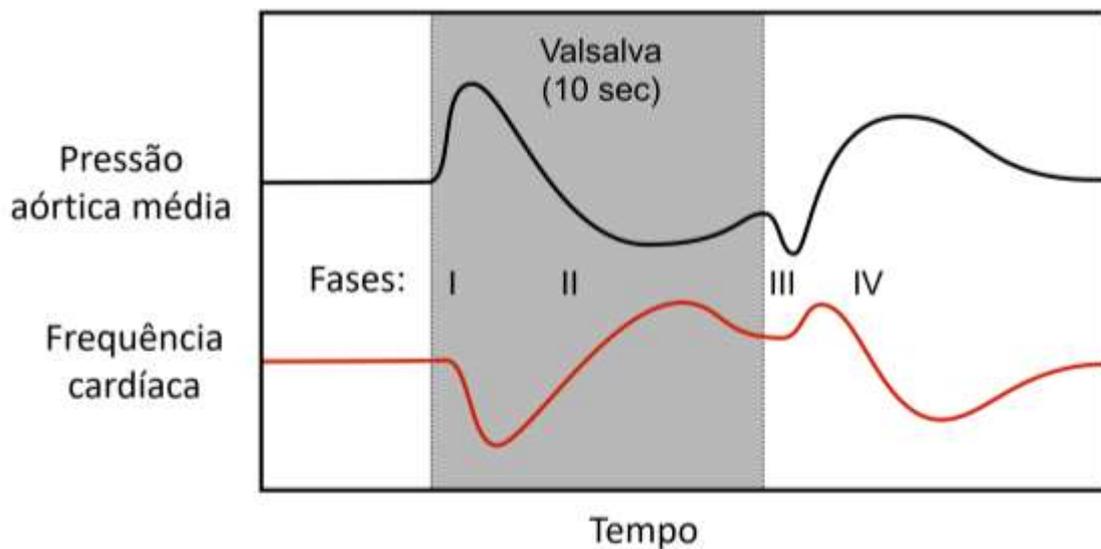
maior responsividade vagal durante o sono. Segundo La Rovere *et al.* (2008) o uso de angiotensina intravenosa como agente pressor passou a ser substituído por fenilefrina, um puro agonista de α -adrenoreceptor, que diferente da angiotensina, atua sem efeitos diretos sobre a contratilidade cardíaca e no sistema nervoso central, sendo capaz de elevar a PA a valores entre 15-40 mmHg considerando doses em bolus começando em 1-2 μ g, com incrementos de 25-50 μ g para estudos com indivíduos saudáveis.

Enquanto drogas vasoconstritoras exploram principalmente o componente vagal do controle barorreflexo através do reajuste rápido da PA para níveis basais após um incremento abrupto, drogas vasodilatadoras como nitroglicerina, por sua vez, são utilizadas com intuito de obter informações a respeito do ramo simpático através da redução da PA (cerca de 20 mmHg para doses 100-200mcg) (Osculati *et al.*, 1990), acompanhada pela excitação do nodo sinusal causada por um mecanismo simpático-mediado (Eckberg e Sleight, 1992; La Rovere *et al.*, 2008). É importante salientar que a administração dessas drogas provoca a ativação simultânea de outras áreas, podendo afetar a transdução dos barorreceptores, parte do SNC, do arco reflexo e da resposta do nodo sinusal, interferindo, ou mesmo contrariando a resposta barorreflexa (Eckberg e Sleight, 1992). Essa falta de seletividade é apontada como uma das maiores limitações ao considerar a utilização de drogas vasoativas como ferramenta para o estudo do controle barorreflexo.

Dentre os métodos não invasivos, a utilização da manobra de Valsalva representa um desafio aos barorreceptores em meio aos reflexos autonômicos e cardiovasculares produzidos pela elevação transitória voluntária das pressões intratorácica e intra-abdominal provocadas pela realização de um esforço (La Rovere *et al.*, 2008; Hackett e Chow, 2013). Considerada um reflexo natural ao exercício resistido com grandes cargas ($> 80\%$ da CVM), consiste na realização de uma expiração forçada contra a glote fechada, com intuito de aumentar a estabilidade da coluna através do aumento da pressão intra-abdominal (Shirley *et al.*, 2003; Hackett e Chow, 2013). Baseada em sua capacidade de alterar rapidamente o comportamento autonômico e hemodinâmico, a manobra de Valsalva é dividida em quatro fases: 1) correspondente ao início da tensão, a primeira fase é associada ao aumento transitório da PA resultando do esvaziamento das grandes veias pulmonares; 2) quando o aumento da pressão intratorácica leva a uma redução da pré-carga cardíaca, diminuindo o VS e fazendo com que a PA diminua, o que ativa os barorreceptores no arco aórtico e no seio carotídeo, promovendo a retirada vagal em meio ao aumento das descargas simpáticas, o que aumenta a FC, conseqüentemente o DC, que somados a uma vasoconstrição, faz com que a PA retorne ao

níveis basais; 3) fase transitória que envolve a liberação da tensão intratorácica, resultando na expansão do leito vascular pulmonar e reduzindo a área de secção transversa do ventrículo esquerdo, fazendo com que a PA caia repentinamente; e 4) fase que corresponde à superação da PA sobre os valores basais devido à retomada do retorno venoso para o coração, que ativa o barorreflexo, levando à bradicardia e finalmente ao retorno da PA à linha de base (Srivastav *et al.*, 2019). A Figura 5 apresenta um esquema ilustrativo do comportamento da pressão aórtica média e FC durante as fases que compõem a manobra de Valsalva em indivíduos saudáveis.

Figura 5 - Alterações na pressão aórtica média e frequência cardíaca durante as quatro fases da manobra de Valsalva.



Fonte: Traduzido de: cvphysiology.com

Como método para ativação do barorreflexo, a manobra de Valsalva é geralmente performada por três vezes, podendo ser iniciada após uma inspiração máxima, ou até mesmo normal, com força expiratória entre 35-60 mmHg mensurada através de um manômetro, com duração entre 10-40 s, com intervalos de 5 min entre as tentativas (variando de acordo com o protocolo escolhido), e realizada em posições que podem variar entre supino, sentada ou com tronco levemente inclinado para frente, com registro de ecocardiograma e monitoramento da pressão arterial batimento-a-batimento, (La Rovere *et al.*, 2008; Freeman e Chapleau, 2013; Srivastav *et al.*, 2019). Para quantificar os dados de SBR, é realizada uma análise por regressão linear entre a pressão arterial sistólica (PAS) e as variações dos intervalos RR

durante toda a fase 4 da manobra, ou durante o período de supercompensação da PA (La Rovere *et al.*, 2008).

Segundo La Rovere *et al.* (2008), apesar de extremamente prática, a manobra de Valsalva possui algumas limitações, principalmente quando aplicada a indivíduos com doenças cardiovasculares em estágios avançados. Em um estudo composto por 104 indivíduos com infarto do miocárdio prévio, notou-se que a SBR não podia ser calculada usando toda a fase 4, nem mesmo durante a fase de supercompensação da PA em cerca de 26% e 39% dos pacientes, respectivamente, devido à alta quantidade de resultados não mensuráveis, principalmente em pacientes com fração de ejeção inferior a 40% (Raczak *et al.*, 2001; La Rovere *et al.*, 2008). Raczak *et al.* (2001) atribuem essas limitações a majoritariamente três fatores: 1) resposta pressórica anormal, caracterizada pela ausência da redução da PAS durante período de tensão na fase 2; 2) ausência/redução da supercompensação da PAS durante a fase 4; e 3) distorção não específica da resposta sistólica ou aumento inadequado da PAS durante toda fase 4.

A estimulação mecânica dos barorreceptores arteriais no seio carotídeo através do uso de um colar pressurizador, pode ser considerada uma alternativa à manobra de Valsalva, ainda considerando métodos não invasivos, nos permitindo manipular a ativação/desativação do barorreflexo de maneira direta e seletiva por meio da compressão/sucção da região do pescoço (La Rovere *et al.*, 2008). O aumento de pressão na região do pescoço, gerada pelo colar, comprime os barorreceptores, causando a diminuição na pressão transmural do seio carotídeo (diferença entre pressão interna e externa), expondo os barorreceptores a um estímulo hipotensivo (Fadel *et al.*, 2003). A sucção, por outro lado, “estica” os barorreceptores, causando um aumento nessa pressão transmural que resulta em um estímulo hipertensivo do reflexo carotídeo (Fadel *et al.*, 2003; Pinheiro *et al.*, 2020).

A SBR é tipicamente acessada através de 2-4 tentativas de pulsos únicos de compressão e sucção de 5 s com pressões que variam de +40 a -80 mmHg (ou seja, +40, +20, 0, -20, -40, -60, -80 mmHg) e a resposta é calculada a partir da média das respostas em cada nível pressórico (Fadel *et al.*, 2003). Em condições de repouso, cada estímulo pressórico deve ser realizado dentro de um período de 10-15 s de apneia (no final da expiração) para eliminar as diferenças no nível de inibição do nodo sinusal durante a inspiração e expiração (arritmia sinusal), minimizando os efeitos da respiração sobre a FC e a PAM. No entanto, quando a frequência respiratória atinge valores superiores a 24 respirações/min (ex: exercício), descarta-se a necessidade da apneia devido a equalização na responsividade barorreflexa

durante as fases da respiração (Eckberg *et al.*, 1980; La Rovere *et al.*, 2008). Ainda sobre o uso do colar, quando a sessão de avaliação carece de tempo, é comum a utilização de um protocolo contendo pulsos rápidos de 500 ms, realizado por 12 vezes consecutivas com compressão/sucção de +40 a -80 mmHg (Fadel *et al.*, 2003). Embora a curva de estímulo-resposta do barorreflexo possa ser derivada de uma única aplicação, é comum realizar esse protocolo por várias vezes em uma mesma sessão de avaliação com intuito de calcular a média das respostas e estabelecer uma curva de função do barorreflexo carotídeo (Fadel *et al.*, 2003). Ambos os protocolos fornecem informações equivalentes e podem ser utilizados tanto em repouso (Keyl *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2001) quanto em exercício (Potts *et al.*, 1993; Gallagher *et al.*, 2001) para acessar o barorreflexo carotídeo. Contudo, apesar de todos os benefícios relacionados ao controle preciso da duração, intensidade, tempo, frequência e momento dos estímulos, o ruído excessivo (similar a um aspirador de pó) gerado pela grande maioria dos colares hoje disponíveis é uma limitação que deve ser levada em consideração, uma vez que perturbações sonoras são relacionadas com alterações agudas e crônicas no sistema cardiovascular (Munzel *et al.*, 2018). O uso de dispositivos que não emitem sons como o desenvolvido por Pinheiro *et al.* (2020) irá contornar essa limitação.

Tratando-se de uma técnica não-invasiva, de aplicabilidade extremamente simples e de baixo custo, a análise das oscilações espontâneas batimento-a-batimento da PA em relação aos intervalos RR também vem sendo amplamente utilizada como ferramenta capaz de fornecer um olhar detalhado da interação entre função barorreflexa e a modulação de parâmetros autonômicos/cardiovasculares da vida diária (La Rovere *et al.*, 2008). Baseada nos domínios do tempo e da frequência da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), duas abordagens vêm sendo propostas para análise da SBR: sequencial e espectral (La Rovere *et al.*, 2008). O método sequencial consiste na identificação de três ou mais batimentos consecutivos, nos quais o aumento/diminuição progressiva da PAS é seguida por um espaçamento/encurtamento do intervalo RR, com intervalos de referência de 1 mmHg e 6 ms, respectivamente (Parati *et al.*, 1988). Já o método espectral é baseado no conceito de que cada oscilação espontânea na PA provoca uma oscilação de mesma frequência no intervalo RR pelo efeito da atividade barorreflexa, os quais são consideradas oscilações centradas em 0.1 Hz da banda de baixa frequência (LF: 0.04 – 0.15 Hz), e outra associada à atividade respiratória dentro da banda alta frequência (HF: 0.15 – 0.40 Hz) (Robbe *et al.*, 1987). Para fins clínicos, a avaliação geralmente é conduzida com o avaliado em repouso, na posição de supino, por um período de até 10 min com respiração espontânea (registrada) ou estimulada (controlada) (La Rovere *et*

al., 2008). Como principal limitação, por levar em consideração apenas as flutuações da PA sobre o cronotropismo cardíaco em repouso, destaca-se majoritariamente a influência do ramo parassimpático não considerando o ramo simpático, além da facilidade de interferência devido a sensibilidade dos parâmetros autonômicos da VFC a fatores como: alimentação antes da avaliação, assim como a ingestão de café/chá e álcool; uso de medicação cardioativa como antidepressivos, antipsicóticos e anti-hipertensivos; vontade de urinar/defecar antes/durante o registro; e fatores externos como barulhos, ruídos, temperatura e luminosidade (Laborde *et al.*, 2017).

1.5 Reflexo Pressor do Exercício

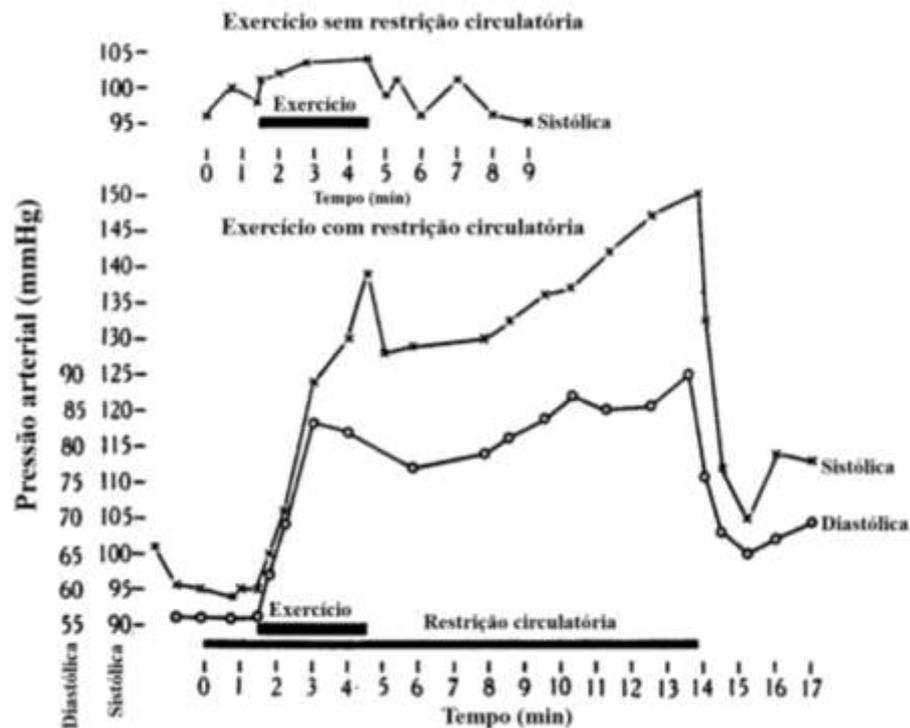
1.5.1 Definição

Como já mencionado anteriormente, Krogh e Lindhard foram os primeiros a demonstrar que a FC e a ventilação aumentavam imediatamente ao início do exercício (Krogh e Lindhard, 1913), e que devido ao baixo tempo de latência dessas respostas (inferior a 1s), os autores atribuíram que as respostas cardiorrespiratórias ao exercício físico eram derivadas da irradiação direta do córtex (comando central). No entanto, dando sequência a seus estudos, em 1917, Krogh e Lindhard (1917) demonstraram que esse aumento da função cardiorrespiratória ocorria de forma significativa durante contrações musculares involuntárias induzidas eletricamente (técnica para eliminar a contribuição do comando central) em homens saudáveis, sugerindo que mecanismos periféricos também desempenhavam um papel fundamental na resposta cardiorrespiratória ao exercício. Achados esses que foram corroborados posteriormente em pacientes tetraplégicos, que demonstraram respostas cardiovasculares semelhantes, caracterizadas pelo aumento da PAM, quando comparados a espasmos musculares realizados espontaneamente *vs.* induzidos eletricamente (Corbett *et al.*, 1971).

Em 1937, Alam e Smirk (1937) adicionaram uma nova peça a esse quebra-cabeça através de um experimento que demonstrou, a partir de um protocolo de avaliação composto por 4 momentos (repouso, exercício, isquemia e reperusão), um reflexo de aumento

moderado da PA induzido pelos músculos em exercício (preensão manual) que se tornava ainda maior durante o período de isquemia e permanecia levemente elevada mesmo durante o período de reperfusão (sem exercício) (Fig. 6).

Figura 6 - Comportamento da pressão arterial durante o exercício de preensão manual



Legenda: Sem restrição de fluxo sanguíneo (acima) e com restrição de fluxo sanguíneo (abaixo). Traduzido de: (Alam e Smirk, 1937).

A partir desses dois estudos (Krogh e Lindhard, 1917; Alam e Smirk, 1937), é possível identificar os dois eixos que compõem o que hoje conhecemos como RPE (ou ergorreflexo), sendo esses o mecanorreflexo muscular, que gera resposta cardiovascular através de estímulos derivados das deformações mecânicas dos músculos e tendões durante o exercício, e o metaborreflexo muscular, que estimula o aumento da atividade simpática para o coração e vasos sanguíneos em resposta ao acúmulo de metabólitos da contração muscular (Nobrega *et al.*, 2014).

Os neurônios aferentes encontrados na musculatura esquelética são classificados em quatro grupos (I a IV), com uma subdivisão das aferências do grupo I (Ia e Ib), de acordo com as características anatômicas e eletrofisiológicas de cada um dos tipos (Garland e Kaufman, 1995; Kaufman e Hayes, 2002) (Tabela 2). Já no que diz respeito ao controle neural da circulação, evidências apontam que as aferências musculares do grupo III e IV são capazes de

produzir reflexos cardiovasculares e ventilatórios quando estimuladas por impulsos elétricos (Tibes, 1977) e injeções químicas (capsaicina e/ou bradicinina) (Crayton *et al.*, 1981; Kaufman *et al.*, 1982). As aferências de grupo I e II também parecem ser capazes de gerar respostas cardiovasculares e ventilatórias, no entanto, em magnitude muito menor e apenas quando a transmissão neuromuscular se encontrava bloqueada, não demonstrando papel dominante no RPE (Tibes, 1977).

Tabela 2 - Propriedades dos tipos de neurônios sensoriais encontrados na musculo esquelético

| Grupo | Mielinização | Velocidade de condução (m/s) | Terminação |
|--------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Ia | Espessa | 72 – 120 | Fuso primário |
| Ib | Espessa | 72 – 120 | OTG |
| II | Moderada | 31 – 71 | Fuso secundário |
| III | Fina | 2,5 – 30 | Livre |
| IV | Nenhuma | < 2,5 | Livre |

Traduzido de: (Kaufman e Hayes, 2002).

Em 1960, Paintal (1960) foi um dos primeiros a investigar as propriedades de descarga das aferências musculares do grupo III, e demonstrou em modelo animal, que essas terminações nervosas eram responsivas à estímulos mecânicos locais de pressão e estiramentos. As terminações do grupo IV, por outro lado, são sensíveis às alterações metabólicas na musculatura, como o acúmulo de subprodutos da contração muscular e acidificação do pH intramuscular (Mark *et al.*, 1985; Kaufman e Hayes, 2002; Kaufman, M. P. *et al.*, 2002). Contudo, estudos sugerem um papel multimodal desses neurônios sensoriais, onde tanto as terminações de grupo III podem ser estimuladas metabolicamente (aproximadamente 10 a 12%) quanto as do grupo IV podem ser estimuladas mecanicamente (<10%), considerando magnitudes muito menores quando comparadas às suas respectivas predominâncias (Kumazawa e Mizumura, 1977; Tibes, 1977; Kaufman, M. P. *et al.*, 2002).

As aferências de grupo III e IV se projetam a região dorsal da medula espinhal, possuindo células neuronais responsivas ao RPE no NTS, na medula ventrolateral rostral, na medula ventrolateral caudal, no área tegmental lateral, no núcleo ambíguo e na região ventromedial da substância cinzenta periaquedutal (Nobrega *et al.*, 2014). O primeiro sítio da transição sináptica localiza-se na região entre as lâminas I-V do corno dorsal nos níveis cervical, lombar inferior e sacral superior da medula espinhal. Após chegar na medula, os sinais aferentes do RPE ascendem as regiões superiores, projetando-se a vários núcleos no

tronco cerebral, incluindo o núcleo reticular lateral e o NTS; e ao integrarem no NTS, esses sinais se projetam às áreas de controle cardiovascular no bulbo, que por sua vez irão regular a atividade simpática e vagal no intuito de suprir as demandas de perfusão da musculatura esquelética durante o exercício (Michelini *et al.*, 2015; Teixeira e Vianna, 2022).

Uma série de neurotransmissores e receptores vem sendo postulados como essenciais no que se diz respeito à transmissão dos sinais aferentes dos neurônios sensoriais do grupo III e IV em níveis medulares, tais como substância P, receptores neuroquinina-1, receptores B2 da bradicinina, adenosina trifosfato (ATP) via receptores purinérgicos (P2), prostaglandinas via receptores EP4, glutamato via receptores N-metil-d-aspartato (NMDA) e ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), e GABA via receptores GABA_A e GABA_B (Teixeira e Vianna, 2022).

1.5.2 Mecanorreflexo muscular

As aferências musculares do grupo III, também chamadas de mecanorreceptores musculares, são neurônios sensoriais mielinizados sensíveis às distorções mecânicas no músculo esquelético, tais como alongamento, tensão, compressão e outras deformidades de seus campos receptivos derivadas da contração muscular. Quando estimulados, esses mecanorreceptores geram potenciais de ação ascendentes de baixíssima latência (>1s) à área de controle cardiovascular no bulbo, que por sua vez irá operar os ajustes hemodinâmicos necessários para regular o fluxo sanguíneo com base no nível de atividade muscular, dando início ao RPE (Nobrega *et al.*, 2014; Teixeira e Vianna, 2022).

Em 1993, Nobrega e Araújo demonstraram através de um duplo cicloergômetro adaptado, o qual era necessário que apenas um dos indivíduos realizasse força sobre os pedais, assim, movimentando os pedais do outro indivíduo de forma simultânea e involuntária (confirmada por ausência de atividade eletromiográfica). Os resultados deste estudo demonstraram que o aumento da FC era similar entre os indivíduos que realizam o exercício de forma voluntária ($\pm 35,9\%$) vs. involuntária ($\pm 27,6\%$) (Nobrega e Araujo, 1993). Isso sugere que o componente mecânico do RPE contribui para a resposta cardiovascular ao exercício físico, sendo capaz de operar de maneira independente à ativação do componente metabólico (metaborreflexo) no que diz respeito ao cronotropismo cardíaco. Partindo dessa

premissa, Fisher *et al.* (2005) se propuseram a investigar até que ponto as respostas cardiovasculares ao alongamento da musculatura da panturrilha são aumentadas quando realizado com a elevação concomitante da concentração muscular de metabólitos. Através de um protocolo de avaliação que mesclava alongamento passivo com restrição circulatória pós-exercício (PECA; do inglês: *post-exercise circulatory arrest*) e pós-alongamento passivo, os autores concluíram que a resposta pressórica e cronotrópica ao alongamento passivo não é afetada pela ativação concomitante do metaborreflexo muscular. Ainda segundo os autores, a explicação mais simples para esses achados é de que as fibras aferentes mecanicamente sensíveis não são afetadas pela condição metabólica dos músculos ativos, o que corrobora o papel independente do mecanorreflexo muscular (Fisher *et al.*, 2005).

1.5.3 Avaliação da atividade mecanorreflexa muscular

Na tentativa de isolar a atividade mecanorreflexa, a comunidade científica se debruça principalmente sobre algumas técnicas como alongamento muscular passivo (Fisher *et al.*, 2005; Drew *et al.*, 2008), exercício passivo (Nobrega e Araujo, 1993; Iellamo *et al.*, 1997), compressão muscular externa (Kaufman e Rybicki, 1987; Carrington *et al.*, 2003) e/ou estimulação elétrica (Mcwilliam e Yang, 1991; Iellamo *et al.*, 1997). Entretanto, isolar a ativação do mecanorreflexo muscular em humanos não é uma tarefa simples e requer certos cuidados, uma vez que a contração muscular é acompanhada também pela ativação do comando central (Nobrega *et al.*, 2014; Teixeira *et al.*, 2020).

Para tal, Gladwell *et al.* (2005) utilizaram do método de alongamento passivo e bloqueio farmacológico ao testar a hipótese de que o aumento da FC induzido pela ativação do mecanorreflexo muscular estava relacionado a inibição do tônus vagal. O alongamento passivo era realizado através de dorsiflexão do tornozelo em 4 diferentes condições: 1) em repouso, sustentado por 1 min; 2) após a realização do exercício dinâmico de prensão manual a 10% da contração voluntária máxima (CVM); 3) com bloqueio farmacológico por glicopirrolato (droga anticolinérgica); e 4) durante a modulação do tônus vagal via barorreflexo através de um colar pressurizador. Dentre seus achados, os autores destacam a diminuição do intervalo R-R durante o alongamento passivo sem alterações significativas na PA em nenhum dos testes. Isso sugere que a atividade vasomotora simpática não foi alterada,

indicando que as aferências musculares mecanicamente sensíveis ao estiramento muscular são capazes de produzir taquicardia através da inibição do tônus vagal.

O exercício passivo, assim como o alongamento muscular passivo, trata-se de mais uma técnica não-invasiva e de fácil manuseio para ativação seletiva do mecanorreflexo muscular. A realização de exercícios passivos tem uma longa história dentro da medicina e da fisiologia, com suas primeiras aplicações clínicas com intuito de estimular a vasculatura e evocar mudanças no fluxo sanguíneo para evitar complicações causadas por estase e doença vascular (Trinity e Richardson, 2019). Além do estudo clássico de Nobrega e Araujo (1993) descrito no início da sessão anterior, em outro estudo notório desenvolvido por Waisbren *et al.* (1990) na Escola de Medicina da Universidade de Yale, foi demonstrado que a FC e algumas variáveis da função respiratória, como ventilação, quociente respiratório e VO_2 aumentavam durante o início do exercício passivo. No entanto, a FC retornava aos valores basais por volta do quinto minuto do exercício. Isso confirma o papel da ativação do mecanorreflexo na sinalização nos primeiros momentos do exercício para os ajustes cardiovasculares e respiratórios (Waisbren *et al.*, 1990; Nobrega *et al.*, 2014; Teixeira e Vianna, 2022).

Dentre outros métodos para ativação do mecanorreflexo, Kaufman e Rybicki (1987) demonstraram que a compressão mecânica das aferências musculares do tipo III resultava no aumento na frequência de descarga dessas aferências em modelo animal. Por outro lado, Carrington *et al.* (2003) não observaram aumento adicional nas respostas cardiovasculares induzidas pela compressão muscular externa (não-invasiva) em humanos durante ativação do metaborreflexo por PECA. No entanto, o estudo possui limitações importantes como a falta de detalhamento técnico em respeito ao protocolo de compressão e principalmente na falta de um protocolo onde o mecanorreflexo era estimulado de forma isolada e não concomitante ao metaborreflexo.

Williamson *et al.* (1994) ao testar um protocolo de compressão contínua e progressiva de 30 a 90 mmHg de incremento durante 14 min (12 min com oclusão vascular) realizado nas pernas de homens e mulheres saudáveis durante o repouso, relataram aumentos significativos da PAM, pressão arterial diastólica (PAD), pressão venosa central e impedância torácica. Já Rowell *et al.* (1976), mesmo com um protocolo de avaliação similar, não observaram diferenças significativas nas funções cardiovascular e respiratória à compressão muscular contínua, com ressalvas a um leve e sustentado incremento na PAM, que segundo os autores, era possivelmente derivado de uma compensação barorreflexa insuficiente pela diminuição

mecânica da condutância vascular. Rowell *et al.* (1976), assim como outros autores (Alam e Smirk, 1937; Asmussen, 1967), defendiam que um esforço físico era necessário para gerar respostas cardiovasculares através da isquemia muscular, e que a ausência dessas respostas à oclusão em repouso significava que a estimulação mecânica dos músculos (através de compressão externa) e o desconforto/dor local não seriam suficientes para gerar uma resposta cardiovascular. Por outro lado, a isquemia muscular contínua realizada no momento pós-exercício, se tornou uma técnica extremamente validada no que diz respeito a ativação seletiva dos metaborreceptores musculares, mas não dos mecanorreceptores (Spranger *et al.*, 2013; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Crisafulli, 2017; Teixeira *et al.*, 2020).

No entanto, quando essa compressão muscular é realizada de maneira rítmica, é possível sugerir que devido a não oclusão contínua do fluxo sanguíneo para os músculos ativos, o perfil metabólico muscular não seria drasticamente alterado, nos permitindo investigar os efeitos do aumento da pressão intramuscular, e conseqüentemente, da ativação do mecanorreflexo muscular sobre as respostas cardiovasculares sem a ativação concomitante do metaborreflexo (Nishiyasu *et al.*, 2006). Partindo-se dessa premissa, Nishiyasu *et al.* (Nishiyasu *et al.*, 2001) testaram a hipótese de que a compressão muscular rítmica das pernas seria capaz de induzir respostas pressóricas em repouso e durante o exercício dinâmico (cicloergômetro) em indivíduos saudáveis. Através de garrotes posicionados em ambas as pernas do avaliado, na região da coxa e panturrilha, com estímulos compressivos de 50, 100 e 150 mmHg, realizados com 350 ms a 50 pulsos por minuto por 3 e 2 min para as avaliações em repouso e durante o exercício, os autores demonstraram um aumento de 5-9 mmHg e de 7-10 mmHg, respectivamente, sem alterações significativas na FC em ambos os protocolos (Nishiyasu *et al.*, 2001). Esses resultados sugerem que o aumento rítmico da pressão intramuscular é capaz de ativar os mecanorreceptores presentes no musculo esquelético, que por sua vez desencadearão um aumento pressórico. Os autores também apresentaram dados referentes ao consumo máximo de oxigênio (VO_2) e razão de troca gasosa (RER, do inglês: *respiratory exchange ratio*), demonstrando não haver diferenças significativas durante o exercício entre o protocolo controle e os protocolos com compressão rítmica, sugerindo que os pulsos de compressão não foram capazes de produzir alterações metabólicas nos músculos, e portanto, não recrutando o metaborreflexo muscular (Nishiyasu *et al.*, 2001).

Tratando-se de métodos mais invasivos, a estimulação elétrica de nervos somáticos pode causar mudanças significativas no sistema cardiovascular, e portanto, sobre a PA (Hunt, 1895). Mcwilliam e Yang (1991) buscaram identificar quais grupos de fibras aferentes (grupo

I, II, III e IV) seriam capazes de inibir o componente vagal cardíaco do barorreflexo arterial em gatos quando eletroestimuladas. Para tal, os nervos ciático e peroneal dos animais foram expostos através de uma incisão lateral para o posicionamento dos eletrodos, e através de diferentes níveis e amplitudes de estímulo, diferentes grupos de fibras eram eletroestimulados. O intervalo R-R foi medido através de eletrocardiograma e a sensibilidade barorreflexa foi quantificada através da diferença entre o maior intervalo R-R em resposta ao aumento da PA no seio carotídeo e a média dos 10 intervalos R-R antes do aumento pressórico. Os autores demonstraram que a estimulação elétrica das fibras aferentes do grupo I e II não produzia nenhum efeito sobre os intervalos R-R. No entanto, quando as do grupo III e IV eram estimuladas, esse intervalo era drasticamente reduzido. Portanto, é aceito que a inibição do componente vagal cardíaco do barorreflexo arterial é mediada principalmente pela atividade do metaborreflexo muscular, mas também do mecanorreflexo (Mcwilliam e Yang, 1991).

1.5.4 Metaborreflexo Muscular

Conhecidos como metaborreceptores, as aferências musculares do grupo IV são neurônios sensoriais não-mielinizados, e, portanto, de alta latência ($< 2,5$ m/s), sensíveis a alterações no estado metabólico do músculo esquelético. Quando estimulados, desencadeiam um reflexo de aumento da atividade simpática para o coração e vasos sanguíneos. Esse aumento visa induzir respostas cardiovasculares que resultem em aumento da perfusão muscular, assegurando assim maior oferta de oxigênio e nutrientes, além de promover a eliminação de metabólitos resultantes da contração muscular (Boushel, 2010; Crisafulli, 2017). Existem vários subprodutos capazes de ativar o metaborreflexo muscular, incluindo as prostaglandinas, lactato, derivados do ácido araquidônico, bradicinina, potássio, ATP, fosfato desprotonado, adenosina difosfato (ADP), íons H^+ , entre outros (Nobrega *et al.*, 2014; Teixeira e Vianna, 2022). Além disso, os metaborreceptores também podem ser ativados quando o pH intramuscular torna-se mais ácido, abaixo do limiar de despolarização de aproximadamente 6,9 unidades (Nishiyasu *et al.*, 1994).

O aumento da PAM é a resposta hemodinâmica típica à ativação do metaborreflexo muscular. Esse processo envolve um mecanismo altamente integrado que recruta a reserva funcional de 4 moduladores hemodinâmicos: inotropismo, cronotropismo, pré-carga e pós-carga cardíaca (Crisafulli, 2017). Inicialmente, acreditava-se que esse ajuste cardiovascular

era mediado principalmente pelo aumento da RVP devido à vasoconstricção simpático-mediada. Além disso, se pensava que o efeito reflexo sobre a FC seria mínimo ou até mesmo ausente, levando alguns autores a especular que o metaborreflexo muscular tinha pouco ou nenhum efeito sobre o DC (Rowell e O'leary, 1990; Piepoli *et al.*, 1995). No entanto, o efeito da ativação do metaborreflexo sobre a FC é fortemente dependente da forma como ele é ativado (Nobrega *et al.*, 2014). Durante o exercício, a ativação do metaborreflexo pode aumentar o cronotropismo cardíaco através do aumento da atividade simpática no nodo sinusal. Por outro lado, em protocolos de avaliação que utilizaram a técnica de PECA, esse aumento no tônus simpático é mascarado pelo aumento concomitante da reentrada vagal. Essa reentrada vagal ocorre devido à interrupção do exercício antes da isquemia, o que resulta na cessação do estímulo do comando central (Crisafulli *et al.*, 2011). No que diz respeito ao inotropismo cardíaco, o mesmo estudo demonstrou que, quando o metaborreflexo não é mais capaz de aumentar a FC, o aumento do DC passa a depender de um mecanismo fluxo-mediado. Isso significa que o aumento do DC ocorre através do aumento do VS, sem o envolvimento da vasoconstricção periférica (Crisafulli *et al.*, 2011).

No entanto, em várias condições clínicas em que um ou mais desses moduladores não podem ser recrutados devido a algum comprometimento cardiovascular e/ou autonômico, observam-se respostas cardiovasculares anormais, que podem ser tanto exageradas quanto atenuadas (Crisafulli, 2017; Gama *et al.*, 2021b). Respostas exageradas geralmente estão associadas a maior vasoconstricção simpático-mediada (maior RVP), provocando o aumento acentuado da PAM e no risco cardiovascular durante e após o exercício (Greaney *et al.*, 2015; Prodel *et al.*, 2016; Grotle *et al.*, 2020). Isso é frequentemente observado em indivíduos com HAS (Rondon *et al.*, 2006; Leal *et al.*, 2008; Sausen *et al.*, 2009; Delaney *et al.*, 2010) e obesos (Negrao, Trombetta, *et al.*, 2001). Por outro lado, quando essas respostas cardiovasculares estão atenuadas, o aumento na PAM pode não ser suficiente para garantir a perfusão muscular adequada e eliminação dos metabólitos acumulados nos músculos esqueléticos, resultando em fadiga prematura e intolerância ao exercício físico (Amann *et al.*, 2015; Amann *et al.*, 2020). Essa situação é observado em pacientes com infecção por HIV (Peres *et al.*, 2019; Gama *et al.*, 2020), lesão medular (Crisafulli *et al.*, 2009), esclerose múltipla (Marongiu *et al.*, 2015) e cirrose hepática (Mira *et al.*, 2021).

Por outro lado, pacientes com IC demonstram um incremento na PAM similar ao observado em seus pares saudáveis durante protocolos de PECA. No entanto, esse aumento ocorre por meio de um mecanismo diferente, provavelmente devido à incapacidade desses

pacientes de recrutar a contratilidade cardíaca em níveis adequados. Isso resulta em um aumento exagerado da RVP (simpático-mediado), mas ainda assim preservando a resposta pressórica à ativação do metaborreflexo muscular (Crisafulli *et al.*, 2007; Roberto *et al.*, 2017). As mesmas respostas à ativação do metaborreflexo muscular foram encontradas em pacientes com DAC (Magnani *et al.*, 2018), como melhor discutido na próximo tópico.

1.5.4.1 Avaliação da atividade metaborreflexa muscular

Apesar de descrito inicialmente em 1937 por Alam e Smirk (1937), a técnica de PECA não é o único modelo metodológico empregado para a avaliação da atividade metaborreflexa. Apesar de PECA ser o método mais utilizado devido a seu caráter não invasivo e de fácil aplicação em seres humanos, alguns autores optaram pelo uso de técnicas invasivas para a avaliação do metaborreflexo em humanos, como a estimulação direta dos neurônios aferentes do grupo IV (Coote e Perez-Gonzalez, 1970) ou através da injeção de intravenosa de substâncias como capsaicina, ácido láctico, cloreto de sódio ou cloreto de potássio, que são capazes de estimular esses metaborreceptores, técnica essa sendo a mais comum quando se trata de estudos com modelo animal (McCloskey e Mitchell, 1972; Leal *et al.*, 2008; Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Caron *et al.*, 2018; Estrada *et al.*, 2020).

Quando se trata de estudos com PECA, a grosso modo, existe um certo padrão em relação as fases que compõem esse protocolo de avaliação, sendo normalmente iniciado com período de repouso, seguido pela realização de algum tipo de exercício físico, um período de restrição de fluxo sanguíneo imediatamente após o exercício, que acarretará na sinalização isolado do metaborreflexo através do acúmulo de metabólitos na musculatura exercitada, e por último, um período de recuperação pós-isquemia (Teixeira *et al.*, 2019). No entanto, apesar desse “padrão” na estrutura dos protocolos, muitas variações são encontradas no que diz respeito as variáveis que compõem cada uma de suas fases, podendo ser composto por exercício dinâmico (Crisafulli *et al.*, 2017; Magnani *et al.*, 2018; Roberto *et al.*, 2019) ou isométrico (Negrao, Trombetta, *et al.*, 2001; Vianna *et al.*, 2018), envolvendo pequenas (Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019; Gama *et al.*, 2020) ou grandes musculaturas (Iellamo *et al.*, 2006; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Sundblad *et al.*, 2018), além de diferentes níveis de restrição circulatória (Fisher e White, 1999; Trombetta *et al.*, 2003; Milia *et al.*, 2014) por períodos de 2 (Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Mira *et al.*, 2021) a 3 min

(Crisafulli *et al.*, 2007; Crisafulli *et al.*, 2011; Prodel *et al.*, 2016), dentre muitas outras diferenças, que impactarão na forma com que o metaborreflexo será ativado, bem como na magnitude das respostas cardiovasculares e autonômicas geradas por sua ativação.

Por se tratar do método de escolha desta Tese, o impacto da manipulação das variáveis empregadas em PECA, bem como de outros métodos, foi alvo de investigação do estudo de revisão incluído nessa Tese, cujo resultado está apresentado e discutido no Capítulo 4.

1.6 Metaborreflexo muscular em pacientes com doença arterial coronariana

Conforme já mencionado, a DAC é a condição mais prevalente entre as doenças cardiovasculares (World Heart Federation, 2023). Em estágios mais graves, ela pode afetar o inotropismo e a função diastólica cardíaca, resultando em respostas cardiovasculares alteradas durante o exercício (Magnani *et al.*, 2018). Segundo Sanmarco *et al.* (1980), pacientes com DAC podem apresentar queda ou manutenção da PA durante a atividade física. Essa resposta pode ser considerada um preditor do grau de severidade da doença, visto que ela se torna mais pronunciada à medida que mais vasos apresentam estenose. Além disso, a extensão da isquemia e cicatriz parece ser um fator dominante para essa resposta, pois pacientes com menos vasos comprometidos, mas com maior extensão da isquemia, também apresentam resposta pressórica alterada (Hakki *et al.*, 1986).

Em 1988, Findlay *et al.* (1988) compararam as respostas cardiovasculares entre 44 homens com DAC e controles saudáveis durante exercício isométrico, dinâmico de preensão manual e ao estresse pressórico ao frio (CPT, do inglês *cold pressor test*). Durante o exercício isométrico, ambos os grupos aumentaram significativamente a PA. No entanto, apesar do grupo com DAC ter atingido valores absolutos mais elevados de PAS, o grupo controle apresentou ganho sistólico mais pronunciado. Durante o exercício dinâmico, não foram encontradas diferenças significativas na resposta pressórica, mas o grupo controle obteve um maior ganho da FC. Já durante o CPT, os indivíduos com DAC exibiram um ganho sistólico exagerado em relação aos controles, sem diferenças significativas para PAD e FC.

Apesar da escassez de ensaios clínicos controlados investigando as respostas cardiovasculares durante o exercício físico em pacientes com DAC vs. indivíduos saudáveis, evidências indicam que a resposta pressórica pós-exercício também se encontra alterada nesses pacientes. Em comparação a indivíduos saudáveis, observa-se retorno mais lento aos

valores pressóricos de repouso em pacientes com DAC, em alguns casos até apresentando um aumento prévio à redução (Amon *et al.*, 1984; Miyahara *et al.*, 1990; Papazoglou *et al.*, 1991; Tsuda *et al.*, 1993; Kiviniemi *et al.*, 2014).

Em conjunto, essas alterações cardiovasculares sugerem uma disfunção nos mecanismos regulatórios da PA durante e após o exercício, que consistem na complexa integração entre o comando central, barorreflexo arterial, mecano- e metaborreflexo que compõem o RPE (Nobrega *et al.*, 2014; Michelini *et al.*, 2015; Crisafulli, 2017; Teixeira *et al.*, 2020).

Até o presente momento, identificamos somente dois estudos em humanos investigando as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC sem sintomas de insuficiência cardíaca e/ou intolerância ao exercício (Momen *et al.*, 2007; Magnani *et al.*, 2018). Momen *et al.* (2007) realizaram o exercício isométrico de prensão manual a 40% da CVM até a fadiga seguido de 2 min de PECA em seis pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM). Os autores reportaram aumento significativo da PA somente após 60% do tempo para a fadiga, que se manteve elevada durante PECA. No estudo mais recente (Magnani *et al.*, 2018), revelou-se que os pacientes exibiram FC, DC, PAM e taxa de enchimento ventricular (TEV) significativamente menores e RVP maior que indivíduos saudáveis durante o exercício dinâmico de prensão manual. Durante a ativação do metaborreflexo, os pacientes apresentaram PAM similar aos controles. No entanto, essa resposta se deu por um incremento menor do VS, DC, TEV e volume diastólico final, e maior da RVP nos pacientes *vs.* controles. Em outras palavras, os pacientes exibiram aumento na vasoconstrição simpático-mediada (aumento da RVP) em detrimento do mecanismo fluxo-mediado (aumento do VS e DC) em resposta ao metaborreflexo muscular, o que pode interferir na tolerância ao esforço físico.

A escassez e divergência entre esses achados garante a necessidade de novas investigações acerca dos efeitos da DAC sobre as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular. Além disso, não foram localizados estudos investigando o efeito do treinamento físico sobre essas respostas cardiovasculares.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

2.1.1 Revisão sistemática

Destacar as evidências acumuladas sobre os efeitos do treinamento físico nas respostas cardiovasculares e autonômicas mediadas pelo metaborreflexo muscular.

2.1.2 Estudo original

Investigar as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC, e os efeitos de um programa de treinamento físico multimodal supervisionado sobre essas respostas.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Revisão sistemática

- Apontar achados quanto ao impacto do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares durante ativação do metaborreflexo muscular em diferentes populações;
- Analisar o papel das variáveis FITT de treinamento (frequência, intensidade, tempo por sessão e tipo de exercício);
- Indicar potenciais mecanismos para adaptações no metaborreflexo muscular;

- Abordar características metodológicas utilizadas em estudos da área.

2.2.2 Estudo original

- Investigar o impacto do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares durante o repouso;
- Investigar o impacto do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à estimulação simpática não-mediada pelo RPE;
- Investigar o impacto do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares durante exercício de preensão manual;
- Investigar a influência dos receptores TRPv1 sobre as respostas cardiovasculares durante a ativação do metaborreflexo muscular antes e após o treinamento físico;
- Avaliar a concentração de lactato sanguíneo no repouso e durante ativação do metaborreflexo antes e após o treinamento físico.

2.3 **Hipótese do Estudo Original**

Pacientes com DAC apresentam incremento similar da PAM e maior da RVP durante ativação do metaborreflexo muscular em relação a indivíduos saudáveis, que podem ser restaurados pelo treinamento físico.

3 REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1 Métodos

3.1.1 Critérios de elegibilidade e estratégia de busca

A presente revisão foi conduzida seguindo as diretrizes do Protocolo de Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Metanálises (PRISMA-P; do inglês: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols*). Os estudos foram encontrados através das bases de dados MEDLINE (acessada através do PubMed), Web of Science e Scopus no dia 11 de janeiro de 2021, sem restrição de data ou linguagem. Uma estratégia de busca utilizando operadores booleanos e termos relacionados à “metaborreflexo muscular” e “exercício físico” para identificar os estudos em potencial, foi utilizada como a seguir: "exercise pressor reflex" OR "chemoreflex" OR "muscle chemoreflex" OR "chemoreceptor" OR "metaboreflex" OR "muscle metaboreflex" OR "metaboreflex sensitivity" OR "metaboreflex gain" OR "metaboreflex response" OR "metaboreceptor" OR "muscular afferents" OR "group IV afferents" combined with "exercise"[MeSH] OR "training" OR "exercise training" OR "physical activity" OR "physical exercise" OR "physical training" OR "resistance training"[MeSH] OR "resistance exercise" OR "strength training" OR "strength exercise" OR "weight lifting exercise" OR "weight bearing exercise" OR "strengthening" OR "aerobic exercise" OR "aerobic training" OR "endurance training"[MeSH] OR "endurance exercise". Apenas artigos originais propostos a investigar os efeitos de um programa de exercícios físicos sobre as respostas autonômicas e/ou cardiovasculares durante a ativação do metaborreflexo muscular foram selecionados, incluindo aqueles com modelo animal. Artigos em duplicata, revisões, editoriais e estudos transversais foram excluídos.

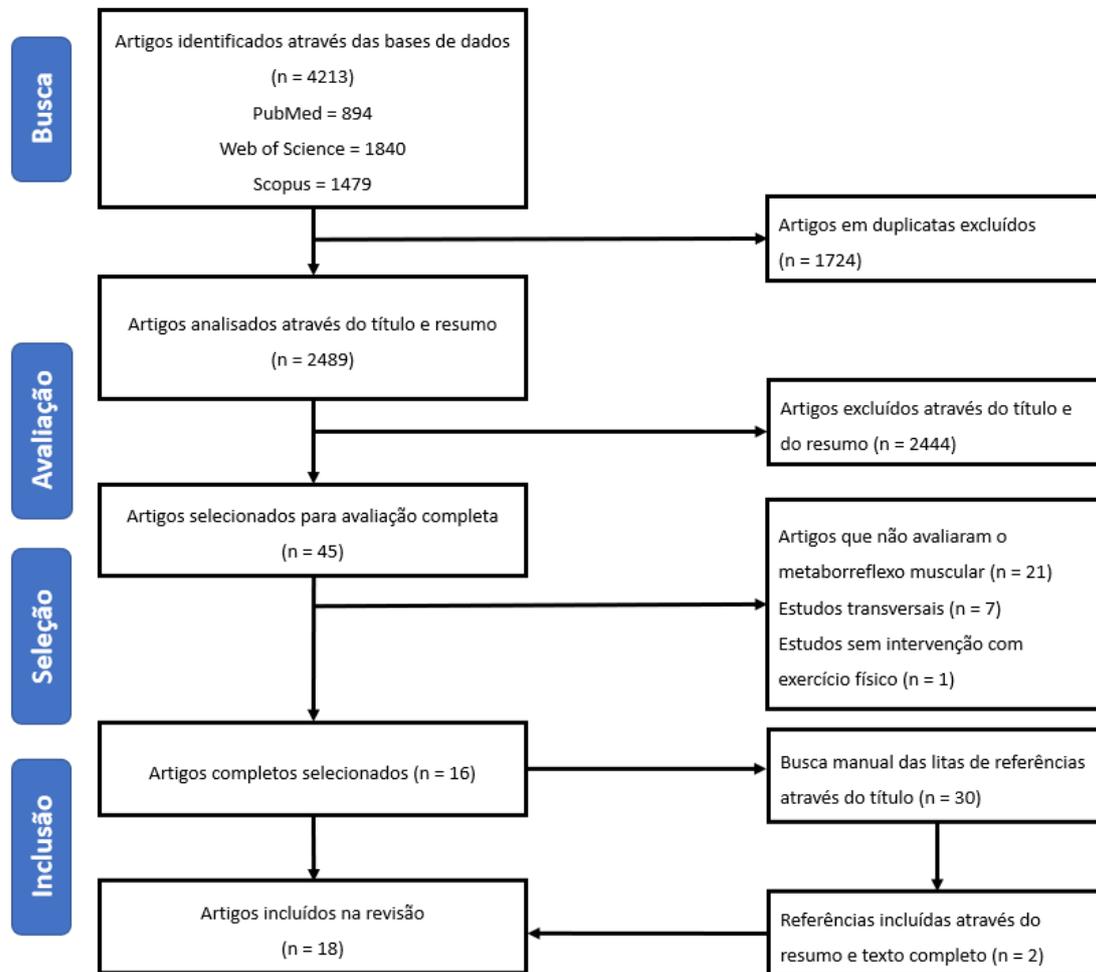
3.1.2 Seleção de estudos

Os estudos em potencial foram selecionados para revisão por dois investigadores (GG e MR) de forma independente e seguindo uma avaliação em três estágios: 1) através do título, apenas; 2) através do título e resumo; e 3) avaliação completa do artigo. Foram excluídos aqueles que não se enquadraram aos critérios de inclusão em quaisquer dos estágios. Além disso, a lista de referências de cada um dos artigos selecionados foi manualmente pesquisada visando artigos potencialmente elegíveis. No caso de discordância entre os revisores, os artigos eram analisados por um terceiro investigador (JB). O consenso entre os investigadores em relação a inclusão e/ou exclusão dos estudos em potencial foi ratificado através de 50 resumos selecionados aleatoriamente através do coeficiente kappa de Cohen (0.84–0.99; $p < 0.05$).

3.2 Resultados

A figura 7 apresenta um fluxograma que resume a busca e seleção dos artigos para o processo de revisão. Do total de 4.213 artigos encontrados inicialmente nas bases de dados, 1.724 foram excluídos por se tratar de duplicatas e 2.444 após a avaliação dos títulos e resumos, resultando em 45 artigos selecionados para avaliação completa. Desses, 18 artigos se enquadraram aos critérios de inclusão, dos quais 16 foram encontrados na busca principal e 2 após a verificação das listas de referências dos artigos incluídos.

Figura 7 - Fluxograma PRISMA-P de busca e seleção dos artigos



A tabela 3 apresenta informações extraídas de cada um dos artigos, incluindo amostra, duração do programa de treinamento, as variáveis FITT de treinamento (frequência, intensidade, tempo por sessão e tipo de exercício), o método utilizado para a ativação do metaborreflexo muscular e os principais resultados do estudo. Dos 18 artigos incluídos, 14 foram conduzidos em humanos (SOMERS *et al.*, 1992; MOSTOUFI-MOAB *et al.*, 1998; FISHER e WHITE, 1999; RAY e CARRASCO, 2000; SAITO *et al.*, 2009; CRISAFULLI *et al.*, 2018; SUNDBLAD *et al.*, 2018)(Piepoli *et al.*, 1996; Trombetta *et al.*, 2003; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Milia *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019) e 4 em modelo animal (Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Mizuno *et al.*, 2015; Caron *et al.*, 2018). Daqueles conduzidos em humanos, 7 artigos foram realizados com indivíduos saudáveis (Somers *et al.*, 1992; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Crisafulli *et al.*, 2018; Sundblad *et al.*, 2018) e 7 em pacientes com condições clínicas diversas, que incluíram insuficiência cardíaca (Piepoli

et al., 1996; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Notarius *et al.*, 2019), obesidade (Trombetta *et al.*, 2003), apneia obstrutiva do sono (Guerra *et al.*, 2019), lesão medular (Milia *et al.*, 2014) e esclerose múltipla (Magnani *et al.*, 2016). Daqueles conduzidos em modelo animal, 1 artigo foi realizado com animais sem doença (Caron *et al.*, 2018), e 3 com doenças – insuficiência cardíaca (Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012) e hipertensão (Mizuno *et al.*, 2015).

Considerando a duração do programa de treinamento, 12 estudos envolveram menos de 10 semanas (Somers *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 1996; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Trombetta *et al.*, 2003; Saito *et al.*, 2009; Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Crisafulli *et al.*, 2018; Sundblad *et al.*, 2018), 2 entre 10-20 semanas (Antunes-Correa *et al.*, 2014; Mizuno *et al.*, 2015), e 4 por mais de 20 semanas (Milia *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019). Quanto a frequência, 8 estudos realizaram o treinamento físico em 3 vezes por semana (Piepoli *et al.*, 1996; Fisher e White, 1999; Trombetta *et al.*, 2003; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Caron *et al.*, 2018; Crisafulli *et al.*, 2018; Guerra *et al.*, 2019), 8 em mais de 3 vezes por semana (Somers *et al.*, 1992; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Sundblad *et al.*, 2018; Notarius *et al.*, 2019), e 1 estudo (Milia *et al.*, 2014) não relatou a frequência de treinamento e tempo por sessão, apenas o volume semana de exercícios (3-5 h/semana). Já o tempo por sessão foi menor que 30 min em 6 estudos (Somers *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 1996; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Crisafulli *et al.*, 2018), igual em 1 (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998) e maior em 9 (Trombetta *et al.*, 2003; Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Caron *et al.*, 2018; Sundblad *et al.*, 2018; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019).

Quanto o tipo de treinamento, o exercício aeróbio foi aplicado em 5 estudos (Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Milia *et al.*, 2014; Mizuno *et al.*, 2015; Caron *et al.*, 2018), exercícios resistidos em 8 (Somers *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 1996; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Crisafulli *et al.*, 2018; Sundblad *et al.*, 2018), 2 desses com restrição de fluxo sanguíneo (RFS) (Crisafulli *et al.*, 2018; Sundblad *et al.*, 2018), e o treinamento combinado (aeróbio + resistido) em 5 (Trombetta *et al.*, 2003; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019). No que diz respeito aos protocolos de treinamento aeróbio, um dos estudos utilizou exercício espontâneo/voluntário, portanto, dados referentes a frequência,

intensidade e tempo por sessão não foram fornecidos (Mizuno *et al.*, 2015). A intensidade do treinamento nos estudos com exercício aeróbio foi determinada a partir do consumo de oxigênio de pico (Antunes-Correa *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Notarius *et al.*, 2019), carga máxima de trabalho (Milia *et al.*, 2014), limiar ventilatórios (Trombetta *et al.*, 2003; Guerra *et al.*, 2019) ou velocidade na esteira (Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Caron *et al.*, 2018), enquanto naqueles que utilizaram exercícios resistidos, a intensidade foi estabelecida a partir da contração voluntária máxima, número de repetições, carga (Somers *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 1996; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Magnani *et al.*, 2016; Crisafulli *et al.*, 2018) ou peso corporal (Fisher e White, 1999).

No que diz respeito ao método adotado para ativação do metaborreflexo muscular, 14 estudos utilizaram a PECA (Somers *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 1996; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Trombetta *et al.*, 2003; Saito *et al.*, 2009; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Milia *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Crisafulli *et al.*, 2018; Sundblad *et al.*, 2018; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019) enquanto 4 optaram pela injeção intra-arterial/venosa de capsaicina (Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Mizuno *et al.*, 2015) ou cloreto de potássio e ácido láctico (Caron *et al.*, 2018). Dos 18 artigos incluídos, 12 encontraram evidências que sugerem respostas adaptativas no controle metaborreflexo induzido pelo treinamento físico (Somers *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 1996; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Trombetta *et al.*, 2003; Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Milia *et al.*, 2014; Mizuno *et al.*, 2015; Sundblad *et al.*, 2018; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019) que incluem mudanças na ANSM (Somers *et al.*, 1992; Trombetta *et al.*, 2003; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019), na resposta pressórica (Piepoli *et al.*, 1996; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Wang, Pan, *et al.*, 2010; Milia *et al.*, 2014; Mizuno *et al.*, 2015; Sundblad *et al.*, 2018), na concentração sanguínea de lactato (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998) e na expressão de receptores específicos relacionados ao metaborreflexo muscular (Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014). Dentre os 6 estudos que não encontraram evidências de adaptações no metaborreflexo muscular ao treinamento físico (Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Magnani *et al.*, 2016; Caron *et al.*, 2018; Crisafulli *et al.*, 2018), 5 foram realizados com indivíduos saudáveis durante um período de treinamento inferior a 10 semanas (Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Caron *et al.*, 2018; Crisafulli *et al.*, 2018) e 1 em pacientes com esclerose múltipla cujo

protocolo de treinamento perdurou por mais de 20 semanas (Magnani *et al.*, 2016). Além disso, 4 desses 6 estudos utilizaram apenas treinamento resistido, em sessões inferiores a 30 min (Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Crisafulli *et al.*, 2018), enquanto os outros 2 utilizaram treinamento aeróbio e combinado em sessões superiores a 30 min (Magnani *et al.*, 2016; Caron *et al.*, 2018).

Tabela 3 - Descrição dos estudos investigando os efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular.

| Artigo | Amostra | Treinamento físico (FITT) | Ativação do metaborreflexo | Resultados principais |
|---------------------------------------|--|---|---|--|
| (Antunes-Correa <i>et al.</i> , 2014) | IC Inativos (n=17); IC Treinamento (n=17) | Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 60-72% VO _{2pico} Tempo: 50-60 min, 17 semanas Tipo: Alongamento; bicicleta; exercícios resistidos | PECA (2 min a 240 mmHg) após exercício isométrico de membro inferior. | Melhora do controle de ANSM via metaborreflexo. Aumento da expressão de TRPv1, CB1 e da COX-2. Redução da inflamação do músculo esquelético. |
| (Guerra <i>et al.</i> , 2019) | AOS Inativos (n=21); AOS Treinamento (n=20) | Frequência: 3 dias/semana Intensidade: Liminar anaeróbico Tempo: 50-60 min, 24 semanas Tipo: Alongamento; bicicleta; exercícios resistidos | PECA (2 min a 240 mmHg) após pressão manual isométrica. | Sensibilidade metaborreflexa e fluxo sanguíneo muscular aumentados, contribuindo potencialmente para o aumento do desempenho nos exercícios. |
| (Magnani <i>et al.</i> , 2016) | Esclerose múltipla: Intervenção (n=11); Controle (n=10) | Frequência: 3 dias/semana Intensidade: Bicicleta a 50-80% VO _{2max} ; resistido 1-3 séries de 8-12 reps com 15-30% da carga máxima. Tempo: 60 min, 26 semanas Tipo: Alongamento; bicicleta; exercícios resistidos | PECA (3 min a 50 mmHg > PAS) após preensão manual dinâmica. | A desregulação hemodinâmica durante a ativação do metaborreflexo não foi revertida pelo treinamento físico. |
| (Notarius <i>et al.</i> , 2019) | IC (n=20); Controles saudáveis (n=18) | Frequência: 5 dias/semana Intensidade: 60-70% VO _{2pico} Tempo: 15-60 min, 26 semanas Tipo: Caminhada; exercícios resistidos | PECA (2 min a 200 mmHg) após pressão manual isométrica. | Diminuição do fluxo simpático à ativação do metaborreflexo, com redução da ANSM em repouso e durante o exercício. |
| (Trombetta <i>et al.</i> , 2003) | Mulheres obesas: Dieta hipocalórica (n=24); Dieta hipocalórica + treinamento (n=25); Não-aderentes (n=10) | Frequência: 3 dias/semana Intensidade: ≤ 10% do ponto de comp. resp. Tempo: 60 min, 16 semanas Tipo: Alongamento; bicicleta; exercício resistidos | PECA (2 min a 240 mmHg) após pressão manual isométrica. | A perda de peso melhorou o controle o metaborreflexo muscular. |

Tabela 3 - Descrição dos estudos investigando os efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular (*cont.*).

| Artigo | Amostra | Treinamento físico (FITT) | Ativação do metaborreflexo | Resultados principais |
|--------------------------------|--|--|--|---|
| (Milia <i>et al.</i> , 2014) | Pacientes com lesão medular (n=9) | Frequência: 3-5 h/semana Intensidade: 60% da carga máxima Time: NR, 52 semanas Tipo: ergômetro de braços | PECA (3 min a 50 mmHg > PAS) após ergometria de braços. | Melhorou a resposta hemodinâmica a ativação metaborreflexa. |
| (Piepoli <i>et al.</i> , 1996) | IC (n=12); Controles saudáveis (n=10) | Frequência: 2-3 dias/semana Intensidade: 40 contrações/min a 100% CVM (dinâmico) Tempo: 15 min, 6 semanas Tipo: Pressão manual unilateral isométrica e dinâmica | PECA (3 min a 30 mmHg > PAS) após pressão manual dinâmica. | Redução do RPE em IC vs. controles. |
| (Fisher e White, 1999) | Indivíduos ativos e saudáveis (n=17) | Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 4 x 30 reps/min com carga \leq 10% do peso corporal Tempo: 6 min, 6 semanas Tipo: Flexão plantar unilateral | PECA (2 min a 200 mmHg) Após flexão plantar com RFS. | Atenuação da pressão arterial e frequência cardíaca no membro não treinado durante o exercício, mas não no metaborreflexo muscular isolado. |
| (Saito <i>et al.</i> , 2009) | Indivíduos ativos e saudáveis: Treinamento (n=18); Controles (n=18) | Frequência: 4 dias/semana Intensidade: 3 x 10 de 10s (100% CVM) Tempo: NR, 4 semanas Tipo: Pressão manual unilateral isométrica | PECA (2 min) após pressão manual isométrica e dinâmica (nível de restrição de fluxo NR). | Aumento da ANSM devido a fatores neurais centrais, e não ao metaborreflexo muscular. |
| (Ray e Carrasco, 2000) | Indivíduos ativos saudáveis: Treinamento (n=9); Sham-Treinamento (n=7); Controles (n=8) | Frequência: 4 dias/semana Intensidade: 30% CVM Tempo: 27 min, 5 semanas Tipo: Preensão manual unilateral isométrica | PECA (2 min a 220 mmHg) após preensão manual isométrica. | Diminuição da pressão arterial em repouso, sem alterações na ANSM e nas respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular. |

Tabela 3 - Descrição dos estudos investigando os efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular (*cont.*).

| Artigo | Amostra | Treinamento físico (FITT) | Ativação do metaborreflexo | Resultados principais |
|--------------------------------------|--------------------------------|---|--|---|
| (Mostoufi-Moab <i>et al.</i> , 1998) | Indivíduos saudáveis (n=10) | Frequência: 5 dias/semana Intensidade: 12 contrações/min a 30-35% CVM Tempo: 30 min, 4 semanas Tipo: Preensão manual unilateral dinâmica | Preensão manual dinâmica em um tanque pressurizado de Plexiglas. | Maior limiar de pressão positiva para ativação de metaborreceptores, com menor concentração de metabólitos e PAM durante o exercício isquêmico. |
| (Somers <i>et al.</i> , 1992) | Homens saudáveis (n=8) | Frequência: 5 dias/semana Intensidade: 2x 30% CVM até a fadiga Tempo: NR, 6 semanas Tipo: Preensão manual unilateral dinâmica | PECA (2 min acima da PAS) após preensão manual isométrica. | Atividade simpática atenuada e respostas cardiovasculares inalteradas à ativação do metaborreflexo muscular. |
| (Crisafulli <i>et al.</i> , 2018) | Homens adultos ativos (n=17) | Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 30 contrações/min a 30% CVM com RFS Tempo: 6 min, 4 semanas Tipo: Preensão manual unilateral dinâmica com RFS (75-150% da PAS de repouso) | PECA (3 min a 50 mmHg > PAS) após preensão manual dinâmica | A diminuição da PAM durante o exercício não foi relacionada à atividade do metaborreflexo. |
| (Sundblad <i>et al.</i> , 2018) | Homens saudáveis ativos (n=10) | Frequência: 4 dias/semana Intensidade: Máxima carga tolerada Tempo: 45 min, 5 semanas Tipo: Extensão de joelhos dinâmica (esquerda ou direita) | Extensão de joelho unilateral isométrica. | Redução do RPE devido a alterações metabólicas periféricas durante a isquemia relativa. |

Tabela 3 - Descrição dos estudos investigando os efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular (*cont.*).

| Artigo | Amostra | Treinamento físico (FITT) | Ativação do metaborreflexo | Resultados principais |
|------------------------------------|--|--|--|---|
| (Caron <i>et al.</i> , 2018) | Ratos Sprague-Dawley: 3 meses (n=12); 6 meses (n=12); 12 meses (n=12); 20 meses (n=12); 12 meses + Treinamento (n=10); 20 meses + Treinamento (n=11) | Frequência: 3 dias/semana Intensidade: 13,5 a 18 m/min Tempo: 10-60 min, 8 semanas Tipo: Corrida em esteira ergométrica | Injeções de ácido láctico (0.5, 1, 2, e 3 mM/0.1 ml) | A diminuição das respostas aferentes metabossensíveis a estímulos químicos relacionada à idade, não foram restauradas pelo treinamento. |
| (Wang, H. J. <i>et al.</i> , 2012) | Ratos Sprague-Dawley: Sedentários (n=42); Sham + Treinamento (n=40); IC sedentário (n=42); IC + Treinamento (n=43) | Frequência: 5 dias/semana Intensidade: 10-25 m/min (0-10% de inclinação) Tempo: 10-60 min, 7 semanas Tipo: Corrida em esteira ergométrica | Injeções de capsaicina (0.2 ou 2.0 µg/0.15 ml) | Sensibilização das aferências musculares parcialmente melhorada, devido à restauração de disfunções dos receptores P2 e TRPv1. |
| (Wang, Pan, <i>et al.</i> , 2010) | Ratos Sprague-Dawley: Sedentários (n=13); Sham + Treinamento (n=13); IC sedentários (n=13); IC + Treinamento (n=13) | Frequência: 5 dias/semana Intensidade: 10-25 m/min (0-10% de inclinação) Tempo: 10-60 min, 7 semanas Tipo: Corrida em esteira ergométrica | Injeções de capsaicina (0.1 ou 1.0 µg/kg, 0.2 ml) | Pressão arterial e atividade simpática reduzida após a ativação do RPE. |
| (Mizuno <i>et al.</i> , 2015) | Ratos WKY e SHR: WKY não-treinados (n=6); WKY + Treinamento (n=7); SHR não-treinados (n=8); SHR + Treinamento (n=7) | Frequência: NR Intensidade: NR Time: NR, 12-13 semanas Tipo: Corrida em roda de atividade | Injeções de capsaicina (0.1, 0.3, e 1.0 µg/100 µl) | RPE exagerado foi reduzido significativamente pelo treinamento físico. |

IC: insuficiência cardíaca; VO2: do inglês, *oxygen uptake*; PECA: do inglês, *post-exercise circulatory arrest*; ANSM: atividade nervosa simpática muscular; TRPv1: do inglês, *transient receptor potential vanilloid type-1*; CB1: do inglês, *cannabinoid receptor type-1*; COX-2: do inglês, *cyclooxygenase-2*; AOS: apneia obstrutiva do sono; PAS: pressão arterial sistólica; CVM: contração voluntária máxima; RPE: reflexo pressor do exercício; RFS: restrição de fluxo sanguíneo; PAM: pressão arterial média; P2: do inglês, *purinergic receptor*; WKY: Wistar-Kyoto; SHR: do inglês, *spontaneously hypertensive rats*.

3.3 Discussão

3.3.1 Métodos para ativação do metaborreflexo muscular

De maneira geral, nos estudos conduzidos em humanos, o metaborreflexo muscular foi ativado através do método de PECA (Somers *et al.*, 1992; Piepoli *et al.*, 1996; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Trombetta *et al.*, 2003; Saito *et al.*, 2009; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Milia *et al.*, 2014; Magnani *et al.*, 2016; Crisafulli *et al.*, 2018; Guerra *et al.*, 2019; Notarius *et al.*, 2019), com exceção de dois estudos onde uma câmara de pressão positiva (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998) e o exercício isométrico de extensão de joelhos (Sundblad *et al.*, 2018) foram utilizados; respectivamente. Enquanto nesses dois métodos é difícil distinguir se as respostas cardiovasculares foram provenientes da ativação isolada ou simultânea do metaborreflexo, mecanorreflexo, ou comando central; por outro lado, PECA é um método não-invasivo e não-farmacológico aplicado amplamente para isolar o componente metabólico do RPE, uma vez que detém o fluxo sanguíneo da musculatura em exercício através da oclusão suprassistólica de um manguito que aprisiona os subprodutos metabólicos após o término do exercício no próprio músculo (Boushel, 2010; Crisafulli, 2017; Teixeira *et al.*, 2020). Por esse motivo, a análise das respostas cardiovasculares e autonômicas devem ser realizadas após o término do exercício, durante restrição circulatória.

Outro aspecto que deve ser considerado durante a ativação do metaborreflexo muscular, diz respeito a intensidade e o tipo de contração do exercício realizado. Katayama *et al.* (Katayama *et al.*, 2018) demonstraram que durante exercício isométrico de preensão manual de alta intensidade (40% da CVM) a ativação do metaborreflexo muscular foi capaz de sobrepor a inibição do fluxo simpático-mediada pelo barorreflexo cardiopulmonar, enquanto em intensidades baixa e moderada (20% e 30% da CVM, respectivamente) o controle barorreflexo inibiu o aumento da ANSM. Outros estudos também sugerem que durante o exercício dinâmico de preensão manual de intensidades baixa e moderada (\leq a 30% da CVM) há aumento da FC e da PA, mas não da ANSM em comparação a alta intensidade (60% da CVM) (Victor *et al.*, 1987; Victor e Seals, 1989). Portanto, intensidades mais altas (\geq 40% da CVM) devem ser escolhidas em protocolos com objetivo de ativar o metaborreflexo muscular, sendo preferencialmente isométricos, uma vez que o acúmulo dos metabólitos é

mais provável de ocorrer quando os vasos sanguíneos musculares são continuamente comprimidos (Grotle *et al.*, 2020). Curiosamente, com exceção de um único estudo que utilizou exercício dinâmico de preensão manual a 50% da CVM (Piepoli *et al.*, 1996), todos os estudos incluídos na revisão utilizaram cargas inferiores a 40% da CVM (Tab. 3) em seus protocolos de ativação metaborreflexa, o que pode ser considerado uma limitação.

Nos estudos com modelo animal, injeções intra-arteriais de substâncias metabólicas (ácido láctico e bradicinina) (Caron *et al.*, 2018) e químicas (capsaicina) (Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Mizuno *et al.*, 2015) foram utilizadas para ativar o metaborreflexo muscular. A capsaicina é um componente ativo das pimentas que tem como alvo o receptor TRPv1 nos neurônios aferentes musculares do grupo IV, sensíveis a mudanças na temperatura e pH, que quando estimulados, aumentam a ANSM (Wang, H. J. *et al.*, 2012; Teixeira *et al.*, 2020). Em um estudo recente, Vianna *et al.* (Vianna *et al.*, 2018) demonstraram que a aplicação tópica de uma pomada analgésica contendo capsaicina (0.1%) no antebraço dos voluntários atenuou a resposta pressórica e simpática à PECA após a realização do exercício isométrico de preensão manual, indicando que os receptores TRPv1 contribuem para a ativação do metaborreflexo muscular. No entanto, o uso de pomadas com capsaicina na avaliação das adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico em humanos ainda deve ser determinado.

3.3.2 Treinamento físico e ativação metaborreflexa em indivíduos saudáveis

A maioria dos estudos incluindo indivíduos ou animais saudáveis não demonstraram alterações nas respostas cardiovasculares e autonômicas à ativação do metaborreflexo muscular após o treinamento físico (Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Caron *et al.*, 2018; Crisafulli *et al.*, 2018). Apenas 3 entre 8 estudos (37,5%) observaram adaptações favoráveis em indivíduos saudáveis (Somers *et al.*, 1992; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Sundblad *et al.*, 2018) incluindo diminuição da PA e acúmulo de lactato (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998), diminuição da ANSM (Somers *et al.*, 1992), e redução na FC e PAM (Sundblad *et al.*, 2018). No entanto, como já mencionado anteriormente, Mostoufi-Moab *et al.* (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998) e Sundblad *et al.* (Sundblad *et al.*, 2018) analisaram as respostas à ativação do metaborreflexo muscular durante o exercício, e não após, como nos

demais estudos que utilizaram PECA. Por fim, apenas 1 estudo (Somers *et al.*, 1992) apresentou resultados que demonstraram melhora do controle metaborreflexo, o qual, ao final de 6 semanas de treinamento físico com preensão manual, com amostra composta por apenas 5 indivíduos saudáveis, observou respostas cardiovasculares semelhantes durante PECA em paralelo a uma ativação simpática atenuada (*vs.* pré-treinamento).

É também importante notar que, exceto por um único estudo com modelo animal (Caron *et al.*, 2018), todos os ensaios com indivíduos saudáveis aplicaram modelos de treinamento resistido envolvendo pequenas massas musculares (preensão manual e flexão plantar) por um período de tempo relativamente curto (até 6 semanas) (Somers *et al.*, 1992; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Crisafulli *et al.*, 2018; Sundblad *et al.*, 2018). Considerando que a magnitude do RPE é diretamente proporcional a quantidade de massa muscular envolvida no exercício (Mitchell *et al.*, 1980; Chen e Bonham, 2010; Estrada *et al.*, 2020), tais fatores podem ter colaborado para falta de adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico. Em resumo, as evidências aqui acumuladas apoiam a premissa de que o treinamento físico realizado com pequenas massas musculares e com curta duração não são capazes de melhorar o metaborreflexo muscular intacto. Novos estudos investigando os efeitos de diferentes intervenções com treinamento físico no que se refere a modalidade (aeróbica *vs.* resistido isométrico/dinâmico), massa muscular exercitada (pequena *vs.* grande), e duração de treinamento (curta *vs.* longa) são necessários para melhor esclarecer até que ponto o metaborreflexo muscular em pacientes saudáveis pode ser influenciado pelo exercício crônico.

3.3.3 Treinamento físico e ativação metaborreflexa na insuficiência cardíaca

A extensão do quanto a IC é capaz de prejudicar o metaborreflexo muscular ainda é incerta, uma vez que estudos anteriores já relataram tanto aumento (Piepoli *et al.*, 1996; Notarius *et al.*, 2001; Notarius *et al.*, 2019) quanto atenuação (Sterns *et al.*, 1991; Middlekauff *et al.*, 2000; Negro, Rondon, *et al.*, 2001) da ANSM mediada pelo metaborreflexo. No entanto, em ambos os casos é consenso que há uma superativação do RPE e da ANSM durante o exercício nesses pacientes, que parece resultar de anormalidades provenientes do mecano- e metaborreflexo (Smith, Mitchell, *et al.*, 2005; Middlekauff e

Sinoway, 2007). Além disso, parece ser consensual que as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular estão alteradas em pacientes com IC (Angius e Crisafulli, 2020). Normalmente, o aumento da PAM pela ativação do metaborreflexo resulta primariamente do aumento do DC (Spranger *et al.*, 2013). Entretanto, devido a sua capacidade limitada de aumentar o inotropismo (O'leary *et al.*, 2004), esses pacientes exibem uma mudança funcional de um mecanismo de resposta fluxo-mediada (aumento do DC) para um mediado por vasoconstricção (Crisafulli, 2017; Barrett-O'keefe *et al.*, 2018; O'leary *et al.*, 2019; Angius e Crisafulli, 2020). Essa vasoconstricção simpático-mediada restringe o fluxo sanguíneo para os músculos em exercício, reduzindo a perfusão muscular e impedindo o *washout* adequado dos metabólitos durante o exercício – em consequência, a tolerância ao exercício em pacientes com IC é tipicamente comprometida (Amann *et al.*, 2015; Angius e Crisafulli, 2020).

Foram encontrados 5 ensaios investigando os efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular em pacientes com IC, os quais reportaram resultados divergentes (Piepoli *et al.*, 1996; Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Notarius *et al.*, 2019). O estudo mais antigo, conduzido por Piepoli *et al.* (Piepoli *et al.*, 1996), demonstrou que pacientes treinados com exercício de preensão manual reduziram a pressão sistólica e diastólica, bem como a resistência vascular da perna em resposta a PECA. Investigações de Wang *et al.* (Wang, Pan, *et al.*, 2010; Wang, H. J. *et al.*, 2012) aplicaram 5 a 7 semanas de corrida em esteira em ratos com IC, e observaram restauração parcial do metaborreflexo refletida pelo aumento da descarga das aferências musculares do grupo IV, PAM e FC após a injeção de capsaicina. Esses achados foram posteriormente confirmados em um ensaio clínico (Antunes-Correa *et al.*, 2014), que reportou aumento da ANSM durante a ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com IC após treinamento multimodal. A restauração da expressão de TRPv1 e receptores P2 - geralmente regulados para baixo e para cima na IC, respectivamente (Smith, Williams, *et al.*, 2005; Wang, Li, *et al.*, 2010) – foram observados após o treinamento em humanos e animais (Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014).

Por outro lado, os resultados de Notarius *et al.* (Notarius *et al.*, 2019) discordam da premissa de que um metaborreflexo embotado em pacientes com IC possa ser restaurado pelo treinamento físico. Nesse estudo, os autores demonstraram que 6 meses de reabilitação cardíaca diminuiu a ANSM durante ativação do metaborreflexo, sem alterações na PA em indivíduos com IC e fração de ejeção reduzida. Os autores indicaram que a gravidade da

doença, particularidades dos protocolos de exercício, e postura do avaliado durante a microneurografia, podem ter influenciado nesses resultados divergentes. Tais fatores de confusão, associados a um número limitado de estudos incluindo pacientes com IC reforçam a necessidade de mais estudos investigando se o metaborreflexo muscular, frequentemente prejudicado nesses pacientes, pode ser melhorado através do treinamento físico.

3.3.4 Treinamento físico e ativação metaborreflexa em outras condições clínicas crônicas

Nossa revisão permite pensar que apesar dos potenciais efeitos do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular em diversas doenças, essa questão tem sido pouco explorada. Além da IC, as adaptações do metaborreflexo ao treinamento físico em doenças cardiometabólicas foram investigadas em apenas dois estudos, sendo um deles com ratos espontaneamente hipertensos (Mizuno *et al.*, 2015) e outro com indivíduos obesos (Trombetta *et al.*, 2003). Já é aceito que indivíduos com PA elevada apresentam aumento nas respostas simpáticas e cardiovasculares mediadas pelo RPE durante o exercício agudo (Grotle *et al.*, 2020), o que parece ser parcialmente regulado pela atenuação da descarga das aferências musculares através da administração intratecal de fentanil em humanos (Sidhu *et al.*, 2019) ou antagonização dos receptores TRPv1 em ratos (Mizuno *et al.*, 2011). No único estudo investigando os efeitos do treinamento físico sobre a hipertensão, 3 meses de corrida voluntária em roda de atividade diminuíram o aumento exagerado da PAM e da atividade simpática renal induzidos pela injeção de capsaicina, alongamento passivo, e contrações estáticas em ratos espontaneamente hipertensos (Mizuno *et al.*, 2015). Esses resultados sugerem que o exercício físico regular pode normalizar a disfunção de ambos os componentes (mecânico e metabólico) do RPE na hipertensão. Embora interessante, são necessários mais estudos para melhor esclarecer essa hipótese.

Ao contrário da hipertensão, o controle do metaborreflexo muscular parece ser reduzido na obesidade (Negrao, Trombetta, *et al.*, 2001). A ANSM aumentada, normalmente observada em indivíduos obesos (Negrao, Trombetta, *et al.*, 2001), parece ser mediada por uma disfunção do controle barorreflexo ao invés de um prejuízo no metaborreflexo muscular (Negrao, Trombetta, *et al.*, 2001; Lee, B. S. *et al.*, 2020). Curiosamente, a perda de peso induzida por dieta hipocalórica, associada ou não a um programa de treinamento físico multimodal, foi capaz de aumentar a ANSM durante a estimulação do metaborreflexo via

PECA nesses pacientes (Trombetta *et al.*, 2003). Apesar disso, o efeito isolado do treinamento físico sobre o metaborreflexo de indivíduos com obesidade ainda não foi investigado.

Uma série de outras doenças cardiometabólicas como diabetes tipo I e II (Roberto *et al.*, 2012; Holwerda *et al.*, 2016), DAC (Magnani *et al.*, 2018) e síndrome metabólica (Doneddu *et al.*, 2020) tem sido associadas à anormalidades no metaborreflexo muscular. Apesar disso, não foram encontrados estudos investigando a influência do treinamento físico sobre o controle metaborreflexo em pacientes com tais condições. Dados nesse sentido seriam relevantes para fornecer informações sobre o papel do treinamento físico na restauração das respostas hemodinâmicas e autonômicas mediadas pelo RPE em diferentes contextos clínicos, especialmente se consideramos que potenciais alterações no metaborreflexo podem ser resultantes de mecanismos específicos e diversos.

Em relação a condições patológicas não diretamente relacionadas a doenças cardiometabólicas, foi encontrada melhora no metaborreflexo em pacientes com lesão medular após 52 semanas de treinamento em ergômetro de braços (Milia *et al.*, 2014), e em pacientes com apneia obstrutiva do sono após 24 semanas de treinamento multimodal (Guerra *et al.*, 2019). Por outro lado, em pacientes com esclerose múltipla, o treinamento multimodal realizado por 6 meses não reverteu a resposta atenuada do VS durante ativação do metaborreflexo (Magnani *et al.*, 2016). No entanto, como a ANSM não foi avaliada, podem ter ocorrido melhorias nas respostas simpáticas à PECA independentemente de alterações hemodinâmicas, conforme observado em outras populações (Antunes-Correa *et al.*, 2014; Guerra *et al.*, 2019).

3.3.5 Variáveis FITT e adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico

Seria tentador afirmar que o treinamento aeróbio isolado ou realizado no contexto de treinamentos multimodais é mais efetivo em promover adaptações no metaborreflexo quando comparado ao treinamento resistido isolado, uma vez que benefícios foram encontrados em 80% (8 de 10) dos estudos que utilizaram o treinamento aeróbio como intervenção em comparação a 50% (4 de 8) naqueles que aplicaram o treinamento resistido exclusivamente.

A duração do treinamento também parece ser um fator relevante para promover maiores adaptações no metaborreflexo muscular. Aproximadamente 83% (5 de 6) dos estudos que aplicaram intervenções superiores a 10 semanas de treinamento *vs.* 58% (7 de 12)

daqueles que optaram por intervenções mais curtas observaram algum tipo de adaptação favorável na resposta autonômica e/ou cardiovascular à ativação do metaborreflexo. No entanto, é importante mencionar que a maioria dos estudos com treinamento aeróbio ou multimodal foram conduzidos em indivíduos com prejuízo no metaborreflexo, e aplicaram intervenções mais longas em comparação aos estudos que utilizaram apenas o treinamento resistido. Dessa forma, torna-se difícil discriminar o papel relativo do estado basal, modalidade do exercício, ou duração do treinamento na promoção de benefícios no metaborreflexo muscular.

A variação do tempo de duração das sessões foi maior no treinamento resistido (6 a 45 min) em comparação ao treinamento aeróbio e/ou multimodal (50 a 60 min). Logo, especulações sobre o impacto da duração das sessões de exercício aeróbio sobre o metaborreflexo muscular não são possíveis. Por outro lado, protocolos de treinamento resistido com sessões de duração similar provocaram (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998) ou não (Ray e Carrasco, 2000) efeitos favoráveis em indivíduos saudáveis. Dois estudos aplicaram sessões de exercícios resistidos superiores a 30 min, e obtiveram melhoras significativas nas respostas cardiovasculares e autonômicas à ativação do metaborreflexo (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Sundblad *et al.*, 2018). No entanto, é importante lembrar que esses estudos realizaram essas avaliações durante o exercício, e não durante a PECA, o que pode ser considerada uma limitação quanto a análise das respostas à ativação do metaborreflexo muscular. Infelizmente, o único estudo relatando melhora no metaborreflexo após treinamento resistido que utilizou PECA não reportou a duração das sessões de treinamento (Somers *et al.*, 1992). Em relação aos estudos conduzidos em pacientes com doenças crônicas, apenas um estudo aplicou o treinamento resistido com exercício dinâmico de prensão manual, e demonstrou que 6 semanas com sessões de 15 min diminuíram a PA e a resistência vascular da perna em resposta à PECA em indivíduos com IC (Piepoli *et al.*, 1996).

Quanto ao treinamento aeróbio, ao menos 3 sessões semanais com intensidade moderada (60-80% VO_{2max}) parecem ser suficientes pra melhorar as respostas cardiovasculares e autonômicas à ativação do metaborreflexo muscular. No entanto, a pequena variação para a frequência e intensidade do exercício entre os estudos dificulta maiores suposições sobre o papel relativo dessas variáveis em promover adaptações no metaborreflexo. Informações adequadas sobre a intensidade dos exercícios resistidos não foram fornecidas em muitos ensaios (Fisher e White, 1999; Trombetta *et al.*, 2003; Antunes-Correa *et al.*, 2014). Além disso, a grande variação metodológica no que diz respeito ao tipo

de contração (isométrica ou dinâmica), uso de restrição de fluxo sanguíneo, ou parâmetros para determinação das cargas de trabalho (% CVM, % peso corporal e carga máxima tolerada) limita a análise da intensidade do treinamento como um moderador das adaptações das respostas fisiológicas à ativação do metaborreflexo.

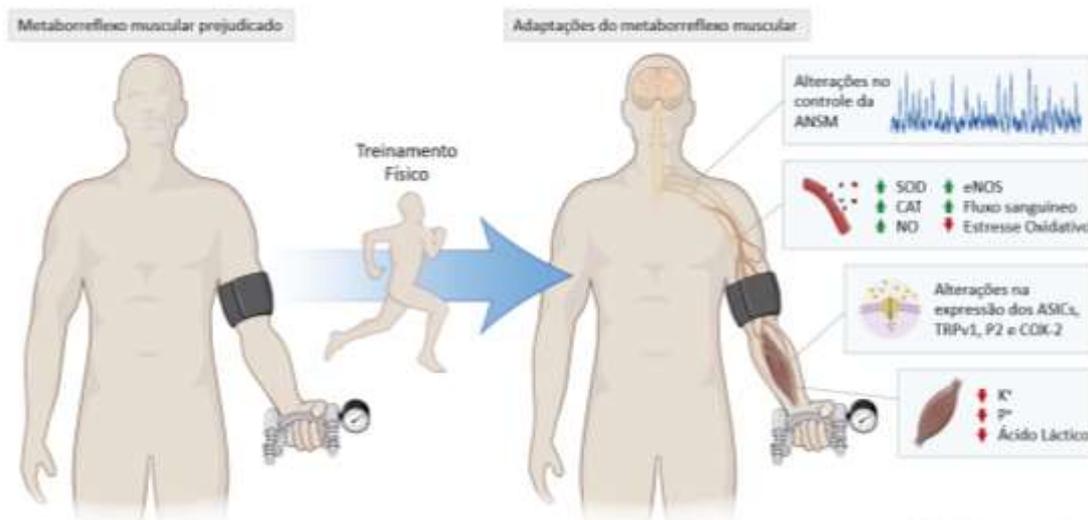
3.3.6 Mecanismos de adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico

Apesar da pouca informação disponível sobre os potenciais mecanismos adaptativos do metaborreflexo ao treinamento físico, acredita-se que sejam múltiplos e complexos, além de parecerem depender do estado clínico do indivíduo (Grotle *et al.*, 2020). Em teoria, diversos fatores que influenciam nas respostas cardiovasculares e autonômicas à ativação do metaborreflexo (Grotle *et al.*, 2020) podem ser modulados pelo exercício crônico. Logo, as melhorias proporcionadas pelo treinamento físico podem resultar de um amplo espectro de adaptações, como na sensibilidade ou expressão de canais e/ou receptores específicos (canais ASICs, receptores TRPv1 e P2) (Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014), no estresse oxidativo muscular e capacidade antioxidante (Powers *et al.*, 2016; De Sousa *et al.*, 2017), no acúmulo de metabólitos no músculo em exercício (McCallister *et al.*, 1996; Devereux *et al.*, 2012; De Sousa *et al.*, 2017; Keytsman *et al.*, 2019), e/ou na simpatólise funcional (Saltin e Mortensen, 2012; Jendzjowsky e Delorey, 2013; Mizuno *et al.*, 2014).

A Figura 8 apresenta um esquema ilustrativo dos mecanismos em potencial que podem ser responsáveis pelas adaptações do metaborreflexo ao exercício crônico, parcialmente baseados nos dados provenientes dos estudos revisados. Como mencionando anteriormente, o treinamento físico parece restaurar a expressão dos receptores TRPv1 e P2 em pacientes com IC, o que é concomitante ao controle metaborreflexo melhorado da ANSM (Wang, H. J. *et al.*, 2012; Antunes-Correa *et al.*, 2014). Além disso, já é bem aceito que espécies reativas de oxigênio produzidas durante a contração muscular são capazes de estimular as aferências musculares do grupo IV e acentuar o RPE (Grotle *et al.*, 2020), o que pode ser reduzido pelo exercício crônico devido a uma maior atividade de enzimas antioxidantes presentes no músculo esquelético, em função da intensidade e duração do exercício (Powers *et al.*, 2016). Já a vasoconstrição simpático-mediada nos músculos em exercício é diminuída pela liberação local de substâncias que modulam a responsividade vascular aos receptores alfa-adrenérgicos, o que chamamos de simpatólise funcional (Thomas, 2015). O treinamento físico

(principalmente, o aeróbio), por sua vez, parece aumentar essa simpatólise funcional através de uma maior liberação dessas substâncias (Saltin e Mortensen, 2012; Jendzjowsky e Delorey, 2013; Mizuno *et al.*, 2014). Em teoria, isso resultaria em uma maior perfusão muscular e menor acumulação dos metabólitos produzidos durante o exercício (e.g.; ácido láctico) (Thomas, 2015), o que ajudaria a atenuar a sensibilização das aferências do grupo IV. Isso é consistente com a hipótese de que indivíduos com prejuízo no metaborreflexo poderiam ser mais responsivos às adaptações ao treinamento físico quando comparados a indivíduos saudáveis, devido a uma maior “janela de treinamento” resultante do mau funcionamento de um ou mais mecanismos que atuam no metaborreflexo muscular (Grotle *et al.*, 2020).

Figura 8 - Esquema ilustrativo dos mecanismos potenciais subjacentes às adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico



Legenda: O treinamento físico reduz o estresse oxidativo durante o exercício agudo e aumenta a biodisponibilidade de substâncias vasodilatadoras liberadas localmente, que aumenta a perfusão muscular e reduz a produção dos metabólitos musculares durante o exercício (ácido láctico, íons de potássio e fosfato). Junto às modificações na expressão de receptores relacionados ao metaborreflexo (canais ASICs, receptores TRPv1, receptores P2 e COX-2) induzidos pelo treinamento físico, essas alterações restauram a sensibilidade das aferências musculares do grupo IV e o controle metaborreflexo da ANSM. ANSM: atividade nervosa simpática muscular; SOD: superóxido dismutase; CAT: catalase; NO: óxido nítrico; eNOS: óxido nítrico sintase; ASICs: do inglês, *acid-sensing ion channels*; TRPv1: do inglês, *transient receptor potential vanilloid type-1*; COX-2: do inglês, *cyclooxygenase-2*. Traduzido de: (Gama *et al.*, 2021a).

3.4 CONCLUSÃO

Estudos investigando os efeitos do exercício crônico sobre o metaborreflexo muscular são escassos. Ensaios conduzidos em indivíduos saudáveis falharam em demonstrar melhoras nas respostas cardiovasculares e autonômicas à ativação do metaborreflexo. No entanto, praticamente todos esses estudos aplicaram intervenções de curta duração com treinamento resistido realizado por pequenas massas musculares. Portanto, as evidências disponíveis não são suficientes para determinar se o metaborreflexo preservado pode ser melhorado pelo treinamento físico de diferentes modalidades.

Experimentos incluindo pacientes com doenças crônicas frequentemente associados a metaborreflexo prejudicado também são limitados e apresentam divergências. No entanto, evidências de ensaios com doenças cardiometabólicas – IC, em particular – sugerem que diferentes modalidades de treinamento físico podem melhorar as respostas cardiovasculares e autonômicas à ativação do metaborreflexo. Adaptações favoráveis são mais prováveis de ocorrer em resposta ao treinamento aeróbio de longa duração com moderada a alta intensidade, realizado isoladamente ou em protocolos multimodais. O papel da duração das sessões de treinamento sobre essas adaptações ainda é indefinido.

Uma série de mecanismos podem estar relacionados a origem das adaptações do metaborreflexo muscular ao exercício crônico, dependendo da condição clínica do indivíduo, e da modalidade do exercício (aeróbio *vs.* resistido, dinâmico *vs.* isométrico, etc.). Dentre os potenciais mecanismos, as pesquisas atuais sugerem a ocorrência de adaptações em canais e receptores que evocam o metaborreflexo, aumento na capacidade antioxidante, melhora na simpatólise funcional, e incremento na perfusão muscular concomitante a menor acúmulo de metabólitos. No geral, pacientes com prejuízo no metaborreflexo apresentam deficiências em um ou mais desses mecanismos, o que ajuda a explicar uma maior responsividade do metaborreflexo ao treinamento físico.

4 ESTUDO ORIGINAL

4.1 Métodos

4.1.1 Desenho do estudo e participantes

Em um desenho transversal, foram incluídos 11 pacientes com DAC acompanhados pelo Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), e 9 voluntários controles sem evidências de DAC (CONT) recrutados aleatoriamente entre os funcionários e alunos da Universidade do Estado do Rio De Janeiro (UERJ) pareados por idade. Foram considerados elegíveis pacientes com DAC ingressantes no programa de reabilitação cardíaca do HUPE de ambos os sexos com idade entre 40 e 75 anos. DAC foi definida pela ocorrência de qualquer síndrome coronária aguda, incluindo infarto do miocárdio com e sem supradesnivelamento do segmento ST, e angina instável (todas definidas por históricos característicos, anormalidades eletrocardiográficas e enzimáticas cardíacas) ou pelo diagnóstico de DAC obstrutiva com base em angiografia coronariana (definida como estenose $\geq 50\%$ de qualquer artéria coronária epicárdica) em pacientes com angina estável.

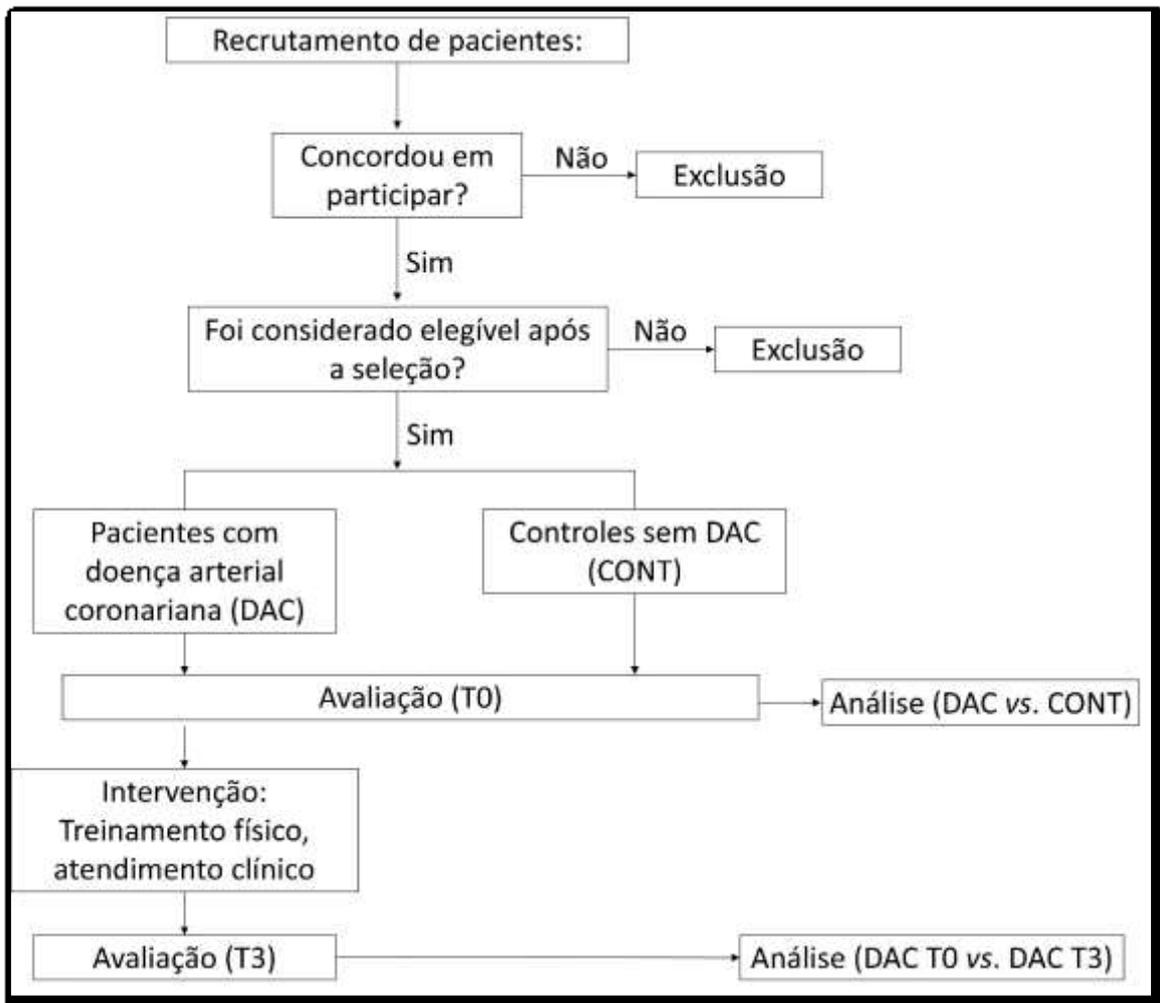
Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: a) prática de exercícios físicos regulares (≥ 3 dias/semana durante 30 min) nos últimos 6 meses; b) desnutrição (índice de massa corpora [IMC] $< 18,5 \text{ Kg.m}^{-2}$); e c) tabagismo. Além dos critérios citados, não foram considerados elegíveis como indivíduos controles aqueles com obesidade (IMC $\geq 30 \text{ Kg.m}^{-2}$) e diagnóstico prévio ou atual de HAS, insuficiência cardíaca, doença isquêmica, doença pulmonar, diabetes mellitus, doença de Chagas e/ou tuberculose.

Após as avaliações na linha de base, o grupo de pacientes com DAC participou de um programa de treinamento físico supervisionado multimodal, e os pacientes foram reavaliados após 12 semanas de exercícios. O fluxograma do estudo encontra-se apresentado na Figura 9.

Todos os indivíduos receberam instruções orais e escritas sobre os riscos e benefícios do estudo e foram incluídos no estudo somente após o preenchimento de um termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo encontra-se registrado em EnsaioClinicos.gov.br (RBR-4967mxmm) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE (CAAE

58415522.6.0000.5259 – Apêndice 2). O estudo também está em conformidade com as recomendações do SPIRIT 2013 (do inglês; *Standard Protocol Items: Recommendations for International Trials*) (Chan *et al.*, 2013).

Figura 9 - Fluxograma do estudo.



Legenda: CONT: controles.

4.1.2 Desenho experimental

Todas as avaliações foram realizadas em uma única visita ao Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU) na UERJ, sempre no período da manhã (8-11 h) com intuito de minimizar possíveis efeitos circadianos, em uma sala com temperatura controlada

entre 22°-24°C e umidade relativa do ar entre 60-70%. Os voluntários foram instruídos a não consumir alimentos nas duas horas anteriores aos testes, não ingerir café nas 12 horas anteriores, não realizar atividade física e/ou consumir bebida alcoólica nas 48 horas precedentes ao protocolo de avaliação.

Após a chegada ao laboratório, os sujeitos fizeram a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido e ao concordarem em participar, foram avaliados quanto a atividade física habitual, massa corporal e estatura. Após um período de 30 min em decúbito dorsal para a avaliação cardiovascular de repouso, foi aplicado um teste de estresse pressórico ao frio (CPT) na posição sentada para avaliação das respostas cardiovasculares à ativação do sistema nervoso central (SNC) independente do exercício, e portanto, da ativação do RPE. Após o CPT, a contração voluntária máxima de preensão manual do braço dominante foi avaliada em 3 tentativas de 5 s de força isométrica máxima (com intervalo de 3 min entre elas), utilizando um dinamômetro hidráulico (Saehan, SH5001, Masan, Coréia do Sul). Em seguida, após um período de 10 min, o metaborreflexo muscular foi ativado através de um protocolo de PECA, durante o qual foram realizadas medidas cardiovasculares e de lactato sanguíneo. Por fim, uma pomada analgésica à base de capsaicina (0,1%, FarmaSite, Itaúna, Brasil) foi aplicada sobre o braço exercitado para estimulação dos receptores TRPv1, e após 30 min dessa aplicação, PECA foi repetido.

4.1.3 Treinamento físico

O treinamento físico multimodal, conduzido na Unidade de Reabilitação Cardíaca do HUPE, foi realizado por 12 semanas, e consistiu em exercícios aeróbios, resistidos, e de flexibilidade, realizados por 2 a 3 sessões semanais com duração de 60 min/sessão. O exercício aeróbio, com duração entre 20-30 min, foi realizado em esteira ou bicicleta ergométrica, com faixa de intensidade correspondente a 75-85% da FC calculada através da fórmula de de Hellerstein ($[102 + MET_{m\acute{a}x}]/1,41 = \%FC$) (Wenger e Hellerstein, 1978), com base em um teste ergométrico em esteira (Centurion 300, Brasília, Brasil) realizado previamente. Para os pacientes que apresentaram isquemia durante o teste, a intensidade correspondeu a -10 bpm da FC apresentada na isquemia. O treinamento resistido, com duração de 30 min, foi composto por 8 a 10 exercícios realizados por 3 séries de 10 a 12

repetições máximas com 1 min de intervalo para os principais grupamentos musculares (quadríceps, posteriores de coxa, gastrocnêmios/ sóleos, peitorais, costas, trapézio, ombros, tríceps, bíceps e abdominais), com cargas correspondentes a 80-90% de 10 repetições máximas (RM). Ao final de cada sessão, os participantes realizaram exercícios de alongamento (ativo e estático) para as principais articulações (1 série de 6 a 8 exercícios em posições sustentadas de 30 s em amplitude máxima suportada).

A FC foi continuamente monitorada para garantir a intensidade ideal do exercício aeróbio (Polar H10; Polar ElectroTM, Kempele, Finlândia). Todos os treinamentos foram realizados em ambiente climatizado (21-23^o C), sempre no período da manhã e sob supervisão da equipe de estagiários e professores da Unidade de Reabilitação Cardíaca do HUPE. Os participantes foram orientados sobre a importância do acompanhamento clínico e os benefícios da atividade física regular para incrementar a adesão à intervenção.

4.1.4 Avaliação da atividade física habitual

A atividade física habitual foi avaliada por meio de questionário Baecke adaptado (Florindo e Latorre, 2003). O presente questionário se trata de um instrumento que avalia a atividade física habitual nos últimos 12 meses, através de 8 questões que abordam em escala quali-quantitativa a magnitude de atividades físicas ocupacionais, exercícios físicos durante o tempo de lazer e atividades físicas realizadas no lazer e locomoção.

4.1.5 Teste de estresse pressórico ao frio (CPT)

O CPT foi realizado para avaliação das respostas cardiovasculares a estimulação simpatoexcitatória independente do RPE (Jarczewski *et al.*, 2019; Lamotte *et al.*, 2021). O teste consistiu na imersão completa da mão do avaliado (até a região do processo estilóide da ulna) em um recipiente com gelo e água com temperatura entre 4-5^o por um período de 60 s.

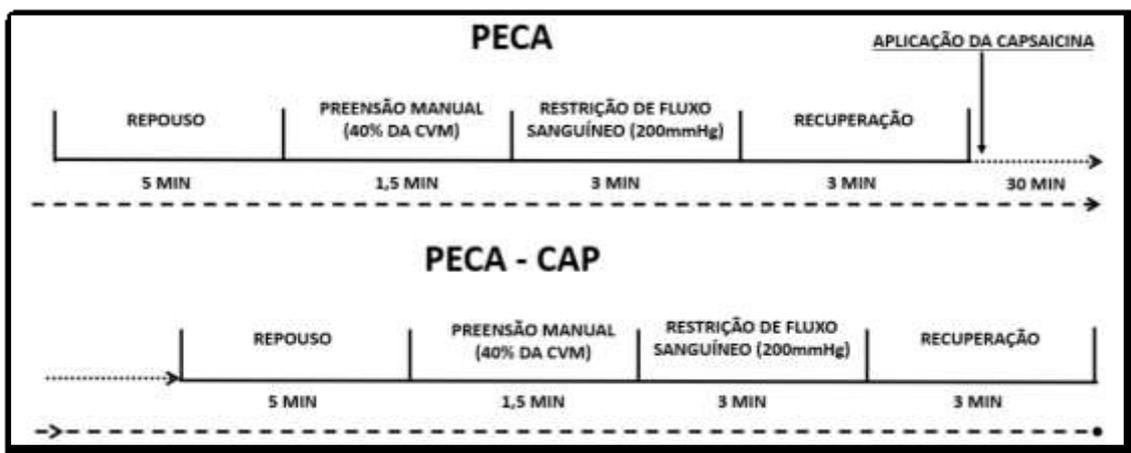
4.1.6 Teste máximo de preensão manual

A CVM de preensão manual foi avaliada por meio de um dinamômetro de preensão manual hidráulico (Saehan, SH5001, Masan, Coréia do Sul). As medidas de força foram realizadas com os participantes sentados com braços apoiados sobre uma mesa. O visor do dinamômetro foi direcionado para o avaliado com intuito de prover *feedback* visual da força realizada. Os voluntários realizaram três tentativas de 5 s intercaladas com intervalos de 3 min, e o maior valor entre elas foi registrado como resultado.

4.1.7 Ativação do metaborreflexo muscular

O metaborreflexo muscular foi ativado através do método de PECA, capaz de aprisionar metabólitos musculares no membro em exercício e manter a estimulação das aferências musculares do grupo IV sem a atividade do comando central e mecanorreflexo (Fisher *et al.*, 2015). PECA teve duração de 12 min e 30s, segmentados da seguinte forma: 5 min de repouso, 1 min e 30 s de exercício isométrico de preensão manual com o braço dominante e carga correspondente a 40% da CVM, 3 min de oclusão vascular seguidos de 3 min de recuperação. Após o término de PECA, foi realizada a aplicação de uma pomada contendo capsaicina (0.1%), e 30 min após a aplicação, PECA foi repetido da mesma forma (PECA-CAP). A Figura 10 ilustra o protocolo PECA sem e com a pomada de capsaicina.

Figura 10 - Protocolo de ativação metaborreflexa muscular



Legenda: PECA, do inglês: *post-exercise circulatory arrest*; PECA-CAP, protocolo PECA com capsaicina

A oclusão vascular foi aplicada no membro exercitado inflando um manguito de pressão a 200 mmHg, 10 s antes do final do exercício e, em seguida, esvaziando-o na recuperação de 3 min. Durante PECA, os voluntários permaneceram sentados, e foram orientados a evitar a realização da manobra de Valsalva, falar e/ou realizar qualquer movimento, exceto a preensão manual.

Antes de PECA, uma breve familiarização com o exercício de preensão manual foi permitida. Com o visor do dinamômetro ajustado e exibindo a força de preensão manual necessária para o teste, o avaliado realizava a familiarização com *feedback* visual, e com o auxílio por *feedbacks* sonoros emitidos pelos avaliadores. A oclusão vascular em PECA foi aplicada utilizando um manguito de náilon de 11 x 85 cm conectado a um inflador de manguito pneumático (2000I – Simples, AAMED, Campo Belo, SP, Brasil) posicionado ao redor do terço proximal do braço dominante. Uma sonda Doppler vascular (DV 610B, Medmega Industria de Equipamentos Médicos, Franca, SP, Brasil) foi colocada sobre a artéria braquial (braço dominante) para capturar o pulso auscultatório e confirmar a oclusão vascular durante PECA.

4.1.8 Avaliação das variáveis cardiovasculares

Os participantes foram continuamente monitorados durante o repouso, CPT e os protocolos de PECA com registro de FC e PA batimento a batimento por meio de cardiomonitor (Polar Unite, Polar Electro®, Kempele, Finlândia) e plestimografia infravermelha digital (Finometer, Finapres®, Amsterdã, Holanda); respectivamente. Através do software *BeatScope*® (Finapres®, Amsterdã, Holanda), o Finometer emprega o método *Modelflow* (Wesseling *et al.*, 1993) capaz de calcular uma forma de onda de fluxo aórtico a partir da pressão digital obtida por um *cuff* posicionado ao redor do dedo médio da mão. Esse método simula um modelo não linear de três elementos da impedância de entrada aórtica. Integrando-se a forma de onda do fluxo aórtico computado a cada batimento, é possível estimar o VS ventricular esquerdo e, conseqüentemente, o DC, enquanto produto entre VS e FC (Bogert e Van Lieshout, 2005). A RVP foi calculada como a razão da PA média pelo DC.

Foram considerados para análise os valores médios durante o repouso de 30 min; o maior valor atingido em CPT e os valores médios de repouso, exercício e restrição circulatória em PECA e PECA-CAP.

4.1.9 Avaliação da concentração de lactato sanguíneo

O estresse metabólico induzido por PECA foi avaliado pela concentração do lactato sanguíneo. Para tanto, a ponta do dedo do braço exercitado foi puncionada com uma lanceta automática e 0.7 µl da amostra de sangue capilar foram coletados após os 5 min de repouso e 3 min de restrição circulatória de PECA. A avaliação foi realizada através do analisador Lactate Plus (Noca BioMedical, Massachusetts, EUA), previamente validado (Hart *et al.*, 2013) e calibrado mensalmente utilizando soluções de controle de baixa (1,0 – 1,6 mM/l) e alta (4,0 – 5,4 mM/l) concentração, conforme as instruções do fabricante.

4.1.10 Tratamento Estatístico

O tamanho da amostra foi calculado usando GPower 3.1.9.4 (Universität Kiel, Kiel, Alemanha) para detectar diferenças longitudinais (T0 vs. T3) para a resposta da PAS devido ao ganho do metaborreflexo muscular no grupo DAC. Considerando uma diferença de 3,5 mmHg (desvio padrão de 4,6 mmHg) (Gama *et al.*, 2021a), poder de 80% e nível de significância de 5%, um total de 13 participantes foi calculado como necessário.

A análise descritiva consistiu em média e desvio padrão para variáveis contínuas e porcentagem para variáveis categóricas. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk, e os dados foram apresentados em média e desvio padrão (dados normais) ou mediada e intervalo interquartil (dados não normais), quando apropriado. As comparações transversais entre DAC e CONT foi realizada por meio de teste de Fisher (categórico) ou ANOVA de duas entradas (contínua) seguida de verificação post-hoc de Sidak para múltiplas comparações, enquanto as alterações em relação ao repouso foram testadas por teste T não-pareado.

Os efeitos longitudinais do treinamento físico no grupo DAC foram avaliados por meio de modelos lineares mistos (LMM, do inglês: *linear mixed models*), enquanto as alterações em relação ao repouso foram testadas por teste T pareado. O LMM é uma análise por intenção de tratamento, pois inclui todas as observações de cada um dos participantes, independentemente de perdas de seguimento ou não adesão ao programa de treinamento.

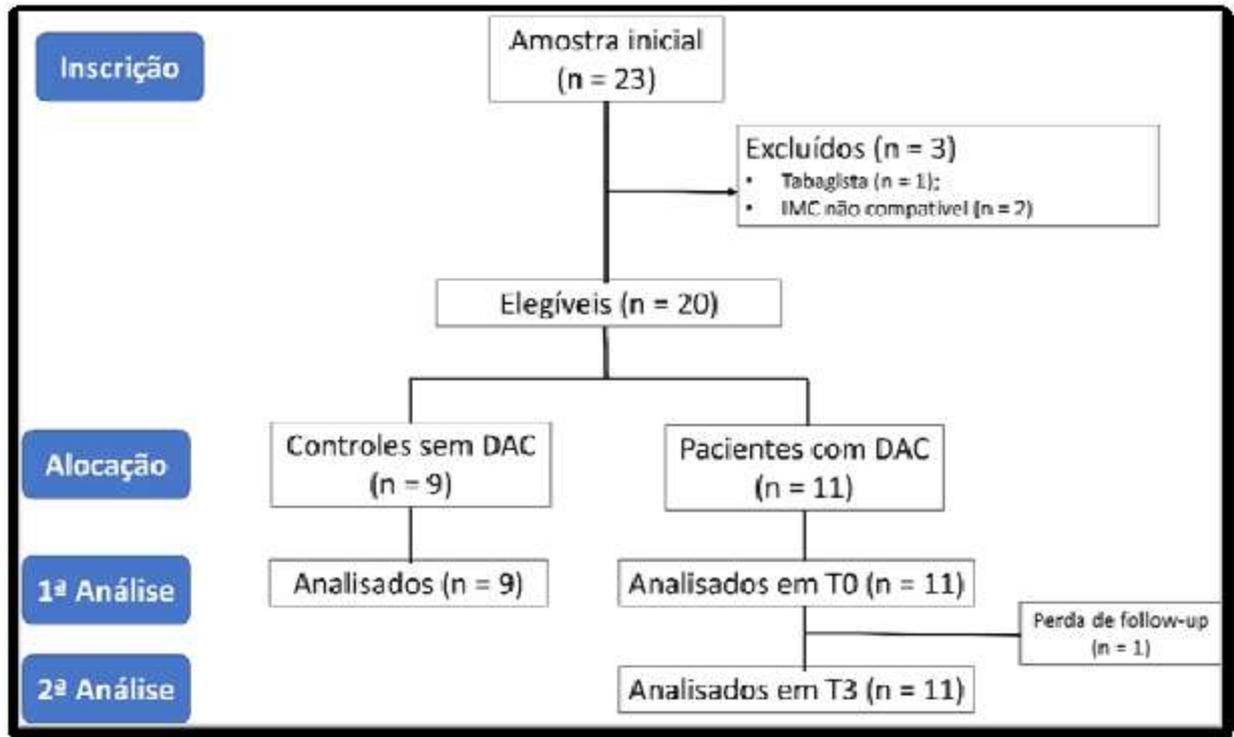
Parcelas residuais de todos os modelos foram examinadas e o teste da razão de verossimilhança foi usado para comparar e selecionar modelos de interceptação aleatória ou de inclinação aleatória. Em todos os casos, os cálculos foram realizados usando o software Prism 8.0.2 (GraphPad Software Inc by Dotmatics, San Diego, Estados Unidos). Diferenças com um valor de $P \leq 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

4.2 Resultados

4.2.1 Características gerais da amostra

A Figura 11 exibe o fluxo de seleção e alocação dos sujeitos nos grupos do estudo. Dos 23 voluntários iniciais, 20 foram considerados elegíveis com base nos critérios de exclusão, e, portanto, compuseram os grupos de acordo com a presença de DAC. Todos os pacientes incluídos em DAC iniciaram o treinamento físico na Unidade de Reabilitação Cardíaca do HUPE. Desses, somente 1 voluntário abandonou o programa de treinamento do HUPE devido a problemas pessoais.

Figura 11 - Fluxograma de seleção e alocação dos sujeitos nos grupos do estudo



A Tabela 4 apresenta as características clínicas de ambos os grupos. Não foram detectadas diferenças entre os grupos, exceto para o IMC que foi maior em DAC. No grupo DAC, 54,5% dos pacientes haviam sofrido infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, 81,8% realizado CRVM há pelo menos 6 meses da inclusão no estudo, 45% apresentavam diabetes, 72% HAS e 45% dislipidemia, 54% sobrepeso ou obesidade e 18% eram ex-tabagistas. Em CONT, todas as patologias mencionadas acima estavam ausentes. Em relação aos medicamentos utilizados pelos pacientes, 72% faziam uso de aspirina e/ou beta-bloqueadores, estatinas e biguanidas ou sulfoniluréias, 36% de diuréticos, 9% antidepressivo e 36% utilizavam de outros tipos de medicamentos, como para distúrbios gastrointestinais.

Tabela 4 - Características gerais da amostra antes do treinamento físico

| | CONT (n = 9) | DAC (n = 11) | <i>p</i> |
|---|-----------------|-----------------|-------------|
| Homens (n, %) | 6 (43) | 8 (57) | 0,09 |
| Idade (anos) | 54,7 ± 6,3 | 60,5 ± 8,3 | 0,09 |
| Estatura (cm) | 169,0 ± 5,7 | 165,2 ± 7,8 | 0,18 |
| Massa corporal (kg) | 68,4 ± 11,1 | 80,1 ± 20,5 | 0,14 |
| IMC (kg/m ²) | 23,9 ± 3,1 | 29,2 ± 6,7 | 0,04 |
| CVM (lbs) | 100,6 ± 19,0 | 97,3 ± 22,3 | 0,73 |
| Escore do Baecke | 5,6 ± 1,0 | 5,3 ± 1,2 | 0,51 |
| VO ₂ □ _{ax} estimado (ml/kg.min) | - | 29,4 ± 7,6 | - |

Legenda: IMC, índice de massa de corporal; CVM, contração voluntária máxima; VO₂ □_{ax}, consumo máximo de oxigênio. Resultados apresentados em média ± desvio padrão. Valores em negrito denotam diferenças estatisticamente significativas.

4.2.2 Respostas cardiovasculares em repouso e ao CPT antes do treinamento

A Tabela 5 apresenta os valores absolutos das variáveis cardiovasculares no repouso e em resposta ao CPT nos grupos CONT e DAC antes do treinamento. Durante o CPT, observou-se aumento nas respostas de PAS, PAD, PAM, FC e RVP em ambos os grupos. No entanto, o grupo DAC apresentou maior PAD e RVP durante o CPT em comparação com o grupo CONT. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos para o repouso, nem nas respostas de VS e DC induzidas pelo CPT.

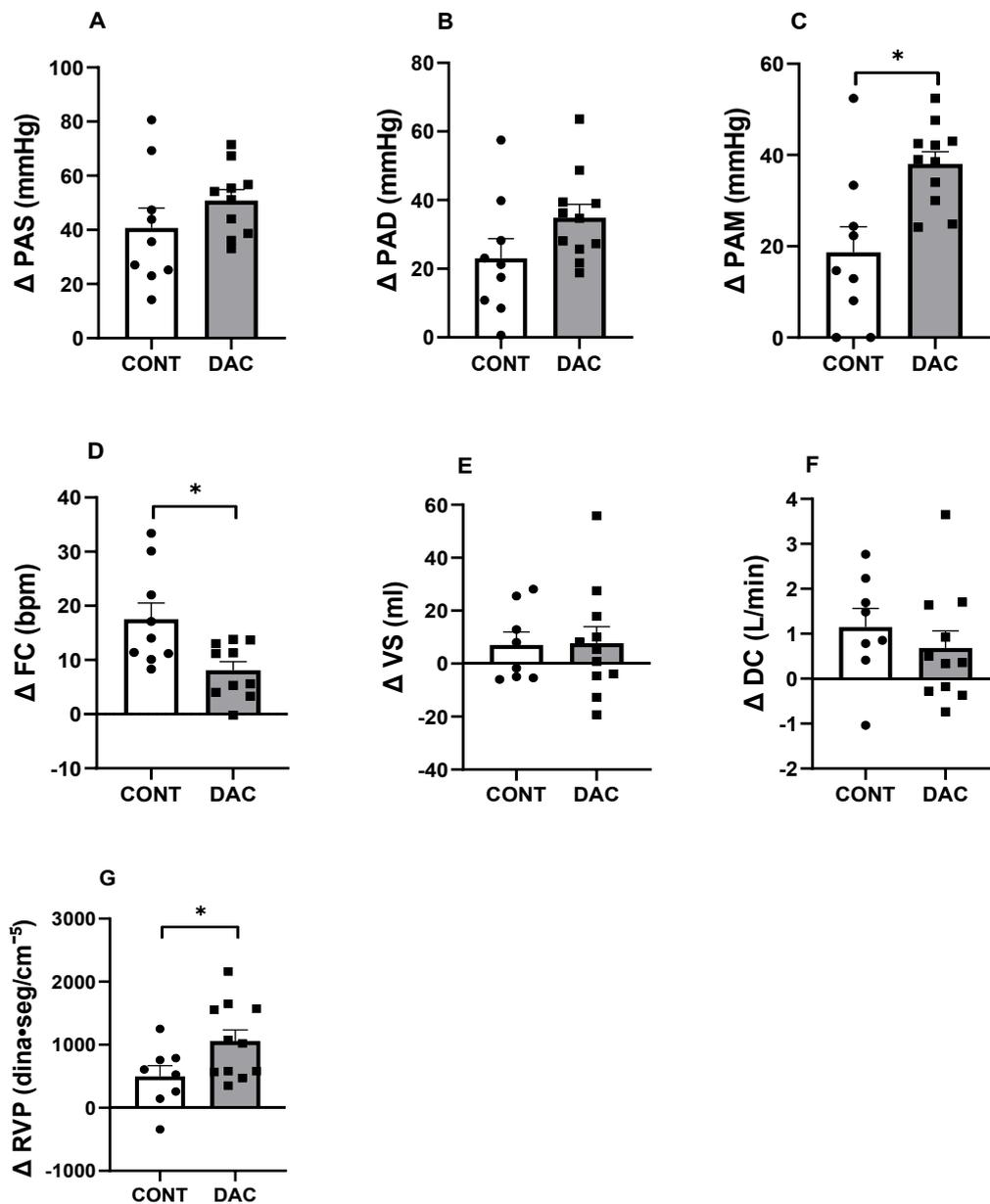
Na Figura 12 ilustra as alterações no repouso provocadas pelo CPT em ambos os grupos. Observou-se um aumento mais pronunciado em DAC para a PAM (38,0 ± 9,0 vs. 18,7 ± 16,8 mmHg; $p < 0,01$; Painel C) e RVP (1053,0 ± 600,5 vs. 499,8 ± 481,0 dina.seg.cm⁻⁵; $p = 0,04$; Painel G) em relação ao grupo CONT, enquanto o incremento da FC foi maior em CONT vs. DAC (17,5 ± 9,0 vs. 8,1 ± 5,0 bpm; $p = 0,01$; Painel D).

Tabela 5 - Média \pm desvio padrão do repouso e teste pressórico ao frio (CPT) para as variáveis cardiovasculares antes do treinamento no grupo sem (CONT) e com doença arterial coronariana (DAC)

| | | Repouso | CPT | Tempo | <i>p</i> Grupo | Interação |
|----------------------------------|------|--------------------|----------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| PAS (mmHg) | CONT | 125,1 \pm 6,7 | 165,8 \pm 26,8* | <0,01 | 0,36 | 0,99 |
| | DAC | 136,0 \pm 19,0 | 179,2 \pm 36,9* | | | |
| PAD (mmHg) | CONT | 71,3 \pm 7,0 | 94,3 \pm 20,7* | <0,01 | 0,06 | 0,09 |
| | DAC | 74,6 \pm 7,7 | 109,5 \pm 12,5* [#] | | | |
| PAM (mmHg) | CONT | 91,1 \pm 6,7 | 120,4 \pm 25,0* | <0,01 | 0,10 | 0,23 |
| | DAC | 97,4 \pm 11,2 | 135,5 \pm 15,5* | | | |
| FC (bpm) | CONT | 63,5 \pm 6,6 | 81,0 \pm 11,6* | <0,01 | 0,59 | <0,01 |
| | DAC | 69,4 \pm 9,4 | 80,5 \pm 17,0* | | | |
| VS (ml) | CONT | 96,7 \pm 16,1 | 103,8 \pm 19,8 | 0,10 | 0,83 | 0,93 |
| | DAC | 93,6 \pm 28,9 | 101,4 \pm 37,4 | | | |
| DC (L/min) | CONT | 6,11 \pm 0,97 | 7,26 \pm 1,32 | <0,17 | 0,12 | 0,53 |
| | DAC | 6,45 \pm 2,16 | 7,13 \pm 2,64 | | | |
| RVP (dina•seg/cm ⁻⁵) | CONT | 992,5 \pm 274,9 | 1491,3 \pm 516,5* | <0,01 | 0,12 | 0,04 |
| | DAC | 1020,0 \pm 344,8 | 2073,4 \pm 683,1* [#] | | | |

Legenda: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; VS, volume sistólico; DC, débito cardíaco; RVP, resistência vascular periférica. **P* < 0,05 vs. repouso; [#]*P* < 0,05 vs. CONT.

Figura 12 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso ao teste de estresse pressórico ao frio para a pressão arterial sistólica (A), diastólica (B), média (C), frequência cardíaca (D), volume sistólico (E), débito cardíaco (F) e resistência vascular periférica (G) nos grupos sem (CONT) e com doença arterial coronariana (DAC). *P < 0,05



4.2.3 Respostas cardiovasculares à PECA antes do treinamento

A Tabela 6 apresenta a média absoluta momento-a-momento para as variáveis cardiovasculares obtida no protocolo de avaliação da atividade metaborreflexa muscular em CONT e DAC.

Durante todo o protocolo de avaliação, o grupo DAC apresentou valores maiores de PAS em comparação a CONT. Já durante o exercício, observou-se aumento similar da PAD, PAM e FC em ambos os grupos em relação ao repouso. A restrição vascular manteve a PAS, PAD, PAM e RVP elevadas em relação ao repouso em ambos os grupos. No grupo CONT, a FC apresentou diminuição durante a restrição vascular e recuperação em comparação ao repouso. Além disso, o grupo DAC também apresentou maior PAM durante a restrição circulatória em comparação com o grupo CONT. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos para o VS, DC, nem nas respostas induzidas pelo protocolo para essas variáveis. As concentrações de lactato sanguíneo aumentaram durante o período de restrição circulatória apenas em DAC.

As Figuras 13 e 14 apresentam as médias absolutas minuto-a-minuto das variáveis cardiovasculares durante o protocolo de avaliação da atividade metaborreflexa muscular e as alterações do repouso para o exercício e PECA em CONT e DAC. Durante o repouso e exercício, não foram encontradas diferenças entre os grupos para as médias absolutas das variáveis cardiovasculares, nem para as alterações para o exercício em relação ao repouso. Durante a restrição vascular, observou-se maior PAS em DAC vs. CONT no 2º ($169,8 \pm 24,8$ vs. $139,3 \pm 9,7$ mmHg; $p = 0,03$; Painel A) e 3º minutos ($166,5 \pm 28,2$ vs. $135,0 \pm 6,8$ mmHg; $p = 0,05$; Painel A), e PAM no 1º ($115,0 \pm 9,0$ vs. $101,1 \pm 9,2$ mmHg; $p = 0,04$; Painel E) e 2º minuto ($119,2 \pm 15,5$ vs. $100,7 \pm 7,9$; $p = 0,03$; Painel E). Além disso, houve maior incremento durante a restrição vascular em relação ao repouso em DAC vs. CONT para a PAS ($27,5 \pm 17,3$ vs. $14,2 \pm 4,5$ mmHg; $p = 0,04$; Painel B), PAD ($10,1 \pm 6,5$ vs. $4,2 \pm 1,8$ mmHg; $p = 0,02$; Painel D), PAM ($27,5 \pm 17,3$ vs. $14,2 \pm 4,5$ mmHg; $p = 0,04$; Painel F) e RVP ($149,7 \pm 86,9$ vs. $61,0 \pm 47,4$ dina.seg.cm⁻⁵; $p = 0,02$; Painel F). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para FC, VS e DC.

Tabela 6 - Média \pm desvio padrão das respostas cardiovasculares e do lactato sanguíneo à ativação do metaborreflexo muscular no grupo sem (CONT, n = 9) e com doença arterial coronariana (DAC, n = 11)

| | REP | EXE | PECA | REC | Tempo | <i>P</i> Grupo | Interação |
|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------|-----------|
| PAS (mmHg) | | | | | | | |
| CONT | 125,9 \pm 9,0 | 156,6 \pm 14,1* | 139,2 \pm 8,9* | 125,5 \pm 6,5 | <0,01 | <0,01 | 0,03 |
| DAC | 140,0 \pm 12,4 [#] | 168,0 \pm 22,4* [#] | 167,5 \pm 23,0* [#] | 140,9 \pm 15,7 [#] | | | |
| PAD (mmHg) | | | | | | | |
| CONT | 72,9 \pm 6,7 | 88,1 \pm 11,8* | 77,1 \pm 8,0* | 72,2 \pm 6,7 | <0,01 | 0,21 | 0,34 |
| DAC | 76,7 \pm 8,3 | 91,6 \pm 17,7* | 86,7 \pm 9,9* | 76,6 \pm 8,9 | | | |
| PAM (mmHg) | | | | | | | |
| CONT | 92,0 \pm 7,0 | 114,4 \pm 12,2* | 99,8 \pm 7,3* | 91,7 \pm 6,6 | <0,01 | 0,04 | 0,08 |
| DAC | 99,7 \pm 8,2 | 120,9 \pm 19,5* | 117,0 \pm 13,0* [#] | 100,4 \pm 10,2 | | | |
| FC (bpm) | | | | | | | |
| CONT | 64,3 \pm 4,4 | 75,3 \pm 8,9* | 62,1 \pm 5,6* | 62,3 \pm 5,0* | <0,01 | 0,42 | 0,69 |
| DAC | 66,4 \pm 9,7 | 76,9 \pm 11,1* | 66,2 \pm 9,4 | 66,0 \pm 8,9 | | | |
| VS (ml) | | | | | | | |
| CONT | 90,6 \pm 16,5 | 84,6 \pm 16,9 | 96,6 \pm 17,3 | 92,4 \pm 16,5 | 0,09 | 0,99 | 0,74 |
| DAC | 90,5 \pm 26,2 | 87,4 \pm 38,8 | 92,6 \pm 23,8 | 93,3 \pm 26,9 | | | |
| DC (L/min) | | | | | | | |
| CONT | 5,80 \pm 1,09 | 6,16 \pm 1,08 | 5,96 \pm 1,04 | 5,80 \pm 1,08 | 0,10 | 0,75 | 0,92 |
| DAC | 5,95 \pm 1,74 | 6,52 \pm 2,51 | 6,10 \pm 1,64 | 6,05 \pm 1,54 | | | |
| RVP (dina•seg/cm ⁻⁵) | | | | | | | |
| CONT | 992,7 \pm 210,2 | 1267,8 \pm 469,0 | 1053,6 \pm 214,5* | 989,0 \pm 202,8 | <0,01 | 0,52 | 0,46 |
| DAC | 1097,5 \pm 358,2 | 1300,0 \pm 537,6 | 1247,2 \pm 374,9* | 1063,9 \pm 314,3 | | | |
| Lactato (mmol/L) | | | | | | | |
| CONT | 1,49 \pm 0,72 | - | 1,58 \pm 0,71 | - | 0,01 | 0,05 | 0,22 |
| DAC | 1,58 \pm 0,54 | - | 2,06 \pm 0,74* | - | | | |

Legenda: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; VS, volume sistólico; DC, débito cardíaco; RVP, resistência vascular periférica. **P* < 0,05 vs. REP; [#]*P* < 0,05 vs. CONT.

Figura 13 - Média \pm erro padrão (Painéis A, C, E e G) minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e PECA (Painéis B, D, F e H) para a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM), e frequência cardíaca no grupo sem (CONT) e com doença arterial coronariana (DAC). * $P < 0,05$ vs. CONT

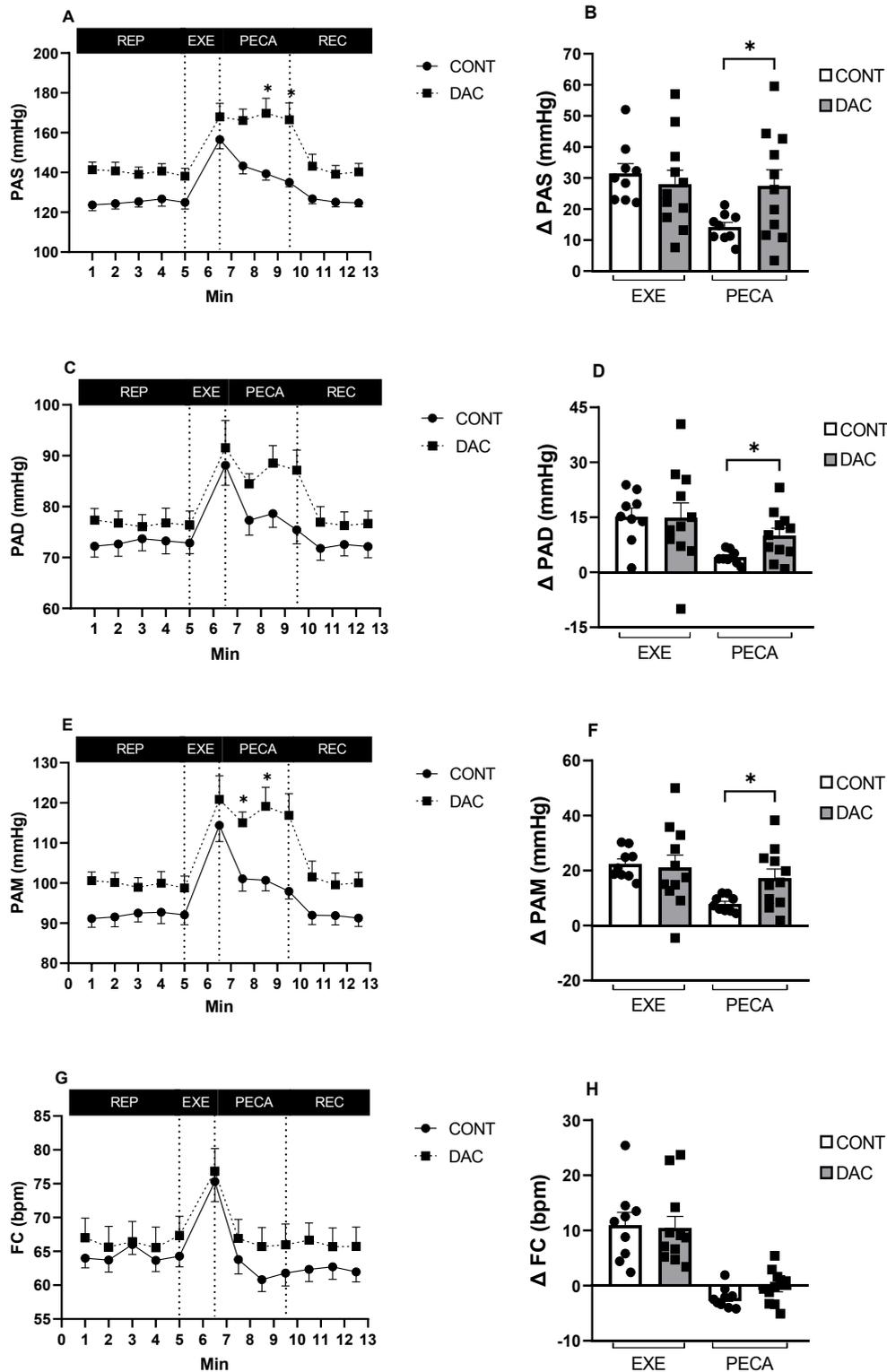
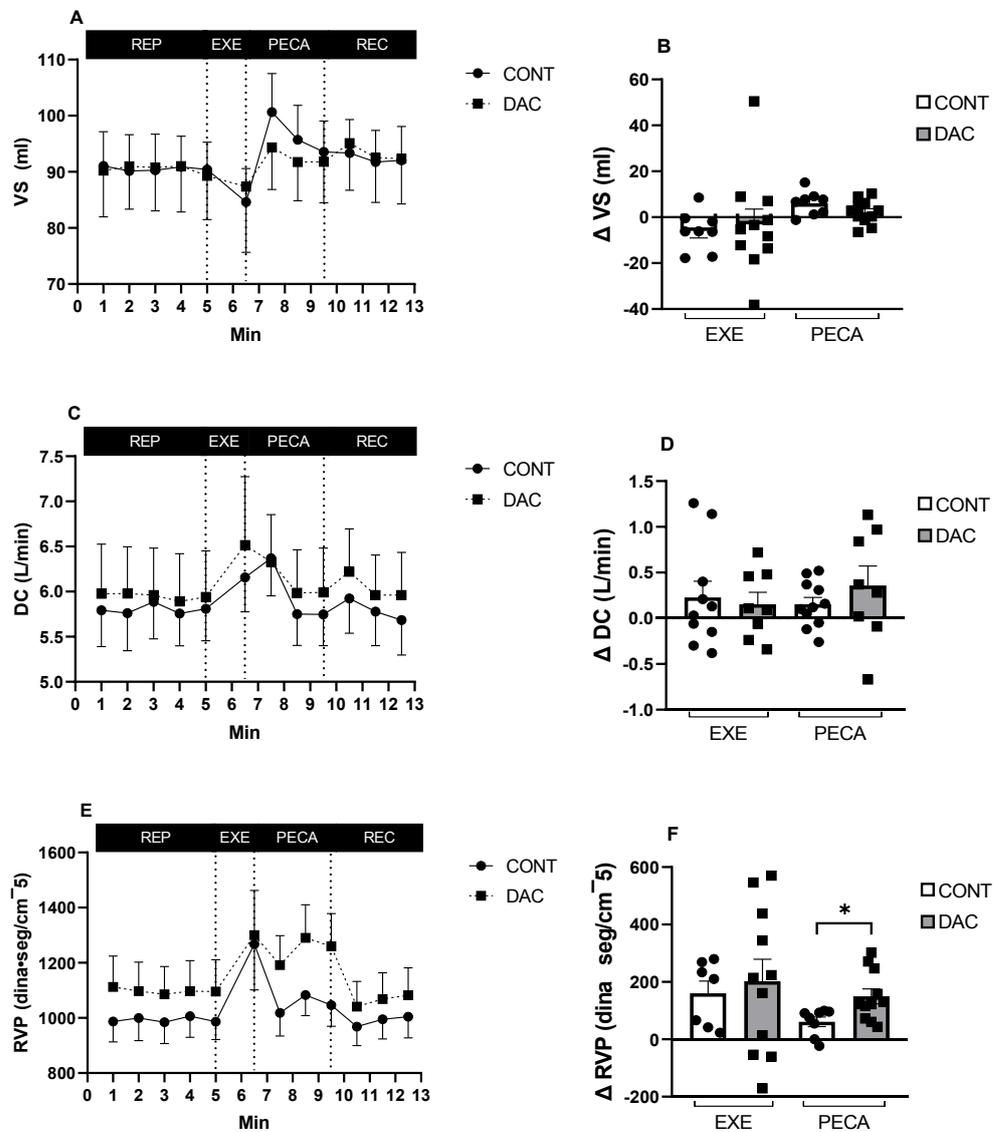
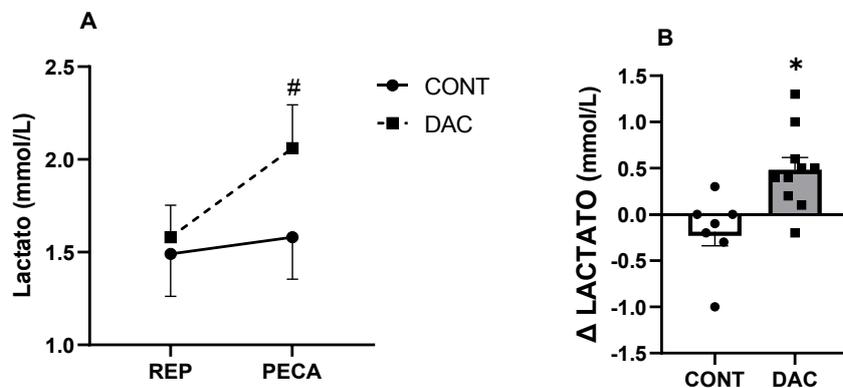


Figura 14-Média \pm erro padrão (Painéis A, C e E) minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e PECA (Painéis B, D e F) para o volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica (RVP) no grupo sem (CONT) e com doença arterial coronariana (DAC). * $P < 0,05$ vs. CONT



A Figura 15 apresenta as médias das concentrações de lactato sanguíneo em repouso e após 3 min de restrição circulatória em PECA para CONT e DAC. Apenas o grupo DAC apresentou valores aumentados durante o período de restrição circulatória em comparação ao repouso ($2,06 \pm 0,74$ vs. $1,58 \pm 0,54$ mmol/L; Fig 11A; $p < 0,01$). Logo, a alteração dos níveis de lactato sanguíneo do repouso para a restrição vascular também foi maior em DAC vs. CONT ($0,48 \pm 0,42$ vs. $-0,18 \pm 0,40$ mmol/L; Fig 11B; $p < 0,01$).

Figura 15 - Média \pm erro padrão (Painel A) do lactato sanguíneo após os 5 min de repouso e 3 min de restrição circulatória de PECA e alterações do repouso para PECA (Painel B) no grupo sem (CONT) e com doença arterial coronariana (DAC). $^{\#}P < 0,05$ vs. REP DAC. $*P < 0,05$ vs. CONT



4.2.4 Efeito do treinamento físico nas respostas cardiovasculares ao repouso e ao CPT nos pacientes com DAC

A Tabela 7 apresenta as características clínicas dos pacientes com DAC nas avaliações antes (T0) e após o treinamento físico (T3). A massa corporal e o IMC aumentaram em T3 vs. T0. Não houve alteração nos medicamentos utilizados pelos pacientes durante o estudo.

Tabela 7 - Características gerais dos pacientes com DAC pré e pós-treinamento físico

| | T0 (n = 11) | T3 (n = 11) | <i>p</i> |
|--------------------------|----------------|----------------|-------------|
| Massa corporal (kg) | 80,1 ± 20,5 | 82,8 ± 21,2 | 0,01 |
| IMC (kg/m ²) | 29,2 ± 6,7 | 30,0 ± 7,0 | 0,01 |
| CVM (lbs) | 97,3 ± 22,3 | 98,9 ± 22,0 | 0,37 |
| Escore do Baecke | 5,3 ± 1,2 | 5,5 ± 1,0 | 0,60 |

Legenda: IMC, índice de massa de corporal; CVM, contração voluntária máxima. Resultados apresentados em média ± desvio padrão. Valores em negrito denotam diferenças estatisticamente significativas.

Os resultados absolutos referentes ao comportamento das variáveis cardiovasculares ao CPT encontram-se expostos na Tabela 8. O CPT aumentou a PAS, PAD, PAM, FC e RVP em relação ao repouso em ambos os momentos (T0 e T3), enquanto o DC aumentou apenas em T3. Não foram identificadas alterações significativas no VS induzidas pelo CPT em T0 e T3.

No que diz respeito as comparações entre T0 e T3, não foram encontradas diferenças significativas no repouso. Em T3, observou-se menor PAD e RVP durante o CPT em relação a T0, e maior DC.

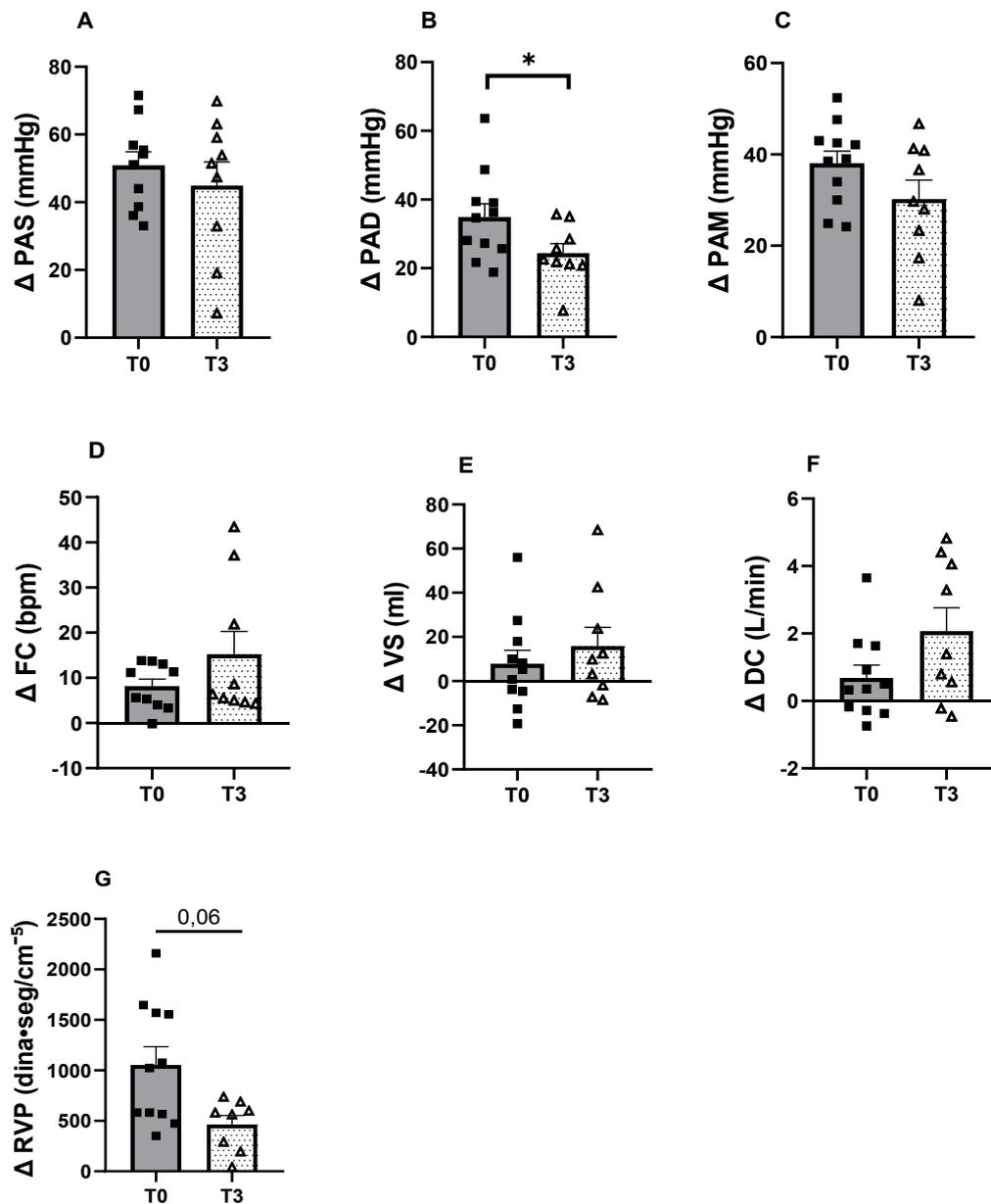
Tabela 8 - Média \pm desvio padrão do repouso e teste pressórico ao frio (CPT) para as variáveis cardiovasculares antes (T0) e após (T3) o treinamento no grupo com doença arterial coronariana (DAC)

| | | Repouso | CPT | Tempo | <i>p</i> Tratamento | Interação |
|------------|----|--------------------|----------------------------------|-------|------------------------|-----------|
| PAS (mmHg) | T0 | 136,0 \pm 19,0 | 179,2 \pm 36,9* | <0,01 | 0,99 | 0,84 |
| | T3 | 134,7 \pm 14,6 | 180,9 \pm 30,4* | | | |
| PAD (mmHg) | T0 | 74,6 \pm 7,7 | 109,5 \pm 12,5* | <0,01 | 0,03 | 0,03 |
| | T3 | 72,8 \pm 6,7 | 96,2 \pm 13,4* [#] | | | |
| PAM (mmHg) | T0 | 97,4 \pm 11,2 | 135,5 \pm 15,5* | <0,01 | 0,26 | 0,12 |
| | T3 | 95,1 \pm 6,7 | 125,3 \pm 17,8* | | | |
| FC (bpm) | T0 | 69,4 \pm 9,4 | 80,5 \pm 17,0* | <0,01 | 0,90 | 0,60 |
| | T3 | 66,5 \pm 8,6 | 82,3 \pm 18,1* | | | |
| VS (ml) | T0 | 93,6 \pm 28,9 | 101,4 \pm 37,4 | 0,07 | 0,07 | 0,44 |
| | T3 | 118,5 \pm 27,6 | 134,3 \pm 43,9 | | | |
| DC (L/min) | T0 | 6,45 \pm 2,16 | 7,13 \pm 2,64 | <0,01 | 0,06 | 0,10 |
| | T3 | 7,99 \pm 2,37 | 10,07 \pm 3,03* [#] | | | |
| RVP | T0 | 1020,0 \pm 344,8 | 2073,4 \pm 683,1* | <0,01 | <0,01 | 0,10 |
| | T3 | 799,1 \pm 263,9 | 1540,4 \pm 917,0* [#] | | | |

Legenda: PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; VS, volume sistólico; DC, débito cardíaco; RVP, resistência vascular periférica. * $P < 0,05$ vs. repouso; [#] $P < 0,05$ vs. grupo.

A Figura 16 apresenta as médias das alterações das variáveis cardiovasculares do repouso para os valores máximos obtidos durante o CPT em T0 e T3. O aumento na PAD em resposta ao CPT foi menor em T3 vs. T0 (24,33 \pm 8,4 vs. 34,85 \pm 12,94 mmHg; $p = 0,05$; Painel B). Nenhuma diferença significativa entre T0 e T3 foi encontrada para as demais variáveis.

Figura 16 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso ao teste de estresse pressórico ao frio para a pressão arterial sistólica (A), diastólica (B), média (C), frequência cardíaca (D), volume sistólico (E), débito cardíaco (F) e resistência vascular periférica (G) pré- (T0) e pós-treinamento (T3) no grupo com doença arterial coronariana (DAC). * $P < 0.05$ vs. T0.



4.2.5 Efeito do treinamento físico nas respostas cardiovasculares à PECA nos pacientes com DAC

Os resultados em T0 e T3 para os pacientes com DAC ao protocolo de avaliação da atividade metaborreflexa muscular encontram-se expostos em valores médios momento-a-momento na Tabela 9. Em ambos T0 e T3, observou-se aumento significativo da PAS, PAD e PAM durante o exercício em relação ao repouso, que foi mantido durante a restrição vascular. A PAM em T3, mesmo aumentando significativamente em relação ao repouso, foi menor durante a restrição vascular em relação ao pré-treinamento. Além disso, tanto antes como após o treinamento físico, observou-se aumento da FC durante o exercício em comparação ao repouso, com retorno aos valores de repouso durante a restrição vascular. Para o VS e DC não foram observadas alterações significativas durante o exercício ou a restrição vascular. A RVP, por outro lado, aumentou durante a PECA apenas em T0, e foi superior em relação a T3. As concentrações sanguíneas de lactato aumentaram do repouso para PECA apenas em T0.

As Figura 17 e 18 apresentam as médias minuto-a-minuto das variáveis cardiovasculares obtidas durante o protocolo de avaliação da atividade metaborreflexa muscular e as alterações do repouso para o exercício e PECA dos pacientes com DAC em T0 e T3. Não foram encontradas diferenças significativas entre T0 e T3 para nenhuma das variáveis avaliadas (Figura 17 Painéis A, C, E, G e Figura 18 Painéis A, C, E, G). No que se refere às alterações em relação ao repouso, observou-se que o exercício provocou alterações similares entre T0 e T3 para todas as variáveis analisadas. Já PECA provocou menor incremento da PAD ($7,2 \pm 5,7$ vs. $10,1 \pm 6,5$ mmHg; $p = 0,05$; Painel C) e PAM ($12,4 \pm 7,9$ vs. $17,3 \pm 10,7$ mmHg; $p = 0,04$, Painel D) em T3 vs. T0. Não foram detectadas diferenças significativas entre T0 e T3 para as demais variáveis.

Tabela 9 - Média \pm desvio padrão das respostas cardiovasculares e do lactato sanguíneo à ativação do metaborreflexo muscular pré- (T0) e pós-treinamento (T3) do grupo com doença arterial coronariana

| | REP | EXE | PECA | REC | Tempo | <i>p</i> | |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------|-------------|-----------|
| | | | | | | Tratamento | Interação |
| PAS (mmHg) | | | | | | | |
| T0 | 140,0 \pm 12,4 | 168,0 \pm 22,4* | 167,5 \pm 23,0* | 140,9 \pm 15,7 | <0,01 | 0,46 | 0,11 |
| T3 | 135,6 \pm 16,9 | 164,6 \pm 18,1* | 156,5 \pm 25,7* | 138,5 \pm 19,3 | | | |
| PAD (mmHg) | | | | | | | |
| T0 | 76,7 \pm 8,3 | 91,6 \pm 17,7* | 86,7 \pm 9,9* | 76,6 \pm 8,9 | <0,01 | >0,99 | >0,99 |
| T3 | 72,7 \pm 9,4 | 87,9 \pm 14,6* | 79,9 \pm 11,8* | 73,6 \pm 11,9 | | | |
| PAM (mmHg) | | | | | | | |
| T0 | 99,7 \pm 8,2 | 120,9 \pm 19,5* | 117,0 \pm 13,0* | 100,4 \pm 10,2 | <0,01 | 0,05 | 0,08 |
| T3 | 95,2 \pm 9,0 | 116,9 \pm 14,0* | 107,7 \pm 13,8* [#] | 96,7 \pm 12,5 | | | |
| FC (bpm) | | | | | | | |
| T0 | 66,4 \pm 9,7 | 76,9 \pm 11,1* | 66,2 \pm 9,4 | 66,0 \pm 8,9 | <0,01 | 0,08 | 0,82 |
| T3 | 64,5 \pm 9,9 | 73,6 \pm 11,7* | 64,5 \pm 10,4 | 64,5 \pm 10,0 | | | |
| VS (ml) | | | | | | | |
| T0 | 90,5 \pm 26,2 | 87,4 \pm 38,8 | 92,6 \pm 23,8 | 93,3 \pm 26,9 | 0,27 | 0,04 | 0,63 |
| T3 | 114,3 \pm 35,9 | 111,2 \pm 43,3 | 120,9 \pm 46,3 | 115,1 \pm 34,7 | | | |
| DC (L/min) | | | | | | | |
| T0 | 5,95 \pm 1,74 | 6,52 \pm 2,51 | 6,10 \pm 1,64 | 6,05 \pm 1,54 | 0,03 | 0,06 | 0,57 |
| T3 | 7,29 \pm 2,36 | 8,12 \pm 3,41 | 7,72 \pm 2,97 | 7,32 \pm 2,15 | | | |
| RVP (dina•seg/cm ⁻⁵) | | | | | | | |
| T0 | 1097,5 \pm 358,2 | 1300,0 \pm 537,6 | 1247,2 \pm 374,9* | 1063,9 \pm 314,3 | <0,01 | 0,04 | 0,26 |
| T3 | 871,4 \pm 296,3 | 1018,9 \pm 417,6 | 967,7 \pm 374,1 [#] | 887,3 \pm 334,9 | | | |
| Lactato (mmol/L) | | | | | | | |
| T0 | 1,58 \pm 0,54 | - | 2,06 \pm 0,74* | - | 0,04 | 0,60 | 0,10 |
| T3 | 1,97 \pm 0,77 | - | 2,05 \pm 0,89 | - | | | |

Legenda: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; VS: volume sistólico; DC: débito cardíaco; RVP: resistência vascular periférica. Resultados apresentados em média \pm desvio padrão. **P* < 0,05 vs. repouso; [#]*P* < 0,05 vs. T0.

Figura 17 - Média \pm erro padrão (Painéis A, C, E e G) minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e PECA (Painéis B, D, F e H) para a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) pré- (T0) e pós-treinamento (T3) no grupo com doença arterial coronariana (DAC). * $P < 0,05$ vs. T0

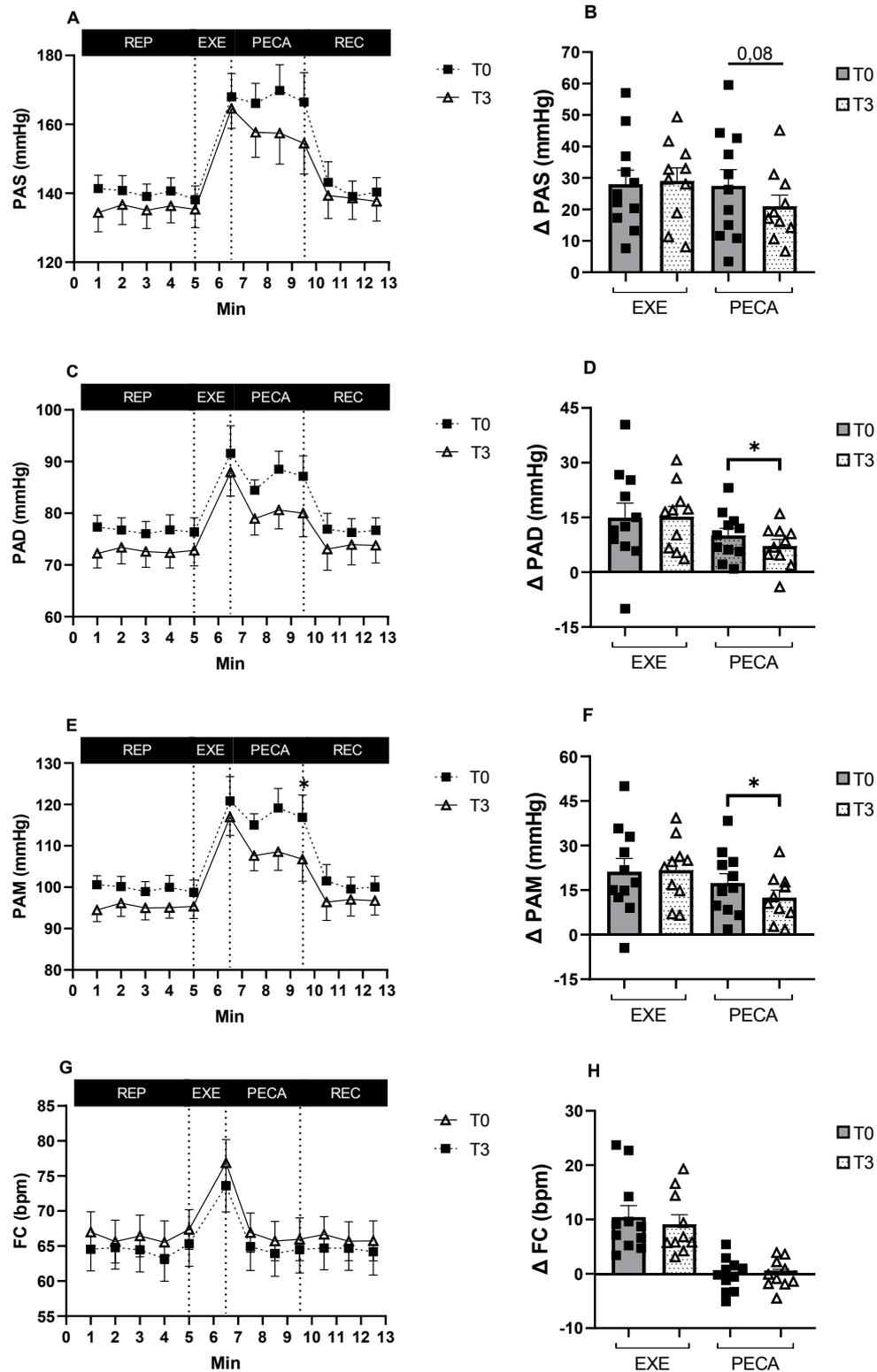
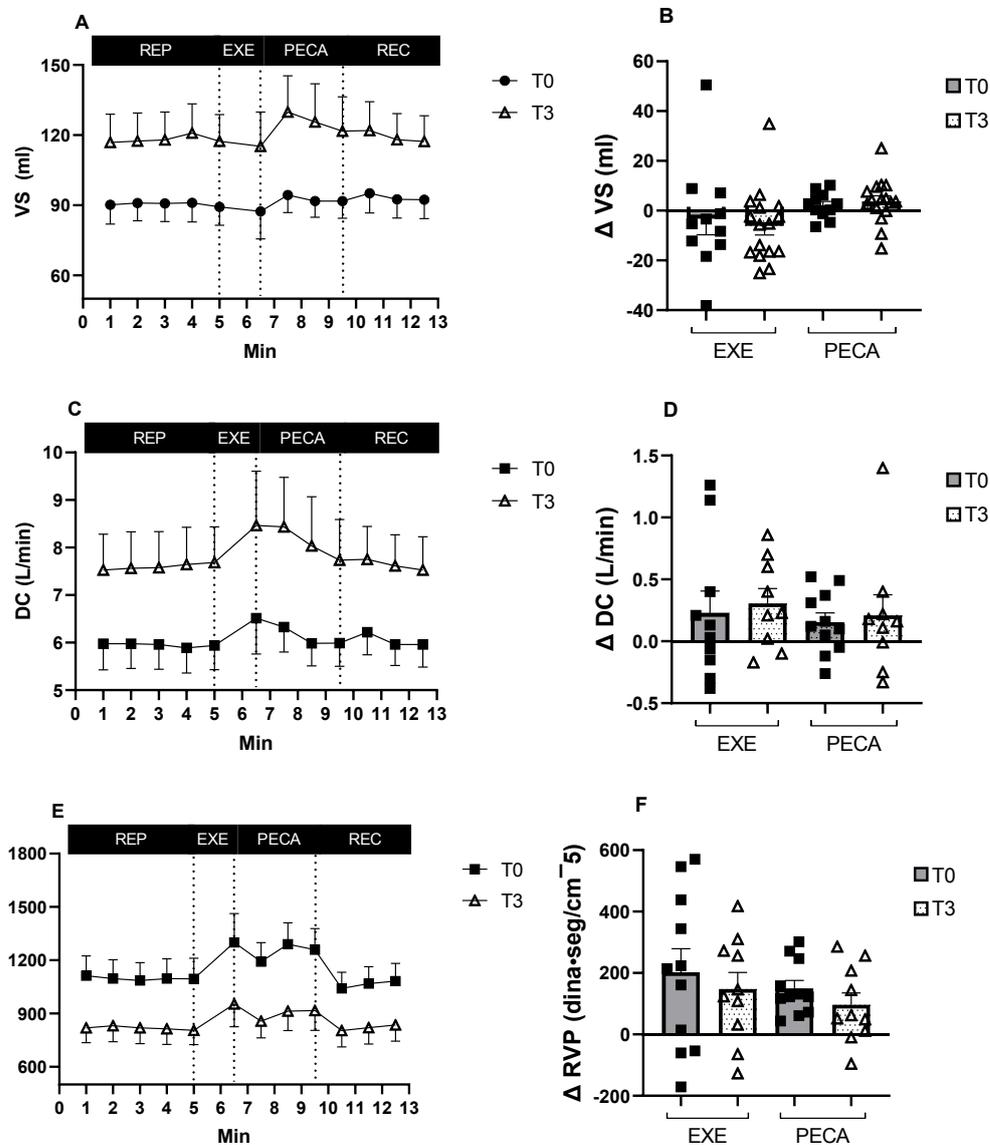
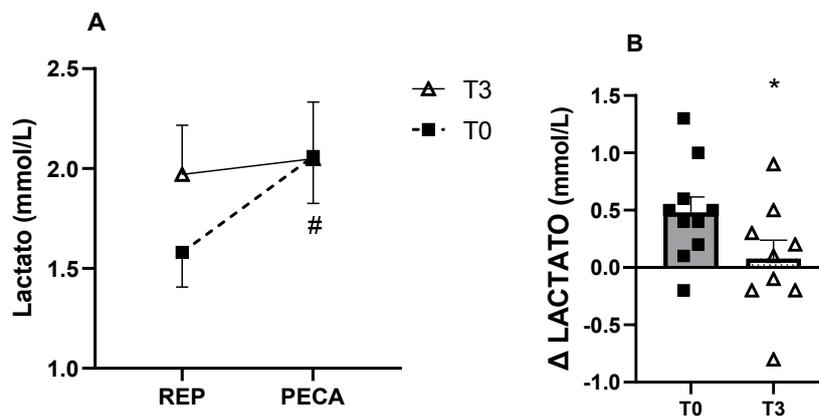


Figura 18 - Média \pm erro padrão (Painéis A, C, E) minuto-a-minuto do protocolo de ativação do metaborreflexo muscular e alterações do repouso para exercício e PECA (Painéis B, D, F) para o volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica (RVP) pré- (T0) e pós-treinamento (T3) no grupo com doença arterial coronariana (DAC)



A Figura 19 apresenta as médias das concentrações de lactato sanguíneo em repouso e após 3 min de restrição circulatória de PECA em T0 e T3. Não foram detectadas diferenças entre os grupos. No entanto, ao contrário de T3, observou-se aumento significativo do lactato durante a oclusão vascular vs. repouso em T0 ($1,58 \pm 0,54$ vs. $2,06 \pm 0,74$ mmol/L, $p < 0,01$; Fig 15A). Além disso, em T3 observou-se menor incremento na alteração dos níveis de lactato sanguíneo do repouso para a restrição vascular quando comparado a T0 ($0,07 \pm 0,48$ vs. $0,48 \pm 0,42$ mmol/L; Fig 15B; $p = 0,01$).

Figura 19 - Média \pm erro padrão (Painel A) do lactato sanguíneo após os 5 min de repouso e 3 min de restrição circulatória de PECA e alterações do repouso para PECA (Painel B) em pré- (T0) e pós-treinamento (T3) no grupo com doença arterial coronariana (DAC). $^{\#}P < 0,05$ vs. REP T0. $*P < 0,05$ vs. T0



4.2.6 Efeito da capsaicina sobre as respostas cardiovasculares à PECA antes do treinamento

Os valores médios das alterações do repouso à PECA nos protocolos com e sem a aplicação de tópica de capsaicina para os grupos CONT e DAC antes do treinamento encontram-se apresentados nas Figuras 20 e 21. Não foram encontradas diferenças significativas para as comparações sem e com capsaicina em nenhum dos dois grupos.

Figura 20 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso à PECA sem (S/CAP) e com aplicação de capsaicina (C/CAP) para a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) nos grupos sem (CONT) e com doença arterial coronariana (DAC)

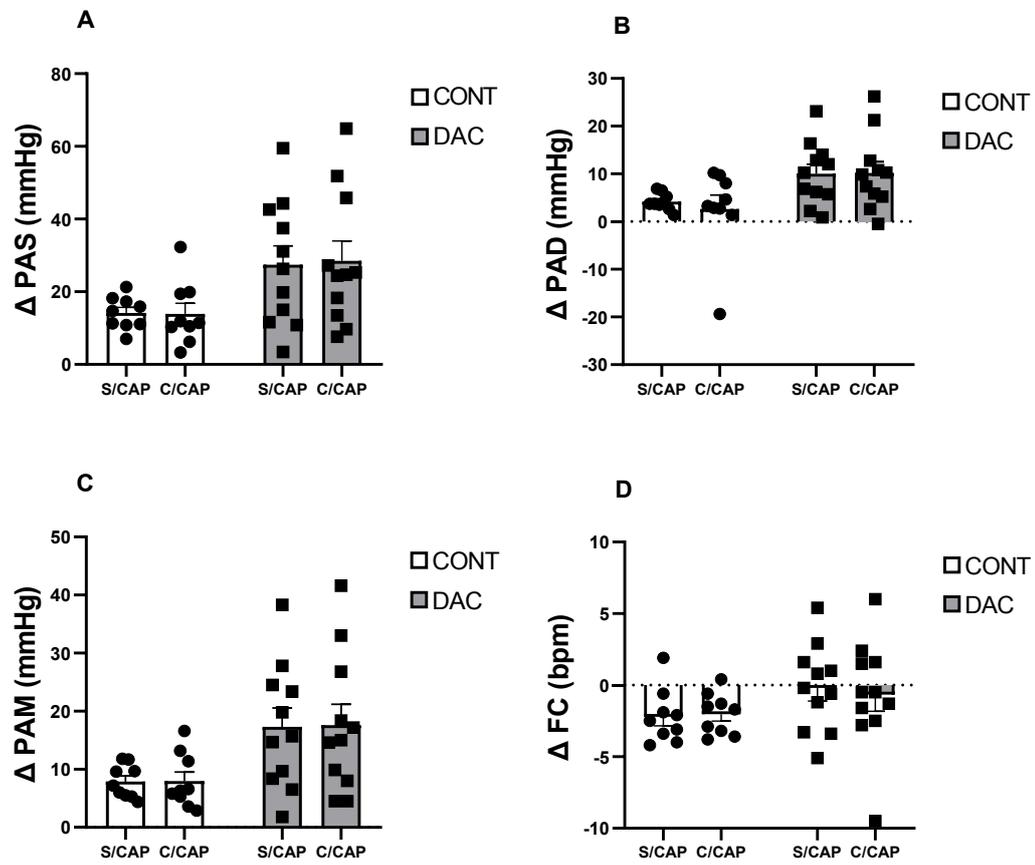
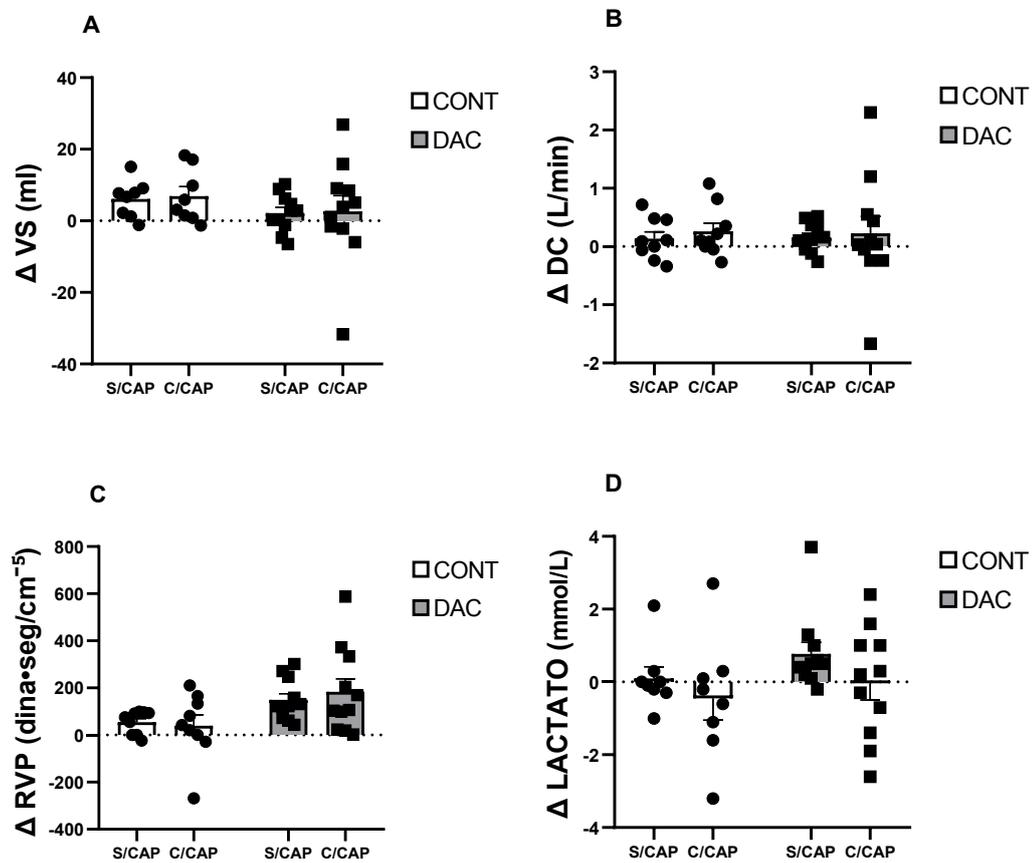


Figura 21 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso à PECA sem (S/CAP) e com aplicação de capsaicina (C/CAP) para o volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP) e lactato sanguíneo nos grupos sem (CONT) e com doença arterial coronariana (DAC)



4.2.7 Efeito do treinamento sobre as respostas cardiovasculares à PECA com capsaicina nos pacientes com DAC

As Figuras 22 e 23 apresentam os resultados referentes ao efeito do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares às alterações do repouso à PECA com aplicação tópica de capsaicina. Não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das variáveis analisadas.

Figura 22 - Média \pm erro padrão (Painéis A e B) das alterações do repouso à PECA sem (S/CAP) e com aplicação de capsaicina (C/CAP) para a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em pré- (T0) e pós-treinamento (T3) no grupo com doença arterial coronariana (DAC)

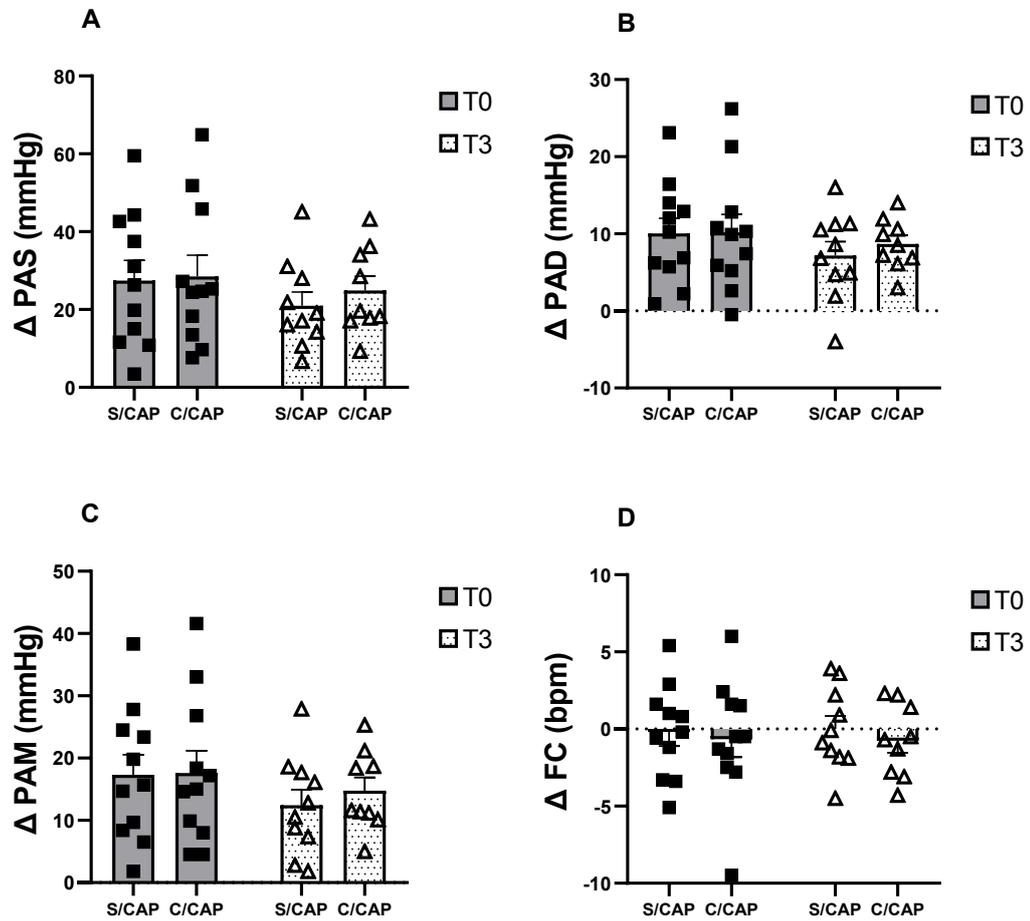
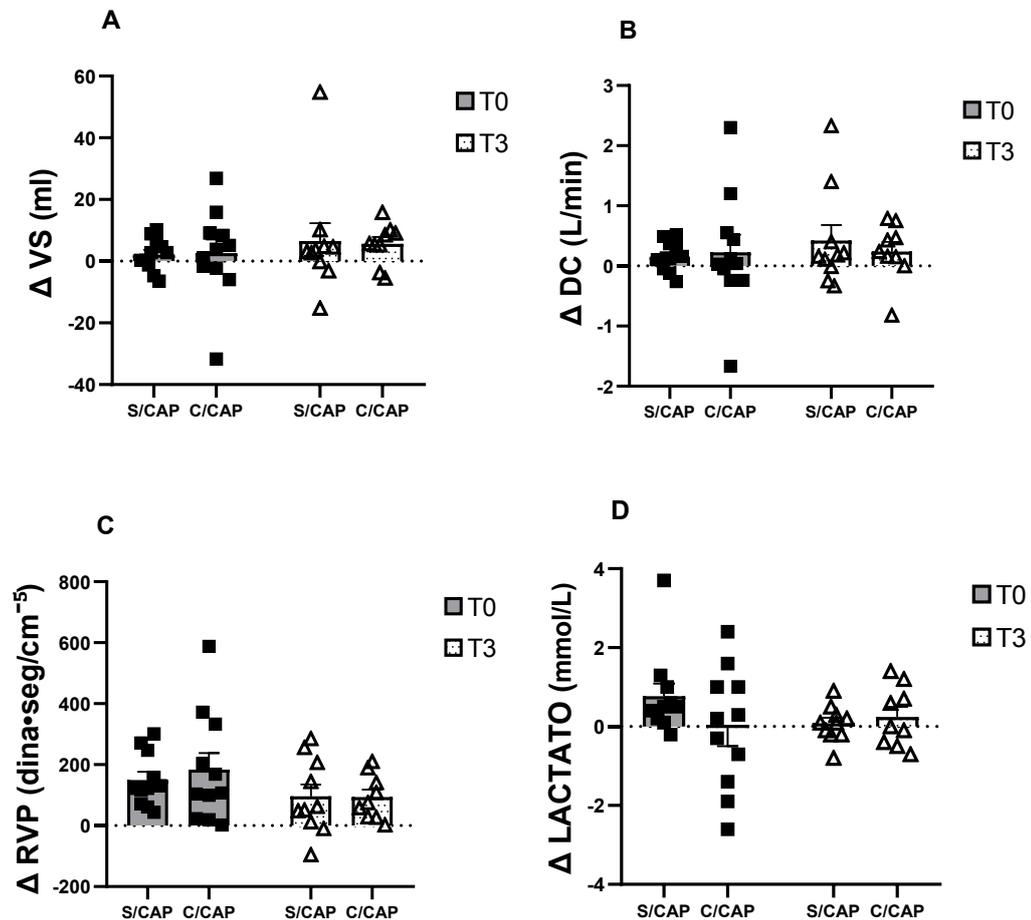


Figura 23 - Média \pm erro padrão das alterações do repouso à PECA sem (S/CAP) e com aplicação de capsaicina (C/CAP) para o volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP) e lactato sanguíneo em pré- (T0) e pós-treinamento (T3) no grupo com doença arterial coronariana (DAC)



4.3 Discussão

O presente estudo teve como principal objetivo investigar as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC, e os efeitos de um programa de treinamento físico multimodal supervisionado sobre essas respostas. Os principais achados do estudo foram: 1) as respostas pressóricas à ativação do metaborreflexo muscular estão exacerbadas em pacientes com DAC; 2) essas respostas foram acompanhadas por maior incremento na RVP e nos níveis de lactato; 3) o treinamento físico atenuou a resposta pressórica à ativação do metaborreflexo muscular desses pacientes, em parte devido à

redução no incremento na RVP e nos níveis de lactato. As sessões a seguir discutem mais detalhadamente os achados deste estudo.

4.3.1 Efeito da doença arterial coronariana sobre as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular

Constatou-se que o ganho pressórico ao componente metabólico do RPE está aumentado em pacientes com DAC. Esse achado torna-se clinicamente relevante, ao passo que respostas exageradas de PA tem sido associadas a um maior risco cardiovascular durante ou após a sessão de exercícios (Greaney *et al.*, 2015; Prodel *et al.*, 2016; Grotle *et al.*, 2020). Essa resposta pressórica exagerada foi mediada, ao menos em parte, pelo maior incremento na RVP e nos níveis de lactato.

Nós encontramos dois estudos em humanos investigando o efeito da DAC nas respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular (Momen *et al.*, 2007; Magnani *et al.*, 2018). O estudo inicial conduzido por Momen *et al.* (2007) demonstrou que o exercício isométrico de preensão manual a 40% da CVM até a fadiga seguido de 2 min de PECA resultou em aumento significativo da PA após 60% do tempo para a fadiga, que se manteve elevada durante PECA. No entanto, a ausência de um grupo controle saudável e a avaliação das demais variáveis cardiovasculares dificulta maiores comparações entre os estudos. Já no ensaio conduzido por Magnani *et al.* (2018), assim como em nosso estudo, os autores observaram maior ganho da RVP em pacientes com DAC *vs.* controles saudáveis durante PECA, reforçando a premissa de que o ganho pressórico mediado pelo metaborreflexo muscular na DAC é principalmente devido à maior vasoconstrição periférica.

Os possíveis mecanismos por trás dessa resposta podem envolver diversos aspectos fisiológicos, incluindo os cardíacos, vasculares e/ou neurais. Além de uma possível limitação na capacidade vasodilatadora local devido à disfunção endotelial (prejuízo na simpatólise funcional), acredita-se que a DAC possa afetar o cronotropismo e inotropismo cardíaco e a função diastólica. Nesse caso, a regulação hemodinâmica durante o exercício passaria a depender mais da reserva de pós-carga e da vasoconstrição, resultando em aumento da RVP a fim de suprir as demandas metabólicas do exercício (Crisafulli, 2017). Nossos achados de FC

elevada durante PECA nos indivíduos controles vs. pacientes com DAC corroboram essa premissa.

Em teoria, a maior vasoconstrição simpático-mediada poderia limitar o fluxo sanguíneo direcionado aos músculos em exercício, reduzindo a perfusão muscular e impedindo a remoção apropriada de metabólitos produzidos durante o exercício (Gama *et al.*, 2021a). De forma interessante, nossos resultados para o lactato corroboram essa premissa, ao passo que os pacientes com DAC apresentaram aumento significativo do lactato em PECA em relação ao repouso e os indivíduos saudáveis não. Como consequência dessas alterações, a tolerância ao exercício em pacientes com DAC poderia estar comprometida. Em outras palavras, a manutenção prolongada da elevada RVP desencadearia em fadiga precoce durante o esforço em tais pacientes, algo intrinsecamente associado à própria manifestação da DAC (American College of Sports Medicine position stand. Exercise for patients with coronary artery disease, 1994).

A exposição crônica ao acúmulo de metabólitos, como o lactato, poderia resultar na desregulação para baixo ou na dessensibilização dos metaborreceptores, como o TRPv1, P2 e COX-2. Nesse sentido, a ativação do TRPv1 pela aplicação da capsaicina em nosso estudo não alterou as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em nenhum dos dois grupos. Evidências já demonstraram que a aplicação da capsaicina atenuou a resposta pressórica ao exercício de prensão manual (Dawson *et al.*, 2004), e também a PA e a ANSM à ativação do metaborreflexo muscular em jovens saudáveis (Vianna *et al.*, 2018). No entanto, em ambos os estudos foram incluídos somente sujeitos jovens. A diferença de idade no grupo controle saudável entre esses estudo e o nosso pode justificar a divergência nos resultados. Evidentemente, novos estudos investigando o papel dos metaborreceptores nas alterações cardiovasculares de pacientes com DAC são necessários.

Ainda sobre o estudo de Magnani *et al.* (2018), diferentemente dos nossos resultados, os autores reportaram que os pacientes apresentaram incremento similar da PAM, e menor aumento do VS e DC durante ativação do metaborreflexo muscular em relação aos controles saudáveis. Essas divergências podem ser atribuídas a diferenças entre as características dos pacientes e os protocolos de exercício e PECA. No presente estudo, 82% dos pacientes haviam realizado CRVM há pelo menos 6 meses da inclusão no estudo, o que pode ter favorecido as respostas de VS e DC à PECA. Além disso, Magnani *et al.* (2018), utilizaram um método diferente para a avaliação cardiovascular (bioimpedância cardiovascular) e aplicaram exercício de prensão manual de forma dinâmica com intensidade inferior à nossa

(30% da CVM), bem como nível de oclusão vascular distinto (50 mmHg acima da PAS do exercício). Tais diferenças metodológicas podem justificar as respostas cardiovasculares conflitantes, ao passo que a intensidade e o tipo de contração muscular do exercício influenciam nessas respostas (Gama *et al.*, 2021a).

Em protocolos visando ativação do metaborreflexo muscular, exercícios isométricos de moderada a alta intensidade devem ser preferidos aos dinâmicos leves, uma vez que o acúmulo de metabólitos é mais provável de ocorrer quando os vasos sanguíneos musculares são continuamente comprimidos (Grotle *et al.*, 2020; Gama *et al.*, 2021a). Infelizmente, a oclusão vascular empregada em PECA impediu a coleta da quantidade de sangue necessária para a análise dos níveis de lactato imediatamente após o fim do exercício. Dados nesse sentido permitiriam maiores *insights* quanto ao acúmulo de metabólitos gerado pelo nosso protocolo de exercício. No entanto, ambos os grupos apresentaram aumento da PA e FC durante o exercício e da PA em PECA em relação ao repouso. Isso nos leva a crer que o nível de oclusão aplicado (200 mmHg) seguido ao exercício isométrico a 40% da CVM foram suficientes para garantir a ativação dos metaborreceptores musculares (Alam e Smirk, 1937; Crisafulli *et al.*, 2007; Nobrega *et al.*, 2014; Crisafulli, 2017; Teixeira *et al.*, 2019; Teixeira *et al.*, 2020; Gama *et al.*, 2021b; Teixeira e Vianna, 2022).

Considerando a resposta pressórica exacerbada em PECA observada nos pacientes, seria razoável supor que a PA durante o exercício também estaria elevada. No entanto, observou-se que as alterações durante o exercício em relação ao repouso foram similares entre os grupos para todas as variáveis avaliadas. Dessa forma, isso leva a crer que algum outro mecanismo regulatório da PA (como o mecanorreflexo muscular ou o barorreflexo arterial) esteja contrapondo o componente metabólico do RPE, de forma a neutralizar possíveis diferenças na PA e RVP durante o exercício nesses pacientes.

Ainda no que diz respeito às respostas cardiovasculares durante o exercício, Magnani *et al.* (2018) reportaram resultados conflitantes aos nossos. Os autores observaram incrementos menores da FC, DC, PAM e TEV, e maiores da RVP em pacientes com DAC *vs.* controles saudáveis após 3 min de exercício dinâmico. Essas divergências devem-se provavelmente as diferenças entre os protocolos de exercício, conforme já discutido. Surpreendentemente, nós não localizamos mais estudos que tenham avaliado a PA durante o exercício de prensão manual em pacientes com DAC *vs.* controles saudáveis. Novos estudos investigando o comportamento hemodinâmico durante o exercício de prensão manual,

incluindo a influência do componente mecânico do RPE e do comando central nessas respostas, seriam bem-vindos.

Um aspecto importante do nosso estudo foi a inclusão do CPT para avaliação das respostas cardiovasculares à estimulação simpatoexcitatória independente do RPE. O contato da pele com temperaturas muito baixas estimula as terminações nervosas dos corpúsculos de *Krausse* e órgãos de *Ruffini*, os quais estão associados à percepção de temperatura. Estes sinais são então transmitidos através de vias aferentes até a área de controle cardiovascular na medula espinhal. Após a integração desses sinais periféricos, ocorre a descarga de impulsos através das vias simpáticas eferentes para o coração e vasos sanguíneos, resultando em uma resposta de aumento da PA (Velasco *et al.*, 1997). Nós observamos que a exposição ao frio resultou em incrementos superiores da PA e RVP nos pacientes em relação aos controles, assim como já demonstrado anteriormente (Findlay *et al.*, 1988). A similaridade nas respostas cardiovasculares ao CPT e PECA sugere que as alterações se deram, ao menos em parte, devido ao SNC ou à via eferente desses estímulos (Teixeira *et al.*, 2020). No entanto, novas investigações que permitam o bloqueio dos metaborreceptores ou estimulação concomitante por PECA e CPT seriam interessantes para confirmar essa premissa.

4.3.2 Efeito do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com doença arterial coronariana

O treinamento físico parece ter atenuado, mas não restaurado a resposta pressórica exagerada ao componente metabólico do RPE dos pacientes com DAC. Mesmo após o treinamento, os pacientes ainda parecem apresentar resposta pressórica superior à ativação do metaborreflexo muscular em relação aos controles saudáveis, ao passo que a PAS, PAD e PAM durante PECA em T3 estavam 42%, 75% e 51% maiores aos valores dos controles sem DAC; respectivamente. Já foi demonstrado que programas de exercícios mais longos com maior frequência semanal (3 vs. 2 sessões semanais) promovem adaptações vasculares superiores em pacientes com DAC (Borges *et al.*, 2018). É possível então supor que intervenções mais longas e com maior volume de exercício poderiam se traduzir em adaptações superiores capazes de restaurar as respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular.

Apesar disso, o treinamento físico resultou em reduções absolutas da PAS, PAD e PAM ao componente metabólico do RPE que variaram entre 3 a 7 mmHg. A atenuação dessa resposta pressórica exagerada foi mediada, ao menos em parte, pela redução da vasoconstrição, representada pela RVP. Além de uma possível repercussão na tolerância ao esforço com maior perfusão sanguínea muscular (aumento do mecanismo fluxo-mediado), a redução pressórica também pode ser clinicamente relevante, considerando que evidências já apontaram que a redução de apenas 2 mmHg na PA associa-se a uma diminuição de até 17% e 6% na prevalência de hipertensão e no risco de doença coronariana; respectivamente (Cook *et al.*, 1995; Kannel *et al.*, 1996).

No entanto, as adaptações ao metaborreflexo muscular observadas neste estudo não foram acompanhadas por alterações dos níveis pressóricos durante o exercício. Isso reforça a premissa já discutida na sessão anterior de que algum outro mecanismo envolvido na regulação da PA esteja embotado durante o exercício nesses pacientes, com possível repercussão do treinamento físico nessa resposta. Novos estudos investigando o efeito do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares ao componente mecânico do RPE e do comando central ajudariam a elucidar essa questão.

Assim como antes do treinamento, as alterações cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular foram similares àquelas observadas para o CPT. Isso sugere que o treinamento físico promoveu adaptações, ao menos em parte, no SNC ou na via eferente desses estímulos (Teixeira *et al.*, 2020). No entanto, novas investigações incluindo o bloqueio dos metaborreceptores ou estimulação concomitante por PECA e CPT seriam interessantes para confirmar essa premissa.

Esse parece ser o primeiro estudo avaliando os efeitos do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular de pessoas com DAC. Se por um lado isso revela a originalidade do ensaio, por outro, impede que nossos resultados sejam confrontados com investigações anteriores conduzidas na mesma população. Evidências nesse sentido estão disponíveis em pessoas saudáveis (Somers *et al.*, 1992; Mostoufi-Moab *et al.*, 1998; Fisher e White, 1999; Ray e Carrasco, 2000; Saito *et al.*, 2009; Sundblad *et al.*, 2018), e em diversas condições clínicas, como insuficiência cardíaca (Piepoli *et al.*, 1996; Antunes-Correa *et al.*, 2014; Notarius *et al.*, 2019), obesidade (Trombetta *et al.*, 2003), esclerose múltipla (Magnani *et al.*, 2016), apneia obstrutiva do sono (Guerra *et al.*, 2019), e lesão medular (Milia *et al.*, 2014). Em conjunto, os resultados nos levam a crer que o treinamento físico é capaz de gerar uma série de adaptações que resultam na melhora do metaborreflexo,

incluindo melhora na sensibilidade ou expressão de canais e receptores (ou seja, canais ASICs, receptores TRPv1, P2 e COX-2), estresse oxidativo e capacidade antioxidante muscular, acúmulo de metabólitos na musculatura em exercício, e simpátólise funcional (Gama *et al.*, 2021a).

Dentre esses mecanismos, a sensibilidade aos TRPv1, que é um dos principais metaborreceptores, parece não ter influenciado nas adaptações ao metaborreflexo, ao passo que não foram observadas alterações nas respostas cardiovasculares à restrição vascular com e sem a pomada de capsaicina. Evidentemente, novos estudos investigando o papel dos metaborreceptores nas adaptações ao metaborreflexo induzidas pelo treinamento físico de pacientes com DAC são necessários. Já o papel do acúmulo de metabólitos nessa adaptação merece destaque. Nossos resultados sugerem que o treinamento físico reduz a concentração de lactato sanguíneo em resposta a PECA, conforme já reportado em pessoas saudáveis (Mostoufi-Moab *et al.*, 1998). No entanto, quando observamos os valores de repouso e em PECA, aparentemente essa redução após o treinamento deu-se devido a valores superiores em repouso, e não redução dos níveis durante a restrição vascular. Novas investigações nesse sentido seriam bem-vindas para melhor compreender o papel do acúmulo de metabólitos nessas adaptações.

No presente estudo observou-se ausência de adaptações cardiovasculares no repouso e aumento da massa corporal após o treinamento físico. Revisões narrativas e meta-análise que analisaram os efeitos do treinamento físico sobre a PA demonstraram que para reduções nos níveis pressóricos de repouso são necessárias intervenções com duração entre 4 e 24 semanas, com sessões de treinamento entre 30 e 60 min, realizadas por volta de 3 vezes por semana (Cornelissen e Smart, 2013; Borjesson *et al.*, 2016; Edwards *et al.*, 2023). Já para o ganho de massa muscular, um volume de treinamento com aproximadamente ≥ 40 séries e ≥ 500 repetições por semana, divididas em uma frequência entre 2 e 3 dias por semana por um período de 12 semanas são recomendadas para indivíduos com DAC (Lee, J. *et al.*, 2020). Em ambos os casos, essas recomendações não divergem muito da intervenção do presente estudo. Isso nos leva a crer que a ausência dessas adaptações cardiovasculares no repouso possa ser decorrente do baixo número amostral. Infelizmente, a ausência de variáveis relacionadas a composição corporal nos impede maiores *insights* sobre o efeito do treinamento físico sobre o tecido adiposo e muscular.

4.3.3 Pontos fortes e limitações

O presente estudo apresenta pontos fortes e limitações. Deve-se destacar o caráter inovador da pesquisa, que integrou diferentes manobras simpático-excitatórias conjugadas com a aplicação tópica de uma pomada à base de capsaicina para estimulação dos metaborreceptores TRPv1. Outro ponto que merece destaque, é a originalidade da pesquisa. Este estudo representou o primeiro passo para o entendimento do efeito do treinamento físico sobre as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC, que são prevalentes na população mundial.

Por outro lado, as limitações do estudo devem ser mencionadas. Uma delas reside nas diferenças entre os grupos para o IMC e a PA de repouso. Evidências já demonstraram que várias doenças cardiometabólicas têm sido associadas com anormalidades no metaborreflexo muscular, como obesidade, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólica e hipertensão (Negrao, Trombetta, *et al.*, 2001; Trombetta *et al.*, 2003; Milia *et al.*, 2015; Crisafulli, 2017). Portanto, essas diferenças entre os grupos nos impedem de atribuir os presentes achados exclusivamente à DAC. Por outro lado, a DAC geralmente está associada a essas comorbidades. Dessa forma, a inclusão de pacientes com DAC sem outras comorbidades dificultaria o recrutamento e reduziria a validade externa do estudo. Deve-se também mencionar o baixo número amostral, que provavelmente contribuiu para ausência de significância em algumas análises.

CONCLUSÃO

Pacientes com DAC apresentam respostas pressóricas exageradas à ativação do metaborreflexo muscular via restrição circulatória pós-exercício, em parte devido ao incremento exagerado na RVP e nos níveis de lactato. A via eferente do metaborreflexo muscular parece estar envolvida nessas alterações. Além disso, mostrou-se originalmente que o treinamento físico atenuou essas respostas. Estudos incluindo a avaliação do controle metaborreflexo da ANSM, bem como a dose-resposta do treinamento físico nessas adaptações seriam bem-vindos.

REFERÊNCIAS

ALAM, M.; SMIRK, F. H. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. **J Physiol**, v. 89, n. 4, p. 372-83, Jun 3 1937.

AMANN, M. *et al.* Somatosensory feedback from the limbs exerts inhibitory influences on central neural drive during whole body endurance exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 105, n. 6, p. 1714-24, Dec 2008.

AMANN, M. *et al.* Autonomic responses to exercise: group III/IV muscle afferents and fatigue. **Auton Neurosci**, v. 188, p. 19-23, Mar 2015.

AMANN, M. *et al.* On the Influence of Group III/IV Muscle Afferent Feedback on Endurance Exercise Performance. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 48, n. 4, p. 209-216, Oct 2020.

American College of Sports Medicine position stand. Exercise for patients with coronary artery disease. **Med Sci Sports Exerc**, v. 26, n. 3, p. i-v, Mar 1994.

AMERICAN HEART ASSOCIATION, A. 2022 Heart Disease & Stroke Statistical Update Fact Sheet Global Burden of Disease. 2022. Disponível em: <https://www.heart.org/-/media/PHD-Files-2/Science-News/2/2022-Heart-and-Stroke-Stat-Update/2022-Stat-Update-factsheet-Global-Burden-of-Disease.pdf>. Acesso em: 14 set.

AMON, K. W.; RICHARDS, K. L.; CRAWFORD, M. H. Usefulness of the postexercise response of systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease. **Circulation**, v. 70, n. 6, p. 951-6, Dec 1984.

ANDERSON, L. *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2016, n. 1, p. CD001800, Jan 5 2016.

ANGIUS, L.; CRISAFULLI, A. Exercise intolerance and fatigue in chronic heart failure: is there a role for group III/IV afferent feedback? **Eur J Prev Cardiol**, p. 2047487320906919, Feb 11 2020.

ANTUNES-CORREA, L. M. *et al.* Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 307, n. 11, p. H1655-66, Dec 1 2014.

ARAÚJO, C. G. Fast "ON" and "OFF" heart rate transients at different bicycle exercise levels. **Int J Sports Med**, v. 6, n. 2, p. 68-73, Apr. 1985.

ARAUJO, C. G.; NOBREGA, A. C.; CASTRO, C. L. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. **Clin Auton Res**, v. 2, n. 1, p. 35-40, Feb. 1992.

ASMUSSEN, E. Exercise and the regulation of ventilation. **Circ Res**, v. 20, 1967.

ASMUSSEN, E. *et al.* On the Nervous Factors Controlling Respiration and Circulation during Exercise. Experiments with Curarization. **Acta Physiol Scand**, v. 63, p. 343-50, Mar 1965.

BARRETT-O'KEEFE, Z. *et al.* Metaboreceptor activation in heart failure with reduced ejection fraction: Linking cardiac and peripheral vascular haemodynamics. **Exp Physiol**, v. 103, n. 6, p. 807-818, Jun 2018.

BASNAYAKE, S. D.; GREEN, A. L.; PATERSON, D. J. Mapping the central neurocircuitry that integrates the cardiovascular response to exercise in humans. **Exp Physiol**, v. 97, n. 1, p. 29-38, Jan 2012.

BAUERSACHS, R. *et al.* Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. **Cardiovasc Ther**, v. 2019, p. 8295054, 2019.

BERLIN, J. A.; COLDITZ, G. A. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. **Am J Epidemiol**, v. 132, n. 4, p. 612-28, Oct 1990.

BOGERT, L. W.; VAN LIESHOUT, J. J. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. **Exp Physiol**, v. 90, n. 4, p. 437-46, Jul 2005.

BORGES, J. P. *et al.* The impact of exercise frequency upon microvascular endothelium function and oxidative stress among patients with coronary artery disease. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 38, n. 5, p. 840-846, Sep 2018.

BORJESSON, M. *et al.* Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. **Br J Sports Med**, v. 50, n. 6, p. 356-61, Mar 2016.

BOUSHEL, R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 199, n. 4, p. 367-83, Aug 2010.

BRISTOW, J. D. *et al.* Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. **Circulation**, v. 39, n. 1, p. 48-54, Jan 1969.

CARON, G.; DECHERCHI, P.; MARQUESTE, T. Alteration of Metabosensitive Afferent Response With Aging: Exercised versus Non-exercised Rats. **Front Aging Neurosci**, v. 10, p. 367, 2018.

CARRINGTON, C. A.; UBOLSAKKA, C.; WHITE, M. J. Interaction between muscle metaboreflex and mechanoreflex modulation of arterial baroreflex sensitivity in exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 95, n. 1, p. 43-8, Jul. 2003.

CARTER, J. R.; RAY, C. A. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans. **Auton Neurosci**, v. 188, p. 36-43, Mar. 2015.

CHAN, A. W. *et al.* SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. **BMJ**, v. 346, p. e7586, Jan. 8 2013.

CHEN, C. Y.; BONHAM, A. C. Postexercise hypotension: central mechanisms. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 38, n. 3, p. 122-7, Jul. 2010.

CONVERTINO, V. A. Blood volume response to physical activity and inactivity. **Am J Med Sci**, v. 334, n. 1, p. 72-9, Jul. 2007.

COOK, N. R. *et al.* Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. **Arch Intern Med**, v. 155, n. 7, p. 701-9, Apr. 10 1995.

COOTE, J. H.; PEREZ-GONZALEZ, J. F. The response of some sympathetic neurones to volleys in various afferent nerves. **J Physiol**, v. 208, n. 2, p. 261-78, Jun. 1970.

CORBETT, J. L.; FRANKEL, H. L.; HARRIS, P. J. Cardiovascular changes associated with skeletal muscle spasm in tetraplegic man. **J Physiol**, v. 215, n. 2, p. 381-93, Jun. 1971.

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 667-75, Oct. 2005.

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Heart Assoc**, v. 2, n. 1, p. e004473, Feb. 1 2013.

CRAYTON, S. C.; MITCHELL, J. H.; PAYNE, F. C., 3RD. Reflex cardiovascular response during injection of capsaicin into skeletal muscle. **Am J Physiol**, v. 240, n. 3, p. H315-9, Mar 1981.

CRISAFULLI, A. The Impact of Cardiovascular Diseases on Cardiovascular Regulation During Exercise in Humans: Studies on Metaboreflex Activation Elicited by the Post-exercise Muscle Ischemia Method. **Curr Cardiol Rev**, v. 13, n. 4, p. 293-300, 2017.

CRISAFULLI, A. *et al.* Blood Flow Restriction Training Reduces Blood Pressure During Exercise Without Affecting Metaboreflex Activity. **Front Physiol**, v. 9, p. 1736, 2018.

CRISAFULLI, A.; MARONGIU, E.; OGOH, S. Cardiovascular Reflexes Activity and Their Interaction during Exercise. **Biomed Res Int**, v. 2015, p. 394183, 2015.

CRISAFULLI, A. *et al.* Hemodynamic responses to metaboreflex activation: insights from spinal cord-injured humans. **Eur J Appl Physiol**, v. 106, n. 4, p. 525-33, Jul. 2009.

CRISAFULLI, A. *et al.* Role of heart rate and stroke volume during muscle metaboreflex-induced cardiac output increase: differences between activation during and after exercise. **J Physiol Sci**, v. 61, n. 5, p. 385-94, Sep. 2011.

CRISAFULLI, A. *et al.* Hemodynamics Dys- regulation during the Muscle Metaboreflex in Patients with Coronary Artery Disease. v. 31, p. 838.7-838.7, 2017.

CRISAFULLI, A. *et al.* Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292, n. 6, p. H2988-96, Jun. 2007.

CRISAFULLI, A. *et al.* Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 2, p. 221-8; discussion 229, Feb. 2003.

DAMPNEY, R. A. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives. **Adv Physiol Educ**, v. 40, n. 3, p. 283-96, Sep. 2016.

DASKALOPOULOS, D. A.; SHEPHERD, J. T.; WALGENBACH, S. C. Cardiopulmonary reflexes and blood pressure in exercising sinoaortic-denervated dogs. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 57, n. 5, p. 1417-21, Nov. 1984.

DAWSON, A. N. *et al.* Topical analgesics and blood pressure during static contraction in humans. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 4, p. 632-8, Apr. 2004.

DE SOUSA, C. V. *et al.* The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Med**, v. 47, n. 2, p. 277-293, Feb. 2017.

DEGTYARENKO, A. M.; KAUFMAN, M. P. MLR-induced inhibition of barosensory cells in the NTS. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 289, n. 6, p. H2575-84, Dec. 2005.

DELANEY, E. P. *et al.* Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 299, n. 5, p. H1318-27, Nov. 2010.

DEVEREUX, G. R. *et al.* Lactate accumulation following isometric exercise training and its relationship with reduced resting blood pressure. **J Sports Sci**, v. 30, n. 11, p. 1141-8, 2012.

DICARLO, S. E.; CHEN, C. Y.; COLLINS, H. L. Onset of exercise increases lumbar sympathetic nerve activity in rats. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, n. 6, p. 677-84, Jun. 1996.

DIPLA, K. *et al.* Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 299, n. 6, p. H2090-6, Dec. 2010.

DONEDDU, A. *et al.* Effect of Combined Mental Task and Metaboreflex Activation on Hemodynamics and Cerebral Oxygenation in Patients With Metabolic Syndrome. **Front Physiol**, v. 11, p. 397, 2020.

DREW, R. C.; BELL, M. P.; WHITE, M. J. Modulation of spontaneous baroreflex control of heart rate and indexes of vagal tone by passive calf muscle stretch during graded metaboreflex activation in humans. **J Appl Physiol (1985)**, v. 104, n. 3, p. 716-23, Mar. 2008.

ECKBERG, D. L.; KIFLE, Y. T.; ROBERTS, V. L. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. **J Physiol**, v. 304, p. 489-502, Jul. 1980.

ECKBERG, D. L.; SLEIGHT, P. **Human baroreflexes in health and disease**. [S.l.]: Oxford University Press, 1992. ISBN 0198576935.

EDWARDS, J. J. *et al.* Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. **Br J Sports Med**, v. 57, n. 20, p. 1317-1326, Oct. 2023.

ELDRIDGE, F. L. *et al.* Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. **Respiration physiology**, v. 59, n. 3, p. 313-337, 1985.

ESTRADA, J. A.; DUCROCQ, G. P.; KAUFMAN, M. P. The magnitude of the exercise pressor reflex is influenced by the active skeletal muscle mass in the decerebrate rat. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 318, n. 1, p. R30-R37, Jan. 1 2020.

FADEL, P. J. *et al.* Recent insights into carotid baroreflex function in humans using the variable pressure neck chamber. **Exp Physiol**, v. 88, n. 6, p. 671-80, Nov. 2003.

FADEL, P. J.; RAVEN, P. B. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. **Exp Physiol**, v. 97, n. 1, p. 39-50, Jan. 2012.

FINDLAY, I. N. *et al.* A comparison of isometric exercise, cold pressor stimulation and dynamic exercise in patients with coronary heart disease. **Eur Heart J**, v. 9, n. 6, p. 657-64, Jun. 1988.

FISHER, J. P.; BELL, M. P.; WHITE, M. J. Cardiovascular responses to human calf muscle stretch during varying levels of muscle metaboreflex activation. **Exp Physiol**, v. 90, n. 5, p. 773-81, Sep. 2005.

FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Compr Physiol**, v. 5, n. 2, p. 475-512, Apr. 2015.

FISHER, W. J.; WHITE, M. J. Training-induced adaptations in the central command and peripheral reflex components of the pressor response to isometric exercise of the human triceps surae. **J Physiol**, v. 520 Pt 2, p. 621-8, Oct. 15 1999.

FLORINDO, A. A.; LATORRE, M. D. R. D. D. O. J. R. B. D. M. D. E. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. v. 9, n. 3, p. 121-135, 2003.

FREEMAN, R.; CHAPLEAU, M. W. Testing the autonomic nervous system. **Handb Clin Neurol**, v. 115, p. 115-36, 2013.

GALLAGHER, K. M. *et al.* Effects of partial neuromuscular blockade on carotid baroreflex function during exercise in humans. **J Physiol**, v. 533, n. Pt 3, p. 861-70, Jun. 15 2001.

GAMA, G. *et al.* Blood Pressure Response to Muscle Metaboreflex Activation is Impaired in Men Living with HIV. **Int J Sports Med**, Oct. 14 2020.

GAMA, G. *et al.* Muscle metaboreflex adaptations to exercise training in health and disease. **Eur J Appl Physiol**, Jun. 29 2021a.

GAMA, G. *et al.* Muscle metaboreflex adaptations to exercise training in health and disease. **Eur J Appl Physiol**, v. 121, n. 11, p. 2943-2955, Nov. 2021b.

GARLAND, S. J.; KAUFMAN, M. P. Role of muscle afferents in the inhibition of motoneurons during fatigue. **Adv Exp Med Biol**, v. 384, p. 271-8, 1995.

GLADWELL, V. F. *et al.* The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. **J Physiol**, v. 567, n. Pt 2, p. 713-21, Sep. 1 2005.

GREANEY, J. L.; WENNER, M. M.; FARQUHAR, W. B. Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: role for purinergic receptors. **Auton Neurosci**, v. 188, p. 51-7, Mar. 2015.

GRIBBIN, B. *et al.* Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. **Circ Res**, v. 29, n. 4, p. 424-31, Oct. 1971.

GROTLE, A. K. *et al.* Neurovascular Dysregulation During Exercise in Type 2 Diabetes. **Front Physiol**, v. 12, p. 628840, 2021.

GROTLE, A. K. *et al.* Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease. **Auton Neurosci**, v. 228, p. 102698, Nov. 2020.

GUERRA, R. S. *et al.* Exercise Training Increases Metaboreflex Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea. **Med Sci Sports Exerc**, v. 51, n. 3, p. 426-435, Mar. 2019.

GUYTON, A. C.; COLEMAN, T. G.; GRANGER, H. J. Circulation: overall regulation. **Annu Rev Physiol**, v. 34, p. 13-46, 1972.

HACKETT, D. A.; CHOW, C. M. The Valsalva maneuver: its effect on intra-abdominal pressure and safety issues during resistance exercise. **J Strength Cond Res**, v. 27, n. 8, p. 2338-45, Aug. 2013.

HAKKI, A. H. *et al.* Determinants of abnormal blood pressure response to exercise in coronary artery disease. **Am J Cardiol**, v. 57, n. 1, p. 71-5, Jan. 1 1986.

HANSEN, A. H. *et al.* Exercise training alters the balance between vasoactive compounds in skeletal muscle of individuals with essential hypertension. **Hypertension**, v. 58, n. 5, p. 943-9, Nov. 2011.

HART, S. *et al.* A method-comparison study regarding the validity and reliability of the Lactate Plus analyzer. **BMJ Open**, v. 3, n. 2, 2013.

HELLSTEN, Y.; NYBERG, M. Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. **Compr Physiol**, v. 6, n. 1, p. 1-32, Dec. 15 2015.

HERAN, B. S. *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 7, p. CD001800, Jul. 6 2011.

HOLWERDA, S. W. *et al.* Augmented pressor and sympathetic responses to skeletal muscle metaboreflex activation in type 2 diabetes patients. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 310, n. 2, p. H300-9, Jan. 15 2016.

HUNT, R. The Fall of Blood-pressure resulting from the Stimulation of Afferent Nerves. **J Physiol**, v. 18, n. 5-6, p. 381-410, Nov. 16 1895.

IELLAMO, F. *et al.* Muscle metaboreflex contribution to cardiovascular regulation during dynamic exercise in microgravity: insights from mission STS-107 of the space shuttle Columbia. **J Physiol**, v. 572, n. Pt 3, p. 829-38, May 1 2006.

IELLAMO, F. *et al.* Baroreflex control of sinus node during dynamic exercise in humans: effects of central command and muscle reflexes. **Am J Physiol**, v. 272, n. 3 Pt 2, p. H1157-64, Mar. 1997.

JARCZEWSKI, J. *et al.* Cardiovascular response to different types of acute stress stimulations. **Folia Med Cracov**, v. 59, n. 4, p. 95-110, 2019.

JENDZJOWSKY, N. G.; DELOREY, D. S. Short-term exercise training enhances functional sympatholysis through a nitric oxide-dependent mechanism. **J Physiol**, v. 591, n. 6, p. 1535-49, Mar. 15 2013.

JOHANSSON, J. E. Ueber die Einwirkung der Muskeltätigkeit auf die Atmung und die Herzthätigkeit. **Scand Arch Physiol**, v. 5, p. 20-66, 1893.

KANNEL, W. B. *et al.* Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970. **JAMA**, v. 276, n. 15, p. 1269-78, Oct. 16 1996.

KATAYAMA, K. *et al.* High-intensity muscle metaboreflex activation attenuates cardiopulmonary baroreflex-mediated inhibition of muscle sympathetic nerve activity. **J Appl Physiol (1985)**, v. 125, n. 3, p. 812-819, Sep. 1 2018.

KAUFMAN, M. P.; HAYES, S. G. The exercise pressor reflex. **Clin Auton Res**, v. 12, n. 6, p. 429-39, Dec. 2002.

KAUFMAN, M. P. *et al.* Discharge properties of group III and IV muscle afferents. **Adv Exp Med Biol**, v. 508, p. 25-32, 2002.

KAUFMAN, M. P. *et al.* Discharge properties of group III and IV muscle afferents. In: (Ed.). **Sensorimotor control of movement and posture**: Springer, 2002. p.25-32.

KAUFMAN, M. P. *et al.* Effects of capsaicin and bradykinin on afferent fibers with ending in skeletal muscle. **Circ Res**, v. 50, n. 1, p. 133-9, Jan. 1982.

KAUFMAN, M. P.; RYBICKI, K. J. Discharge properties of group III and IV muscle afferents: their responses to mechanical and metabolic stimuli. **Circ Res**, v. 61, n. 4 Pt 2, p. I60-5, Oct. 1987.

KAUFMANN, H.; NORCLIFFE-KAUFMANN, L.; PALMA, J. A. Baroreflex Dysfunction. **N Engl J Med**, v. 382, n. 2, p. 163-178, Jan. 9 2020.

KERMAN, I. A. Organization of brain somatomotor-sympathetic circuits. **Exp Brain Res**, v. 187, n. 1, p. 1-16, May 2008.

KEYL, C. *et al.* Time delay of vagally mediated cardiac baroreflex response varies with autonomic cardiovascular control. **J Appl Physiol (1985)**, v. 91, n. 1, p. 283-9, Jul. 2001.

KEYTSMAN, C. *et al.* Exercise-induced lactate responses in Multiple Sclerosis: A retrospective analysis. **NeuroRehabilitation**, v. 45, n. 1, p. 99-106, 2019.

KIVINIEMI, A. M. *et al.* Acute post-exercise change in blood pressure and exercise training response in patients with coronary artery disease. **Front Physiol**, v. 5, p. 526, 2014.

KOIKE, H. *et al.* Influence of cardiopulmonary vagal afferent activity on carotid chemoreceptor and baroreceptor reflexes in the dog. **Circ Res**, v. 37, n. 4, p. 422-9, Oct. 1975.

KRAUHS, J. M. Structure of rat aortic baroreceptors and their relationship to connective tissue. **J Neurocytol**, v. 8, n. 4, p. 401-14, Aug. 1979.

KRIEGER, E. M. Neurogenic Hypertension in the Rat. **Circ Res**, v. 15, p. 511-21, Dec. 1964.

KROGH, A.; LINDHARD, J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. **J Physiol**, v. 47, n. 1-2, p. 112-36, Oct. 17 1913.

KROGH, A.; LINDHARD, J. A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man. **The Journal of physiology**, v. 51, n. 3, p. 182, 1917.

KUMAZAWA, T.; MIZUMURA, K. Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical, and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. **J Physiol**, v. 273, n. 1, p. 179-94, Dec. 1977.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, v. 13, n. 2, p. 191-207, Apr. 2008.

LABORDE, S.; MOSLEY, E.; THAYER, J. F. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research - Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. **Front Psychol**, v. 8, p. 213, 2017.

LAMOTTE, G. *et al.* The expanding role of the cold pressor test: a brief history. **Clin Auton Res**, v. 31, n. 2, p. 153-155, Apr. 2021.

LATERZA, M. C. **Efeito do treinamento físico no controle barorreflexo da atividade nervosa simpática e frequência cardíaca em indivíduos hipertensos.** 2007. Tese (Doutorado em Cardiologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

LEAL, A. K. *et al.* Evidence for functional alterations in the skeletal muscle mechanoreflex and metaboreflex in hypertensive rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 295, n. 4, p. H1429-38, Oct. 2008.

LEE, B. S. *et al.* Augmented Hemodynamic Responses in Obese Young Men during Dynamic Exercise: Role of the Muscle Metaboreflex. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 19, Oct. 7 2020.

LEE, I. M. *et al.* Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe? **JAMA**, v. 285, n. 11, p. 1447-54, Mar. 21 2001.

LEE, J.; LEE, R.; STONE, A. J. Combined Aerobic and Resistance Training for Peak Oxygen Uptake, Muscle Strength, and Hypertrophy After Coronary Artery Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. **J Cardiovasc Transl Res**, v. 13, n. 4, p. 601-611, Aug. 2020.

MAEDA, S. *et al.* Involvement of endothelin-1 in habitual exercise-induced increase in arterial compliance. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 196, n. 2, p. 223-9, Jun. 2009.

MAGNANI, S. *et al.* Effects of Six Months Training on Physical Capacity and Metaboreflex Activity in Patients with Multiple Sclerosis. **Front Physiol**, v. 7, p. 531, 2016.

MAGNANI, S. *et al.* Metaboreflex-mediated hemodynamic abnormalities in individuals with coronary artery disease without overt signs or symptoms of heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 314, n. 3, p. H452-H463, Mar. 1 2018.

MARCORA, S. Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs. **J Appl Physiol (1985)**, v. 106, n. 6, p. 2060-2, Jun. 2009.

MARK, A. L. *et al.* Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, v. 57, n. 3, p. 461-9, Sep. 1985.

MARONGIU, E. *et al.* Metaboreflex activity in multiple sclerosis patients. **Eur J Appl Physiol**, v. 115, n. 12, p. 2481-90, Dec. 2015.

MATSUKAWA, K. Central command: control of cardiac sympathetic and vagal efferent nerve activity and the arterial baroreflex during spontaneous motor behaviour in animals. **Exp Physiol**, v. 97, n. 1, p. 20-8, Jan. 2012.

MATSUKAWA, K.; NAKAMOTO, T.; INOMOTO, A. Gadolinium does not blunt the cardiovascular responses at the onset of voluntary static exercise in cats: a predominant role of central command. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292, n. 1, p. H121-9, Jan. 2007.

MCALLISTER, R. M. *et al.* Effects of exercise training on responses of peripheral and visceral arteries in swine. **J Appl Physiol (1985)**, v. 80, n. 1, p. 216-25, Jan. 1996.

MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. **J Physiol**, v. 224, n. 1, p. 173-86, Jul. 1972.

MCILVEEN, S. A.; HAYES, S. G.; KAUFMAN, M. P. Both central command and exercise pressor reflex reset carotid sinus baroreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 280, n. 4, p. H1454-63, Apr. 2001.

MCWILLIAM, P. N.; YANG, T. Inhibition of cardiac vagal component of baroreflex by group III and IV afferents. **Am J Physiol**, v. 260, n. 3 Pt 2, p. H730-4, Mar. 1991.

MICHAEL, S.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. O. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. **Front Physiol**, v. 8, p. 301, 2017.

MICHELINI, L. C. *et al.* Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 309, n. 3, p. H381-92, Aug. 1 2015.

MIDDLEKAUFF, H. R. *et al.* Exaggerated renal vasoconstriction during exercise in heart failure patients. **Circulation**, v. 101, n. 7, p. 784-9, Feb. 22 2000.

MIDDLEKAUFF, H. R.; SINOWAY, L. I. Increased mechanoreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure. **J Appl Physiol (1985)**, v. 102, n. 1, p. 492-4; discussion 496, Jan. 2007.

MILIA, R. *et al.* Improvement in hemodynamic responses to metaboreflex activation after one year of training in spinal cord injured humans. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 893468, 2014.

MILIA, R. *et al.* Differences in hemodynamic response to metaboreflex activation between obese patients with metabolic syndrome and healthy subjects with obese phenotype. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 309, n. 5, p. H779-89, Sep. 2015.

MIRA, P. A. C. *et al.* Blunted blood pressure response to exercise and isolated muscle metaboreflex activation in patients with cirrhosis. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 46, n. 3, p. 273-279, Mar. 2021.

MITCHELL, J. H. *et al.* The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. **J Physiol**, v. 309, p. 45-54, Dec. 1980.

MIYAHARA, T. *et al.* Mechanism of abnormal postexercise systolic blood pressure response and its diagnostic value in patients with coronary artery disease. **Am Heart J**, v. 120, n. 1, p. 40-9, Jul. 1990.

MIZUNO, M. *et al.* Exercise training improves functional sympatholysis in spontaneously hypertensive rats through a nitric oxide-dependent mechanism. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 307, n. 2, p. H242-51, Jul. 15 2014.

MIZUNO, M. *et al.* Dynamic exercise training prevents exercise pressor reflex overactivity in spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 309, n. 5, p. H762-70, Sep. 2015.

MIZUNO, M. *et al.* Antagonism of the TRPV1 receptor partially corrects muscle metaboreflex overactivity in spontaneously hypertensive rats. **J Physiol**, v. 589, n. Pt 24, p. 6191-204, Dec. 15 2011.

MOMEN, A. *et al.* Vasoconstriction seen in coronary bypass grafts during handgrip in humans. **J Appl Physiol (1985)**, v. 102, n. 2, p. 735-9, Feb. 2007.

MORGAN, W. P. *et al.* Perceptual and metabolic responsivity to standard bicycle ergometry following various hypnotic suggestions. **International Journal of clinical and experimental hypnosis**, v. 21, n. 2, p. 86-101, 1973.

MORRIS, J. N.; CRAWFORD, M. D. Coronary heart disease and physical activity of work; evidence of a national necropsy survey. **Br Med J**, v. 2, n. 5111, p. 1485-96, Dec. 20 1958.

MORRIS, J. N. *et al.* Coronary heart-disease and physical activity of work. **Lancet**, v. 262, n. 6795, p. 1053-1057, Nov. 21 1953.

MORTENSEN, S. P. *et al.* Skeletal muscle signaling and the heart rate and blood pressure response to exercise: insight from heart rate pacing during exercise with a trained and a deconditioned muscle group. **Hypertension**, v. 61, n. 5, p. 1126-33, May 2013.

MOSTOUFI-MOAB, S. *et al.* Forearm training reduces the exercise pressor reflex during ischemic rhythmic handgrip. **J Appl Physiol (1985)**, v. 84, n. 1, p. 277-83, Jan. 1998.

MUNZEL, T. *et al.* Environmental Noise and the Cardiovascular System. **J Am Coll Cardiol**, v. 71, n. 6, p. 688-697, Feb. 13 2018.

NAKAHARA, T. *et al.* Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. **JACC Cardiovasc Imaging**, v. 10, n. 5, p. 582-593, May 2017.

NEGRÃO, C. E.; BARRETTO, A. C. P.; RONDON, M. U. P. B. **Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata**. São Paulo: Manole, 2019. ISBN 8520457150.

NEGRAO, C. E. *et al.* Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 280, n. 3, p. H1286-92, Mar. 2001.

NEGRAO, C. E. *et al.* Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 281, n. 2, p. H469-75, Aug. 2001.

NICHOLS, S. *et al.* Current Insights into Exercise-based Cardiac Rehabilitation in Patients with Coronary Heart Disease and Chronic Heart Failure. **Int J Sports Med**, v. 42, n. 1, p. 19-26, Jan. 2021.

NISHIYASU, T. *et al.* Effects of rhythmic muscle compression on cardiovascular responses and muscle oxygenation at rest and during dynamic exercise. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 103-9, Jan. 2006.

NISHIYASU, T. *et al.* Effects of rhythmic muscle compression on arterial blood pressure at rest and during dynamic exercise in humans. **Acta Physiol Scand**, v. 173, n. 3, p. 287-95, Nov. 2001.

NISHIYASU, T. *et al.* Relationship between mean arterial pressure and muscle cell pH during forearm ischaemia after sustained handgrip. **Acta Physiol Scand**, v. 151, n. 2, p. 143-8, Jun. 1994.

NOBREGA, A.; ARAUJO, C. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 25, n. 1, p. 37-41, 1993.

NOBREGA, A. C. *et al.* Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 478965, 2014.

NOBREGA, A. C. *et al.* Cardiovascular responses to active and passive cycling movements. **Med Sci Sports Exerc**, v. 26, n. 6, p. 709-14, Jun. 1994.

NOTARIUS, C. F.; ATCHISON, D. J.; FLORAS, J. S. Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 280, n. 3, p. H969-76, Mar. 2001.

NOTARIUS, C. F. *et al.* Training heart failure patients with reduced ejection fraction attenuates muscle sympathetic nerve activation during mild dynamic exercise. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 317, n. 4, p. R503-R512, Oct. 1 2019.

NYSTORIAK, M. A.; BHATNAGAR, A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. **Front Cardiovasc Med**, v. 5, p. 135, 2018.

O'LEARY, D. S. *et al.* Impaired muscle metaboreflex-induced increases in ventricular function in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 287, n. 6, p. H2612-8, Dec. 2004.

O'LEARY, D. S.; SENADOR, D.; AUGUSTYNIAK, R. A. Muscle metaboreflex-induced central blood volume mobilization in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 316, n. 5, p. H1047-H1052, May 1 2019.

OSCULATI, G. *et al.* Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 81, n. 3, p. 939-48, Mar. 1990.

PAINTAL, A. S. Functional analysis of group III afferent fibres of mammalian muscles. **J Physiol**, v. 152, p. 250-70, Jul. 1960.

PAPAZOGLU, N. *et al.* Post-exercise response of the systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease: comparison of two exercise methods. **Int J Cardiol**, v. 30, n. 3, p. 297-302, Mar. 1991.

PARATI, G. *et al.* Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. **Hypertension**, v. 12, n. 2, p. 214-22, Aug. 1988.

PELLICCIA, A. *et al.* Athlete's heart in women: echocardiographic characterization of highly trained elite female athletes. **JAMA**, v. 276, n. 3, p. 211-215, 1996.

PERES, D. *et al.* The Role of Muscle Metaboreflex in the Reduced Blood Pressure Response to Exercise in Patients Living with HIV. v. 33, n. S1, p. 1b631-1b631, 2019.

PERSSON, P. History of arterial baroreceptor reflexes. In: PERSSON, P. B.; KIRCHHEIM, H. R. (ed.). **Baroreceptor Reflexes: integrative functions and clinical aspects**. New York: Springer Verlag, 1991. p.1-8.

PETRO, J. K.; HOLLANDER, A. P.; BOUMAN, L. N. Instantaneous cardiac acceleration in man induced by a voluntary muscle contraction. **J Appl Physiol**, v. 29, n. 6, p. 794-8, Dec. 1970.

PICKERING, T. G. *et al.* Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. **Circ Res**, v. 30, n. 2, p. 177-85, Feb. 1972.

PIEPOLI, M.; CLARK, A. L.; COATS, A. J. Muscle metaboreceptors in hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in men. **Am J Physiol**, v. 269, n. 4 Pt 2, p. H1428-36, Oct. 1995.

PIEPOLI, M. *et al.* Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 940-52, Mar. 1 1996.

PINHEIRO, A.; VIANNA, L. C.; CARMO, J. C. Noiseless Variable-Pressure Neck Chamber Device to Assess the Carotid Baroreflex Function. **Front Physiol**, v. 11, p. 613311, 2020.

POTTS, J. T.; SHI, X. R.; RAVEN, P. B. Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. **Am J Physiol**, v. 265, n. 6 Pt 2, p. H1928-38, Dec. 1993.

POWELL, K. E. *et al.* Physical activity and the incidence of coronary heart disease. **Annu Rev Public Health**, v. 8, p. 253-87, 1987.

POWERS, S. K.; RADAK, Z.; JI, L. L. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. **J Physiol**, v. 594, n. 18, p. 5081-92, Sep. 15 2016.

PRODEL, E. *et al.* Relationship between aortic augmentation index and blood pressure during metaboreflex activation in healthy young men. **Blood Press Monit**, v. 21, n. 5, p. 288-94, Oct. 2016.

RACZAK, G. *et al.* Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. **Clin Sci (Lond)**, v. 100, n. 1, p. 33-41, Jan. 2001.

RAY, C. A.; CARRASCO, D. I. Isometric handgrip training reduces arterial pressure at rest without changes in sympathetic nerve activity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 279, n. 1, p. H245-9, Jul. 2000.

ROBBE, H. W. *et al.* Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. **Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 538-43, Nov. 1987.

ROBERTO, S. *et al.* Altered hemodynamics during muscle metaboreflex in young type 1 diabetes patients. **J Appl Physiol (1985)**, v. 113, n. 8, p. 1323-31, Oct. 15 2012.

ROBERTO, S. *et al.* Hemodynamic abnormalities during muscle metaboreflex activation in patients with type 2 diabetes mellitus. **J Appl Physiol (1985)**, v. 126, n. 2, p. 444-453, Feb. 1 2019.

ROBERTO, S. *et al.* Hemodynamic response to muscle reflex is abnormal in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **J Appl Physiol (1985)**, v. 122, n. 2, p. 376-385, Feb. 1 2017.

RONDON, M. U. *et al.* Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. **Am J Hypertens**, v. 19, n. 9, p. 951-7, Sep. 2006.

ROTHENBACHER, D. *et al.* Physical activity, coronary heart disease, and inflammatory response. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 10, p. 1200-5, May 26 2003.

ROWELL, L. B.; HERMANSEN, L.; BLACKMON, J. R. Human cardiovascular and respiratory responses to graded muscle ischemia. **J Appl Physiol**, v. 41, n. 5 Pt. 1, p. 693-701, Nov. 1976.

ROWELL, L. B.; O'LEARY, D. S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. **J Appl Physiol (1985)**, v. 69, n. 2, p. 407-18, Aug. 1990.

SAITO, M.; IWASE, S.; HACHIYA, T. Resistance exercise training enhances sympathetic nerve activity during fatigue-inducing isometric handgrip trials. **Eur J Appl Physiol**, v. 105, n. 2, p. 225-34, Jan. 2009.

SALTIN, B.; MORTENSEN, S. P. Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. **J Physiol**, v. 590, n. 24, p. 6269-75, Dec. 15 2012.

SANMARCO, M. E.; PONTIUS, S.; SELVESTER, R. H. Abnormal blood pressure response and marked ischemic ST-segment depression as predictors of severe coronary artery disease. **Circulation**, v. 61, n. 3, p. 572-8, Mar. 1980.

SAUSEN, M. T. *et al.* Enhanced metaboreflex sensitivity in hypertensive humans. **Eur J Appl Physiol**, v. 105, n. 3, p. 351-6, Feb. 2009.

SESSO, H. D.; PAFFENBARGER, R. S., JR.; LEE, I. M. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. **Circulation**, v. 102, n. 9, p. 975-80, Aug. 29 2000.

SHAHJEHAN, R. D.; BHUTTA, B. S. Coronary Artery Disease. Treasure Island (FL), 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564304/>. Acesso em: 30 dez. 2023

SHIRLEY, D. *et al.* Spinal stiffness changes throughout the respiratory cycle. **J Appl Physiol** (1985), v. 95, n. 4, p. 1467-75, Oct. 2003.

SIDHU, S. K. *et al.* Exercise Pressor Reflex Contributes to the Cardiovascular Abnormalities Characterizing Hypertensive Humans During Exercise. **Hypertension**, v. 74, n. 6, p. 1468-1475, Dec. 2019.

SMIRMAUL BDE, P. Sense of effort and other unpleasant sensations during exercise: clarifying concepts and mechanisms. **Br J Sports Med**, v. 46, n. 5, p. 308-11, Apr. 2012.

SMITH, S. A. *et al.* Mechanoreflex mediates the exaggerated exercise pressor reflex in heart failure. **Circulation**, v. 112, n. 15, p. 2293-300, Oct. 11 2005.

SMITH, S. A. *et al.* Comparison of aortic and carotid baroreflex stimulus-response characteristics in humans. **Auton Neurosci**, v. 88, n. 1-2, p. 74-85, Apr. 12 2001.

SMITH, S. A. *et al.* The capsaicin-sensitive afferent neuron in skeletal muscle is abnormal in heart failure. **Circulation**, v. 111, n. 16, p. 2056-65, Apr. 26 2005.

SMYTH, H. S.; SLEIGHT, P.; PICKERING, G. W. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. **Circ Res**, v. 24, n. 1, p. 109-21, Jan. 1969.

SOMERS, V. K. *et al.* Forearm endurance training attenuates sympathetic nerve response to isometric handgrip in normal humans. **J Appl Physiol** (1985), v. 72, n. 3, p. 1039-43, Mar. 1992.

SOUZA, M. C. D. C. **Interação entre barorreceptores cardiopulmonares e reflexo pressor do exercício no controle autonômico da frequência cardíaca em humanos**. 2016. xiv, 55 f., il. Dissertação (Mestrado em Educação Física) — Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

SPRANGER, M. D. *et al.* Role of cardiac output versus peripheral vasoconstriction in mediating muscle metaboreflex pressor responses: dynamic exercise versus postexercise muscle ischemia. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 304, n. 8, p. R657-63, Apr. 15 2013.

SRIVASTAV, S.; JAMIL, R. T.; ZELTSER, R. Valsalva Maneuver. *In*: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.

STERNS, D. A. *et al.* Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. **Circulation**, v. 84, n. 5, p. 2034-9, Nov. 1991.

SUNDBLAD, P. *et al.* Effects of training with flow restriction on the exercise pressor reflex. **Eur J Appl Physiol**, v. 118, n. 9, p. 1903-1909, Sep. 2018.

SWENNE, C. A. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. **Neth Heart J**, v. 21, n. 2, p. 58-60, Feb. 2013.

TAYLOR, R. S. *et al.* Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 3, p. 369-74, Jun. 2006.

TEIXEIRA, A. L.; FERNANDES, I. A.; VIANNA, L. C. Cardiovascular Control During Exercise: The Connectivity of Skeletal Muscle Afferents to the Brain. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 48, n. 2, p. 83-91, Apr. 2020.

TEIXEIRA, A. L.; SAMORA, M.; VIANNA, L. C. Muscle metaboreflex activation via postexercise ischemia as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students. **Adv Physiol Educ**, v. 43, n. 1, p. 34-41, Mar 1 2019.

TEIXEIRA, A. L.; VIANNA, L. C. The exercise pressor reflex: An update. **Clin Auton Res**, v. 32, n. 4, p. 271-290, Aug. 2022.

THOMAS, G. D. Functional sympatholysis in hypertension. **Auton Neurosci**, v. 188, p. 64-8, Mar. 2015.

TIBES, U. Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles. Some evidence for involvement of group III or IV nerve fibers. **Circ Res**, v. 41, n. 3, p. 332-41, Sep. 1977.

TRINITY, J. D.; RICHARDSON, R. S. Physiological Impact and Clinical Relevance of Passive Exercise/Movement. **Sports Med**, v. 49, n. 9, p. 1365-1381, Sep. 2019.

TROMBETTA, I. C. *et al.* Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 285, n. 3, p. H974-82, Sep. 2003.

TSUDA, M. *et al.* Diagnostic value of postexercise systolic blood pressure response for detecting coronary artery disease in patients with or without hypertension. **Am Heart J**, v. 125, n. 3, p. 718-25, Mar. 1993.

VELASCO, M. *et al.* The cold pressor test: pharmacological and therapeutic aspects. **Am J Ther**, v. 4, n. 1, p. 34-8, Jan. 1997.

VIANNA, L. C. *et al.* Capsaicin-based analgesic balm attenuates the skeletal muscle metaboreflex in healthy humans. **J Appl Physiol (1985)**, v. 125, n. 2, p. 362-368, Aug. 1 2018.

VICTOR, R. G.; SEALS, D. R. Reflex stimulation of sympathetic outflow during rhythmic exercise in humans. **Am J Physiol**, v. 257, n. 6 Pt 2, p. H2017-24, Dec. 1989.

VICTOR, R. G.; SEALS, D. R.; MARK, A. L. Differential control of heart rate and sympathetic nerve activity during dynamic exercise. Insight from intraneural recordings in humans. **J Clin Invest**, v. 79, n. 2, p. 508-16, Feb. 1987.

WAISBREN, S. J.; WHITING, C. S.; NADEL, E. R. Effects of passive limb movement on pulmonary ventilation. **Yale J Biol Med**, v. 63, n. 6, p. 549-56, Nov./Dec. 1990.

WANG, E. *et al.* Stroke volume does not plateau in female endurance athletes. **Int J Sports Med**, v. 33, n. 9, p. 734-9, Sep. 2012.

WANG, H. J. *et al.* Alteration in skeletal muscle afferents in rats with chronic heart failure. **J Physiol**, v. 588, n. Pt 24, p. 5033-47, Dec. 15 2010.

WANG, H. J. *et al.* Exercise training prevents skeletal muscle afferent sensitization in rats with chronic heart failure. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 302, n. 11, p. R1260-70, Jun. 2012.

WANG, H. J. *et al.* Exercise training prevents the exaggerated exercise pressor reflex in rats with chronic heart failure. **J Appl Physiol (1985)**, v. 108, n. 5, p. 1365-75, May 2010.

WENGER, N. K.; HELLERSTEIN, H. K. **Rehabilitation of the Coronary Patient**. New York: John Wiley & Sons, 1978. ISBN 0471933694.

WESSELING, K. H. *et al.* Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. **J Appl Physiol (1985)**, v. 74, n. 5, p. 2566-73, May 1993.

WILLIAMSON, J. W. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. **Exp Physiol**, v. 95, n. 11, p. 1043-8, Nov. 2010.

WILLIAMSON, J. W.; FADEL, P. J.; MITCHELL, J. H. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 51-8, Jan. 2006.

WILLIAMSON, J. W. *et al.* Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. **J Appl Physiol (1985)**, v. 90, n. 4, p. 1392-9, Apr. 2001.

WILLIAMSON, J. W. *et al.* Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. **J Appl Physiol (1985)**, v. 92, n. 3, p. 1317-24, Mar. 2002.

WILLIAMSON, J. W. *et al.* Reflex increase in blood pressure induced by leg compression in man. **J Physiol**, v. 475, n. 2, p. 351-7, Mar. 1 1994.

WILLIAMSON, J. W. *et al.* Instantaneous heart rate increase with dynamic exercise: central command and muscle-heart reflex contributions. **J Appl Physiol (1985)**, v. 78, n. 4, p. 1273-9, Apr. 1995.

WORLD HEART FEDERATION, W. **World Heart Report 2023**: confronting the world's number one killer. 2023. Disponível em: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf> . Acesso em: Sep. 13.

ZAVORSKY, G. S. Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. **Sports Med**, v. 29, n. 1, p. 13-26, Jan. 2000.

ZENG, W. Z. *et al.* PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. **Science**, v. 362, n. 6413, p. 464-467, Oct. 26 2018.

ZUCKER, I. H. *et al.* Modulation of angiotensin II signaling following exercise training in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 308, n. 8, p. H781-91, Apr. 15 2015.

ZUNTZ, N.; GEPPERT, J. Ueber die Natur der normalen Atemreize und den Ort ihrer Wirkung. **Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere**, v. 38, n. 1, p. 337-338, 1886.

APÊNDICE A - Artigo publicado relacionado a tese

PLOS ONE

STUDY PROTOCOL

The effects of exercise training on autonomic and hemodynamic responses to muscle metaboreflex in people living with HIV/AIDS: A randomized clinical trial protocol

Gabriel Gama^{1,2}, Marcus Vinicius dos Santos Rangel^{1,2}, Vanessa Cunha de Oliveira Coelho¹, Gabriela Andrade Paz^{1,2}, Catarina Vieira Branco de Matos¹, Bárbara Pinheiro Silva¹, Gabriella de Oliveira Lopes¹, Karynne Grutter Lopes^{1,2}, Paulo Farinatti^{1,2}, Juliana Pereira Borges^{1,2*}

1 Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Institute of Physical Education and Sports, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, **2** Graduate Program in Exercise and Sports Sciences, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, **3** Graduate Program in Clinical and Experimental Physiopathology, Faculty of Medical Sciences, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

* lulipborges@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Gama G, dos Santos Rangel MV, de Oliveira Coelho VC, Paz GA, de Matos CVB, Silva BP, et al. (2022) The effects of exercise training on autonomic and hemodynamic responses to muscle metaboreflex in people living with HIV/AIDS: A randomized clinical trial protocol. *PLoS ONE* 17(3): e0265516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265516>

Editor: Walid Kamil Abdelbasset, Prince Sattam Bin Abdulsaziz University, College of Applied Medical Sciences, SAUDI ARABIA

Received: November 24, 2021

Accepted: February 23, 2022

Published: March 18, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265516>

Copyright: © 2022 Gama et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background

People living with HIV (PLHIV) present impaired muscle metaboreflex, which may lead to exercise intolerance and increased cardiovascular risk. The muscle metaboreflex adaptations to exercise training in these patients are unknown. The present study aims to investigate the effects of a supervised multimodal exercise training on hemodynamic and autonomic responses to muscle metaboreflex activation in PLHIV.

Methods and design

In this randomized clinical trial protocol, 42 PLHIV aged 30–50 years will be randomly assigned at a ratio of 1:1 into an intervention or a control group. The intervention group will perform exercise training (3x/week during 12 weeks) and the control group will remain physically inactive. A reference group composed of 21 HIV-uninfected individuals will be included. Primary outcomes will be blood pressure and heart rate variability indices assessed during resting, mental stress, and activation of muscle metaboreflex by a digital sphygmomanometer and a heart rate monitor; respectively. Mental stress will be induced by the Stroop Color-Word test and muscle metaboreflex will be activated through a post-exercise circulatory arrest (PECA) protocol, being the latter performed without and with the application of a capsaicin-based analgesic balm in the exercised limb. Secondary outcomes will be heart rate, peripheral vascular resistance, stroke volume, cardiac output, blood lactate, anthropometric markers and handgrip maximal voluntary contraction. The intervention and control groups of PLHIV will be evaluated at baseline and after the intervention, while the HIV-uninfected reference group only at baseline.

APÊNDICE B - Artigo publicado relacionado a tese

European Journal of Applied Physiology
<https://doi.org/10.1007/s00421-021-04756-8>

INVITED REVIEW



Muscle metaboreflex adaptations to exercise training in health and disease

Gabriel Gama^{1,2} · Paulo Farinatti^{1,2,3} · Marcus Vinicius dos Santos Rangel^{1,2} · Pedro Augusto de Carvalho Mira^{4,5} · Mateus Camaroti Laterza⁵ · Antonio Crisafulli⁶ · Juliana Pereira Borges^{1,2}

Received: 29 April 2021 / Accepted: 19 June 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Abnormalities in the muscle metaboreflex concur to exercise intolerance and greater cardiovascular risk. Exercise training benefits neurocardiovascular function at rest and during exercise, but its role in favoring muscle metaboreflex in health and disease remains controversial. While some authors demonstrated that exercise training enhanced the sensitization of muscle metabolically afferents and improved neurocardiovascular responses to muscle metaboreflex activation, others reported unaltered responses. This narrative review aimed to: (a) highlight the current evidence on the effects of exercise training upon cardiovascular and autonomic responses to muscle metaboreflex activation; (b) analyze the role of training components and indicate potential mechanisms of metaboreflex adaptations; and (c) address key methodological features for future research. Though limited, accumulated evidence suggests that muscle metaboreflex adaptations depend on the individual clinical status, exercise modality, and training duration. In healthy populations, most trials negated the hypothesis of metaboreflex improvement due to chronic exercise, irrespective of the training duration. Favorable changes in patients with impaired metaboreflex, particularly chronic heart failure, mostly resulted from long-term interventions (> 16 weeks) including aerobic exercise of moderate to high intensity, performed in isolation or within multimodal training. Potential mechanisms of metaboreflex improvements include enhanced sensitivity of channels and receptors, greater antioxidant capacity, lower metabolite accumulation, increased functional sympatholysis, and muscle perfusion. Future research should investigate: (1) the dose–response relationship of training components within different exercise modalities to elicit improvements in individuals showing intact or impaired muscle metaboreflex; and (2) potential and specific underlying mechanisms of metaboreflex improvements in individuals with different medical conditions.

Keywords Exercise pressor reflex · Blood pressure · Muscle sympathetic nerve activity · Cardiovascular physiology · Health

Abbreviations

ASICs Acid-sensing ion channels
 BFR Blood flow restriction

CAT Catalase
 CB1 Cannabinoid receptor type-1
 CHF Chronic heart failure
 COX-2 Cyclooxygenase-2
 eNOS Nitric oxide synthase

Communicated by Michael Lindinger.

Juliana Pereira Borges
julpborges@gmail.com

¹ Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Institute of Physical Education and Sports, University of Rio de Janeiro State, Rua São Francisco Xavier, 524, sala 8133F, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20550-013, Brazil

² Graduate Program in Exercise and Sports Sciences, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³ Graduate Program in Physical Activity Sciences, Salgado de Oliveira University, Niterói, RJ, Brazil

⁴ Laboratory of Exercise Sciences, Department of Physiology and Pharmacology, Fluminense Federal University, Niterói, RJ, Brazil

⁵ Cardiovascular Research Unit and Exercise Physiology - InCFEx, University Hospital and Faculty of Physical Education and Sports, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil

⁶ Department of Medical Science and Public Health, University of Cagliari, Cagliari, Italy

Published online: 29 June 2021

Springer

APÊNDICE C - Aprovação no comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE AS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS E AUTÔNOMICAS À ATIVAÇÃO ERGORREFLEXA MUSCULAR EM PAÇIENTES FREQUENTADORES DE UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA.

Pesquisador: Juliana Pereira Borges

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58415522.6.0000.5259

Instituição Proponente: Instituto de Educação Física e Desportos

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.540.832

Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo registrado do protocolo "Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1903544" e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Introdução: Indivíduos com comprometimento cardiovascular podem apresentar alterações do metaborreflexo muscular, o que pode levar à intolerância ao exercício e aumento do risco cardiovascular. As adaptações do metaborreflexo muscular ao treinamento físico nesses pacientes ainda não foram completamente elucidadas. Objetivo: Investigar os efeitos de um treinamento físico multimodal supervisionado nas respostas autonômicas e hemodinâmicas à ativação do metaboreflexo muscular em pacientes de um programa de reabilitação cardíaca (RC). Métodos: Neste ensaio clínico, pacientes de RC com idade entre 40-70 anos serão divididas em um grupo de intervenção ou controle. O grupo intervenção realizará treinamento físico (3 x semana durante 12 semanas) e o grupo controle permanecerá fisicamente inativo. Um grupo de referência composto por indivíduos saudáveis sem comprometimento cardiovascular será incluído. Os desfechos primários serão os índices de variabilidade da frequência cardíaca e a pressão arterial, avaliadas por um monitor de frequência cardíaca e monitoramento

Endereço: Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep@nupe.uerj.br