



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades

Instituto de Educação Física e Desportos

Vanessa Cunha de Oliveira Coelho

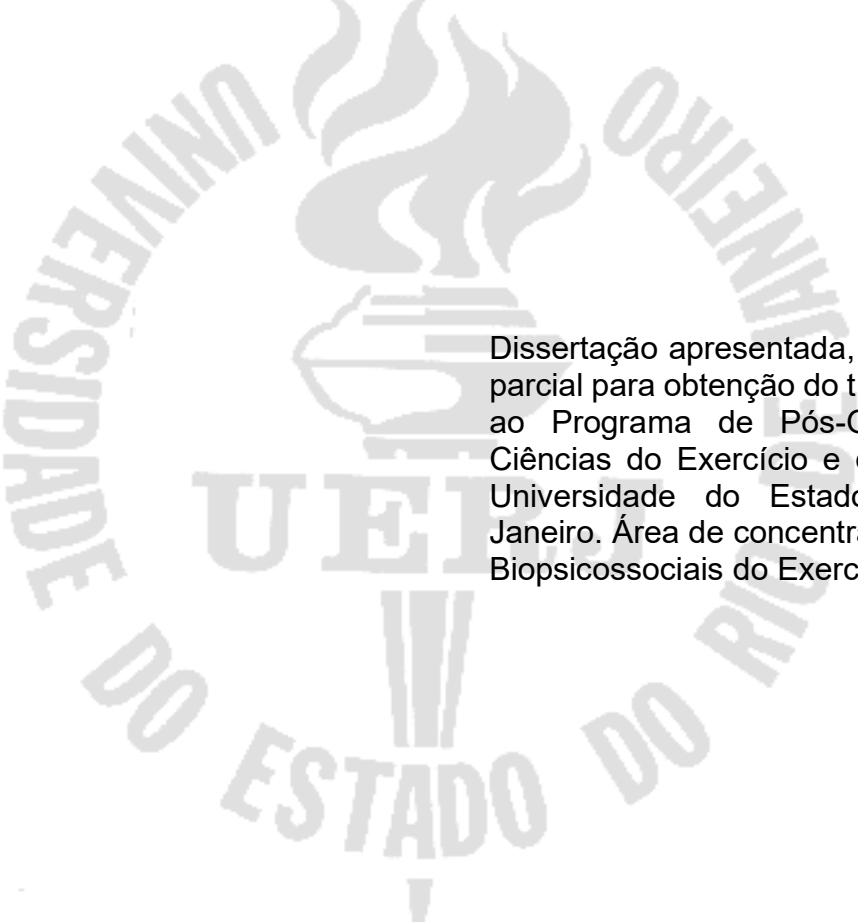
**Associação entre a aptidão física e as respostas cardiovasculares
ao metaborreflexo muscular em pacientes com doença arterial
coronariana**

Rio de Janeiro

2024

Vanessa Cunha de Oliveira Coelho

**Associação entre a aptidão física e as respostas cardiovasculares ao
metaborreflexo muscular em pacientes com doença arterial coronariana**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, 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

C672 Coelho, Vanessa Cunha de Oliveira.
Associação entre a aptidão física e as respostas
cardiovasculares ao metaborreflexo muscular em pacientes
com doença arterial coronariana / Vanessa Cunha de Oliveira
Coelho. – 2024.
48 f : il.

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

1. Coração – Fisiologia - Teses. 2. Coração – 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 613.71:616.12

Bibliotecária: Eliane de Almeida Prata CRB7 4578/94

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

Assinatura

Data

Vanessa Cunha de Oliveira Coelho

**Associação entre a aptidão física e as respostas cardiovasculares ao
metaborreflexo muscular em pacientes com doença arterial coronariana**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, 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 05 de julho de 2024.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Pedro Augusto de Carvalho Mira
Universidade Estácio de Sá – Juíz de Fora

Prof.^a Dra. Karynne Grutter Lisboa Lopes dos Santos
Fisiopatologia Clínica e Experimental - UERJ

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

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Impossível não começar agradecendo ao que me comissionou para essa desafiadora missão que para mim foi o mestrado. E apenas segurando a mão dEle é que eu fui capaz de chegar ao fim. Cada montanha escalada e cada desafio superado só foi possível por causa dEle. E que bom que Ele sempre está. Obrigada Jesus.

Agradeço aos meus queridos pais por todo amor, apoio e exortação. Também por me incentivarem nessa nova jornada acadêmica e profissional. Obrigada por todos os ensinamentos e por terem me criado com a base na Rocha.

Agradeço aos meus amigos de longe e de perto. Destaco Maíra, Jéssica, Carol e Silvia pelo apoio e incentivo em um momento tão necessário. Vocês me impulsionaram a tentar o mestrado em obediência a voz de Deus mesmo quando “a conta não fechava”.

Agradeço à família Miccolis que, ouvindo a voz de Deus, me abençoou com um notebook novo no começo do meu mestrado. O presente de vocês me respaldou para cumprir essa missão.

Agradeço à melhor orientadora do mundo todo. Sou muito grata a Deus por ela. Ela é um presente. Com ela aprendo sobre ciência, pesquisa, fisiologia, organização e tantas outras coisas. Jú, muito obrigada por tudo.

E agradeço ao meu futuro marido por todo amor, cuidado e apoio tão necessários pra mim. Antes de ser meu amor você foi minha oração. Te amo, sigamos ouvindo e obedecendo a voz do nosso amado, Jesus.

RESUMO

COELHO, Vanessa Cunha de Oliveira. **Associação entre a aptidão física e as respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular em pacientes com doença arterial coronariana**. 2024. 48 f. Dissertação (Mestrado 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: O metaborreflexo muscular regula a função cardiovascular durante o exercício físico. O incremento da pressão arterial mediado pelo metaborreflexo muscular em pacientes com doença coronariana (DAC) parece depender mais do aumento na vasoconstrição simpático-mediada (aumento da resistência vascular periférica [RVP]) em detrimento do mecanismo fluxo-mediado (aumento do volume sistólico [VS] e débito cardíaco [DC]). A RVP sustentada pode resultar em fadiga precoce durante esforço nesses pacientes. Contudo, os mediadores dessa resposta ainda não foram elucidados. **Objetivo:** Investigar a associação entre aptidão física cardiorrespiratória e muscular com as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC. **Métodos:** Pacientes com DAC ($n = 20$, $61,7 \pm 8,0$ anos, $28,4 \pm 3,9$ kg/m²) realizaram um teste ergométrico e de força de preensão manual (FPM) máxima. As variáveis hemodinâmicas foram avaliadas por fotopletimografia (Finometer) durante a ativação do metaborreflexo muscular por meio de protocolo de restrição circulatória pós-exercício (PECA). PECA consistiu em 5 min de repouso; 90 s de exercício isométrico de FPM a 40% de seu valor máximo; 3 min de isquemia do braço exercitado (200 mmHg); e 3 min de recuperação. As respostas ao metaborreflexo muscular foram calculadas pela diferença dos valores entre o período de isquemia e repouso (Δ) para a pressão arterial média (PAM), VS e RVP. A associação entre as variáveis foi calculada pelo teste de correlação de Pearson e regressão linear múltipla. **Resultados:** O $VO_{2\text{máx}}$ obtido pelos pacientes foi $31,96 \pm 5,70$ mL/kg/min e a FPM máxima $90,5 \pm 21,1$ lbs. Observou-se aumento significativo durante a ativação do metaborreflexo muscular em relação ao repouso para a PAM ($+14,74 \pm 9,56$ mmHg, $P < 0,0001$), e RVP ($+0,13 \pm 0,07$ mmHg.seg/mL, $P < 0,0001$), mas não para o VS ($+1,91 \pm 5,54$ mL $P = 0,13$). A FPM máxima associou-se diretamente com o Δ VS ($R = 0,53$ e $P = 0,01$), mas não ao Δ PAM ($R = 0,20$ e $P = 0,31$) e Δ RVP ($R = -0,13$ e $P = 0,65$). O modelo de regressão linear múltipla não-ajustado e ajustado para idade e sexo indicou o Δ VS como um preditor da FPM máxima ($\beta = +1,95$ e $+1,37$; $P = 0,01$ e $0,03$; respectivamente). Não foram observadas associações entre o $VO_{2\text{máx}}$ e o Δ VS ($R = 0,29$ e $P = 0,22$), Δ PAM ($R = 0,14$ e $P = 0,54$) e Δ RVP ($R = 0,05$ e $P = 0,83$) em resposta à ativação do metaborreflexo muscular. **Conclusão:** A contribuição do VS para a resposta ao metaborreflexo muscular parece ser um dos moderadores da aptidão física muscular em pacientes com DAC.

Palavras-chave: fisiologia cardiovascular; ergorreflexo muscular; tolerância ao esforço; doença isquêmica do coração.

ABSTRACT

COELHO, Vanessa Cunha de Oliveira. **Association between markers of physical fitness and cardiovascular responses to muscle metaboreflex in patients with coronary artery disease.** 2024. 48 f. Dissertação (Mestrado em Ciências do Exercício e do Esporte) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Introduction: The muscle metaboreflex regulates cardiovascular function during physical exercise. The increase in blood pressure mediated by the muscle metaboreflex in patients with coronary artery disease (CAD) seems to rely more on an increase in sympathetic-mediated vasoconstriction (increase in peripheral vascular resistance [PVR]) rather than on the flow-mediated mechanism (increase in stroke volume [SV] and cardiac output [CO]). Sustained PVR may lead to early fatigue during exertion in these patients. However, the mediators of this response have not yet been elucidated. **Objective:** To investigate the association between cardiorespiratory and muscular fitness with cardiovascular responses to muscle metaboreflex activation in patients with CAD. **Methods:** Patients with CAD ($n = 20$, 61.7 ± 8.0 years, 28.4 ± 3.9 kg/m²) underwent an exercise stress test and a maximal voluntary contraction (MVC) test using handgrip strength. Hemodynamic variables were assessed using photoplethysmography (Finometer) during the activation of the muscle metaboreflex through a post-exercise circulatory arrest (PECA) protocol. PECA consisted of 5 min of rest; 90 s of isometric handgrip exercise at 40% of MVC; 3 min of ischemia of the exercised arm (200 mmHg); and 3 min of recovery. Responses to muscle metaboreflex were calculated as the difference in values between the ischemia period and rest (Δ) for mean arterial pressure (MAP), SV and PVR. The association between variables was calculated using the Pearson's correlation test and multiple linear regression. **Results:** The VO_{2max} obtained by the patients was 31.96 ± 5.70 mL/kg/min and the MVC was 90.5 ± 21.1 lbs. There was a significant increase during muscle metaboreflex activation compared to rest for MAP ($+14.74 \pm 9.56$ mmHg, $P < 0.0001$) and PVR ($+0.13 \pm 0.07$ mmHg.s/mL, $P < 0.0001$), but not for SV ($+1.91 \pm 5.54$ mL, $P = 0.13$). MVC was directly associated with ΔSV ($R = 0.53$ and $P = 0.01$), but not with ΔMAP ($R = 0.20$ and $P = 0.31$) or ΔPVR ($R = -0.13$ and $P = 0.65$). The multiple linear regression model non-adjusted and adjusted for age and sex indicated ΔSV as a predictor of MVC ($\beta = +1.95$ and $+1.37$; $P = 0.01$ and 0.03 ; respectively). No associations were observed between VO_{2max} and ΔSV ($R = 0.29$ and $P = 0.22$), ΔMAP ($R = 0.14$ and $P = 0.54$), or ΔPVR ($R = 0.05$ and $P = 0.83$) in response to muscle metaboreflex activation. **Conclusion:** The contribution of SV to the muscle metaboreflex response seems to be one of the moderators of muscular fitness in patients with CAD.

Keywords: cardiovascular physiology; muscular ergoreflex; exercise tolerance; ischemic heart disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação da aterosclerose com acúmulo de gordura nas paredes internas das coronárias.....	13
Figura 2 - Protocolo de ativação metaborreflexa muscular.....	27
Tabela 1 - Características gerais da amostra.....	30
Tabela 2 - Média $\pm$ desvio padrão das respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular.....	31
Figura 3 - Respostas individuais e média das alterações em relação ao repouso da pressão arterial média, volume sistólico e resistência vascular periférica durante o protocolo PECA.....	32
Figura 4 - Gráfico de correlação e correlograma entre aptidão física e respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular.....	33
Tabela 3 - Associação entre variáveis de aptidão física e respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRVM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
CVM	Contração voluntária máxima
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
DCVs	Doenças cardiovasculares
FC	Frequência cardíaca
IAM	Infarto agudo do miocárdio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PECA	Restrição circulatória pós-exercício
RFS	Restrição de fluxo sanguíneo
RPE	Reflexo pressor do exercício
RVP	Resistência vascular periférica
SNA	Sistema nervoso autônomo
VO ₂ máx	Volume de oxigênio máximo
VS	Volume sistólico

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	9
1	REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1	Doença arterial coronariana	12
1.2	Respostas cardiovasculares ao exercício físico	15
1.3	Mecanismos Regulatórios Durante o Exercício	16
1.4	Metaborreflexo Muscular	19
1.5	Metaborreflexo muscular na DAC	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo geral	24
2.2	Objetivos específicos	24
2.3	Hipótese	24
3	MÉTODOS	25
3.1	Amostra	25
3.2	Desenho do Estudo	25
3.3	Aptidão cardiorrespiratória	26
3.4	Força muscular de preensão manual	26
3.5	Protocolo de ativação do metaborreflexo muscular	27
3.6	Avaliação das variáveis cardiovasculares	28
3.7	Análise Estatística	28
4	RESULTADOS	30
4.1	Característica da amostra	30
4.2	Respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular	31
4.3	Associação entre aptidão física e respostas cardiovasculares	33
5	DISCUSSÃO	36
	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) caracteriza-se pela isquemia do miocárdio, ou seja, redução ou interrupção do fluxo sanguíneo arterial coronariano para uma determinada região do músculo cardíaco, resultante da estenose progressiva da luz das artérias coronárias, geralmente causada pela formação de placas de ateroma. Como consequência, há redução na oferta de oxigênio e nutrientes para as células e sistema de condução, podendo causar o infarto agudo do miocárdio (IAM) (NEGRAO; BARRETTO; RONDON, 2019). Nesse caso, o miocárdio pode sofrer danos permanentes, resultando em disfunção cardíaca e respostas cardiovasculares alteradas em repouso e durante o exercício físico (PIEGAS; TIMERMAN; FEITOSA; NICOLAU *et al.*, 2015).

Durante o esforço físico, os mecanismos que controlam a função cardiovascular têm que lidar com duas demandas principais: 1) aumentar a biodisponibilidade de oxigênio para suprir as necessidades dos músculos que estão em atividade, garantindo o escoamento dos subprodutos do metabolismo muscular através do aumento do fluxo sanguíneo; e 2) regular a pressão arterial (PA), no intuito de manter a perfusão adequada aos órgãos vitais sem grandes variações (CRISAFULLI, 2017; MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H., 1972; NOBREGA; O'LEARY; SILVA; MARONGIU *et al.*, 2014).

Esses ajustes cardiovasculares durante o exercício físico são regulados, em grande parte, pelo sistema nervoso autônomo (SNA), através de mecanismos de controle neural, como o reflexo pressor do exercício (RPE) ou ergorreflexo (CHEN; BONHAM, 2010; NOBREGA; ARAUJO, 1993). O RPE provoca o aumento da atividade simpática através da ativação de fibras musculares aferentes do tipo III e IV, sensíveis a estímulos mecânicos (mecanorreflexo) e acúmulo de metabólitos (metaborreflexo); respectivamente (ALAM, M.; SMIRK, F., 1937; FISHER; ADLAN; SHANTSILA; SECHER *et al.*, 2013; MARK; VICTOR; NERHED; WALLIN, 1985; SMITH; MAMMEN; MITCHELL; GARRY, 2003; WILLIAMSON, J.; FADEL, P.; MITCHELL, J., 2006).

Em indivíduos saudáveis, a ativação do metaborreflexo muscular mobiliza uma reserva funcional composta por quatro moduladores hemodinâmicos essenciais: inotropismo, cronotropismo, pré-carga cardíaca, e pós-carga cardíaca. Esses

elementos colaboram de maneira coordenada para facilitar o aumento da PA durante a prática de exercícios físicos (CRISAFULLI, A.; SCOTT, A. C.; WENSEL, R.; DAVOS, C. H. *et al.*, 2003; NOBREGA; O'LEARY; SILVA; MARONGIU *et al.*, 2014). Contudo, quando a capacidade de recrutar a pré-carga e as reservas inotrópicas é limitada, a regulação hemodinâmica passa a depender mais da reserva de pós-carga e da vasoconstrição, resultando em aumento da resistência vascular periférica (RVP) para suprir as demandas metabólicas do exercício. Essa resposta parece decorrer das restrições na habilidade de incrementar tanto o volume sistólico (VS) quanto o débito cardíaco (DC), os quais geralmente aumentam durante a ativação do metaborreflexo muscular em indivíduos saudáveis. A incapacidade de ampliar o VS leva, por sua vez, a aumentos excessivos da RVP para incremento adequado da PA (CRISAFULLI; SALIS; TOCCO; MELIS *et al.*, 2007; KAUR; SENADOR; KRISHNAN; HANNA *et al.*, 2018).

Esse parece ser o caso de pacientes com DAC, que apresentam aumento na vasoconstrição simpático-mediada (aumento da RVP) em detrimento do mecanismo fluxo-mediado (aumento do VS e DC) para incrementos adequados da PA em resposta ao metaborreflexo muscular (MAGNANI; ROBERTO; SAINAS; MILIA *et al.*, 2018). 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; FARINATTI; RANGEL; MIRA *et al.*, 2021a). Como consequência, a tolerância ao exercício em pacientes com DAC pode ser comprometida. Em outras palavras, a manutenção prolongada da RVP elevada pode desencadear 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).

Nesse contexto, surge a necessidade de investigar o funcionamento do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC. Isso decorre da perspectiva de que adaptações na sensibilidade metaborreflexa muscular poderiam desencadear variações significativas nas contribuições relativas do VS e RVP para aumentos da PA, potencialmente repercutindo na habilidade geral de suportar esforços físicos (KAUR; SENADOR; KRISHNAN; HANNA *et al.*, 2018). A baixa tolerância ao exercício tem implicação clínica para pacientes com DAC, uma vez que maiores níveis de aptidão física podem resultar em melhor qualidade de vida e menor risco de morte

para esses pacientes (KODAMA; SAITO; TANAKA; MAKI *et al.*, 2009; WILLIAMS, MARK A; HASKELL, WILLIAM L; ADES, PHILIP A; AMSTERDAM, EZRA A *et al.*, 2007).

No entanto, até o momento parece não haver evidências abordando o papel da sensibilidade metaborreflexa na tolerância ao exercício em pacientes com DAC. Em outras palavras, há uma carência de informações sobre como a operação do metaborreflexo muscular influencia aspectos-chave da aptidão física, especialmente a força e capacidade cardiorrespiratória, em indivíduos afetados por essa condição.

Diante dessa lacuna, o objetivo do presente estudo foi analisar a relação entre a aptidão física e as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC. Essa investigação almeja lançar luz sobre como a aptidão física desses pacientes se relaciona com as variações de PA, VS e RVP durante a ativação do metaborreflexo muscular. A hipótese orientadora deste estudo postula que quanto mais baixo o nível de aptidão física cardiorrespiratória e muscular de pacientes com DAC, menor o incremento do VS à ativação do metaborreflexo muscular, em contraposição a um aumento mais substancial na RVP e PA.

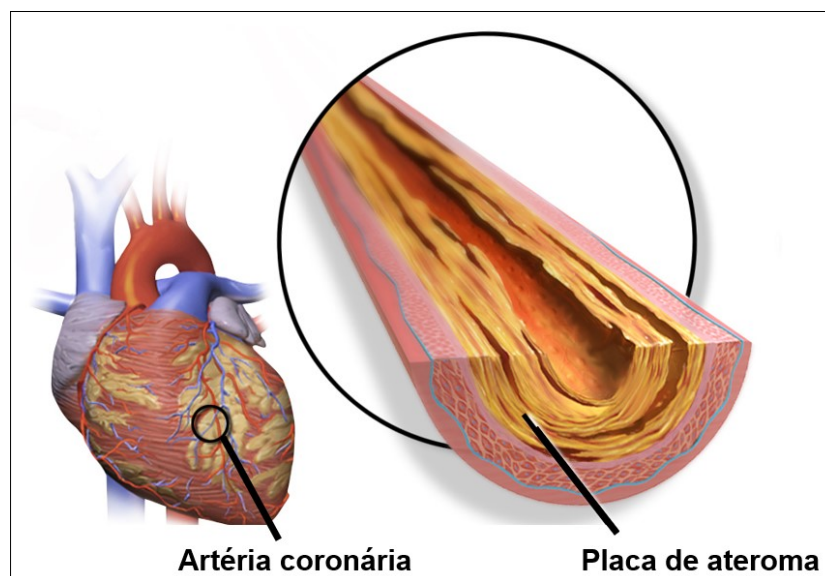
1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Doença arterial coronariana

Dados epidemiológicos da Organização Mundial da Saúde apontam a DAC como responsável por 16% do total de mortes no mundo, configurando-a como a principal causa de mortalidade na população global (WHO, 2020). No período de 19 anos compreendido entre 2000 e 2019, o número de mortes relacionadas à DAC teve um aumento expressivo, mais do que quadruplicando, passando de 2 milhões para 8,9 milhões de casos (WHO, 2020). No Brasil, observa-se também um aumento significativo no contingente de indivíduos afetados pela doença, passando de 1,48 milhão em 1990 para mais de 4 milhões em 2019. No mesmo ano, as complicações decorrentes da DAC ocasionaram 171.246 óbitos, correspondendo a 12% do total de mortes no país (OLIVEIRA; BRANT; POLANCZYK; MALTA *et al.*, 2022). Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) destacam um aumento de 54% nas hospitalizações por IAM no sistema público entre os anos de 2008 a 2019. No mesmo período, embora o número absoluto de procedimentos cirúrgicos de revascularização do miocárdio (CRVM) tenha permanecido relativamente constante, observa-se uma queda na taxa de mortalidade intrahospitalar por IAM, decrescendo de 15,9% em 2008 para 12,9% em 2019 (OLIVEIRA; BRANT; POLANCZYK; MALTA *et al.*, 2022).

A DAC é uma condição crônica de natureza inflamatória, associada à diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo arterial coronariano. A causa mais comum da doença é a aterosclerose, caracterizada pela formação de placas compostas por depósitos de gordura, colesterol, cálcio e outras substâncias nas camadas internas das paredes arteriais coronárias (LIBBY; THEROUX, 2005), conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1- Representação da aterosclerose com acúmulo de gordura nas paredes internas das coronárias.



Fonte: Adaptado de Blaus, 2013 (licença *creative commons*).

O tratamento da DAC pode ser realizado através de três abordagens, dependendo da gravidade e sintomas da doença (CARVALHO; MILANI; FERRAZ; SILVEIRA *et al.*, 2020). Geralmente, utiliza-se a terapia farmacológica, que inclui o uso de medicamentos destinados a reduzir o colesterol (estatinas), controlar os níveis pressóricos, reduzir a coagulação do sangue (antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes) e aliviar os sintomas da angina (nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio) (CESAR; FERREIRA; ARMAGANIJAN; GOWDAK *et al.*, 2014).

No entanto, em alguns casos mais graves, pode-se requerer procedimentos invasivos. Um exemplo é a angioplastia, também conhecida como intervenção coronariana percutânea, na qual um cateter é inserido na artéria coronária afetada. Posteriormente, um balão é inflado para remover obstruções na artéria e, em muitos casos, um dispositivo tubular metálico chamado *stent* é inserido para assegurar a manutenção da abertura da artéria. Outro procedimento comum é a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM), também conhecida como ponte de safena ou *bypass*, no qual é criado um desvio ao redor das artérias coronárias obstruídas utilizando vasos sanguíneos saudáveis de outras regiões do corpo (LAWTON; TAMIS-HOLLAND; BANGALORE; BATES *et al.*, 2022).

A outra abordagem terapêutica crucial, que deve ser implementada independentemente das anteriores, envolve a adoção de hábitos saudáveis, como

uma alimentação equilibrada e a prática regular de exercícios físicos (CARVALHO; MILANI; FERRAZ; SILVEIRA *et al.*, 2020). Além de reduzir os custos financeiros associados ao tratamento clínico, hospitalizações e intervenções cirúrgicas decorrentes da DAC (DIBBEN; FAULKNER; OLDRIDGE; REES *et al.*, 2021), o treinamento físico reduz as taxas de mortalidade e hospitalização, além do aprimoramento da capacidade física e qualidade de vida de pacientes com IAM ou CRVM prévios (HAMBRECHT; WALTHER; MOBIUS-WINKLER; GIELEN *et al.*, 2004).

A DAC se inicia silenciosamente, pela formação da placa de ateroma. Conforme progride, pode resultar em obstrução parcial das artérias coronárias e subsequente isquemia. Isso ocorre quando o músculo cardíaco recebe oxigênio e nutrientes insuficientes, geralmente durante situações de esforço físico ou estresse, culminando na manifestação da angina, caracterizada pela dor no peito. No entanto, quando ocorre bloqueio completo em uma ou mais artérias coronárias, a isquemia pode se tornar mais grave e prolongada, levando ao IAM. A falta de fluxo sanguíneo adequado priva as células cardíacas do oxigênio necessário para seu funcionamento, resultando em danos ou morte das células cardíacas (NEGRAO; BARRETTO; RONDON, 2019).

A extensão dos danos cardíacos decorrentes do IAM depende da velocidade com que o fluxo sanguíneo é restaurado (PIEGAS; TIMERMAN; FEITOSA; NICOLAU *et al.*, 2015). Se o fluxo for restabelecido prontamente, com a administração de medicamentos trombolíticos ou realização de angioplastia, é possível limitar o tamanho do infarto e reduzir o impacto na função cardíaca. No entanto, se não for restaurado em tempo hábil, as células cardíacas afetadas podem sofrer danos permanentes, resultando em complicações cardíacas à longo prazo, como insuficiência cardíaca, arritmias, disfunção ventricular e outras alterações na função do coração (PIEGAS; TIMERMAN; FEITOSA; NICOLAU *et al.*, 2015).

Tendo em vista que a integridade do inotropismo e cronotropismo é importante para obter uma resposta cardiovascular adequada ao exercício, é possível supor que pacientes com DAC sobreviventes de IAM possam apresentar tais respostas alteradas durante o exercício físico.

1.2 Respostas cardiovasculares ao exercício físico

Durante o exercício, o sistema cardiovascular é ajustado para atender às demandas metabólicas e energéticas impostas pelo esforço físico (BILLMAN, 2020). Esses ajustes diferem de acordo com o tipo de exercício, seja aeróbio ou resistido. Em indivíduos saudáveis, durante o exercício aeróbio, ocorre aumento no DC, VS, FC, consumo de oxigênio e pressão arterial sistólica (PAS), diretamente proporcionais à intensidade do exercício (WILLIAMS, M. A.; HASKELL, W. L.; ADES, P. A.; AMSTERDAM, E. A. *et al.*, 2007). Paralelamente, há um modesto aumento na pressão arterial média (PAM), enquanto a pressão arterial diastólica (PAD) se mantém ou diminui ligeiramente devido à vasodilatação dos músculos em exercício, o que resulta na diminuição da RVP. Isso leva a um aumento do fluxo sanguíneo para os músculos ativos e uma redução temporária do fluxo para os órgãos não essenciais (WILLIAMS, M. A.; HASKELL, W. L.; ADES, P. A.; AMSTERDAM, E. A. *et al.*, 2007), chamada de hiperemia do exercício (LAUGHLIN, 1999).

No caso dos exercícios resistidos, as respostas cardiovasculares diferem de acordo com diversos fatores, como o tipo de contração muscular (dinâmica ou isométrica), tamanho da massa muscular envolvida (MAYO; KRAVITZ, 1999) ou intensidade (NEGRAO; BARRETTO; RONDON, 2019). Nos exercícios resistidos dinâmicos de alta intensidade, há obstrução do fluxo sanguíneo muscular durante as fases concêntrica e excêntrica da contração muscular e aumento do fluxo e retorno venoso durante o relaxamento entre as repetições (ASMUSSEN, 1981). No entanto, o aumento do fluxo sanguíneo pode não ser suficiente para remoção dos metabólitos acumulados, o que desencadeia a ativação dos receptores de metabólitos locais (NEGRÃO, 2019). Durante a execução desses exercícios, à medida que as repetições se sucedem ao longo de uma série, a FC, DC, PAS e PAD aumentam progressivamente (DE SOUZA NERY; GOMIDES; DA SILVA; DE MORAES FORJAZ *et al.*, 2010; HASLAM; MCCARTNEY; MCKELVIE; MACDOUGALL, 1988; MACDOUGALL; TUXEN; SALE; MOROZ *et al.*, 1985; MCCARTNEY; MCKELVIE; MARTIN; SALE *et al.*, 1993; WIECEK; MCCARTNEY; MCKELVIE, 1990). Também ocorre aumento na RVP, sobretudo em exercícios envolvendo grandes massas musculares, devido à vasoconstrição observada na musculatura inativa e da região

ativa durante a contração muscular (ASMUSSEN, 1981; MACDOUGALL; TUXEN; SALE; MOROZ *et al.*, 1985; ROWELL; O'LEARY, 1990).

Nos exercícios isométricos, o comprimento muscular é mantido por um período, o que leva ao aumento da pressão intramuscular, comprimindo os vasos sanguíneos do músculo ativo e restringindo o fluxo de sangue nessa região (ASMUSSEN, 1981). Ocorre também aumento na FC e DC, que combinado com a vasoconstrição, resulta em aumento da PAS, PAD, PAM e RVP (LIND; MCNICOL, 1967; MITCHELL; PAYNE; SALTIN; SCHIBYE, 1980). O VS permanece praticamente inalterado, embora em níveis elevados de tensão ($> 50\%$ da contração voluntária máxima – CVM), possa diminuir (WILLIAMS, M. A.; HASKELL, W. L.; ADES, P. A.; AMSTERDAM, E. A. *et al.*, 2007). A partir de 15% da CVM, já é possível observar obstrução progressiva do fluxo sanguíneo muscular e, em intensidades superiores a 70% da CVM, ocorre oclusão vascular completa (ASMUSSEN, 1981; NEGRÃO, 2019). Nesse caso, a retirada dos metabólitos produzidos pelo exercício é prejudicada, levando ao acúmulo nos músculos e estimulando os receptores de metabólitos locais (GREANEY; WENNER; FARQUHAR, 2015; NEGRÃO, 2019; ROWELL; O'LEARY, 1990).

Já nos exercícios resistidos isométricos com pequenos grupamentos musculares, como exercício de preensão manual (LAUGHLIN, 1999), ou com baixa intensidade (até 40% da CVM), haverá aumento da FC, DC, PAS, PAM, e PAD, associada a redução na RVP e VS (NEGRÃO, 2019).

1.3 Mecanismos Regulatórios Durante o Exercício

As respostas cardiovasculares induzidas pelo exercício são projetadas para atender às demandas metabólicas do músculo e são mediadas por vários mecanismos neurais que exercem suas funções em conjunto (WILLIAMSON, J. W.; FADEL, P. J.; MITCHELL, J. H., 2006). Existem pelo menos três mecanismos neurais envolvidos na mediação dos ajustes cardiovasculares característicos do exercício – o comando central, o barorreflexo (arterial e cardiopulmonar), e o reflexo pressor do exercício (RPE) (CRISAFULLI; MARONGIU; OGOH, 2015).

Comando Central

August Krogh, vencedor do Prêmio Nobel de Medicina em 1920, foi o primeiro a propor o conceito de que o córtex motor poderia influenciar o aparelho cardiovascular e ventilatório durante o exercício (KROGH; LINDHARD, 1913). A partir daí, o termo comando central foi introduzido como um mecanismo *feedforward* que envolve ativação paralela dos centros motores e cardiovasculares (GOODWIN; MCCLOSKEY; MITCHELL, 1972).

O comando central viabiliza uma regulação antecipada, onde a resposta é elicitada sem *feedback* sobre o status da variável regulada. Em outras palavras, os distúrbios são avaliados e os ajustes realizados antes que as mudanças na variável regulada realmente ocorram (BILLMAN, 2020). Entretanto, o comando central também pode funcionar como um sistema de *feedback*, respondendo ao senso de esforço do indivíduo para elicitare mudanças proporcionais nas respostas cardiovasculares, o que não requer necessariamente uma ativação motora paralela para exercer sua influência (WILLIAMSON, J.; FADEL, P.; MITCHELL, J., 2006). A consequência típica de sua ativação é um aumento da FC e da PA que ocorre rapidamente no início do exercício (CRISAFULLI; MARONGIU; OGOH, 2015).

Barorreflexo Arterial

O barorreflexo arterial é desencadeado por receptores de estiramento que estão localizados na parede das grandes artérias sistêmicas (GUYTON; HALL, 2011). Quando a PA se eleva, os vasos se distendem causando uma alteração conformacional nos receptores que transmitem sinais para o sistema nervoso central no intuito de reduzir a PA (GUYTON; HALL, 2011).

As respostas neurais aferentes via barorreceptores resultam em ajustes neurais sistêmicos mediados por reflexos com alterações nas atividades nervosas simpáticas e parassimpáticas, que afetam a circulação central (cardíaca) e periférica (vasos), a fim de retornar a PA ao seu nível original (CRISAFULLI; MARONGIU; OGOH, 2015). Durante o exercício, ajustes na PA são possíveis não pela inibição do barorreflexo

arterial, mas pela mudança desse reflexo para um ponto operacional mais alto, provavelmente induzida pelo comando central (RAVEN; FADEL; OGOH, 2006). Assim, acredita-se que o comando central estabelece um nível basal de atividade simpática e retirada vagal durante o exercício, sendo ajustado com base nos sinais que surgem do barorreflexo arterial e do músculo em atividade, ou seja, do RPE (CRISAFULLI, 2017).

Barorreflexo cardiopulmonar

O barorreflexo cardiopulmonar é suscitado por receptores de estiramento de baixa pressão mecanicamente sensíveis que estão localizados no coração, grandes veias e vasos sanguíneos dos pulmões e detectam mudanças no volume e pressão sanguínea central (Mark & Mancina, 1983; Hainsworth, 1991; Ray & Saito, 1999).

Durante o exercício, a ativação do barorreflexo arterial é mais significativa do que a ativação do barorreflexo cardiopulmonar. Porém, ele desempenha um papel importante na redefinição do barorreflexo arterial durante o exercício e opera em conjunto com o comando central e o RPE (CRISAFULLI; MARONGIU; OGOH, 2015). Um barorreflexo cardiopulmonar prejudicado pode levar a aumentos exagerados da atividade do sistema nervoso autônomo por meio de uma entrada diminuída nos centros de controle simpático central, bem como indiretamente por meio de sua interação neural com o barorreflexo arterial. Essas deficiências podem contribuir para uma excitação simpática desenfreada com aumentos maiores da PA durante o exercício (FADEL; RAVEN, 2012). Embora o funcionamento do barorreflexo cardiopulmonar alterado no contexto do exercício em populações com doenças não seja claro, é plausível que respostas hemodinâmicas e simpatoexcitatórias anormais ao exercício observadas em muitas doenças cardiovasculares sejam mediadas, pelo menos em parte, pela diminuição da função barorreflexa cardiopulmonar (FADEL; RAVEN, 2012).

Reflexo Pressor do Exercício

Alam e Smirk (1937; 1938) foram pioneiros ao apresentar as primeiras evidências de que o reflexo metabólico gerado pelo músculo esquelético medeia os ajustes cardiovasculares ao exercício (ALAM; SMIRK, 1938; ALAM, M.; SMIRK, F. H., 1937). Após essa pesquisa seminal, um extenso corpo de evidências demonstrou que os aferentes musculares do grupo III/IV coletam informações sobre a condição metabólica do músculo em atividade e são responsáveis pelo reflexo cardiovascular (COOTE; HILTON; PEREZ-GONZALEZ, 1971; GREEN; PATERSON, 2008; KAUFMAN; LONGHURST; RYBICKI; WALLACH *et al.*, 1983). Esse reflexo metabólico foi, então, denominado metaborreflexo muscular. Posteriormente, demonstrou-se que alterações mecânicas em músculos e tendões provocam um outro reflexo cardiovascular, o mecanorreflexo muscular (KAUFMAN; LONGHURST; RYBICKI; WALLACH *et al.*, 1983). Esses dois reflexos de origem muscular constituem o RPE (NOBREGA; O'LEARY; SILVA; MARONGIU *et al.*, 2014).

Em suma, as fibras aferentes do tipo III/IV coletam informações sobre as condições mecânicas e metabólicas dos músculos em contração e atuam como receptores que modulam reflexivamente a atividade simpática. Essas informações são então enviadas para centros controladores cardiovasculares, localizados no bulbo, onde as informações são integradas e elaboradas (CRISAFULLI; MARONGIU; OGOH, 2015). Por sua vez, os centros medulares cardiovasculares organizam a resposta hemodinâmica ao exercício com base no estado mecânico e metabólico do músculo em atividade (CRISAFULLI; MARONGIU; OGOH, 2015).

1.4 Metaborreflexo Muscular

Em 1937, Alam e Smirk lançaram as bases para a descrição do metaborreflexo muscular, ao demonstrarem que a PA era capaz de permanecer em patamares elevados mesmo após o término do exercício, caso manguitos posicionados nas coxas fossem mantidos inflados. A partir daí, hipotetizou-se que a manutenção de níveis elevados de PA devia-se ao acúmulo de metabólitos produzidos pela musculatura exercitada (ALAM, M.; SMIRK, F. H., 1937).

A partir da década de 1970, com o emprego de técnicas neurofisiológicas, tornou-se possível o estudo mais aprofundado do metaborreflexo muscular. Coote e

colaboradores (1971) forneceram uma das primeiras evidências consistentes da existência do metaborreflexo, ao demonstrarem que a magnitude da resposta pressórica induzida pela contração muscular estaria linearmente relacionada ao pico de tensão gerada no músculo em atividade (COOTE; HILTON; PEREZ-GONZALEZ, 1971). Em outro estudo relevante, McCloskey e Mitchell (1972) investigaram por quais tipos de fibras nervosas os reflexos cardiovasculares em resposta ao exercício são emitidos. Após interrupção dos impulsos das fibras tipo III e IV com aplicação de um anestésico local na raiz dorsal dos axônios aferentes de gatos, os autores observaram que os animais não apresentaram alteração na PA, FC e ventilação durante o exercício. Entretanto na etapa seguinte, quando o sinal das fibras do tipo I e II foram interrompidos, as respostas cardiovasculares ao exercício foram mantidas. Desse modo, os autores confirmaram a hipótese de que as fibras tipo III e IV transmitiriam os reflexos cardiovasculares do exercício aos centros cerebrais, sendo as do tipo IV mais sensíveis aos estímulos gerados por acúmulo de metabólitos (MCCLOSKEY, D.I.; MITCHELL, J.H., 1972).

O metaborreflexo é ativado quando o fluxo sanguíneo para os músculos em contração é insuficiente para garantir o fornecimento de oxigênio e eliminação de metabólitos como lactato, potássio, bradicinina e adenosina (CORNETT; HERR; GRAY; SMITH *et al.*, 2000; ROWELL; O'LEARY, 1990). O acúmulo desses metabólitos dessensibilizam os metaborreceptores localizados no músculo esquelético, que respondem tipicamente elevando a PAM devido ao aumento da atividade simpática (CRISAFULLI, ANTONIO; SCOTT, ADAM C; WENSEL, ROLAND; DAVOS, COSTANTINOS H *et al.*, 2003). Em indivíduos saudáveis, para incrementar a PAM o metaborreflexo recruta a reserva funcional de todos os quatro moduladores hemodinâmicos: inotropismo, pré-carga, pós-carga e cronotropismo (CRISAFULLI, ANTONIO; SCOTT, ADAM C; WENSEL, ROLAND; DAVOS, COSTANTINOS H *et al.*, 2003; NOBREGA; O'LEARY; SILVA; MARONGIU *et al.*, 2014), a seguir descritos:

- inotropismo: propriedade do músculo cardíaco ligada a força de contração. A liberação de catecolaminas através da ativação simpática estimula os receptores beta-adrenérgicos, aumentando a contratilidade miocárdica e produzindo efeito inotrópico positivo que, por sua vez, aumentará a PA (CRISAFULLI, 2017);
- pré-carga cardíaca: refere-se ao grau de estiramento das fibras musculares cardíacas durante a diástole, que é determinado pelo retorno venoso. O

aumento na pré-carga cardíaca resulta em uma maior distensão das fibras musculares do coração, levando a uma contração mais vigorosa durante a sístole pela lei de Frank-Starling. Isso resulta em um aumento do VS e, consequentemente, da PA devido ao aumento do DC (CRISAFULLI, 2017);

- pós-carga cardíaca: refere-se à resistência que o miocárdio deve superar para que a válvula aórtica seja aberta e o sangue ejetado na sístole. A pós-carga está diretamente relacionada à PA e à RVP, ou seja, à resistência oferecida pelos vasos sanguíneos à passagem do sangue. Se a PA ou a RVP estiverem elevadas, a força de contratilidade miocárdica deverá aumentar para vencer essa resistência e ejetar o sangue. Quando a pós-carga está cronicamente elevada, isso pode levar a estresse cardíaco excessivo, resultando em hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca (CRISAFULLI, ANTONIO; SCOTT, ADAM C; WENSEL, ROLAND; DAVOS, COSTANTINOS H *et al.*, 2003; NOBREGA; O'LEARY; SILVA; MARONGIU *et al.*, 2014);
- cronotropismo: refere-se à capacidade do miocárdio de alterar sua FC, ou seja, a velocidade dos batimentos cardíacos. A liberação de catecolaminas através da ativação simpática estimula os receptores beta-adrenérgicos, aumentando o cronotropismo e produzindo efeito cronotrópico positivo, que sua vez, incrementará a PA (CRISAFULLI, 2017).

Em indivíduos saudáveis, a elevação da PA em resposta ao metaborreflexo muscular se dá principalmente através de um mecanismo fluxo-mediado, ou seja, por meio de incremento no VS e consequentemente do DC (CRISAFULLI, ANTONIO; SCOTT, ADAM C; WENSEL, ROLAND; DAVOS, COSTANTINOS H *et al.*, 2003). No entanto, em algumas condições clínicas em que a pré-carga e reserva inotrópica encontram-se comprometidas, a regulação hemodinâmica dependerá mais da reserva pós-carga e vasoconstrição arteriolar, através do aumento da RVP. Essa resposta parece ser decorrente da limitação na capacidade de aumentar o VS e DC, que resulta em aumentos exagerados da RVP para incrementar a PA (CRISAFULLI; SALIS; TOCCO; MELIS *et al.*, 2007).

Em alguns casos, quando o *feedback* dos aferentes musculares do grupo IV é atenuado ou bloqueado farmacologicamente, o aumento na PA gerado pelo metaborreflexo durante o exercício pode não ser suficiente para garantir fluxo de

sangue e suprimento de oxigênio adequado, levando à fadiga prematura e intolerância ao exercício (AMANN; SIDHU; WEAVIL; MANGUM *et al.*, 2015; AMANN; WAN; THURSTON; GEORGESCU *et al.*, 2020; KAUR; SENADOR; KRISHNAN; HANNA *et al.*, 2018). Por outro lado, a ativação exagerada do metaborreflexo tem sido associada ao aumento da vasoconstrição simpático-mediada nos músculos em exercício e maior risco cardiovascular durante ou após a atividade física devido à resposta pressórica exagerada (GROTLE; MACEFIELD; FARQUHAR; O'LEARY *et al.*, 2020; PRODEL; FISHER; BARBOSA; FERNANDES *et al.*, 2016a; b).

1.5 Metaborreflexo muscular na DAC

Até onde pudemos levantar em nosso esforço de revisão, a única evidência acerca do funcionamento do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC sem insuficiência cardíaca provém do estudo conduzido por Magnani *et al.* (2018). Nesse estudo, demonstrou-se que o aumento da PAM durante a ativação metaborreflexa encontra-se preservado nesses pacientes. Contudo, os autores relataram que o mecanismo subjacente a essa resposta difere daquele observado em pessoas sem DAC (MAGNANI; ROBERTO; SAINAS; MILIA *et al.*, 2018). Enquanto pacientes com DAC elevaram a PAM através de aumento da pós-carga cardíaca, em decorrência do incremento na RVP, indivíduos sem a doença exibiram aumento da pré-carga cardíaca, resultando em aumento do VS e DC (MAGNANI; ROBERTO; SAINAS; MILIA *et al.*, 2018). Em outras palavras, para atingir a PA adequada houve mudança funcional de um mecanismo fluxo-mediado (aumento do VS e DC) para uma vasoconstrição simpático-mediada (aumento da RVP) (ANGIUS; CRISAFULLI, 2020; BARRETT-O'KEEFE; LEE; BERBERT; WITMAN *et al.*, 2018; CRISAFULLI, 2017; O'LEARY; SENADOR; AUGUSTYNIAK, 2019). A elevação sustentada da RVP pode comprometer a perfusão muscular e dificultar o escoamento dos metabólitos e, conseqüentemente, a tolerância ao exercício (American College of Sports Medicine position stand. Exercise for patients with coronary artery disease, 1994; AMANN; SIDHU; WEAVIL; MANGUM *et al.*, 2015; ANGIUS; CRISAFULLI, 2020).

Apesar disso, não foi possível localizar evidências acerca do papel da sensibilidade metaborreflexa na tolerância ao exercício em pacientes com DAC.

Assim, há uma lacuna na literatura sobre a influência da atuação do metaborreflexo muscular sobre a aptidão física, principalmente a força e aptidão cardiorrespiratória, de pacientes com DAC. Tal investigação seria útil, pois adaptações na sensibilidade metaborreflexa muscular poderiam elicitar diferentes contribuições relativas do VS e RVP para aumento da PAM, com possível repercussão na tolerância ao esforço físico.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Testar associações da aptidão física cardiorrespiratória e muscular com as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a relação entre a FPM e as respostas de PAM, VS e RVP à ativação do metaborreflexo muscular de pacientes com DAC;
- Analisar a relação entre o $VO_{2\text{máx}}$ e as respostas de PAM, VS e RVP à ativação do metaborreflexo muscular de pacientes com DAC;

2.3 Hipótese

A hipótese orientadora deste estudo postula que quanto mais baixo o nível de aptidão física cardiorrespiratória ($VO_{2\text{máx}}$) e muscular (FPM) de pacientes com DAC, menor o incremento do VS à ativação do metaborreflexo muscular, em contraposição a um aumento mais substancial na RVP e PAM.

3 MÉTODOS

3.1 Amostra

Foram considerados elegíveis os participantes do programa de reabilitação cardíaca do Hospital Universitário Pedro Ernesto, inseridos no final da fase II ou no início da fase III, diagnosticados com DAC sem insuficiência cardíaca, com idades entre 40 e 75 anos de ambos os sexos. Todas as informações clínicas dos pacientes foram coletadas a partir de seus prontuários. Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca, valvopatias e tabagismo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ (CAAE 58415522.6.0000.5259), conforme estabelecido pela Declaração de Helsinki.

3.2 Desenho do Estudo

A avaliação foi realizada em uma visita ao Laboratório de Atividade Física e Promoção à Saúde (LABSAU) da UERJ, entre 8:00 e 12:00 h em sala com temperatura entre 22°- 24°C. 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 ou consumir bebida alcoólica nas 48 horas precedentes ao protocolo de avaliação.

Inicialmente, os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram realizadas medidas de massa corporal e estatura através de balança mecânica com precisão de 100g (Cambé, Rolândia, Brasil) e estadiômetro (Sanny, São Paulo, Brasil), respectivamente. Posteriormente o índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da fórmula: $IMC = \text{peso}/(\text{altura} \times \text{altura})$. Em seguida, a FPM máxima foi avaliada na posição sentada por meio de 3 tentativas (com

intervalo de 3 min entre elas), utilizando um dinamômetro de mão (Saehan®, SH5001, Masan, Coréia do Sul). Após, foi realizado o protocolo de ativação do metaborreflexo muscular através do método de restrição circulatória pós-exercício (PECA), durante o qual foram medidas as variáveis cardiovasculares.

A avaliação da aptidão cardiorrespiratória foi conduzida pelo Serviço de Reabilitação Cardíaca do Hospital Universitário Pedro Ernesto. As avaliações foram realizadas no período da manhã, em uma sala mantida com temperatura entre 18° e 22°. Os pacientes foram orientados previamente a fazer uma refeição leve com pelo menos 2 horas de antecedência do teste. Além disso, deveriam evitar o consumo de café durante esse intervalo prévio, bem como abster-se de praticar exercícios físicos nas 24 h anteriores ao teste.

3.3 Aptidão cardiorrespiratória

A aptidão cardiorrespiratória foi avaliada a partir de teste ergométrico em esteira (Centurion 300, Brasília, Brasil) controlada pelo programa Ergo PC (versão 5.4.1.4, Brasília, Brasil), utilizando o protocolo de rampa individualizado. Para que o teste fosse considerado máximo, os sujeitos deveriam atingir: a) exaustão voluntária máxima; e/ou b) atingir 90% da FC_{máx} estimada pela equação $220 - \text{idade}$ ou ausência de acréscimo da FC mediante aumento da velocidade.

O VO_{2máx} foi estimado a partir da fórmula de FRIEND (KOKKINOS; KAMINSKY; ARENA; ZHANG *et al.*, 2017), devidamente validada para pacientes com DAC de forma protocolo-independente (JANG; KANG; PARK; LEE *et al.*, 2020):

$$\text{VO2max} = \text{velocidade} \times (0.17 + \text{inclinação} \times 0.79) + 3.5$$

3.4 Força muscular de preensão manual

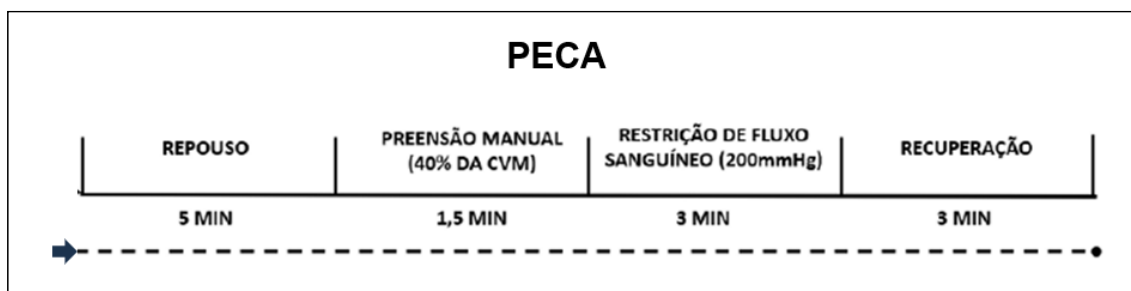
A força muscular foi avaliada através do teste de contração voluntária máxima de preensão manual por meio de dinamômetro de preensão manual hidráulico

(Saehan®, SH5001, Masan, Coréia do Sul). As medidas de força foram realizadas com o participante sentado com os cotovelos estendidos e o dinamômetro fixado em um suporte em cima de uma mesa. Os voluntários realizaram três tentativas de 5 s intercaladas com intervalos de 3 min. O maior valor foi registrado como resultado.

3.5 Protocolo de ativação do metaborreflexo muscular

A atividade metaborreflexa foi avaliada pelo método de PECA, que consiste em um método não invasivo e não farmacológico amplamente aplicado para esse propósito (GAMA; FARINATTI; RANGEL; MIRA *et al.*, 2021a). A restrição do fluxo sanguíneo para o músculo em atividade logo após o fim do exercício realizada em PECA retém subprodutos metabólicos (CRISAFULLI, 2017; TEIXEIRA; FERNANDES; VIANNA, 2020), permitindo assim isolar o metaborreflexo dos outros mecanismos atuantes durante o exercício, como o comando central e o mecanorreflexo muscular (ALAM, M.; SMIRK, F. H., 1937; COOTE; HILTON; PEREZ-GONZALEZ, 1971; MAGNANI; ROBERTO; SAINAS; MILIA *et al.*, 2018). No presente trabalho, o protocolo totalizou 12,5 min, sendo realizado com o membro direito, possuiu as seguintes fases: repouso por 5 min; exercício isométrico de preensão manual (Saehan®, SH5001, Masan, Coréia do Sul) e intensidade correspondente a 40% da contração voluntária máxima durante 90 s; 3 min de restrição vascular; 3 min de recuperação. A Figura 2 ilustra o protocolo de PECA.

Figura 2 - Protocolo de ativação metaborreflexa muscular – PECA (do inglês, *post-exercise circulatory arrest*).



Fonte: Adaptada de GAMA; DOS SANTOS RANGEL; DE OLIVEIRA COELHO; PAZ *et al.* (2022) (licença *creative commons*).

A restrição vascular foi imposta por um manguito de náilon de 92 x 10 cm (colocado ao redor do terço proximal do braço exercitado) conectado a um inflador de manguito pneumático digital (2000I simples, AAMED®, São Paulo, Brasil) inflado a 200 mmHg 10s antes do final do exercício e, em seguida, esvaziando-o na recuperação de 3 minutos. Durante todo o protocolo, os voluntários permaneceram sentados, e foram orientados a evitar a realização da manobra de Valsalva.

3.6 Avaliação das variáveis cardiovasculares

O participante foi continuamente monitorado durante todo o protocolo de PECA com registro de PA batimento a batimento por meio de plestimografia infravermelha digital (Finometer, Finapress®, Amsterdã, Holanda). Através do *software* BeatScope® (Finapress®, Amsterdã, Holanda), o Finometer emprega o método Modelflow (WESSELING; JANSEN; SETTELS; SCHREUDER, 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; VAN LIESHOUT, 2005). A RVP foi calculada como a razão da PAM pelo DC.

Foram utilizados para análise a média dos 5 min de repouso e dos 3 minutos de restrição vascular pós-exercício. Alterações do repouso vs. restrição vascular pós-exercício foram calculadas como respostas à ativação do metaborreflexo muscular (Δ).

3.7 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro Wilk e os dados foram apresentados como média e desvio padrão ou porcentagem, quando apropriado. A análise descritiva das variáveis clínicas, de aptidão física e respostas

cardiovasculares ao metaborreflexo muscular consistiu em média e desvio padrão para variáveis contínuas e frequência e porcentagem para variáveis categóricas.

As respostas cardiovasculares durante as fases do protocolo de PECA foram analisadas por meio de ANOVA de uma entrada seguida de verificação post-hoc de Sidak para múltiplas comparações. Coeficientes de correlação de Pearson bicaudal foram calculados para verificar a associação entre a FPM, $VO_{2máx}$ e as alterações (PECA – repouso) das respostas cardiovasculares à ativação ao metaborreflexo muscular. A associação entre a FPM e $VO_{2máx}$ (variáveis dependentes) e as respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular (variáveis independentes) foi determinada por meio de modelos de regressão linear múltipla, que considera a distribuição gaussiana e homocedástica dos resíduos. O coeficiente angular (β), a proporção de variância na variável dependente explicada por cada termo no modelo, foi determinado para as alterações (PECA – repouso) na PAM, VS e RVP em modelos separados não-ajustados e ajustados para idade e sexo.

A análise dos dados foi realizada através do *software* R Studio (versão 2023.12.1, Massachusetts, EUA) e GraphPad Prism (GraphPad®, La Jolla, EUA). Foi elaborado um gráfico de correlação e um correlograma para demonstrar visualmente a associação entre as variáveis de aptidão física e as respostas cardiovasculares usando o comando `plot` e `ggplot2` no *software* R Studio (versão 2023.12.1, Massachusetts, EUA). Em todos os casos, a significância estatística foi fixada em $P < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Característica da amostra

A Tabela 1 apresenta as características da amostra. Identificou-se que 50% dos pacientes haviam sofrido infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, 80% realizado CRVM há pelo menos 6 meses antes da inclusão no estudo, 65% apresentavam diabetes, 100% HAS, 65% dislipidemia, 85% sobrepeso ou obesidade e 25% eram ex-tabagistas. Em relação aos medicamentos utilizados pelos pacientes, 100% faziam uso de aspirina e/ou beta-bloqueadores, estatinas e biguanidas ou sulfoniluréias, 45% diuréticos, 10% antidepressivo e 20% utilizavam outros tipos de medicamentos, como para distúrbios gastrointestinais.

Tabela 1 - Características gerais da amostra.

	Amostra (n = 20)
Homens (n, %)	15 (75)
Idade (anos)	61,6 ± 8,0
Estatura (cm)	163,9 ± 8,5
Massa corporal (kg)	76,5 ± 12,7
IMC (kg/m ²)	28,4 ± 5,1
FPM máxima (lbs)	90,5 ± 21,1
VO _{2max} (mL/kg/min)	31,9 ± 5,7

IMC, índice de massa de corporal; FPM, força de preensão manual; VO_{2max}, consumo máximo de oxigênio. Resultados apresentados em média ± desvio padrão.

4.2 Respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular

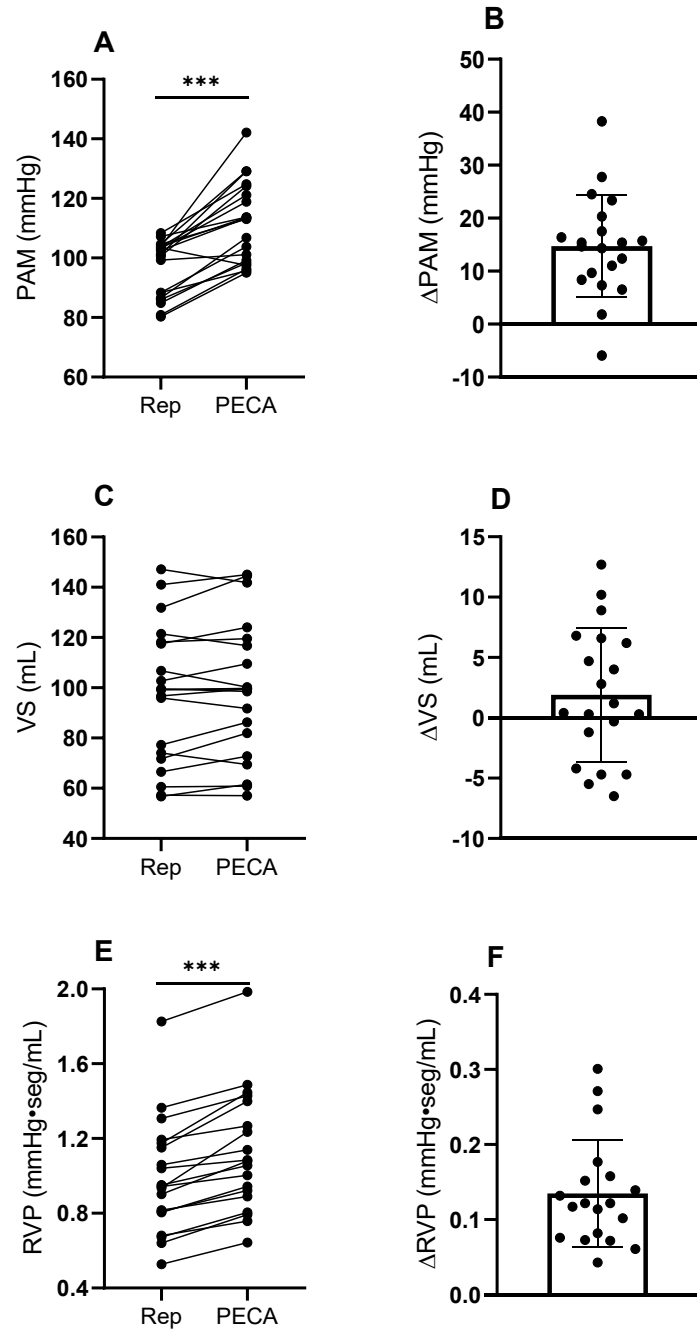
As variáveis cardiovasculares foram continuamente aferidas em todos os momentos durante o protocolo PECA. A Tabela 2 apresenta a média das variáveis cardiovasculares durante cada fase do protocolo, enquanto a Figura 3 demonstra as respostas individuais e alterações em PECA em relação ao repouso. Observou-se diminuição do VS ($P < 0,001$) e aumento da PAM ($P < 0,0001$) e RVP ($P = 0,02$) durante o exercício em relação ao repouso. Durante o período de restrição vascular (PECA), a PAM e a RVP ($P < 0,0001$) mantiveram-se elevadas, mostrando-se superiores em relação ao repouso. Na recuperação, o VS estava aumentado em relação ao repouso ($P = 0,01$).

Tabela 2 - Média $\pm$ desvio padrão das respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular.

	REP	EXE	PECA	REC
PAM (mmHg)	97,1 $\pm$ 9,5	119,9 $\pm$ 14,8*	111,8 $\pm$ 13,6*	98,0 $\pm$ 9,7
VS (mL)	97,1 $\pm$ 27,4	84,2 $\pm$ 26,3*	99,0 $\pm$ 27,3	102,2 $\pm$ 30,4*
RVP (mmHg.seg/mL)	0,98 $\pm$ 0,30	1,43 $\pm$ 0,71*	1,12 $\pm$ 0,32*	0,96 $\pm$ 0,28

PAM, pressão arterial média; VS, volume sistólico; RVP, resistência vascular periférica. * $P < 0,05$ vs. REP.

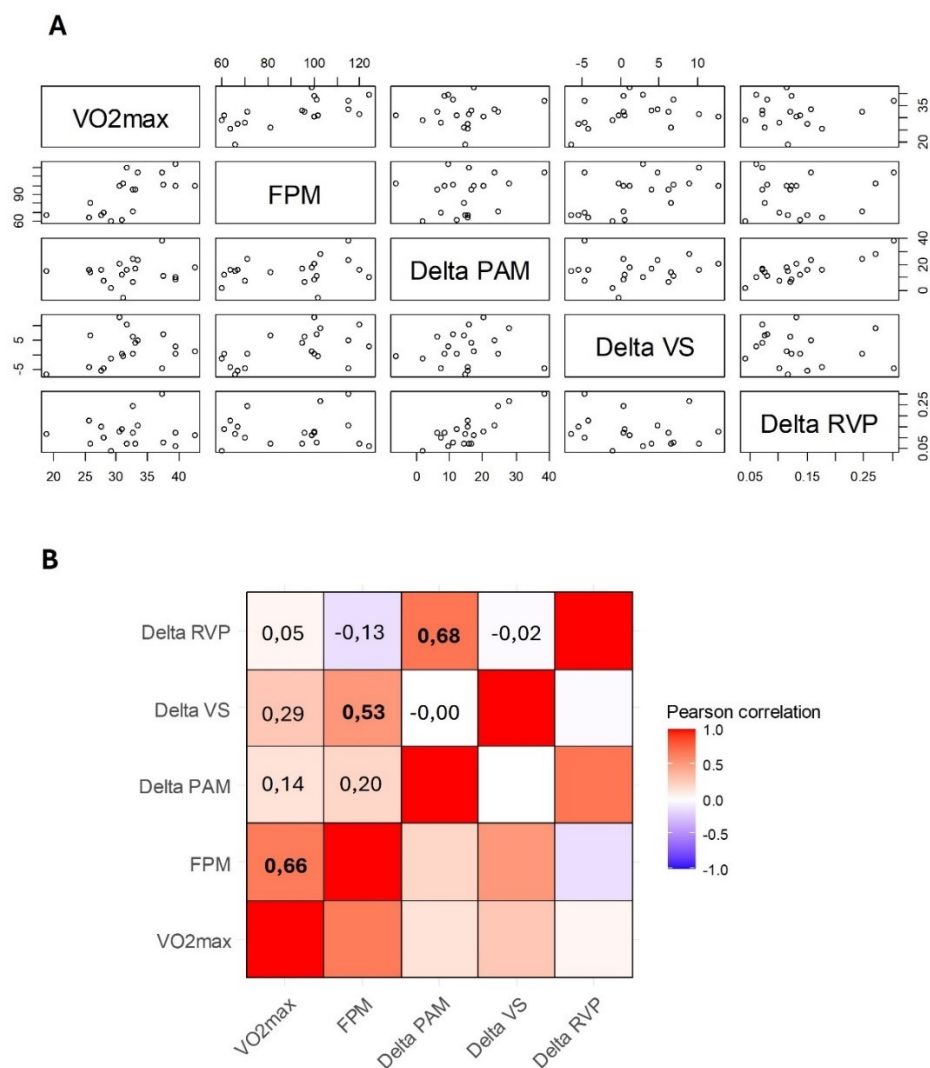
Figura 3 - Respostas individuais (A, C e E) e média das alterações em relação ao repouso (B, D e F) da pressão arterial média (PAM), volume sistólico (VS) e resistência vascular periférica (RVP) durante o protocolo de restrição vascular pós-exercício (PECA). *** $P < 0,0001$



4.3 Associação entre aptidão física e respostas cardiovasculares

A Figura 4 ilustra os gráficos de correlação e valores de coeficiente de Pearson para as associações entre os marcadores da aptidão física e respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular. A FPM correlacionou-se positivamente com o Δ VS ($P = 0,01$), mas não com o Δ PAM ($P = 0,31$) e Δ RVP ($P = 0,65$). O $VO_{2\text{máx}}$ não se correlacionou significativamente com nenhuma das variáveis cardiovasculares.

Figura 4 - Gráfico de correlação (A) e correlograma (B) entre aptidão física e respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular.



Tons de vermelho indicam um coeficiente de correlação positivo crescente. Os coeficientes de correlação em negrito são estatisticamente significativos.

Para avaliar o quanto as variáveis dependentes (FPM e $VO_{2\text{máx}}$) foram influenciadas por mudanças nas variáveis independentes (respostas de PAM, VS e RVP ao metaborreflexo muscular), foi realizada regressão linear múltipla não-ajustada e ajustada por idade e sexo. A Tabela 3 indica que houve associação positiva entre o ΔVS e a FPM no modelo não-ajustado e ajustado ($P = 0,01$ e $0,03$; respectivamente). Após ajuste por idade e sexo, o modelo indicou que o aumento de 1 (um) mL no VS está associado a um aumento de 1,37 lbs na FPM, assumindo que todas as outras variáveis permaneçam constantes. Em ambos os modelos não-ajustado e ajustado para a FPM, os coeficientes R^2 ajustados foram estatisticamente significativos ($P = 0,01$ e $0,03$, respectivamente). Não foram encontradas associações entre o $VO_{2\text{máx}}$ e as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular, embora o coeficiente R^2 ajustado no modelo ajustado por idade e sexo tenha sido estatisticamente significativo ($P < 0,01$).

Tabela 3 - Associação entre variáveis de aptidão física e respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular.

Respostas cardiovasculares	VO ₂ máx (mL/kg/min)					
	Não-ajustada			Ajustada [§]		
	β (95% CI)	P	R ² ajustado	β (95% CI)	P	R ² ajustado
ΔPAM (mmHg)	0,12 (-0,31 a +0,56)	0,54		0,00 (-0,26 a +0,28)	0,93	
ΔVS (mL)	+0,30 (-0,24 a +0,84)	0,25	-0,06	+0,32 (-0,05 a +0,71)	0,08	0,61
ΔRVP (mmHg·seg/mL)	-2,08 (-19,64 a +15,45)	0,80		+2,09 (-9,00 a +13,18)	0,69	
Respostas cardiovasculares	FPM (lbs)					
	Não-ajustada			Ajustada [§]		
	β (95% CI)	P	R ² ajustado	β (95% CI)	P	R ² ajustado
ΔPAM (mmHg)	+1,19 (-0,001 a +2,39)	0,05		+0,80 (-0,12 a +1,72)	0,08	
ΔVS (mL)	+1,95 (+0,47 a +3,43)	0,01	0,36	+1,37 (+0,08 a +2,66)	0,03	0,64
ΔRVP (mmHg·seg/mL)	-46,24 (-95,93 to +3,44)	0,06		-28,41 (-67,33 a +10,51)	0,13	

As estimativas e coeficientes em negrito são estatisticamente significativos. [§]Modelo ajustado para idade e sexo.

5 DISCUSSÃO

O objetivo do estudo foi testar a associação da aptidão física cardiorrespiratória e muscular com as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular em pacientes com DAC. O nosso principal achado revelou que quanto maior o incremento do VS ao metaborreflexo muscular, maior a FPM. Além disso, identificou-se que as variações no VS durante ativação do metaborreflexo muscular são capazes de prever a aptidão física muscular desses pacientes, mais especificamente a FPM. Esses achados sugerem que a menor oferta de oxigênio e nutrientes aos músculos ativos decorrente de baixos incrementos no volume de sangue ejetado a cada sístole durante o exercício de força pode limitar a performance muscular de pacientes com DAC.

A fadiga muscular é definida como uma diminuição na força máxima ou na produção de potência em resposta à atividade contrátil, que pode estar associada a aspectos periféricos e centrais (WAN; QIN; WANG; SUN *et al.*, 2017). Na periferia, a capacidade de um músculo esquelético em gerar força depende de diversos mecanismos contráteis relacionados à arquitetura muscular e a formação de pontes cruzadas. No entanto, deficiências em etapas anteriores à formação das pontes cruzadas podem contribuir para o desenvolvimento da fadiga muscular, que podem estar relacionados aos sistemas nervoso central, iônico, vascular e energético (WAN; QIN; WANG; SUN *et al.*, 2017). No que diz respeito aos aspectos neurocardiovasculares, evidências em pessoas saudáveis demonstram que quando o fluxo sanguíneo para um músculo é bloqueado, o tempo até a exaustão e a força diminuem consideravelmente, evidenciando a importância do fluxo sanguíneo na produção de ATP e remoção de subprodutos metabólicos (WIGMORE; PROPERT; KENT-BRAUN, 2006).

Não localizamos estudos investigando a relação entre a aptidão muscular e o metaborreflexo muscular em pacientes com comprometimento cardiovascular, nem em pessoas saudáveis. Investigações futuras nesse sentido, incluindo avaliação do fluxo sanguíneo e oxigenação muscular seriam úteis. De qualquer forma, nossos achados contribuem com o conhecimento atual ao demonstrar originalmente que a aptidão muscular, medida pela FPM, está intimamente ligada às respostas do VS ao metaborreflexo.

Em teoria, essa relação positiva leva a crer que adaptações ao treinamento físico capazes de aumentar a contribuição do VS decorrentes da ativação metaborreflexa poderiam repercutir positivamente na aptidão muscular de pacientes com DAC. No entanto, faltam estudos investigando o efeito do treinamento físico sobre o metaborreflexo muscular nessa população. Em outras condições clínicas, há um dissenso sobre o papel do treinamento físico nas respostas cardiovasculares durante ativação do metaborreflexo muscular. Enquanto alguns autores observaram redução da PAM e RVP ou aumento no VS e fluxo sanguíneo muscular (GUERRA; GOYA; SILVA; LIMA *et al.*, 2019; MILIA; ROBERTO; MARONGIU; OLLA *et al.*, 2014; PIEPOLI; CLARK; VOLTERRANI; ADAMOPOULOS *et al.*, 1996; RAY; CARRASCO, 2000), outros falharam em identificar qualquer adaptação cardiovascular relacionada ao metaborreflexo muscular induzida pelo treinamento físico (MAGNANI; OLLA; PAU; PALAZZOLO *et al.*, 2016; NOTARIUS; MILLAR; KEIR; MURAI *et al.*, 2019; SOMERS; LEO; SHIELDS; CLARY *et al.*, 1992). Além disso, faltam estudos investigando a relação entre essas adaptações com a aptidão muscular e cardiorrespiratória.

Nossos dados demonstraram que o exercício isométrico de preensão manual a 40% da FPM máxima provocou alterações hemodinâmicas em relação ao repouso. Assim como em nosso estudo, TOSKA (2010) observou aumento significativo da PAM e vasoconstrição periférica acompanhado pela redução do VS durante 2 min de exercício de preensão manual isométrico a 40% da FPM máxima, avaliados através de fotopletismografia e ultrasonografia com Doppler; respectivamente. Essa redução no VS pode ser justificada pelo aumento da FC, que resulta em redução no tempo de enchimento ventricular, e por sua vez, menor VS (NEGRÃO, 2019). Além disso, o aumento da pós-carga devido a vasoconstrição periférica simpático-mediada induz menor retorno venoso, e conseqüentemente, menor VS (CRISAFULLI; SALIS; TOCCO; MELIS *et al.*, 2007).

No entanto, esses achados diferem dos resultados de MAGNANI; ROBERTO; SAINAS; MILIA *et al.* (2018), que ao submeterem pacientes com DAC a um protocolo de PECA, observaram o VS inalterado durante o exercício de preensão manual em relação ao repouso, embora a PAM tenha aumentado. Essa discrepância pode ser devido a diferenças metodológicas. Diferentemente do nosso protocolo e o de TOSKA (2010), os autores empregaram exercício dinâmico de preensão manual durante 3 min a 30% da FPM máxima. Protocolos com exercícios isométricos de intensidade

moderada a alta têm sido preferidos aos dinâmicos com baixa intensidade para ativação do metaborreflexo muscular, pois é mais provável que ocorra o acúmulo de metabólitos quando os vasos sanguíneos são continuamente comprimidos (GAMA; FARINATTI; RANGEL; MIRA *et al.*, 2021b; GROTE; MACEFIELD; FARQUHAR; O'LEARY *et al.*, 2020)

O protocolo de PECA é amplamente utilizado em diversas condições clínicas para provocar respostas cardiovasculares durante ativação metaborreflexa muscular sem interferência do comando central e do mecanorreflexo (BOUSHEL, 2010; GAMA; FARINATTI; RANGEL; MIRA *et al.*, 2021b; ROWELL; O'LEARY, 1990). Em nosso estudo, a restrição vascular pós-exercício foi capaz de manter a PAM e RVP elevadas em relação ao repouso (+14,7 mmHg, e +0,13 mmHg.seg/mL; respectivamente), sem alterações no VS. Essas respostas cardiovasculares são condizentes com achados anteriores de aumento da pós-carga cardíaca para incremento da PAM à ativação do metaborreflexo muscular apresentada por pacientes com DAC, em detrimento do aumento da pré-carga cardíaca (MAGNANI; ROBERTO; SAINAS; MILIA *et al.*, 2018). Isso sugere que o protocolo foi eficaz para ativação do metaborreflexo muscular. Diferentemente da RVP, notou-se grande variabilidade interindividual para as respostas de VS ao metaborreflexo muscular (desvio padrão de $\pm 5,54$ mL). Tal observação pode justificar a ausência de relação observada para a RVP, e ainda reforça a necessidade de maiores investigações acerca da relação entre esses diferentes padrões de respostas do VS (aumento ou redução) com desfechos clínicos de aptidão física nessa população.

Nossa hipótese foi parcialmente confirmada, ao passo que a FPM mostrou-se associada às alterações do VS ao metaborreflexo, mas o $VO_{2m\acute{a}x}$ não. Apesar da oferta de oxigênio para os músculos em atividade representar um dos fatores que limitam a aptidão cardiorrespiratória (BASSETT; HOWLEY, 2000), outros aspectos determinam o desempenho de endurance, como a capacidade de extração de oxigênio pelo músculo esquelético, idade e sexo (BESSON; MACCHI; ROSSI; MORIO *et al.*, 2022; GRASSI; POOLE; RICHARDSON; KNIGHT *et al.*, 1996; TANAKA; SEALS, 2008). Nossos resultados para o modelo linear múltiplo reforçam essa premissa, uma vez que o R^2 ajustado tornou-se significativo quando a idade e sexo foram considerados no modelo preditor do $VO_{2m\acute{a}x}$.

Este estudo apresenta limitações e pontos fortes. A principal limitação reside na ausência de um teste cardiopulmonar. A medição direta do $VO_{2m\acute{a}x}$ eliminaria

possíveis erros na estimativa da aptidão cardiorrespiratória dos pacientes. No entanto, a estimativa do $VO_{2\text{máx}}$ foi realizada a partir da equação de FRIEND, que demonstrou não haver diferença estatística com os valores medidos pela análise direta de gases (KOKKINOS; KAMINSKY; ARENA; ZHANG *et al.*, 2017), e foi previamente validada para pacientes com DAC (JANG; KANG; PARK; LEE *et al.*, 2020). Deve-se destacar ainda a utilização do exercício de preensão manual para avaliação da força muscular. Idealmente, exercícios envolvendo grupamentos musculares maiores e não relacionados ao protocolo de PECA poderiam fornecer maiores *insights* quanto à relação da força muscular com as respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular. Além disso, deve-se destacar o uso de pletismografia para avaliação da RVP. Métodos mais diretos de avaliação da vasoconstrição periférica devem ser empregados em investigações futuras. Por outro lado, este estudo buscou associar pela primeira vez as respostas cardiovasculares ao metaborreflexo muscular com marcadores de aptidão física, que apresentam implicação clínica para pacientes com DAC (KODAMA; SAITO; TANAKA; MAKI *et al.*, 2009; WILLIAMS, MARK A; HASKELL, WILLIAM L; ADES, PHILIP A; AMSTERDAM, EZRA A *et al.*, 2007). Com efeito, ao realizar o modelo de regressão linear múltipla ajustado, foi possível identificar que o ΔVS à ativação do metaborreflexo foi capaz de prever a FPM, mesmo após o ajuste por sexo e idade, que representam importantes variáveis de confusão para esse desfecho.

CONCLUSÃO

No que entendemos ser o primeiro estudo de associação entre variáveis cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular e aptidão física muscular e cardiorrespiratória de pacientes com DAC, constatou-se que há correlação positiva entre o VS e a FPM. Assim, a contribuição do VS para a resposta ao metaborreflexo muscular parece ser um dos moderadores da aptidão física muscular em pacientes com DAC.

Sugerimos que novas investigações sejam realizadas no intuito de explorar os mecanismos subjacentes às variações nas respostas do VS ao metaborreflexo muscular e sua relação com diferentes medidas de aptidão física em pacientes com DAC. Pesquisas futuras também poderão explorar as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular e seu impacto na aptidão física muscular e cardiorrespiratória ao longo do tempo, especialmente em resposta a programas de reabilitação cardíaca.

REFERÊNCIAS

ALAM, M.; SMIRK, F. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. **The Journal of physiology**, 89, n. 4, p. 372, 1937.

ALAM, M.; SMIRK, F. Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs. **The Journal of physiology**, 92, n. 2, p. 167, 1938.

ALAM, M.; SMIRK, F. H. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. **J Physiol**, 89, n. 4, p. 372-383, Jun 3 1937.

AMANN, M.; SIDHU, S. K.; WEAVIL, J. C.; MANGUM, T. S. *et al.* Autonomic responses to exercise: group III/IV muscle afferents and fatigue. **Autonomic neuroscience: basic & clinical**, 188, p. 19-23, 2015.

AMANN, M.; WAN, H.-Y.; THURSTON, T. S.; GEORGESCU, V. P. *et al.* On the influence of group III/IV muscle afferent feedback on endurance exercise performance. **Exercise and sport sciences reviews**, 48, n. 4, p. 209, 2020.

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

ANGIUS, L.; CRISAFULLI, A. Exercise intolerance and fatigue in chronic heart failure: is there a role for group III/IV afferent feedback? **European journal of preventive cardiology**, 27, n. 17, p. 1862-1872, 2020.

ASMUSSEN, E. Similarities and dissimilarities between static and dynamic exercise. **Circ Res**, p. I3-I10, 1981.

BARRETT-O'KEEFE, Z.; LEE, J. F.; BERBERT, A.; WITMAN, M. A. *et al.* Metaboreceptor activation in heart failure with reduced ejection fraction: Linking cardiac and peripheral vascular haemodynamics. **Experimental physiology**, 103, n. 6, p. 807-818, 2018.

BASSETT, D. R., JR.; HOWLEY, E. T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. **Med Sci Sports Exerc**, 32, n. 1, p. 70-84, Jan 2000.

BESSON, T.; MACCHI, R.; ROSSI, J.; MORIO, C. Y. *et al.* Sex Differences in Endurance Running. **Sports medicine (Auckland, NZ)**, 52, n. 6, p. 1235-1257, 2022.

BILLMAN, G. E. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. **Front Physiol**, 11, p. 200, 2020.

BOGERT, L. W.; VAN LIESHOUT, J. J. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. **Exp Physiol**, 90, n. 4, p. 437-446, Jul 2005.

BOUSHEL, R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. **Acta Physiol (Oxf)**, 199, n. 4, p. 367-383, Aug 2010.

CARVALHO, T. D.; MILANI, M.; FERRAZ, A. S.; SILVEIRA, A. D. D. *et al.* Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 114, p. 943-987, 2020.

CESAR, L.; FERREIRA, J.; ARMAGANIJAN, D.; GOWDAK, L. *et al.* Diretriz de doença coronária estável. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 103, p. 01-59, 2014.

CHEN, C. Y.; BONHAM, A. C. Postexercise hypotension: central mechanisms. **Exerc Sport Sci Rev**, 38, n. 3, p. 122-127, Jul 2010.

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

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

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**, 13, n. 4, p. 293-300, 2017.

CRISAFULLI, A.; MARONGIU, E.; OGOH, S. Cardiovascular reflexes activity and their interaction during exercise. **BioMed research international**, 2015, 2015.

CRISAFULLI, A.; SALIS, E.; TOCCO, F.; MELIS, F. *et al.* Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 292, n. 6, p. H2988-2996, Jun 2007.

CRISAFULLI, A.; SCOTT, A. C.; WENSEL, R.; DAVOS, C. H. *et al.* Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 35, n. 2, p. 221-228, 2003.

CRISAFULLI, A.; SCOTT, A. C.; WENSEL, R.; DAVOS, C. H. *et al.* Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. **Med Sci Sports Exerc**, 35, n. 2, p. 221-228; discussion 229, Feb 2003.

DE SOUZA NERY, S.; GOMIDES, R. S.; DA SILVA, G. V.; DE MORAES FORJAZ, C. L. *et al.* Intra-arterial blood pressure response in hypertensive subjects during low- and high-intensity resistance exercise. **Clinics**, 65, n. 3, p. 271-277, 2010.

DIBBEN, G.; FAULKNER, J.; OLDRIDGE, N.; REES, K. *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2021.

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

FISHER, J. P.; ADLAN, A. M.; SHANTSILA, A.; SECHER, J. F. *et al.* Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. **J Physiol**, 591, n. 15, p. 3777-3788, Aug 1 2013.

GAMA, G.; DOS SANTOS RANGEL, M. V.; DE OLIVEIRA COELHO, V. C.; PAZ, G. A. *et al.* 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, n. 3, p. e0265516, 2022.

GAMA, G.; FARINATTI, P.; RANGEL, M.; MIRA, P. A. C. *et al.* Muscle metaboreflex adaptations to exercise training in health and disease. **Eur J Appl Physiol**, Jun 29 2021a.

GAMA, G.; FARINATTI, P.; RANGEL, M.; MIRA, P. A. C. *et al.* Muscle metaboreflex adaptations to exercise training in health and disease. **Eur J Appl Physiol**, 121, n. 11, p. 2943-2955, Nov 2021b.

GOODWIN, G. M.; MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. **J Physiol**, 226, n. 1, p. 173-190, Oct 1972.

GRASSI, B.; POOLE, D. C.; RICHARDSON, R. S.; KNIGHT, D. R. *et al.* Muscle O₂ uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. **Journal of Applied Physiology**, 80, n. 3, p. 988-998, 1996.

GREANEY, J. L.; WENNER, M. M.; FARQUHAR, W. B. Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: role for purinergic receptors. **Autonomic Neuroscience**, 188, p. 51-57, 2015.

GREEN, A. L.; PATERSON, D. J. Identification of neurocircuitry controlling cardiovascular function in humans using functional neurosurgery: implications for exercise control. **Experimental Physiology**, 93, n. 9, p. 1022-1028, 2008.

GROTLE, A.-K.; MACEFIELD, V. G.; FARQUHAR, W. B.; O'LEARY, D. S. *et al.* Recent advances in exercise pressor reflex function in health and disease. **Autonomic Neuroscience**, 228, p. 102698, 2020.

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

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAMBRECHT, R.; WALTHER, C.; MOBIUS-WINKLER, S.; GIELEN, S. *et al.* Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. **Circulation**, 109, n. 11, p. 1371-1378, Mar 23 2004.

HASLAM, D. R.; MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R. S.; MACDOUGALL, J. D. Direct measurements of arterial blood pressure during formal weightlifting in cardiac patients. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, 8, n. 6, p. 213-225, 1988.

JANG, W. Y.; KANG, D. O.; PARK, Y.; LEE, J. *et al.* Validation of FRIEND and ACSM equations for cardiorespiratory fitness: comparison to direct measurement in CAD patients. **Journal of clinical medicine**, 9, n. 6, p. 1889, 2020.

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

KAUR, J.; SENADOR, D.; KRISHNAN, A. C.; HANNA, H. W. *et al.* Muscle metaboreflex-induced vasoconstriction in the ischemic active muscle is exaggerated in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 314, n. 1, p. H11-H18, Jan 1 2018.

KODAMA, S.; SAITO, K.; TANAKA, S.; MAKI, M. *et al.* Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. **Jama**, 301, n. 19, p. 2024-2035, 2009.

KOKKINOS, P.; KAMINSKY, L. A.; ARENA, R.; ZHANG, J. *et al.* New generalized equation for predicting maximal oxygen uptake (from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database). **The American journal of cardiology**, 120, n. 4, p. 688-692, 2017.

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

LAUGHLIN, M. H. Cardiovascular response to exercise. **Am J Physiol**, 277, n. 6 Pt 2, p. S244-259, Dec 1999.

LAWTON, J. S.; TAMIS-HOLLAND, J. E.; BANGALORE, S.; BATES, E. R. *et al.* 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, 145, n. 3, p. e4-e17, Jan 18 2022.

LIBBY, P.; THEROUX, P. Pathophysiology of coronary artery disease. **Circulation**, 111, n. 25, p. 3481-3488, Jun 28 2005.

LIND, A.; MCNICOL, G. Muscular factors which determine the cardiovascular responses to sustained and rhythmic exercise. **Canadian Medical Association Journal**, 96, n. 12, p. 706, 1967.

MACDOUGALL, J.; TUXEN, D.; SALE, D.; MOROZ, J. *et al.* Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. **Journal of applied Physiology**, 58, n. 3, p. 785-790, 1985.

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

MAGNANI, S.; ROBERTO, S.; SAINAS, G.; MILIA, R. *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**, 314, n. 3, p. H452-H463, Mar 1 2018.

MARK, A. L.; VICTOR, R. G.; NERHED, C.; WALLIN, B. G. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, 57, n. 3, p. 461-469, Sep 1985.

MAYO, J. J.; KRAVITZ, L. A Review of the Acute Cardiovascular Responses to Resistance Exercise of Healthy Young and Older Adults. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, 13, n. 1, p. 90-96, 1999.

MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R.; MARTIN, J.; SALE, D. *et al.* Weight-training-induced attenuation of the circulatory response of older males to weight lifting. **Journal of applied physiology**, 74, n. 3, p. 1056-1060, 1993.

MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. **The Journal of physiology**, 224, n. 1, p. 173-186, 1972.

MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. **J Physiol**, 224, n. 1, p. 173-186, Jul 1972.

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

MITCHELL, J.; PAYNE, F.; SALTIN, B.; SCHIBYE, B. The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. **The Journal of physiology**, 309, n. 1, p. 45-54, 1980.

NEGRÃO, C. E. B., ANTONIO CARLOS PEREIRA. **Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata**. Barueri: Editora Manole, 2019.

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

NOBREGA, A. C.; O'LEARY, D.; SILVA, B. M.; MARONGIU, E. *et al.* Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. **Biomed Res Int**, 2014, p. 478965, 2014.

NOTARIUS, C. F.; MILLAR, P. J.; KEIR, D. A.; MURAI, H. *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**, 317, n. 4, p. R503-R512, Oct 1 2019.

O'LEARY, D. S.; SENADOR, D.; AUGUSTYNIAK, R. A. Muscle metaboreflex-induced central blood volume mobilization in heart failure. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, 316, n. 5, p. H1047-H1052, 2019.

OLIVEIRA, G. M. M. D.; BRANT, L. C. C.; POLANCZYK, C. A.; MALTA, D. C. *et al.* Estatística cardiovascular–Brasil 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 118, p. 115-373, 2022.

PIEGAS, L. S.; TIMERMAN, A.; FEITOSA, G. S.; NICOLAU, J. C. *et al.* V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 105, p. 1-121, 2015.

PIEPOLI, M.; CLARK, A. L.; VOLTERRANI, M.; ADAMOPOULOS, S. *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**, 93, n. 5, p. 940-952, Mar 1 1996.

PRODEL, E.; FISHER, J. P.; BARBOSA, T. C.; FERNANDES, I. A. *et al.* Relationship between aortic augmentation index and blood pressure during metaboreflex activation in healthy young men. 2016a.

PRODEL, E.; FISHER, J. P.; BARBOSA, T. C.; FERNANDES, I. A. *et al.* Relationship between aortic augmentation index and blood pressure during metaboreflex activation in healthy young men. **Blood pressure monitoring**, v. 21, p. p. 288-294, 2016b.

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

RAY, C.; CARRASCO, D. Isometric handgrip training reduces arterial pressure at rest without changes in sympathetic nerve activity. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, 279, n. 1, p. H245-H249, 2000.

ROWELL, L. B.; O'LEARY, D. S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. **Journal of applied physiology**, 69, n. 2, p. 407-418, 1990.

SMITH, S. A.; MAMMEN, P. P.; MITCHELL, J. H.; GARRY, M. G. Role of the exercise pressor reflex in rats with dilated cardiomyopathy. **Circulation**, 108, n. 9, p. 1126-1132, Sep 2 2003.

SOMERS, V. K.; LEO, K. C.; SHIELDS, R.; CLARY, M. *et al.* Forearm endurance training attenuates sympathetic nerve response to isometric handgrip in normal humans. **Journal of applied physiology**, 72, n. 3, p. 1039-1043, 1992.

TANAKA, H.; SEALS, D. R. Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. **The Journal of physiology**, 586, n. 1, p. 55-63, 2008.

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

TOSKA, K. Handgrip contraction induces a linear increase in arterial pressure by peripheral vasoconstriction, increased heart rate and a decrease in stroke volume. **Acta Physiol (Oxf)**, 200, n. 3, p. 211-221, Nov 2010.

WAN, J. J.; QIN, Z.; WANG, P. Y.; SUN, Y. *et al.* Muscle fatigue: general understanding and treatment. **Exp Mol Med**, 49, n. 10, p. e384, Oct 6 2017.

WESSELING, K. H.; JANSEN, J. R.; SETTELS, J. J.; SCHREUDER, J. J. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. **J Appl Physiol (1985)**, 74, n. 5, p. 2566-2573, May 1993.

WHO. **The top 10 causes of death**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: ago. 2021.

WIECEK, E. M.; MCCARTNEY, N.; MCKELVIE, R. S. Comparison of direct and indirect measures of systemic arterial pressure during weightlifting in coronary artery disease. **The American journal of cardiology**, 66, n. 15, p. 1065-1069, 1990.

WIGMORE, D. M.; PROPERT, K.; KENT-BRAUN, J. A. Blood flow does not limit skeletal muscle force production during incremental isometric contractions. **Eur J Appl Physiol**, 96, n. 4, p. 370-378, Mar 2006.

WILLIAMS, M. A.; HASKELL, W. L.; ADES, P. A.; AMSTERDAM, E. A. *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, 116, n. 5, p. 572-584, Jul 31 2007.

WILLIAMS, M. A.; HASKELL, W. L.; ADES, P. A.; AMSTERDAM, E. A. *et al.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on

Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation**, 116, n. 5, p. 572-584, 2007.

WILLIAMSON, J.; FADEL, P.; MITCHELL, J. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Experimental physiology**, 91, n. 1, p. 51-58, 2006.

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**, 91, n. 1, p. 51-58, Jan 2006.