



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Educação e Humanidades
Instituto de Educação Física e Desportos

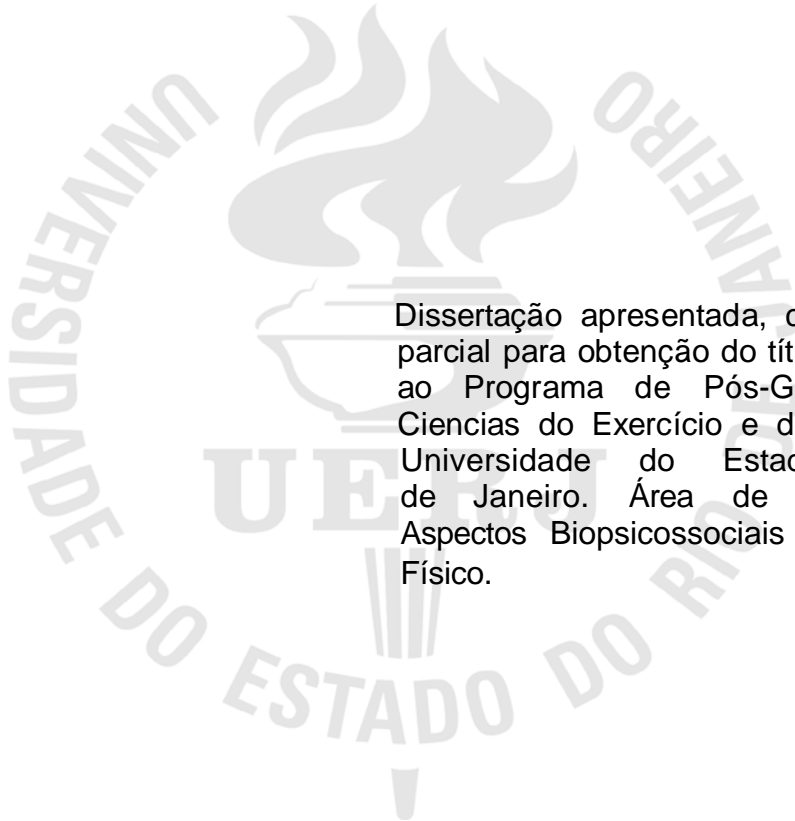
Rafael Riera de Farias

**Efeito do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo
sobre a atividade metaborreflexa em jovens saudáveis**

Rio de Janeiro
2017

Rafael Riera de Farias

**Efeito do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a
atividade metaborreflexa em jovens saudáveis**



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.

Orientador Prof. Dr Ricardo Brandão de Oliveira

Rio de Janeiro

2017

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

F224 Farias, Rafael Riera.
Efeito do treinamento com restrição do fluxo sanguíneo
sobre a atividade metaborreflexa em jovens saudáveis /
Rafael Riera de Farias. – 2017.
114 f.

Orientador: Ricardo Brandão de Oliveira.
Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do
Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.

1. Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos - Teses. 2
Isquemia. – Teses. 3. Fluxo sanguíneo – Teses.
I.Oliveira, Ricardo Brandão de. II. Universidade do Estado
do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e
Desportos. III. Título.

CDU 612.766.1

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

Assinatura

Data

Rafael Riera de Farias

**Efeito do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a
atividade metabórflexa em jovens saudáveis**

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 20 de Junho de 2017.

Banca Examinadora

Prof. Dr Ricardo Brandão de Oliveira (Orientador)
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

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

Dr. João Luiz Fernandes Petriz
Hospital Barra D`Or

Rio de Janeiro
2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família e amigos que fizeram possível a realização deste momento impar em minha vida

AGRADECIMENTO

A Ana Cristina e Osmar de Farias, meus pais e aos quais devo minha vida, meu saber e energia.

A minha esposa Marcela, a quem tenho imenso respeito e admiração por ser minha companheira, amiga e confidente.

Aos meus irmãos que me acompanham desde sempre.

Aos colegas do LABSAU que me permitiram executar o projeto.

Ao grupo Having Fun, os quais tornaram este momento viável e me auxiliaram na execução de todos o projeto, em especial a Rayane Pacheco, Clara Maria e Priscilla Gomes.

A Karynne Grutter por ser uma grande amiga e companheira nos momento cruciais.

Ao meu orientador Ricardo de Oliveira, o qual me propiciou este momento impar e tornou possível a execução deste projeto, por sua cumplicidade ao proposto e ajuda nos momento importantes.

À minha filha que virá para iluminar nossas vidas.

É importante a vontade de aprimorar o conhecimento: Tudo é motivo para aprendizagem e crescimento. Nunca perca a curiosidade e a vontade de progredir, independente de sua idade.

Perfect Liberty

RESUMO

FARIAS, Rafael Riera de. *Efeito do treinamento de força com restrição do fluxo sanguíneo sobre a atividade metaborreflexa em jovens saudáveis*. 2017. 114f. Dissertação (Mestrado em Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

O treinamento em isquemia (TI) pode promover hipertrofia muscular, apesar de sua segurança ser controversa pois, pode gerar um aumento da pressão arterial média (PAM) devido à ativação do metaborreflexo muscular (MM) (Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014). O TI gera acúmulo de metabólitos que, por sua vez, podem dessensibilizar as terminações nervosas do tipo III e IV, as quais ativam o MM. Criamos a hipótese de que um período de TI seria capaz de promover uma redução da ativação hemodinâmica durante o MM. Com o objetivo de avaliar o efeito do TI sobre a frequência cardíaca (FC), tempo de enchimento ventricular, razão volume sistólico/tempo de ejeção do ventrículo esquerdo, PAM, volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica (RVP) à ativação do MM em jovens saudáveis. Participaram 17 jovens saudáveis (idade 21 ± 2 anos). Através do método de isquemia muscular pós exercício (PEMI) obtivemos as variáveis hemodinâmicas durante a ativação do MM (Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003) na linha de base (T0) e após um mês (T1) de TI em exercício dinâmico (handgrip), realizado a 30% da contração voluntária máxima no braço dominante com restrição de fluxo, com uma pressão de oclusão de 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica de repouso, executado 3 vezes por semana. As respostas hemodinâmicas foram avaliadas por meio de impedância cardiografia. Descrevemos que nenhum dos parâmetros estudados apresentou alterações em resposta ao MM após o TI. Em detalhes, a resposta da PAM ($+ 4,09 \pm 3,87$ vs. $+ 2,23 \pm 4,65$ mmHg) em T0 e T1 respectivamente ($p > 0,05$). Também não houve diferença na FC ($-3,47 \pm 9,26$ vs. $-0,81 \pm 9,96$ bpm), VS ($+ 11,3 \pm 20,2$ vs. $+ 2,28 \pm 13,07$ mL), DC ($+ 349 \pm 1643,4$ vs. $+ 57,2 \pm 801,9$ mL \cdot I $^{-1}$), RVP ($-14,6 \pm 201,6$ vs. $+5,59 \pm 104,9$ dynes \cdot s \cdot 1 \cdot cm $^{-5}$) e TEV ($5,8 \pm 2,8$ vs $9,3 \pm 3,3$ ml/s). Fornecemos evidências de que um período 4 semanas de TI não é capaz de alterar a resposta hemodinâmica à ativação metaborreflexa. Assim, o protocolo de TI empregado não conseguiu dessensibilizar as terminações nervosas dos tipos III e IV.

Palavras-chave: Isquemia. Metaborreflexo. Restrição de fluxo.

ABSTRACT

FARIAS, Rafael Riera de. *Effects of resistance training with restrict blood flow at the metaboreflex in healthy youngs*. 2017. 114f. Dissertação (Mestrado em Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Ischemic training (IT) has been proposed as a tool to induce muscle hypertrophy, but its safety remains controversial as it may cause mean blood pressure (MBP) increments due to the activation of the muscle metaboreflex (MM). However, IT also causes metabolites accumulation that in turn may desensitise type III and IV nerve endings, which are thought to trigger the MM1. Then, we hypothesised that a period of IT would result in a blunted hemodynamic activation during the MM. In order to evaluate the effect of IT on heart rate (HR), ventricular filling time, systolic volume ratio / left ventricular ejection time, MAP, systolic volume (SV), cardiac output (CO), and peripheral vascular resistance (PVR) to the activation of MM in healthy youngsters. 17 young healthy male (age 21 ± 2 yrs) took part in this study. Hemodynamics during the MM was obtained by the method of the post-exercise muscle ischemia² at baseline (T0) and after one month (T1) of dynamic IT (handgrip), conducted at 30% of maximum voluntary contraction in the dominant arm with circulatory occlusion, which was obtained with a pressure of 50 mmHg above systolic blood pressure. IT was applied for 3 days/week. Hemodynamic measurements were assessed by means of impedance cardiograph, which has been commonly employed in resting and exercising subjects. The main results were that none of the studied parameters changed in response to MM after IT. In detail, MBP response was $+4.09 \pm 3.87$ vs. $+2.23 \pm 4.65$ mmHg at T0 and T1 respectively ($p > 0.05$). Similarly, there was no difference in HR (-3.47 ± 9.26 vs -0.81 ± 9.96 bpm), SV ($+11.3 \pm 20.2$ vs. $+2.28 \pm 13.07$ mL), CO ($+349 \pm 1643.4$ vs. $+57.2 \pm 801.9$ mL^{*l-1}), SVR (-14.6 ± 201.6 vs. $+5.59 \pm 104.9$ dynes \cdot s \cdot l \cdot cm \cdot 5) and VFR ($5,8 \pm 2,8$ vs $9,3 \pm 3,3$ ml/s). Contrary to initial hypothesis, this investigation provides evidence that a period of 4 weeks of IT is not able to change the hemodynamic response to metaboreflex activation in young healthy male subjects. Thus, the IT protocol employed in the present investigation was not able to desensitise type III and IV nerve endings.

Keywords: Isquemic. Metaborreflex. Restrict blood flow.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Ajustes cardiovasculares durante o exercício dinâmico	28
Figura 2 -	Funcionamento do Reflexo Pressórico do Exercício	40
Figura 3 -	Possíveis mecanismos de ação do metaborreflexo muscular	51
Figura 4 -	Fluxograma dos excluídos	68
Figura 5 -	Protocolo de Avaliação PEMI e CER	73
Figura 6 -	Evolução das semanas de treinamento	74
Tabela 1 -	Respostas Hemodinâmicas de Repouso Pré e Pós Treinamento	76
Tabela 2 -	Respostas Hemodinâmicas Durante o Terceiro Minuto de Exercício Antes e Após o Treinamento	77
Figura 7 -	Resultado das Variáveis Hemodinâmicas Obtidas Durante o Terceiro Minuto da Recuperação, Após as Sessões de Exercício, Realizados nos Protocolos PEMI e CER, Antes e Após o Período de Treinamento	78
Figura 8 -	Resultado das Variáveis Hemodinâmicas Obtidas Durante o Terceiro Minuto da Recuperação, Após as Sessões de Exercício, Realizados nos Protocolos PEMI e CER, Antes e Após o Período de Treinamento	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANSM -	Atividade Nervosa Simpática Muscular
ATP -	Adenosina Tri Fosfato
CaCO ₂ -	Concentração arterial de oxigênio
CER -	Controle do Repouso Após o Exercício
CO ₂ -	Dióxido de Carbono
CVM -	Contração voluntaria máxima
CvO ₂ -	Concentração venosa de oxigênio
DC -	Débito Cardíaco
DP -	Duplo produto
EM -	Esclerose Múltipla
FC -	Freqüência Cardíaca
GDF-8 -	Growth Differentiation Factor 8
GH -	Hormônio do Crescimento
Glut-4 -	transportador de glicose do tipo 4
H ⁺ -	íons de hidrogênio
ICC -	Insuficiência Cardíaca Coronariana
IGF1 -	Fatores de Crescimento semelhante a insulina 1
irGH -	Espécies imuno-reativas do hormônio do crescimento humano
MM -	Metaborreflexo muscular
mTOR -	Mammalian Target of Rapamycin
O ₂ -	Oxigênio
PA -	Pressão Arterial
PAM -	Pressão Arterial Média
PCr -	Creatina Fosfato
PEMI -	Isquemia muscular pós exercício
PEP -	período de pré ejeção
Pi -	Fosfato Inorgânico
RFS -	Restrição de Fluxo Sanguíneo

RM -	Repetição Máxima
RPE -	Reflexo Pressórico do Exercício
RVP -	Resistência Vascular Periférica;
SNC -	Sistema Nervoso Central;
SV/TEV	Razão Volume Sistólico / Tempo de Ejeção do Ventrículo Esquerdo;
TCLE -	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEV -	Tempo de Enchimento Ventricular
TI -	Treinamento em isquemia
VET -	tempo de ejeção do ventrículo esquerdo
VO ₂ -	Consumo de Oxigênio
VS -	Volume Sistólico

LISTA DE SÍMBOLOS

*	Asterisco
/	Barra
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetro
cm ²	Centímetro quadrado
Δ ou δ	Delta
dynes·s ⁻¹ ·cm ⁻⁵	Dynes por segundo por centímetro
kg	Quilograma
=	Igual
±	Mais ou menos
m	Metro
m/s	Metros por segundo
ml	Mililitro
ml/s	Mililitro por segundo
mL ^{*l} -1	Mililitro por litro
mmHg	Milímetros de mercúrio
min	Minuto
ng	Nanograma
ng/dl	Nanograma por decilitro
nm	Neutow-metro
%	Porcentagem
pg	Picograma
pg/ml	Picograma por mililitro
rpm	Rotações por minute
s	Segundo
vs	Versus
→	Seta
–	Travessão
-	Traço ou subtração

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	REVISÃO DA LITERATURA	21
1.1	Respostas cardiovasculares ao exercício	21
1.1.1	<u>Exercício dinâmico</u>	21
1.1.2	<u>Exercício estático</u>	23
1.2	Controles neurais da circulação	25
1.2.1	<u>Definição</u>	26
1.2.2	<u>Evidências dos primeiros estudos</u>	27
1.2.3	<u>Métodos utilizados para isolar os efeitos do comando central</u>	29
1.2.4	<u>Mecanismos neurais dos efeitos hemodinâmicos do comando central</u> -	32
1.3	Reflexos pressóricos do exercício	34
1.3.1	<u>Receptores aferentes musculares do grupo III e IV</u>	34
1.3.1.1	Anatomia e características físicas	38
1.3.1.2	Características funcionais e fenotípicas	38
1.3.2	<u>Mecanorreflexo muscular</u>	41
1.3.2.1	Definição	41
1.3.2.2	Evidências dos primeiros estudos	42
1.3.2.3	Métodos utilizados para isolar os efeitos do mecanorreflexo muscular -	42
1.3.2.4	Mecanismos neurais dos efeitos hemodinâmicos do mecanorreflexo muscular	43
1.3.3	<u>Metaborreflexo muscular</u>	45
1.3.3.1	Definição	45
1.3.3.2	Evidências dos primeiros estudos	47
1.3.3.3	Métodos utilizados para isolar os efeitos do metaborreflexo muscular--	47
1.3.3.4	Mecanismos neurais dos efeitos hemodinâmicos do metaborreflexo muscular	48
1.3.4	<u>Frequência cardíaca e ativação aferente muscular</u>	51
1.3.5	<u>Pressão Arterial e Ativação Aferente Muscular</u>	53
1.3.6	<u>Barorreflexo Arterial</u>	54
1.3.7	<u>Interação entre o Comando Central e os Reflexos Pressóricos do Exercício</u>	56

1.4	Exercício físico com restrição do fluxo sanguíneo	57
1.4.1	<u>Definição</u>	57
1.4.2	<u>Evidências dos primeiros estudos</u>	58
1.4.3	<u>Efeitos Vasculares</u>	60
1.4.4	<u>Efeitos Metabólicos</u>	62
2	OBJETIVOS	66
2.1	Objetivo geral	66
2.2	Objetivo específico	66
3	HIPÓTESES	67
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	68
4.1	Amostra	68
4.2	Desenho experimental	69
4.3	Avaliação da força de prensão manual	69
4.4	Medida da pressão arterial durante o protocolo de avaliação	70
4.5	Avaliação das variáveis hemodinâmicas	70
4.6	Avaliação da atividade metaborreflexa (PEMI e CER)	72
4.7	Sessões de treinamento	74
4.8	Procedimentos para a análise dos dados.	74
5	RESULTADOS	76
6	DISCUSSÃO	80
	CONCLUSÃO	90
	REFERÊNCIAS	91

INTRODUÇÃO

A espécie humana é capaz de alcançar níveis incríveis de desempenho físico. Correr 42 km a uma velocidade média de 20 km/h ou ainda subir o Monte Everest, com seus 8.848 metros sem o uso de oxigênio suplementar são particularmente impressionantes. Estes desempenhos são possíveis apenas através da interação complexa de inúmeros mecanismos que envolvem praticamente todos os sistemas corporais. Enquanto os músculos realizam trabalho, o coração e os vasos transportam nutrientes, com ajuda dos pulmões que oferecem oxigênio e removem dióxido de carbono dos tecidos (Adreani, C. M.; Kaufman, M. P. 1998, Pluim, B. M.; Zwinderman, A. H.; van der Laarse, A.; van der Wall, E. E. 2000, Grant, CC; Ker, JA 2008, Fisher, J. P.; Adlan, A. M.; Shantsila, A.; Secher, J. F.; Sorensen, H.; Secher, N. H. 2013, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015). O sistema nervoso e hormonal integram todas essas funções através de ajustes precisos. Praticamente nenhum órgão ou tecido está livre de participação, de modo que, até mesmo um simples movimento realizado em atividades do cotidiano, exige uma ampla interação e ajuste fisiológico entre todos os nossos sistemas (Laughlin, M. H. 1999, Vella, C. A.; Robergs, R. A. 2005, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015). Durante o exercício, destaca-se nessa fisiologia integrativa, o papel do sistema cardiovascular, que constantemente precisar lidar com duas principais demandas: 1) oferecer oxigênio em quantidade adequada e necessária à demanda metabólica do tecido muscular em exercício, garantindo ao mesmo tempo a retirada dos produtos finais do metabolismo; e 2) regular a pressão arterial (PA) de modo a manter uma adequada perfusão para os órgãos vitais sem que ocorram muitas variações nos valores pressóricos.

A importante associação entre a demanda energética dos músculos em exercício e as funções cardiovasculares pode ser observada pelo fato de que durante o exercício, o débito cardíaco (DC) aumenta linearmente ao consumo de oxigênio (Laughlin, M. H. 1999, Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008). Adicionalmente, atividades físicas que envolvam grandes massas musculares, como a corrida ou ciclismo, induzem a uma importante vasodilatação

periférica muscular (Vianna, L. C.; Oliveira, R. B.; Ramos, P. S.; Ricardo, D. R.; Araujo, C. G. 2010), ocasionando uma redução da resistência vascular periférica (RVP). Esse fato constitui-se como um grande desafio para o sistema cardiovascular uma vez que causaria uma queda da PA e, conseqüentemente, uma queda da perfusão cerebral e muscular, caso mecanismos de controle não elevassem rapidamente o DC (Kaufman, M. P.; Rybicki, K. J.; Waldrop, T. G.; Ordway, G. A. 1984, Laughlin, M. H. 1999, Milia, R.; Roberto, S.; Mulliri, G.; Loi, A.; Marcelli, M.; Sainas, G.; Milia, N.; Marongiu, E.; Crisafulli, A. 2015)

O exercício dinâmico é caracterizado por um pequeno aumento na PA média, enquanto que, durante exercícios isométricos, ocorre um aumento progressivo da PA média (Adreani, C. M.; Hill, J. M.; Kaufman, M. P. 1997, Laughlin, M. H. 1999, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014). Esse pequeno aumento da PA média induzido pelo exercício dinâmico ocorre apesar da profunda redução da RVP devido a vasodilatação derivada do metabolismo muscular, que libera vasodilatadores locais como potássio, adenosina, íons hidrogênio, dióxido de carbono e fosfato (Piepoli, M.; Clark, A. L.; Volterrani, M.; Adamopoulos, S.; Sleight, P.; Coats, A. J. 1996, Laughlin, M. H. 1999). Em adendo, durante o exercício, ocorre um aumento da pressão de pulso, levando a uma maior força de cisalhamento que, por sua vez, exerce um importante papel na regulação da função endotelial durante o exercício, já que a produção de óxido nítrico exerce importante papel vasodilatador (Oliveira, Ricardo Brandão; Myers, Jonathan; Araújo, Claudio Gil Soares de 2011, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014).

O aumento do DC durante o exercício é alcançado graças ao aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico (VS), ambos compensando a redução da RVP através do aumento do fluxo, ou seja, do próprio DC (O'Leary, D. S.; Augustyniak, R. A. 1998, Laughlin, M. H. 1999, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014). Esse mecanismo cardiovascular é altamente eficaz, sendo incrivelmente capaz de atingir os níveis desejados de PA mesmo em situações aonde algumas dessas respostas estão desreguladas.

Está bem estabelecido na literatura que tais respostas cardiovasculares ao exercício são governadas por vias mecânicas (bomba músculo esquelética e bomba pulmonar), que propulsionam sangue em direção ao coração, aumentando assim a pré-carga do miocárdio e o VS, e ainda, por mecanismos nervosos, que regulam o

tônus simpático e vagal e o fluxo vascular (redução no fluxo sanguíneo da região abdominal), de modo a atenderem a demanda metabólica dos músculos ativos (Krogh, A.; Lindhard, J. 1913, Laughlin, M. H. 1987, Roberto, S.; Marongiu, E.; Pinna, M.; Angius, L.; Olla, S.; Bassareo, P.; Tocco, F.; Concu, A.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2012, Secher, N. H.; Amann, M. 2012).

No que diz respeito as vias mecânicas, ambas, a bomba respiratória e muscular contribuem para o aumento do VS e DC durante o exercício dinâmico. Comparada à bomba respiratória, no entanto, a bomba muscular parece exercer papel mais importante, uma vez que as contrações rítmicas típicas do exercício cíclico dinâmico criam oscilações intramusculares que facilitam o fluxo de sangue em direção ao coração, aumentando o enchimento ventricular e assim o VS pelo mecanismo de Frank-Starling (Laughlin, M. H. 1987, Laughlin, M. H. 1999)

No que tange ao componente neural, o exercício induz a uma retirada vagal e ativação simpática, que são dependentes da intensidade do exercício realizado e da massa muscular recrutada (Kaufman, M. P.; Hayes, S. G. 2002, Thomas, G. D.; Segal, S. S. 2004). A retirada parassimpática tem por objetivo o aumento imediato da frequência cardíaca, enquanto que o envolvimento da atividade simpática, segundos após o início do exercício, objetiva o aumento da frequência cardíaca, da contratilidade do miocárdio para o aumento do VS, da vasoconstricção para o aumento do retorno venoso, do aumento da resistência vascular das viscerais abdominais e tecidos musculares inativos e da preservação do DC disponível para a perfusão dos músculos ativos, aonde a vasodilatação local metabólico-mediana sobrepõem-se (Clark, A. L.; Piepoli, M.; Coats, A. J. 1995, Vianna, L. C.; Oliveira, R. B.; Ramos, P. S.; Ricardo, D. R.; Araujo, C. G. 2010, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014)

Nesta modulação autonômica, alguns mecanismos neurais são necessários para uma resposta fisiológica normal: um trata-se de um mecanismo central enquanto os outros são periféricos. Através de um mecanismo central, conhecido como “comando central”, ocorre a ativação de regiões do cérebro responsáveis pelo recrutamento de unidades motoras, que por sua vez, ativam o controle cardiovascular (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015). Assume-se que o comando central estabelece os níveis basais da atividade simpática para o ajuste

cardiovascular ligado a intensidade do esforço (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Crisafulli, A.; Marongiu, E.; Ogoh, S. 2015). Por outro lado, a atividade autonômica também é regulada por sinais da periferia, denominados de mecano e metaborreceptores, localizados nos músculos que, de maneira reflexa, modulam o tônus simpático, com base no estado mecânico e metabólico do músculo em contração, sendo conhecido comumente chamado de reflexo pressórico do exercício (RPE) (Kaufman, M. P.; Rybicki, K. J.; Waldrop, T. G.; Ordway, G. A. 1984). As ativações simpáticas resultantes do comando central e do RPE causam, por fim, o aumento da frequência cardíaca, da contractilidade do miocárdio, do retorno venoso que juntos, aumentam o DC (Fisher, J. P.; Adlan, A. M.; Shantsila, A.; Secher, J. F.; Sorensen, H.; Secher, N. H. 2013, Crisafulli, A.; Marongiu, E.; Ogoh, S. 2015). Por outro lado, a estimulação simpática é também modulada pelo barorreflexo, que é reprogramado durante o exercício (Fadel, P. J.; Ogoh, S.; Keller, D. M.; Raven, P. B. 2003). Mais recentemente, foi demonstrada, ainda, uma significativa contribuição de quimiorreceptores arteriais na modulação simpática durante o exercício (Schmidt, H.; Francis, D. P.; Rauchhaus, M.; Werdan, K.; Piepoli, M. F. 2005).

Em síntese, o status hemodinâmico é modulado pelo sistema nervoso durante o exercício através da integração de sinais originados do cérebro (comando central) e da periferia (RPE, barorreflexo e quimiorreceptores arteriais). Em indivíduos saudáveis, o resultado final é que o incremento da atividade simpática sobre o sistema cardiovascular é aumentada, prevalecendo sobre o tônus parassimpático, que de modo oposto, diminui a sua participação. Como consequência, a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio aumentam, enquanto observa-se uma vasoconstrição de órgãos e tecidos não envolvidos no exercício. Adicionalmente, ocorre um aumento da pré-carga cardíaca devido a ativação da bomba muscular e venoconstrição simpática-induzida, que juntas aumentam o VS comumente observado durante o exercício dinâmico (Schmidt, H.; Francis, D. P.; Rauchhaus, M.; Werdan, K.; Piepoli, M. F. 2005).

Na medida em que se interrompe o exercício, a situação é subitamente revertida. Sinais do comando central são reduzidos ou abolidos, dependendo se a recuperação é ativa ou passiva e uma abrupta retirada do estímulo advindo dos mecano e metaborreceptores musculares ocorre (Crisafulli, A.; Orru, V.; Melis, F.; Tocco, F.; Concu, A. 2003). Isso leva a uma redução da atividade simpática

enquanto o tônus vagal é aumentado. Como resultado, a frequência cardíaca, a contratilidade do miocárdio, o VS, o DC e a PA média são reduzidos (Crisafulli, A.; Carta, C.; Melis, F.; Tocco, F.; Frongia, F.; Santoboni, U. M.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2004).

Como visto anteriormente, o padrão das respostas cardiovasculares é dependente do modo (dinâmico ou estático) do exercício realizado. No entanto, apesar das respostas hemodinâmicas serem eventualmente distintas entre os modos de exercício, o DC em ambos os modos continua sendo fortemente associado ao consumo de oxigênio ou metabolismo muscular, o que sugere mecanismos de controle semelhantes em ambas as situações (Laughlin, M. H. 1999).

De particular interesse do presente projeto, está a maior compreensão sobre os efeitos de treinamento de força, realizado sobre condições de isquemia, sobre o controle neural da circulação, em particular, sobre as respostas hemodinâmicas frente a estimulação metaborreflexa.

Estudos tem demonstrado que exercícios de baixa intensidade, sob condições de isquemia, são capazes de promover hipertrofia muscular e ganhos de força sem os possíveis efeitos adversos do treinamento com altas intensidades (Kaijser, L.; Sundberg, C. J.; Eiken, O.; Nygren, A.; Esbjornsson, M.; Sylven, C.; Jansson, E. 1990, Manini, T. M.; Clark, B. C. 2009, Takada, S.; Okita, K.; Suga, T.; Omokawa, M.; Kadoguchi, T.; Sato, T.; Takahashi, M.; Yokota, T.; Hirabayashi, K.; Morita, N.; Horiuchi, M.; Kinugawa, S.; Tsutsui, H. 2012, Grutter, Karynne; Bottino, Daniel A.; Farinatti, Paulo T. V.; Oliveira, Ricardo Brandão 2013). Adicionalmente, o treinamento com isquemia parece ser capaz de induzir a um fenômeno conhecido como “pré-condicionamento isquêmico” e “pre-condicionamento isquêmico remoto”, isto é; a possibilidade de se aumentar a performance muscular (Birnbaum, Y.; Hale, S. L.; Kloner, R. A. 1997, Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011, Borges, J. P.; Masson, G. S.; Tibirica, E.; Lessa, M. A. 2014)e também a capacidade cardíaca em tolerar episódios isquêmicos (Gho, B. C.; Schoemaker, R. G.; van den Doel, M. A.; Duncker, D. J.; Verdouw, P. D. 1996, Birnbaum, Y.; Hale, S. L.; Kloner, R. A. 1997, Crisafulli, A.; Carta, C.; Melis, F.; Tocco, F.; Frongia, F.; Santoboni, U. M.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2004, Gross, G. J. 2005, Crisafulli, A. 2006).

Apesar do potencial clínico do treinamento muscular sob condições de

isquemia, aspectos metodológicos e de segurança, em especial sob a ótica cardiovascular, permanecem controversos. Muito embora alguns mecanismos que expliquem as relações de causa e efeito entre o treinamento com isquemia e as adaptações musculares ainda precisem ser esclarecidos, podemos presumir, segundo a literatura, que alguns importantes são: a) um maior recrutamento de unidades motoras (Meyer, R. A. 2006); b) o aumento dos níveis de vários hormônios como o hormônio de crescimento, testosterona, cortisol e fatores de crescimento semelhantes a insulina, insulina e catecolaminas (Abe, T.; Yasuda, T.; Midorikawa, T.; Sato, Y.; Kearns, C. F.; Inoue, K.; Koizumi, K.; Ishii, N. 2005, Sato, Y.; Yoshitomi, A.; Abe, T. 2005); c) aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico (Tanimoto, M.; Madarame, H.; Ishii, N. 2005); d) alterações na dinâmica do fluxo vascular (Wernbom, M.; Augustsson, J.; Raastad, T. 2008); e) aumento na produção de prostaglandinas (Wernbom, M.; Augustsson, J.; Raastad, T. 2008).

Em especial, este último mecanismo é de particular interesse, uma vez que tais substâncias são envolvidas na sensibilização de neurônios aferentes do grupo III e IV e que a respostas desses neurônios são aumentadas durante os exercícios sob condições de isquemia muscular, quando comparadas a situações em que a perfusão vascular é livre de restrições (Wernbom, M.; Augustsson, J.; Raastad, T. 2008, McCord, J.L.; Kaufman, M. P. 2010). Acredita-se ainda, que essas terminações nervosas possam mediar as respostas do hormônio de crescimento durante a atividade muscular (Nishiyasu, T.; Tan, N.; Morimoto, K.; Sone, R.; Murakami, N. 1998, Viru, M.; Jansson, E.; Viru, A.; Sundberg, C. J. 1998). Adicionalmente, os neurônios aferentes do grupo III (mecanorreceptores) e grupo IV (metaborreceptores) são responsáveis, como dito anteriormente, por parte da regulação das respostas hemodinâmicas frente ao exercício, o chamado efeito pressórico do exercício, um reflexo que parece estar alterado em diversas doenças metabólicas e cardiovasculares como na obesidade, na síndrome metabólica, na diabetes tipo 2, na insuficiência cardíaca e na hipertensão arterial (Piepoli, M.; Clark, A. L.; Volterrani, M.; Adamopoulos, S.; Sleight, P.; Coats, A. J. 1996, Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007, Houssiere, A.; Gujic, M.; Deboeck, G.; Ciarka, A.; Naeije, R.; van de Borne, P. 2007, Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008, Sausen, M. T.; Delaney, E. P.; Stillabower, M. E.; Farquhar, W. B. 2009, Delaney, E. P.; Greaney, J. L.; Edwards, D. G.; Rose, W. C.; Fadel, P. J.;

Farquhar, W. B. 2010, Roberto, S.; Marongiu, E.; Pinna, M.; Angius, L.; Olla, S.; Bassareo, P.; Tocco, F.; Concu, A.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2012, Crisafulli, A.; Tocco, F.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Olla, S.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Porcu, M.; Concu, A. 2013). Um desbalanço das atividades originárias nas terminações nervosas dos receptores tipo IV (metaborreceptores) tem despertado grande interesse da comunidade científica nos últimos anos, na medida em que parece constituir uma importante hipótese capaz de explicar o início de sintomas clínicos e o benefício do treinamento físico na insuficiência cardíaca, bem como a maior capacidade de exercício após transplante cardíaco (Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007, Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008, Crisafulli, A.; Tocco, F.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Olla, S.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Porcu, M.; Concu, A. 2013)

De fato, o treinamento físico tem demonstrado ser capaz de melhorar o controle da atividade metaborreflexa exacerbada em pacientes com insuficiência cardíaca coronariana (ICC) (Wang, H. J.; Pan, Y. X.; Wang, W. Z.; Gao, L.; Zimmerman, M. C.; Zucker, I. H.; Wang, W. 2010). Assim, é possível de se especular que o treinamento físico sob condições de isquemia poderia induzir uma atenuação das respostas hemodinâmicas, em especial da PA, durante a ativação metaborreflexa. No entanto, ao melhor do nosso conhecimento, até a presente data, não foram investigados os efeitos do treinamento muscular com isquemia sobre as respostas hemodinâmicas frente a estimulação metaborreflexa. Investigações dessa natureza, primeiramente em indivíduos saudáveis, ampliariam a compreensão sobre o potencial de aplicação clínica, tanto na identificação de possíveis adaptações hemodinâmicas do treinamento com isquemia, bem como lançaria luz sobre os possíveis efeitos do treinamento com isquemia e sua segurança, sob a ótica do sistema cardiovascular.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Respostas Cardiovasculares ao Exercício

O exercício físico pode ser dividido em dois tipos distintos: dinâmicos e estáticos (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Clausen, J. P. 1976), que desencadeiam respostas fisiológicas distintas. Exercícios dinâmicos envolvem mudanças no comprimento muscular e movimentos articulares com contrações rítmicas que desenvolvem uma pequena força muscular relativa; já exercícios estáticos envolvem o desenvolvimento de uma força intramuscular relativamente grande com ou sem mudanças no comprimento muscular ou movimento articular (Kao, F. F.; Suckling, E. E. 1963, Gladwell, V. F.; Coote, J. H. 2002). As respostas cardiovasculares são dependentes do tipo de exercício e serão exploradas nas sessões seguintes.

1.1.1 Exercício dinâmico

Durante o exercício físico, são necessários ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos para suprir a demanda metabólica da musculatura ativa (Clausen, J. P. 1976, Laughlin, M. H. 1999, Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Fadel, P. J. 2013, Vega, Rick B.; Konhilas, John P.; Kelly, Daniel P.; Leinwand, Leslie A. 2017). Em indivíduos saudáveis, o aumento do DC é proporcional ao aumento do consumo de oxigênio (VO_2), sendo direcionado primordialmente para a musculatura ativa, coração e, se o exercício perdurar por mais de 5 min, também para a pele, com uma diminuição de sangue para a musculatura não exercitada, devido a uma vasoconstrição simpato-mediada (Clausen, J. P. 1976). Assim, em indivíduos saudáveis, podemos afirmar que o exercício físico é menos limitado pela função pulmonar e mais pela reserva cardíaca e pelo próprio maquinário enzimático da musculatura esquelética (Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987).

Neste sentido destacamos que existem mecanismos tais como o comando

central (um mecanismo de feed-forward originário na musculatura esquelética) (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014), o RPE (um mecanismo de feedback originário na musculatura esquelética) (Mitchell, J. H.; Kaufman, M. P.; Iwamoto, G. A. 1983, Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006), o barorreflexo arterial (um mecanismo de feedback negativo originário no seio carotídeo e no arco aórtico) (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Ichinose, M.; Saito, M.; Kondo, N.; Nishiyasu, T. 2008) e o barorreflexo cardiopulmonar (mecanismo de feedback negativo originário no coração, veias dos pulmões) (Rowell, Loring B.; O'Leary, Donal S.; Kellogg, Dean L. 2010) que contribuem para que seja possíveis alguns ajustes neurais do sistema cardiovascular em resposta ao exercício físico dinâmico (Fadel, P. J. 2013).

Sabemos que as respostas ao exercício são influências pelo tipo de contração muscular, sendo elas concêntrica, excêntrica ou isométrica. Em exercícios que envolvam mais de um tipo de contração muscular como, por exemplo, a corrida, onde temos a contração isométrica do antebraço e mão durante um exercício dinâmico, existe um aumento da frequência cardíaca (FC), PA e DC, sugerindo o aumento do componente neurogênico durante o exercício (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977). Sendo assim, podemos dizer que as principais características sobre as adaptações cardiovasculares ao treinamento aeróbio em sujeitos normais já estão bem documentadas, sendo estas o aumento do VO_2 máximo (Ekblom, B.; Astrand, P. O.; Saltin, B.; Stenberg, J.; Wallstrom, B. 1968), do VS máximo (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977) e do DC (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977), com pequena alteração na FC máxima (Clausen, J. P. 1976, Blomqvist, C. G.; Saltin, B. 1983). Estas adaptações cardiovasculares são produtos de um complexo conjunto de mecanismos centrais e periféricos operando em vários níveis (estrutural, metabólico e regulatório) (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977, Blomqvist, C. G.; Saltin, B. 1983, Hietanen, E. 1984).

Durante o início do exercício dinâmico, há um atraso no início dos disparos aferentes simpáticos tanto para a musculatura não exercitada quanto para o coração, ocasionando um pequeno atraso nas respostas hemodinâmicas iniciais ao exercício (Krogh, A.; Lindhard, J. 1913, Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987). Após este atraso, existe um aumento da PA, que é dependente da intensidade do exercício (Laughlin, M. H. 1999), para que seja possível um aumento da perfusão

sangüínea e suporte da demanda metabólica para a musculatura ativa. Quando analisamos as resposta de DC, diferença artério-venosa e FC, mantendo o mesmo VO_2 (intensidade), para diferentes tipos de exercícios, as mesmas apresentam uma respostas diferentes (Clausen, J. P. 1976, Laughlin, M. H. 1987, Laughlin, M. H. 1999). A comparação entre exercícios executados em ergômetro de perna e ergômetro de braço apresentam diferenças de valores de VO_2 máx, já o aumento do DC é quase linear ao aumento do VO_2 em ambos os casos (Clausen, J. P. 1976).

Em síntese, podemos dizer que durante a contração muscular dinâmica, existe um aumento da PA (Laughlin, M. H. 1999, Polito, Marcos; Farinatti, Paulo Tarso Veras 2003, Kawano, H.; Tanaka, H.; Miyachi, M. 2006), da FC (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Polito, Marcos; Farinatti, Paulo Tarso Veras 2003, Ichinose, M.; Saito, M.; Kondo, N.; Nishiyasu, T. 2008), do VO_2 (Blomqvist, C. G.; Saltin, B. 1983), da contratilidade do ventrículo esquerdo (Rowell, Loring B.; O'Leary, Donal S.; Kellogg, Dean L. 2010), do DC (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987), do VS (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Rowell, Loring B.; O'Leary, Donal S.; Kellogg, Dean L. 2010) e das alterações na distribuição do fluxo sanguíneo (Mitchell, J. H.; Kaufman, M. P.; Iwamoto, G. A. 1983, Rowell, Loring B.; O'Leary, Donal S.; Kellogg, Dean L. 2010).

1.1.2 Exercício estático

Desde a década de 1970, surge um olhar mais científico sobre os exercícios estáticos e suas consequências sobre a função cardíaca (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Hietanen, E. 1984). Hoje, sabe-se que o durante o exercício estático, o volume cardíaco não aumenta (Keul, J.; Dickhuth, H. H.; Simon, G.; Lehmann, M. 1981).

Sabe-se que o exercício isométrico pode melhorar a força muscular e possivelmente diminuir a FC e PA de repouso (Fardy, Paul S. 1981). Durante as contrações isométricas o fluxo sanguíneo para a musculatura aumenta, caso as contrações atinjam um valor de 30% da contração voluntária máxima (CVM). Por outro lado, quando a contração isométrica excede valores de 40 a 60% da CVM, o fluxo sanguíneo parece diminuir ou cessar, retomando seu fluxo após o relaxamento

muscular (Laughlin, M. H. 1999). Inicialmente, no exercício isométrico, existe um aumento da PA devido a uma retirada vagal, aumentando, concomitantemente, a FC e o DP, e subsequentemente uma entrada da atividade quimiorreflexa decorrente do acúmulo de metabólitos (Smolander, J.; Aminoff, T.; Korhonen, I.; Tervo, M.; Shen, N.; Korhonen, O.; Louhevaara, V. 1998), sendo que durante a contração estática existem um aumento passivo e sustentado da PA devido ao aumento na resistência vascular em decorrência da oclusão mecânica (musculatura em contração), aumentando assim a PAM (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Fardy, Paul S. 1981, Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987, Farinatti, Paulo Tarso Veras; Polito, Marcos 2003). Em se tratando da FC, estipula-se que este aumento pode ser maximizado pela sensação de desconforto quando o exercício estático é executado até a fadiga (Bezucha, G. R.; Lenser, M. C.; Hanson, P. G.; Nagle, F. J. 1982).

Em síntese, podemos afirmar que os efeitos cardiovasculares decorrentes do treinamento, sendo estes aeróbios ou de força, são a melhora da bomba cardíaca (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977, Blomqvist, C. G.; Saltin, B. 1983, Laughlin, M. H. 1987), melhora do VO_2 (Ekblom, B.; Astrand, P. O.; Saltin, B.; Stenberg, J.; Wallstrom, B. 1968, Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Blomqvist, C. G.; Saltin, B. 1983, Laughlin, M. H. 1999, McGuire, D. K.; Levine, B. D.; Williamson, J. W.; Snell, P. G.; Blomqvist, C. G.; Saltin, B.; Mitchell, J. H. 2001), diminuição na FC de repouso (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977, Pluim, B. M.; Zwinderman, A. H.; van der Laarse, A.; van der Wall, E. E. 2000, Wanner, S. P.; Guimaraes, J. B.; Pires, W.; La Guardia, R. B.; Haibara, A. S.; Marubayashi, U.; Coimbra, C. C.; Lima, N. R. 2010), diminuição na RVP (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977, Laughlin, M. H. 1999), melhora do VS em esforço (Scheuer, J.; Tipton, C. M. 1977, Blomqvist, C. G.; Saltin, B. 1983), alterações hormonais (aumento da testosterona, Hormônio do Crescimento (GH), Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1)) (Kraemer, W. J.; Hakkinen, K.; Newton, R. U.; Nindl, B. C.; Volek, J. S.; McCormick, M.; Gotshalk, L. A.; Gordon, S. E.; Fleck, S. J.; Campbell, W. W.; Putukian, M.; Evans, W. J. 1999, Kraemer, W. J.; Ratamess, N. A. 2005), diminuição da PA tanto em repouso quanto em esforço (Hagberg, J. M.; Park, J. J.; Brown, M. D. 2000, Pluim, B. M.; Zwinderman, A. H.; van der Laarse, A.; van der Wall, E. E

2004, Pescatello, Linda S.; Franklin, Barry A.; Fagard, Robert; Farquhar, William B.; Kelley, George A.; Ray, Chester A.; This pronouncement was written for

the American College of Sports Medicine by 2004), melhor ajuste na diferença entre a concentração de oxigênio arterial e venoso (CaO_2-CvO_2) (Laughlin, M. H. 1999), melhor ajuste na distribuição do fluxo sanguíneo para a musculatura em exercício e vísceras (Laughlin, M. H. 1999, Smith, S. A.; Mitchell, J. H.; Garry, M. G. 2006, Wanner, S. P.; Guimaraes, J. B.; Pires, W.; La Guardia, R. B.; Haibara, A. S.; Marubayashi, U.; Coimbra, C. C.; Lima, N. R. 2010), remodelamento vascular (Pescatello, Linda S.; Franklin, Barry A.; Fagard, Robert; Farquhar, William B.; Kelley, George A.; Ray, Chester A.; This pronouncement was written for the American College of Sports Medicine by 2004, Rakobowchuk, M.; McGowan, C. L.; de Groot, P. C.; Hartman, J. W.; Phillips, S. M.; MacDonald, M. J. 2005, Kawano, H.; Tanaka, H.; Miyachi, M. 2006), angiogênese (Pescatello, Linda S.; Franklin, Barry A.; Fagard, Robert; Farquhar, William B.; Kelley, George A.; Ray, Chester A.; This pronouncement was written for the American College of Sports Medicine by 2004). Já no exercício agudo temos um aumento do DC (Blomqvist, C. G.; Saltin, B. 1983, Laughlin, M. H. 1999, Pluim, B. M.; Zwinderman, A. H.; van der Laarse, A.; van der Wall, E. E. 2000), aumento na diferença artério-venosa (Ekblom, B.; Astrand, P. O.; Saltin, B.; Stenberg, J.; Wallstrom, B. 1968), alterações hormonais (Kraemer, W. J.; Hakkinen, K.; Newton, R. U.; Nindl, B. C.; Volek, J. S.; McCormick, M.; Gotshalk, L. A.; Gordon, S. E.; Fleck, S. J.; Campbell, W. W.; Putukian, M.; Evans, W. J. 1999, Kraemer, W. J.; Ratamess, N. A. 2005), aumento da FC e PA (Pescatello, Linda S. 2015), aumento da PAM (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Fardy, Paul S. 1981, Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987, Farinatti, Paulo Tarso Veras; Polito, Marcos 2003), aumento do consumo de oxigênio (Tipton, C. M.; Tipton, C. M. 2003), aumento do VS (Mitchell, J. H.; Wildenthal, K 1974, Rowell, Loring B.; O'Leary, Donal S.; Kellogg, Dean L. 2010) e alterações na distribuição do fluxo sanguíneo (Mitchell, J. H.; Kaufman, M. P.; Iwamoto, G. A. 1983, Rowell, Loring B.; O'Leary, Donal S.; Kellogg, Dean L. 2010).

1.2 Controles neurais da circulação

A idéia de que sinais oriundos da musculatura em contração são capazes de ajustar as respostas cardiovasculares ao exercício, remonta aos anos de 1800

(Joyner, M. J. 2006, O'Leary, D. S. 2006, Raven, P. B. 2012). Williamson et al.,(Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006), relatam que a modulação central do sistema cardiovascular via sinais descendentes do centros superiores do cérebro (córtex cerebral) já esta bem estabelecida faz mais de um século.

1.2.1 Definição

O conceito de que sinais descendentes das altas regiões do cérebro são capazes de influenciar as respostas cardiovasculares durante exercício, originalmente chamado de “irradiação cortical” (Joyner, M. J. 2006), e posteriormente, “comando central” (Goodwin, G. M.; McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972), tem sido muito investigado e bem aceito na comunidade científica (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006). Desde 1972, Goodwin (Goodwin, G. M.; McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972), referencia-se ao controle neural da circulação durante exercício como um fenômeno complexo que envolve muitos sistemas, incluindo o sistema nervoso central, desde a porção sacral da medula espinal, até altas regiões do córtex cerebral. Já Waldrop et al., (Waldrop, Tony G.; Eldridge, Frederic L.; Iwamoto, Gary A.; Mitchell, Jere H. 2010) descrevem que neurônios de regiões do hipotálamo, responsáveis pela locomoção, também podem modular respostas respiratórias à hipercapnia [aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (CO₂), medida em sangue arterial]. Matsukawa (Matsukawa, K. 2012) descreve o comando central como um mecanismo de feedforward de altas regiões do cérebro que controlam a FC durante exercícios voluntários, por meio de atividades das vias cardíacas autonômicas. Neste sentido, Fadel (Fadel, P. J. 2013) descreve o comando central como vários mecanismos neurais trabalhando em conjunto e que são responsáveis para a regulação das atividades autonômicas, através de complexas interações, capazes de controlar as respostas cardiovasculares e hemodinâmicas, sendo sempre dependentes da intensidade do exercício. Já Nobrega et al. (Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014) descrevem o comando central como a ativação de áreas do cérebro responsáveis pelo recrutamento de unidades motoras que, por sua vez, ativam áreas de controle cardiovasculares encontradas na medula e que

regulam a atividade simpática em nível basal, sendo diretamente responsivo a intensidade do exercício. Joyner (Joyner, M. J. 2006) relata que somente a partir de meados de 1950-1960, a regulação da FC e PA durante o exercício foi mais claramente descrita, sendo explicada por dois mecanismos (irradiação cortical e/ou feedback dos músculos ativos) que se basearam no conceito geral da grande descarga simpática, proporcionando um aumento da FC e da PA durante o exercício.

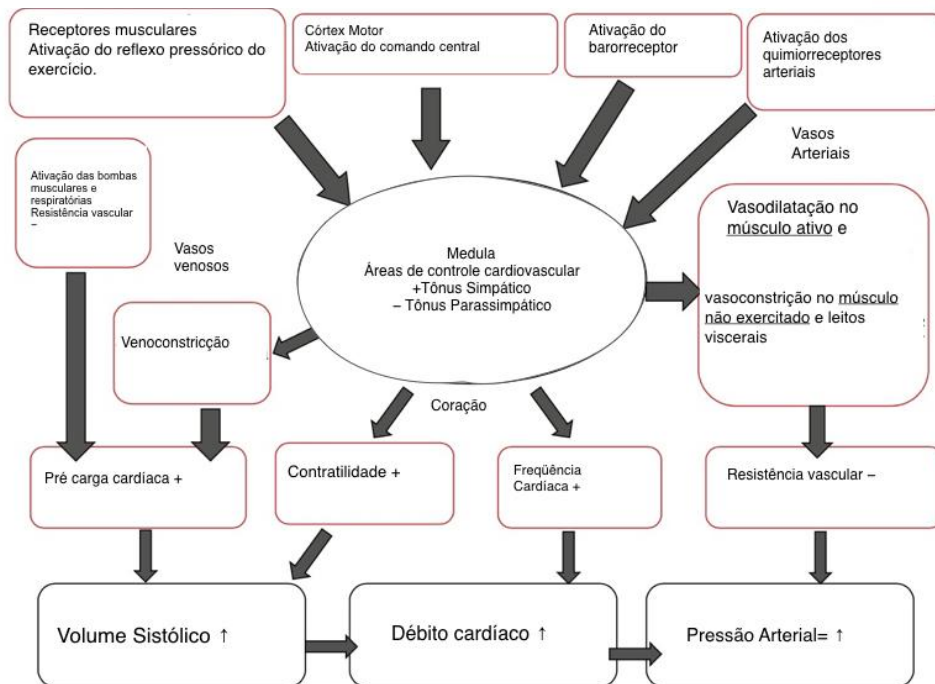
Goodwin, em 1972 (Goodwin, G. M.; McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972), relata que o comando central é um mecanismo pelo qual sinais oriundos do córtex motor ou do núcleo subcortical, responsáveis pelo recrutamento das unidades motoras, ativam áreas de controle cardiovascular no tronco cerebral, para modular as atividades simpáticas e parassimpáticas durante o exercício. Já em 2002, Wilson et al. (Wilson, L. B.; Andrew, D.; Craig, A. D. 2002) fornecem base para a investigação de mecanismos espino-bulbares, vias aferentes de pequeno diâmetro, que funcionam como mediadores dos ajustes homeostáticos de todos os tecidos do corpo. Nobrega et al. (Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014) descrevem que o status hemodinâmico é modulado pelo sistema nervoso durante o exercício e por uma integração de sinais originários do cérebro (comando central) e da periferia (RPE, barorreflexo e quimiorreflexo arterial). (figura 1)

1.2.2 Evidências dos primeiros estudos

É sabido que desde os anos de 1840 existem inúmeras investigações sobre o funcionamento dos vasos e suas respostas ao exercício e, neste mesmo período, surge a ideia da existência de um sistema vaso motor, além de sua denominação como tal (Montastruc, J. L.; Rascol, O.; Senard, J. M. 1996, Coote, J. H. 2007). Já no final do século XIX, Johansson (Johansson, J. E. 1894) sugeriu, a partir de seus estudos em animais, que havia dois mecanismos neurais distintos que controlavam as respostas cardiovasculares ao trabalho muscular. Um destes de origem periférica (músculo esquelético) e outro de origem central (cérebro). A evidência de que um mecanismo periférico estava presente em seres humanos foi mostrada por

estimulação elétrica dos músculos das pernas de gatos (Krogh, A.; Lindhard, J. 1913). Sem a presença de "irradiação cortical", houve aumento da FC durante a contração muscular induzida. Outro relato foi em 1913 (Krogh, A.; Lindhard, J. 1913), quando surgem evidências mostrando que o aumento da ventilação associado ao aumento da FC não é um produto reflexo e sim derivado de uma irradiação decorrente de um impulso originário no córtex motor, agindo diretamente no centro de controle respiratório, estimulados por uma diferença na concentração de íons de hidrogênio, providenciando uma rápida adaptação dos mecanismos respiratório e circulatórios ao exercício.

Figura 1 - Ajustes cardiovasculares durante o exercício dinâmico



Legenda: Impulsos do córtex motor, músculo ativo, barorreceptores e quimiorreceptores chegam nas áreas de controle cardiovascular situadas na medula. Estes centros de controle desempenham uma integração e modulam as respostas cardiovasculares em consequência da ação motora, condições metabólicas e mecânicas de exercício muscular, pressão arterial e concentração arterial de gases. (adaptado de Nobrega

Além disso, Alam & Smirk, (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937) estudaram o mecanismo periférico e demonstraram a existência de um reflexo capaz de elevar a PA resultante da contração da musculatura esquelética, provavelmente causado por produtos químicos produzidos durante a contração. Já em 1963, através de uma nova técnica de estimulação da musculatura, descreve-se que o exercício pode ser

voluntário, produzido por impulso que ativam os músculos através dos nervos motores ou involuntário, produzidos por métodos de indução, podendo ser ativos (quando é músculo e estimulado a se contrair) ou passivos (o membro é movido por uma força externa) sendo que nos exercícios ativos o consumo de oxigênio muscular aumenta (Kao, F. F.; Suckling, E. E. 1963).

Já na década de 1970 Trenchard & Widdcombe (Trenchard, Diana; Widdicombe, JG 1973) apresentaram em seu estudo, uma técnica capaz de identificar quais receptores apresentavam suas terminações nervosas nos pulmões, além de determinarem o tipo de fibra aferente responsável por transmitir essa informação pelo nervo vago cervical, bloqueando este nervo de maneira seletiva para determinar quais fibras aferentes foram responsáveis por tal manifestação.

1.2.3 Métodos utilizados para isolar os efeitos do comando central

Existem muitos métodos comumente utilizados na busca do entendimento das influências do comando central isoladamente de outros centros de ajustes cardiovasculares. Estudos em humanos e animais sugerem fortemente que existe um mecanismo central de controle neural e que o mesmo contribui para rápidas mudanças no sistema nervoso autônomo durante o exercício, sendo denominado comando central (Adreani, C. M.; Hill, J. M.; Kaufman, M. P. 1997, Mitchell, J. H. 2012). Nos anos de 1930 Alam & Smirk (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937) relatam que a elevação da PA em resposta ao exercício, sendo este executado de maneira rítmica e com restrição de fluxo no membro exercitado, ocorre parcialmente em resposta a estímulos químicos decorrentes da contração muscular já que o RPE aumenta a atividade nervosa simpática para o músculo não-exercitado (McCord, J.L.; Kaufman, M. P. 2010), tornando-se um dos estudo mais importantes e de referencia quando no que tange a RPE.

Ensaio em animais, cujo o cérebro foi diretamente estimulado enquanto obtia-se informações das variáveis cardiovasculares, identificaram regiões do cérebro envolvidas com o comando central, sendo estas o córtex frontal e regiões locomotoras do subtálamo (hipotálamo, mesencéfalo, amígdala) (Eldridge, F. L.; Millhorn, D. E.; Waldrop, T. G. 1981, Waldrop, Tony G.; Eldridge, Frederic L.;

Iwamoto, Gary A.; Mitchell, Jere H. 2010, Matsukawa, K. 2012, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014). Em humanos, o uso da estratégia de respostas antecipatórias ao exercício foi usado para estudar o início do funcionamento do comando central (Ishii, K.; Matsukawa, K.; Liang, N.; Endo, K.; Idesako, M.; Asahara, R.; Kadowaki, A.; Wakasugi, R.; Takahashi, M. 2016). Foram desenvolvidos experimentos onde o início da gravação das variáveis cardiorrespiratórias dava-se no momento entre a sugestão ao exercício, onde o mesmo é comunicado ao participante, e o início do mesmo (Wang, Y.; Morgan, W. P. 1992, Thornton, J. M.; Guz, A.; Murphy, K.; Griffith, A. R.; Pedersen, D. L.; Kardos, A.; Leff, A.; Adams, L.; Casadei, B.; Paterson, D. J. 2001, Williamson, J. W.; McColl, R.; Mathews, D.; Mitchell, J. H.; Raven, P. B.; Morgan, W. P. 2001, Williamson, J. W.; McColl, R.; Mathews, D.; Mitchell, J. H.; Raven, P. B.; Morgan, W. P. 2002), demonstrando que as respostas cardiorrespiratórias são proporcionais à percepção ao esforço. Adicionalmente, estudos com exercícios que envolveram bloqueio neuromuscular parcial ou completo em comparação ao exercício regular foram utilizados para isolar os efeitos do comando central, minimizando os feedback aferentes da musculatura esquelética durante o exercícios e maximizando a sinalização motora (Victor, R. G.; Pryor, S. L.; Secher, N. H.; Mitchell, J. H. 1989).

Modelos animais também foram desenvolvidos para estudar os mecanismos periféricos, nos quais o mecanismo neural central não estava envolvido e os barorreceptores arteriais podiam ser abolidos ou controlados. Este modelo surge em 1971 com Coote et al. (Coote, J. H.; Hilton, S. M.; Perez-Gonzalez, J. F. 1971), onde utilizaram gatos descerebrados e anestesiados, os quais sofriam estímulos elétricos na parte ventral da medula (L6-S1), que inervam a musculatura posterior de coxa, fazendo com que a mesma musculatura sofresse contração, causando assim um aumento da PA com um pequeno aumento de FC e ventilação. Quando a contração era abolida, com uso de anestésico ou secção do nervo, a estimulação do nervo não produzia nenhuma ou apenas uma pequena resposta pressórica. Até mesmo com pequenas alterações de PA, FC e ventilação, estas respostas não foram afetadas por nenhuma secção de nervos na região articular, mostrando que o estímulo pressórico partia da musculatura em exercício e não da articulação. As repostas pressóricas eram aumentadas quando existia uma oclusão da circulação para a musculatura ativa.

Uma das primeiras investigações sobre os efeitos neurais do comando central foi feita por Victor et al. (Victor, R. G.; Pryor, S. L.; Secher, N. H.; Mitchell, J. H. 1989), utilizando um bloqueio parcial neuromuscular com curare (potente bloqueador da musculatura estriada), onde os voluntários realizaram uma contração estática sub-máxima. Sob efeito do bloqueio neuromuscular, a força foi de apenas 15% da CVM, embora tenham sido observados aumentos significativos na FC, PA e atividade nervosa simpática muscular (ANSM). Em comparação com 30% da CVM em exercício de preensão manual estático, sem o efeito do curare, a resposta da FC foi semelhante, enquanto que a PA e a ANSM foram significativamente menores, sugerindo uma maior influência do comando central sobre a FC do que sobre a PA e ANSM. Esses achados demonstram que o comando central influencia predominantemente a FC através da retirada parassimpática. Deve notar-se que, embora a ANSM apresentasse pequenos aumentos durante a manobra estática sob o efeito do curare, em outro estudo sobre as mesmas condições experimentais, entretanto, com exercício rítmico, demonstrou-se que a ANSM aumentou substancialmente (Victor, R. G.; Secher, N. H.; Lyson, T.; Mitchell, J. H. 1995), sugerindo, assim, que o modo de contração pode afetar diretamente a influência do comando central na ANSM (Saito, M.; Mano, T. 1991).

Evidências também apoiam o efeito inibitório do comando central. A ANSM parece diminuir durante a antecipação do exercício (Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987), o que pode explicar uma resposta vasodilatadora muscular no início do exercício (Ishii, K.; Matsukawa, K.; Liang, N.; Endo, K.; Idesako, M.; Asahara, R.; Kadowaki, A.; Wakasugi, R.; Takahashi, M. 2016). A ANSM também diminui durante uma contração voluntária estática do bíceps braquial com duração de dois minutos a 20% da CVM, mas aumenta durante uma contração involuntária provocada eletricamente com intensidade semelhante (que isolaria o mecanorreflexo muscular) (Mark, A. L.; Victor, R. G.; Nerhed, C.; Wallin, B. G. 1985). Estes resultados sugerem que o comando central pode exercer efeitos simpato-inibitórios na antecipação ou durante o exercício de baixa intensidade, além de respostas simpato-excitatórias em intensidades sub-máximas.

Em conclusão, o comando central parece influenciar os aumentos da FC e da PA, principalmente através da retirada parassimpática. Os efeitos do comando central sobre a ANSM não são claros, mas parecem influenciar para aumentar ou diminuir a ANSM para o músculo não ativo e aumentar a ANSM para o músculo

ativo. Além disso, o comando central pode apresentar uma resposta diferente na presença de um feedback aferente do músculo esquelético.

1.2.4 Mecanismos neurais dos efeitos hemodinâmicos do comando central

O principal foco nas investigações relacionadas ao comando central foram a modulação do esforço motor e as alterações nas respostas cardiovasculares. (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Fadel, P. J. 2013). Mitchell, (Mitchell, J. H. 2012) descreve que as fibras aferentes da raiz dorsal da musculatura esquelética podem ser classificadas em 4 grupos baseando-se em sua anatomia e eletrofisiologia, onde o grupo I e II são densamente mielinizadas, grupo III (A δ) (mecanorreflexa) pouco mielinizada, grupo IV (C) (metaborreflexa) não mielinizada (Mense, S.; Stahnke, M. 1983, Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010). Existe um grande interesse da comunidade científica em descrever como o exercício é capaz de ativar o comando central (barorreflexo arterial e do RPE), tendo em vista que o exercício é capaz de aumentar os estímulos motores e sensitivos nas fibras musculares aferentes, que são retransmitidos via córex dorsal da coluna espinhal até o sistema nervoso central (SNC) (Adreani, C. M.; Hill, J. M.; Kaufman, M. P. 1997, Wilson, L. B.; Andrew, D.; Craig, A. D. 2002, Williamson, J. W. 2010). As fibras nervosas musculares apresentam suas terminações na medula espinhal, através de suas raízes dorsais, onde fazem sua sinapse no corno dorsal da massa cinzenta, apesar de um pequeno número aferentes do grupo IV terem seus axônios nas raízes ventrais, contrariando a lei de Bell-Magendie (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010). Lei que teorizava que as raízes anteriores dos nervos espinais eram motoras, enquanto que as raízes posteriores serviam para transmitir impulsos sensoriais. (Jorgensen, C. B. 2003).

Kaufman (Kaufman, M. P. 2007) relata que o comando central é capaz de ativar paralelamente circuitos locomotores e autonômicos no SNC, que simultaneamente ao aumento da atividade motora, aumentam a PA, a FC e a ventilação. Buscando entender o melhor funcionamento do comando central, Raven et al. (Raven, P. B.; Fadel, P. J.; Ogoh, S. 2006), relatam que em experimentos que simulam o exercício físico, através de estímulos elétricos (ausência da ação do

comando central) e com as vias sensoriais aferentes do RPE farmacologicamente bloqueadas ou ausentes (lesão medular), a PA não apresenta um aumento, reforçando a ideia de que sinais oriundos da contração muscular voluntária é essencial para uma resposta de PA normal ao exercício dinâmico (Strange, S.; Secher, N. H.; Pawelczyk, J. A.; Karpakka, J.; Christensen, N. J.; Mitchell, J. H.; Saltin, B. 1993). Os ajustes autonômicos ao exercício são mediados por sinais oriundos dos centros superiores do cérebro (comando central) juntamente com os reflexos periféricos que chegam da musculatura esquelética exercitada (reflexo pressórico do exercício), com uma prévia modulação vinda do barorreflexo arterial (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Mitchell, J. H. 2012, Fadel, P. J. 2013).

Ludbrook (Ludbrook, J. 1983) relata que existem alguns reflexos que podem influenciar nas respostas de PA durante o exercício. O primeiro seria um reflexo heterostático (reações adaptativas) que tendem a criar ou aumentar os distúrbios que elevam a PA durante o exercício, sendo estes muito breves e com suas origens, por ordem de ação, primeiramente no comando central, seguindo para os reflexos aferentes da musculatura, os reflexos de Bainbridge e os reflexos termorreguladores. O segundo seria um reflexo homeostático, que tentaria modular os efeitos pressóricos do exercício e seus potências de ação estariam no reflexo barorreceptor arterial, reflexos oriundo do ventrículo esquerdo, reflexos artérias e outros reflexos cardiopulmonares.

Coats (Coats, A. J. 2001) descreve dois grandes centros reflexos de controle ventilatórios sendo eles o ergorreflexo muscular (metaborreflexo e macanorreflexo) e o quimiorreflexo arterial. A ativação simultânea e coordenada de ambas saídas neurais envolvem atividades de circuitos cerebrais integrados de diferentes classes de receptores/projeções aferentes que detectam e codificam alterações periféricas induzidas pelo exercício. (Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015).

As respostas cardiovasculares ao exercício dinâmico apresentam como característica um aumento na FC, do VS e do DP (Pluim, B. M.; Zwinderman, A. H.; van der Laarse, A.; van der Wall, E. E. 2000, Fisher, J. P.; Adlan, A. M.; Shantsila, A.; Secher, J. F.; Sorensen, H.; Secher, N. H. 2013). Estas alterações hemodinâmicas dão suporte para o aumento da perfusão sanguínea na musculatura esquelética ativada. (Smith, S. A.; Mitchell, J. H.; Garry, M. G. 2006) que, por consequência, aumenta a capacidade em ofertar, oxigênio e metabólitos de maneira

adequada para a musculatura exercitada e garantem a retirada destes resíduos da musculatura (McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972, Koga, S.; Rossiter, H. B.; Heinonen, I.; Musch, T. I.; Poole, D. C. 2014). Entretanto, a PA é regulada para uma adequada perfusão para os órgãos vitais, sem variações excessivas, tendo estes ajuste sua origem no sistema nervoso autônomo, sendo caracterizado por uma retirada parassimpática e uma ativação simpática, desempenhando, assim, um grande controle sobre o sistema cardiovascular (Johnson, C. D.; Roe, S.; Tansey, E. A. 2013, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015). Está claro que o comando central, o RPE e o barorreflexo arterial são requisitos para ilustrar apropriadamente os ajustes cardiovasculares ao exercício. (Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006).

1.3 Reflexos pressóricos do exercício

O RPE é um mecanismo de feedback que tem sua origem nos receptores aferentes do grupo III/IV, presentes na musculatura esquelética, que são projetados centralmente para núcleos do tronco cerebral, núcleo do trato solitário e a medula ventrolateral rostral, sendo estas regiões primárias que regulam a atividade parassimpática e simpática, respectivamente (Dampney, R. A. 1994). A ativação deste reflexo pode aumentar a PA através de aumentos da FC, do VS e/ou da resistência periférica total (Mitchell, J. H.; Kaufman, M. P.; Iwamoto, G. A. 1983). O RPE consiste tanto de receptores mecanicamente sensíveis ao estiramento, denominados mecanorreflexo muscular, e receptores quimicamente sensíveis, denominados metaborreflexo muscular.

1.3.1 Receptores aferentes musculares do grupo III e IV

O RPE apresenta dois componentes funcionais, o metaborreflexo e o mecanorreflexo muscular (Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A.

2015). Williamson (Williamson, J. W. 2010) descreve que o RPE tem um componente de feedback para correção de “erros” durante o exercício, ajustando também uma melhor modulação do barorreflexo (Raven, P. B.; Fadel, P. J.; Ogoh, S. 2006). A partir deste ponto, passaremos a discutir alguns aspectos relevantes relacionados ao RPE.

O RPE contribui significativamente para a regulação do sistema cardiovascular durante o exercício. Estímulos induzidos pelo exercício que compõem o braço aferente do RPE são gerados pela ativação mecânica (mecanorreflexo muscular) e sensibilidade química (metaborreflexo muscular), nos receptores músculo-esqueléticos. A ativação destes receptores e suas fibras aferentes refletem os ajustes nas atividades nervosas simpáticas e parassimpáticas durante o exercício (Smith, S. A.; Mitchell, J. H.; Garry, M. G. 2006, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015). Infere-se que o RPE é um drive neural originário na musculatura esquelética que também ativa áreas de controle cardiovascular do tronco cerebral durante a atividade física (McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972).

Durante o exercício a ativação do RPE é mediada pela estimulação dos grupos III (fibras A δ predominantemente mecano sensitivas, responsivas a pressão e/ou alongamento da musculatura) e IV (fibras C predominantemente metabo sensitivas, responsivas ao acúmulo de ácido láctico, potássio, ATP, entre outros) de neurônios primariamente aferentes, cujo reflexo aumentam a PA e FC, inicialmente reduzindo a atividade parassimpática e em um segundo momento, aumentando a atividade simpática (Stebbins, C. L.; Brown, B.; Levin, D.; Longhurst, J. C. 1988, Williamson, J. W.; Mitchell, J. H.; Olesen, H. L.; Raven, P. B.; Secher, N. H. 1994, Kaufman, M. P.; Hayes, S. G. 2002, Hayes, S. G.; Kindig, A. E.; Kaufman, M. P. 2005, Kaufman, M. P. 2007, Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010, Matsukawa, K. 2012, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015). Produtos da ciclo-oxigenase ativam os grupos aferentes III e IV durante exercício, e os receptores de prostaglandinas contribuem com a estimulação dos mecano e metaborreceptores resultantes do RPE (McCord, J.L.; Kaufman, M. P. 2010).

Os ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos ao exercício são primariamente mediados por alterações nas atividades neurais parassimpáticas e simpáticas (Mitchell, J. H. 2012), entretanto, deve-se notar, que estas fibras

aferentes exibem um grau de polimorfismo, uma vez que algumas fibras grupo III respondem às alterações metabólicas no músculo, enquanto que uma minoria de fibras grupo IV respondem a distorções mecânicas. Além destas, as mesmas apresentam diferenças em suas velocidades de condução sendo que as do grupo III são responsivas a uma velocidade de 2,5 a 30 m/s já as do grupo IV tem seu pico de condução a uma velocidade de até 2,5 m/s, quando relatamos as resposta à metabólitos da contração muscular vemos que o grupo III responde muito próximo a fadiga (maior produção de potássio e ácido láctico) e o grupo IV apresenta uma resposta mais acentuada quanto testados em isquemia.(maior produção de bradicinina, potássio, ácido aracnóide, ácido láctico, prostaglandina) (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010).

As alterações esforço induzidas, que são responsáveis por suprir as demandas metabólicas da musculatura em exercício, são mediadas por múltiplos mecanismos neurais trabalhando em conjunto. É bem aceito que o comando central, o RPE e o barorreflexo arterial, estão todos envolvidos como mediadores dos ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos ao exercício (McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972, Mitchell, J. H.; Kaufman, M. P.; Iwamoto, G. A. 1983, Raven, Peter B.; Potts, Jeffrey T.; Swi, Xiangrong 1997, Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010, Waldrop, Tony G.; Eldridge, Frederic L.; Iwamoto, Gary A.; Mitchell, Jere H. 2010, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015). O mecanorreflexo muscular contribui significativamente para as respostas autonômicas do sistema cardiovascular, tanto para exercícios estáticos quanto dinâmicos (Adreani, C. M.; Hill, J. M.; Kaufman, M. P. 1997, Fadel, P. J. 2015). Os mecanorreceptores e suas fibras aferentes do grupo III são primariamente ativados por distorções mecânicas em seus sítios, uma consequência da compressão de tecido durante a contração muscular. Este reflexo é capaz de aumentar a atividade simpática e subseqüentemente a PA, mesmo em baixas intensidades de exercício (Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015).

Joyner (Joyner, M. J. 2006) relata que o metaborreflexo muscular, inicialmente descrito como "muscle heart reflex" (reflexo muscular do coração), em 1937, por Alam & Smirk (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937), trata-se de um feedback da musculatura em contração, que promove um aumento da FC, PA, e freqüência respiratória. Hoje, sabe-se que o metaborreflexo muscular, é ativado ao acúmulo de metabólitos musculares tais como ácido láctico, adenosina, potássio, íons hidrogênio

(H+) e ácido araquidônico. Assim, o mesmo tem atraído a comunidade científica, uma vez que sua ação atua de maneira significativa na regulação cardiovascular durante o exercício físico, enviando contínuos feedbacks para as áreas centrais de controle cardiovascular, sobre os status metabólico da musculatura em contração (Strange, S.; Secher, N. H.; Pawelczyk, J. A.; Karpakka, J.; Christensen, N. J.; Mitchell, J. H.; Saltin, B. 1993, Crisafulli, A.; Milia, R.; Lobina, A.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2008, Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015).

Crisafulli et al. (Crisafulli, A.; Salis, E.; Pittau, G.; Lorrari, L.; Tocco, F.; Melis, F.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2006) descreveram que a ativação do metaborreflexo se dá quando existe uma demanda insuficiente de oxigênio (O₂) para a musculatura ativa, gerando assim um acúmulo de resíduos metabólicos e ativando metaborreceptores musculares (terminações aferentes do grupo III e IV livres), elevando a PA através de um reflexo de origem nervosa. Durante exercícios submáximos, o principal efeito do metaborreflexo muscular, é aumentar o DC, gerando uma ótima pressão de perfusão sanguínea e, em consequência, restaurar parcialmente o fluxo sanguíneo para a musculatura ativa (O'Leary, D. S. 2006). Já Kaufman & Forste (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010), relatam que o metaborreflexo muscular, em humanos, está ativo durante exercícios de baixa intensidade, de tal forma que, pequenas quedas no fluxo sanguíneo muscular, causam um grande aumento na PAM.

Em resumo, o RPE é um reflexo neural originário da musculatura esquelética que apresenta dois braços aferentes, o mecanorreflexo e o metaborreflexo que são responsáveis pelos ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos ao exercício. Estes ajustes são necessários para um adequado suprimento das demandas metabólicas da musculatura em exercício, além da retirada de metabólitos. O mecanorreflexo tem sua ativação através de aferências relacionadas principalmente à estímulos de pressão e de estiramento da musculatura esquelética. Já o metaborreflexo responde mais acentuadamente por acúmulos de metabólitos, em conjuntos são responsáveis pelos aumento de FC, PA, e frequência respiratória, modulando as atividades simpáticas e parassimpáticas.

1.3.1.1 Anatomia e características físicas

Sabe-se que as fibras aferentes do músculo esquelético na raiz dorsal são classificadas em quatro grupos com base em medidas anatômicas e eletrofisiológicas. Mendell (Mendell, L. M. 2005), as classifica baseando-se no tempo de contração, fatigabilidade, e sua propriedade de despolarização, levando a uma conclusão de que a ordem de recrutamento das unidades motoras está mais relacionada ao seu tipo do que ao tamanho de motoneurônio. Os grupos I e II são densamente mielinizados, o grupo III (A δ) finamente mielinizado e o grupo IV (C) não mielinizado (Mitchell, J. H.; Kaufman, M. P.; Iwamoto, G. A. 1983, Mitchell, J. H. 2012).

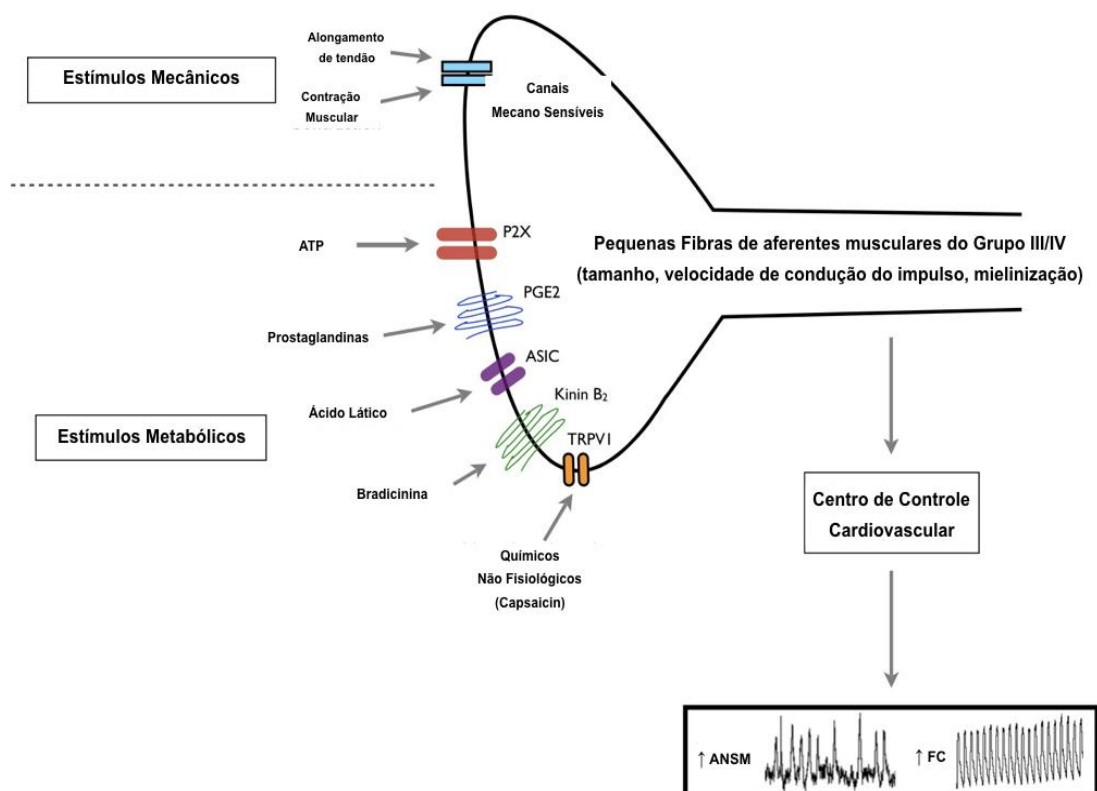
1.3.1.2 Características funcionais e fenotípicas

Os grupos aferentes III e IV, com terminações na musculatura, chegam a medula espinhal através das raízes dorsais e fazem suas sinapses no corno dorsal da massa cinzenta. Um pequeno número de grupos aferentes IV enviam seus axônios nas raízes ventrais, contrariando a lei de Bell-Magendie (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010), que postula que as raízes anteriores dos nervos espinhais eram motoras, enquanto que as raízes posteriores serviam para transmitir impulsos sensoriais (Jorgensen, C. B. 2003). Kaufman & Forste, (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010), descrevem que estímulos em fibras aferentes do grupo III e IV, aumentam reflexivamente as funções cardiovasculares e ventilatórias, sendo que a estimulação de outras fibras musculares aferentes (grupos Ia, Ib e II) apresentam pouco ou nenhum efeito. Neste sentido, descreve-se que o grupo III é responsivo a pressão e/ou alongamento da musculatura e o grupo IV são responsivos ao acúmulo de ácido láctico, potássio, ATP, entre outros metabólitos, onde estes grupos são responsáveis pelo aumento reflexo da FC, PA, ventilação e, inicialmente, aumentam a atividade nervosa simpática e reduzem a parassimpática (Stebbins, C. L.; Brown, B.; Levin, D.; Longhurst, J. C. 1988, Williamson, J. W.; Mitchell, J. H.; Olesen, H. L.;

Raven, P. B.; Secher, N. H. 1994, Hayes, S. G.; Kindig, A. E.; Kaufman, M. P. 2005, Kaufman, M. P. 2007, Middlekauff, Holly R.; Sinoway, Lawrence I. 2007, Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010, Jankowski, M. P.; Rau, K. K.; Ekmann, K. M.; Anderson, C. E.; Koerber, H. R. 2013, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015).

Entretanto, deve-se notar que ambos os aferentes do grupo III e IV apresentam receptores semelhantes, incluindo canais iônicos sensíveis ao ácido ASICs (presentes no sistema nervoso de mamíferos, tanto na periferia como no cérebro) sendo importantes para os sistemas sensoriais na periferia (mecanocepção e nocicepção) e no cérebro (importantes para a aprendizagem e memória). Sinalizam o sistema nervoso para a modulação de mecanismos neuronais (Krishtal, Oleg) (apresentam receptores de potencial transitório vanilóide do tipo 1 (TRPV1) e receptores purinérgicos P2X) (Fig. 2) (Chen, C. C.; Akopian, A. N.; Sivilotti, L.; Colquhoun, D.; Burnstock, G.; Wood, J. N. 1995, Michael, G. J.; Priestley, J. V. 1999, Sutherland, S. P.; Benson, C. J.; Adelman, J. P.; McCleskey, E. W. 2001, Ugawa, S.; Ueda, T.; Ishida, Y.; Nishigaki, M.; Shibata, Y.; Shimada, S. 2002, Smith, S. A.; Mitchell, J. H.; Naseem, R. H.; Garry, M. G. 2005, Smith, S. A.; Williams, M. A.; Mitchell, J. H.; Mammen, P. P.; Garry, M. G. 2005, Greaney, J. L.; Wenner, M. M.; Farquhar, W. B. 2015)

Figura 2. Funcionamento do reflexo pressórico do exercício (RPE).



Legenda: As fibras do Grupo III são predominantemente ativadas por distorção mecânica em seus sítios, provável ativação de canais de resposta mecânica. As fibras do Grupo IV são predominantemente ativadas por subprodutos metabólicos de contração muscular, incluindo potássio, ácido láctico, bradicinina, análogos do trifosfato de adenosina (ATP) e subprodutos do metabolismo do ácido araquidônico, além de sua ativação por meio de propriedades farmacológicas não fisiológicas. A ativação dos mecano e metaborreceptores musculares transmite impulsos, através da medula espinal, aos centros de controle cardiovasculares situados na medula oblonga. Este processo, entrada aferente, inicialmente aumenta a atividade nervosa simpática (SNA), resultando em alterações da frequência cardíaca (FC), volume sistólico (VS) e resistência periférica total, aumentando subseqüentemente a pressão arterial (PA) de maneira dependente da intensidade da atividade do nervo simpático muscular (ASNM). (adaptado de Greaney et al. 2015)

Quando testados experimentalmente, com gravações neurais simultâneas a partir do gânglio da raiz dorsal, podem ser sensíveis a produtos de potássio, ácido láctico, bradicinina, produtos da ciclooxygenase (tais com prostaglandinas e tromboxanos), ATP e difosfato (Kaufman, M. P.; Rotto, D. M.; Rybicki, K. J. 1988, Hanna, R. L.; Kaufman, M. P. 2004). Como resultado, um grande número de fibras do grupo III / IV são consideradas polimodais, responsivas tanto a estímulos mecânicos quanto metabólicos.

1.3.2 Mecanorreflexo muscular

1.3.2.1 Definição

Sabe-se que os dois principais mecanismos neurais responsáveis pela regulação da circulação durante o exercício; o comando central (centros cerebrais superiores) e o mecanorreflexo muscular (fibras sensíveis do grupo III), estão envolvidos principalmente na mediação da retirada vagal cardíaca durante a transição repouso-exercício (Vianna, L. C.; Oliveira, R. B.; Ramos, P. S.; Ricardo, D. R.; Araujo, C. G. 2010). Sendo assim, estímulos induzidos pelo exercício, que compõem o braço aferente do reflexo pressórico são gerados tanto pela ativação mecânica (mecanorreflexo muscular) quanto pela sensibilidade química (metaborreflexo muscular) nos receptores músculo-esqueléticos. A ativação deste receptores e suas fibras aferentes, refletem os ajustes nas atividades nervosas simpáticas e parassimpáticas durante o exercícios. (Smith, S. A.; Mitchell, J. H.; Garry, M. G. 2006, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015).

O mecanorreflexo é definido como um mecanismo de feedback periférico em resposta a exercícios que envolvem a musculatura esquelética, onde fibras aferentes mecanicamente sensíveis ao estiramento e/ou a contração muscular, e que regulam o sistema cardiovascular autônomo, contribuem para o início do RPE (Kaufman, M. P.; Hayes, S. G. 2002, Middlekauff, Holly R.; Sinoway, Lawrence I. 2007, Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008).

O mecanorreflexo muscular contribui significativamente para as respostas autonômicas do sistema cardiovascular, tanto durante exercícios estáticos, quanto em exercícios dinâmicos.. Este reflexo é capaz de aumentar a atividade simpática e subsequentemente a PA, mesmo em baixas intensidades de exercício (Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015).

1.3.2.2 Evidências dos primeiros estudos

Isolar os efeitos dos mecanorreceptores em humanos tem sido alvo de discussão na comunidade científica, tendo em vista que pode existir uma sobreposição de seus efeitos aos observados pela estimulação metaborreflexa e comando central (Kaufman, M. P.; Rotto, D. M.; Rybicki, K. J. 1988). Ainda assim, os primeiros experimentos que conseguiram isolar e identificar seu padrão de resposta datam da década de 1960 e 1970 (Paintal, A. S. 1960, Goodwin, G. M.; McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972, McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972, Hollander, A. P.; Bouman, L. N. 1975), nos quais impulso oriundos da musculatura ativa foram identificados como sendo capazes de regular o sistema cardiovascular. Mais recentemente, confirmou-se a existência de que reflexos dependentes de estiramento muscular e tensão são capazes de aumentar a FC e PA (Leshnowar, B. G.; Potts, J. T.; Garry, M. G.; Mitchell, J. H. 2001).

1.3.2.3 Métodos utilizados para isolar os efeitos do mecanorreflexo muscular

Na tentativa de se isolar e estudar os mecanismos de ação do mecanorreflexo, foram realizados diversos experimentos, desde compressão externa do membro exercitado, passando por alongamentos ou movimentos passivos, exercícios de baixa intensidade (incapazes de gerar acúmulo de metabólitos) e ainda exercícios de baixa intensidade com estimulação elétrica. (Davies, C. T.; Starkie, D. W. 1985, Mark, A. L.; Victor, R. G.; Nerhed, C.; Wallin, B. G. 1985, Batman, B. A.; Hardy, J. C.; Leuenberger, U. A.; Smith, M. B.; Yang, Q. X.; Sinoway, L. I. 1994, Williamson, J. W.; Mitchell, J. H.; Olesen, H. L.; Raven, P. B.; Secher, N. H. 1994, Gladwell, V. F.; Coote, J. H. 2002, Gladwell, V. F.; Fletcher, J.; Patel, N.; Elvidge, L. J.; Lloyd, D.; Chowdhary, S.; Coote, J. H. 2005, Carrington, C. A.; Ubolsakka, C.; White, M. J. 2003, Bell, M. P.; White, M. J. 2005, Cui, Jian; Blaha, Cheryl; Moradkhan, Raman; Gray, Kristen S.; Sinoway, Lawrence I. 2006, Cui, J.; Mascarenhas, V.; Moradkhan, R.; Blaha, C.; Sinoway, L. I. 2008, Kaufman, M. P. 2007, Vianna, L. C.; Oliveira, R. B.; Ramos, P. S.; Ricardo, D. R.; Araujo, C. G. 2010)

1.3.2.4 Mecanismos neurais dos efeitos hemodinâmicos do mecanorreflexo muscular

As evidências de que a estimulação dos mecanorreceptores musculares é capaz de ativar uma resposta pressórica ao exercício surge de investigações usando a inibição seletiva de mecanorreceptores (gadolínio, GsMTX4) durante a contração estática e alongamento passivo em animais, o que demonstra aumentos atenuados da FC, da PA e da atividade nervosa simpática renal (Kim, J. K.; Hayes, S. G.; Kindig, A. E.; Kaufman, M. P. 2007, Nakamoto, T.; Matsukawa, K. 2007, Copp, S. W.; Kim, J. S.; Ruiz-Velasco, V.; Kaufman, M. P. 2016). Sabe-se, também, que produtos da ciclooxygenase ativam os grupos aferentes III e IV durante exercício, e os receptores de prostaglandinas contribuem com a estimulação dos mecano e metaborreceptores resultantes do RPE (McCord, J.L.; Kaufman, M. P. 2010). Os ajustes cardiovasculares e hemodinâmicos ao exercício são primariamente mediados por alterações nas atividades neurais parassimpáticas e simpáticas (Mitchell, J. H. 2012), entretanto deve-se notar que estas fibras aferentes exibem um grau de polimorfismo, uma vez que algumas fibras grupo III respondem às alterações metabólicas no músculo enquanto que uma minoria de fibras grupo IV respondem a distorções mecânicas (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010).

Estudos em humanos utilizaram, inicialmente, a oclusão parcial de membro exercitado. Entretanto, este método pode apresentar um fator de confusão para o controle das variáveis, o qual seria a dor e distensão venosa (Jantet, G. 2002, Mense, S 2010), podendo desencadear as mesmas resposta de FC, PA e ANSM (McClain, J.; Hardy, C.; Enders, B.; Smith, M.; Sinoway, L. 1993, Cui, J.; Leuenberger, U. A.; Gao, Z.; Sinoway, L. I. 2011, Cui, J.; McQuillan, P. M.; Blaha, C.; Kunselman, A. R.; Sinoway, L. I. 2012, Yamauchi, Katsuya; Stone, Audrey J.; Kaufman, Marc P. 2014, Cui, J.; Blaha, C.; Herr, M. D.; Drew, R. C.; Muller, M. D.; Sinoway, L. I. 2015).

O mecanorreflexo muscular contribui significativamente para as respostas autonômicas do sistema cardiovascular, tanto para exercícios estáticos quanto dinâmicos. Este reflexo é capaz de aumentar a atividade simpática e

subsequentemente a PA e FC, mesmo em baixas intensidades de exercício (Leshnowar, B. G.; Potts, J. T.; Garry, M. G.; Mitchell, J. H. 2001, Vianna, L. C.; Oliveira, R. B.; Ramos, P. S.; Ricardo, D. R.; Araujo, C. G. 2010, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015), sendo a primeira resposta tônica induzida pelo RPE, responsável pelo aumento da PA durante exercícios dinâmicos (Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008, Crisafulli, A.; Marongiu, E.; Ogoh, S. 2015) e podendo ser abolida por meio de anestesia. (Williamson, J. W.; Mitchell, J. H.; Olesen, H. L.; Raven, P. B.; Secher, N. H. 1994).

O aumento da atividade simpática, PA e FC, é induzido por vasoconstrição simpato mediada, uma vez que a compressão dos membros (Fisher, J. P.; White, M. J. 2004) e a dor muscular induzida experimentalmente (Jantet, G. 2002, Fazalbhoy, A.; Birznieks, I.; Macefield, V. G. 2014) demonstraram aumentar a ANSM (Fazalbhoy, A.; Birznieks, I.; Macefield, V. G. 2014). Modelos experimentais usando alongamento, movimento passivo, exercícios de baixa intensidade ou exercício de baixa intensidade com estimulação elétrica não demonstraram a mesma potência na obtenção de respostas pressóricas (Middlekauff, H. R.; Nitzsche, E. U.; Hoh, C. K.; Hamilton, M. A.; Fonarow, G. C.; Hage, A.; Moriguchi, J. D. 2001, Fisher, J. P.; Bell, M. P.; White, M. J. 2005, Cui, Jian; Blaha, Cheryl; Moradkhan, Raman; Gray, Kristen S.; Sinoway, Lawrence I. 2006, Middlekauff, Holly R.; Sinoway, Lawrence I. 2007, Farinatti, Paulo T. V; Soares, Pedro P. S; Monteiro, Wallace D; Duarte, Antonio F. A; Castro, Luis A. Viveiros de 2011). Demonstrou-se que a magnitude da resposta pressórica nos seres humanos parece ser independente do tempo de contração, mas dependente da tensão (Davies, C. T.; Starkie, D. W. 1985) e da pressão intramuscular (McClain, J.; Hardy, C.; Enders, B.; Smith, M.; Sinoway, L. 1993, Gallagher, K. M.; Fadel, P. J.; Smith, S. A.; Norton, K. H.; Querry, R. G.; Olivencia-Yurvati, A.; Raven, P. B. 2001).

Estudos que utilizaram outros métodos além da compressão de membros parecem ser incapazes de induzir uma resposta hemodinâmica mais prolongada, provavelmente devido ao fato que a compressão de membros não é capaz de isolar completamente os mecanorreceptores, mas também estimula nociceptores, conhecidos por gerar uma resposta mais prolongada (Jantet, G. 2002, Yamauchi, Katsuya; Stone, Audrey J.; Kaufman, Marc P. 2014). Entretanto, as contrações rítmicas apresentam uma maior capacidade em prolongar a ativação dos aferentes

mecanorreceptores do grupo III, provavelmente devido ao estímulo em constante mudança (Adreani, C. M.; Hill, J. M.; Kaufman, M. P. 1997).

O alongamento passivo (Fisher, J. P.; Bell, M. P.; White, M. J. 2005, Cui, J.; Mascarenhas, V.; Moradkhan, R.; Blaha, C.; Sinoway, L. I. 2008) e o acúmulo de metabólitos (Jankowski, M. P.; Rau, K. K.; Ekmann, K. M.; Anderson, C. E.; Koerber, H. R. 2013), são capazes de estimular, aumentar e prolongar as respostas de PA em decorrência da ativação mecanorreflexa (Bell, M. P.; White, M. J. 2005).

1.3.3 Metaborreflexo muscular

O metaborreflexo muscular é um reflexo disparado por terminações nervosas sensitivas ao acúmulo de resíduos metabólico musculares. O mesmo tem atraído a atenção da comunidade científica devido ao fato de que o mesmo contribui significativamente para a regulação cardiovascular durante o exercício físico, enviando contínuos feedbacks para as áreas centrais de controle cardiovascular sobre os status metabólico da musculatura em contração (Strange, S.; Secher, N. H.; Pawelczyk, J. A.; Karpakka, J.; Christensen, N. J.; Mitchell, J. H.; Saltin, B. 1993, Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011).

1.3.3.1 Definição

O metaborreflexo muscular foi inicialmente descrito como "muscle heart reflex" (reflexo muscular do coração) em 1937 por Alam e Smirk (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937). Atualmente, sabe-se que o metaborreflexo muscular é um reflexo muscular disparado por terminações nervosas aferentes, que são sensitivas ao acúmulo de metabólitos musculares tais como ácido láctico, adenosina, potássio, dipropionato de fosfato, H⁺ e ácido araquidônico. (Joyner, Michael J. 1992, Strange, S.; Secher, N. H.; Pawelczyk, J. A.; Karpakka, J.; Christensen, N. J.; Mitchell, J. H.; Saltin, B. 1993, Tipton, C. M.; Tipton, C. M. 2003, Crisafulli, A.; Milia, R.; Lobina, A.; Caddeo, M.;

Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2008, Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015).

O metaborreflexo tem sua ativação quando a demanda de O_2 para a musculatura ativa é insuficiente não sendo capaz de suprir suas necessidades, tendo como consequência um acúmulo de metabólitos, ativando assim metaborreceptores musculares que elevam a PA através de um reflexo de origem nervosa (Crisafulli, A.; Salis, E.; Pittau, G.; Lorrari, L.; Tocco, F.; Melis, F.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2006). Durante exercícios submáximos, o principal efeito do metaborreflexo muscular, é aumentar o DC, gerando uma ótima pressão de perfusão sangüínea e, em consequência, restaurando parcialmente o fluxo sanguíneo para a musculatura ativa (O'Leary, D. S. 2006). Kaufman & Forste (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010) relatam que o quimiorreflexo muscular, em humanos, está ativo durante exercícios de baixa intensidade, de tal forma que, pequenas quedas no fluxo sanguíneo muscular causam um grande aumento na pressão arterial média (PAM).

Neste sentido, podemos considerar que resíduos metabólicos das contrações musculares são importantes sinalizadores para gerar dois tipos de resposta ao exercício nos grupos aferentes III e IV. A primeira resposta é para sinalizar que o suprimento e demanda de sangue estão desbalanceados (baixa oferta de oxigênio) (Rowell, L. B.; Sheriff, D. D. 1988). A segunda resposta, sinalizada pelos metabólitos da contração muscular, parece ser a de estimular as vias aferentes em seus respectivos sítios que não são sensíveis nem aos metabólitos resultantes de isquemia relativa, nem à deformação mecânica da musculatura. No que diz respeito a este segundo papel, o potássio pode ser um substrato responsável para ativação das terminações dos grupos III e IV que não são nem mecânica ou quimicamente sensíveis (Thimm, F.; Baum, K. 1987).

Uma importante abordagem experimental que permite uma melhor compreensão da participação do metaborreflexo muscular na regulação das respostas hemodinâmicas são as evidências construídas a partir de pacientes com a doença de McArdle. Esta doença se caracteriza pela incapacidade dos pacientes em quebrarem o glicogênio muscular e subsequentemente aumentam a produção de ácido lático, tornando-se intolerantes ao exercício.. Esses pacientes não apresentam

alteração da PA e resposta simpática ao exercício (Pryor, S. L.; Lewis, S. F.; Haller, R. G.; Bertocci, L. A.; Victor, R. G. 1990, Fadel, P. J.; Wang, Z.; Tuncel, M.; Watanabe, H.; Abbas, A.; Arbique, D.; Vongpatanasin, W.; Haley, R. W.; Victor, R. G.; Thomas, G. D. 2003) e ao efeito isolado do acúmulo de metabólitos musculares obtida através da restrição vascular pós exercício (Fadel, P. J.; Wang, Z.; Tuncel, M.; Watanabe, H.; Abbas, A.; Arbique, D.; Vongpatanasin, W.; Haley, R. W.; Victor, R. G.; Thomas, G. D. 2003).

1.3.3.2 Evidências dos primeiros estudos

Os primeiros estudos surgiram em meados do século 20 (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937, Alam, M.; Smirk, F. H. 1938), onde foi demonstrado que os exercícios dinâmicos seriam capazes de aumentar a PA e que tal aumento era mantido através de uma oclusão vascular, total ou parcial, durante e após o exercício, apresentando uma diminuição quando a circulação voltasse ao normal. Estes estudos demonstraram a existência de um reflexo metabólico originário da musculatura e que o mesmo seria capaz de modular ajustes cardiovasculares ao exercício, sendo denominado metaborreflexo (Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014).

Fisher (Fisher, J. P. 2014) relata que cada manobra, com o intuito de isolar ou ativar o comando central e o RPE, apresenta um componente distinto. Quando existe a restrição ou oclusão da circulação durante o exercício, a redução na perfusão sanguínea causa uma confusão entre a demanda e oferta de O_2 para a musculatura, ocasionando assim um acúmulo de metabólitos e, como consequência, existe a ativação tanto do comando central, de mecanorreceptores e metaborreceptores. Quando existe a restrição do fluxo, após o fim do exercício, os metabólitos ficam acumulados e os metaborreceptores tornam-se mais ativos sem grande ativação do comando central e mecanorreceptores musculares.

1.3.3.3 Métodos utilizados para isolar os efeitos do metaborreflexo muscular

Alem da restrição de fluxo pós exercício (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937, Alam, M.; Smirk, F. H. 1938, Mark, A. L.; Victor, R. G.; Nerhed, C.; Wallin, B. G. 1985, Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003) o metaborreflexo muscular também pode ser ativado através de restrição de fluxo sanguíneo (RFS) durante o exercício (Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987, Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008) e através da pressão positiva do membro (Daley, Joseph C.; Khan, Mazhar H.; Hogeman, Cynthia S.; Sinoway, Lawrence I. 2003). Em todos os modelos experimentais, o fluxo sanguíneo para a musculatura ativa é reduzido, aumentando assim o metabolismo anaeróbio e o acúmulo de metabólitos.

1.3.3.4 Mecanismos neurais dos efeitos hemodinâmicos do metaborreflexo muscular

Os aumentos de PA decorrentes da restrição de fluxo sanguíneo durante o exercício e a manutenção destes aumentos em decorrência da oclusão circulatória pós exercício são acompanhados de um aumento do DC (Spranger, M. D.; Sala-Mercado, J. A.; Coutsos, M.; Kaur, J.; Stayer, D.; Augustyniak, R. A.; O'Leary, D. S. 2013) e possíveis aumentos da resistência vascular total (Piepoli, M.; Clark, A. L.; Coats, A. J. 1995). O primeiro determinante para a ativação do metaborreflexo dá-se em decorrência da alteração do pH, tendo em vista que as alterações da PA, ANSM e resistência vascular, aparentemente aumentam com um pH em torno de 6.9-6.7 (Victor, R. G.; Bertocci, L. A.; Pryor, S. L.; Nunnally, R. L. 1988, Nishiyasu, T.; Ueno, H.; Nishiyasu, M.; Tan, N.; Morimoto, K.; Morimoto, A.; Deguchi, T.; Murakami, N. 1994).

Alguns dados demonstram que uma substancial elevação do VS ocorre quando o metaborreflexo é estimulado acima de uma velocidade de corrida 30% acima do limiar anaeróbio, de modo que este fenômeno não parece evidente quando o metaborreflexo foi estimulado após a sessão conduzida a menos de 30% limiar anaeróbio. A resposta do VS durante o teste de isquemia muscular pós exercício (PEMI) (depois de correr a velocidade acima de 30% do limiar anaeróbio) foi

claramente consequência de uma maior exigência de performance cardíaca, como mostrado pela baixa relação PEP/VET (período de pré ejeção / tempo de ejeção do ventrículo esquerdo) em respeito a outras condições do protocolo (Crisafulli, A.; Milia, R.; Lobina, A.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2008). Estas respostas hemodinâmicas se aproximam a de outro estudo, onde o metaborreflexo foi estimulado após extensão de joelho em diferentes intensidades (Crisafulli, A.; Salis, E.; Pittau, G.; Lorrari, L.; Tocco, F.; Melis, F.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2006). Os ajustes da FC durante o método PEMI já vem sendo estudado faz algum tempo, com possível comportamento de queda durante o procedimento. Em estudo onde a estimulação do metaborreflexo ocorreu com o método PEMI, após exercícios ritmados de antebraço (Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003), foi demonstrada uma queda da FC (a valores inferiores ao de repouso, quando comparada a situação controle sem a presença do PEMI, onde não havia restrição do fluxo após a execução do exercício. Supõe-se que este fenômeno ocorra devido a um tônus parassimpático aumentado decorrente à intensa estimulação do barorreflexo resultante da manobra PEMI (Fisher, J. P.; Adlan, A. M.; Shantsila, A.; Secher, J. F.; Sorensen, H.; Secher, N. H. 2013). Hipoteticamente, a atividade parassimpática aumentada pode ter causado uma menor cardio-aceleração apesar da descarga simpática aumentada induzida pelo metaborreflexo. A existência de um aumento tanto do tônus simpático quanto parassimpático, em humanos, devido ao metaborreflexo, já esta comprovada, e se especula que durante o PEMI, as atividades parassimpáticas diminuam e mascarem o efeito do aumento sustentado da atividade simpática sobre o nó sinusal (O'Leary, D. S. 2006, Crisafulli, A.; Milia, R.; Lobina, A.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2008).

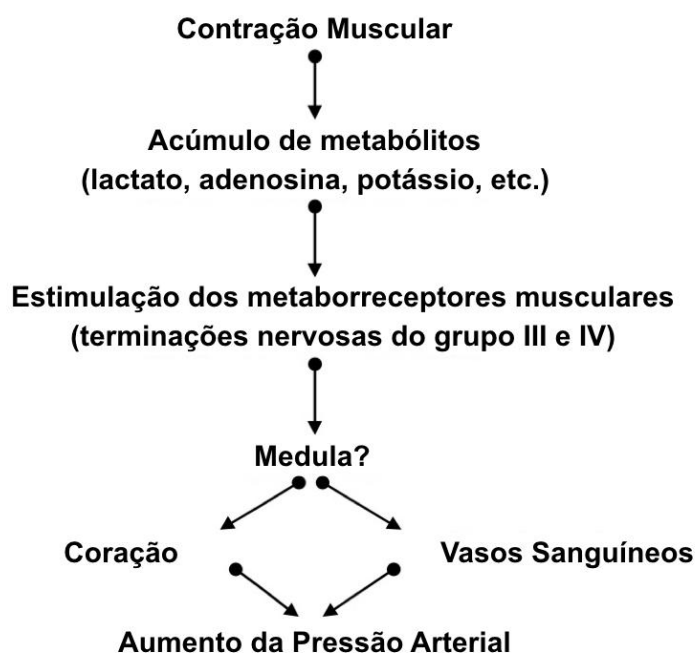
A ativação metaborreflexa do músculo usando PEMI apresenta alguns resultados conflitantes quando analisadas as respostas de DC, onde alguns estudos descrevem aumentos (Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, A.; Salis, E.; Pittau, G.; Lorrari, L.; Tocco, F.; Melis, F.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2006, Crisafulli, A.; Milia, R.; Lobina, A.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2008, Crisafulli, A.; Milia, R.; Vitelli, S.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Melis, F.; Concu, A. 2009, Spranger, M. D.; Sala-Mercado, J. A.; Coutsos, M.; Kaur, J.; Stayer, D.; Augustyniak, R. A.; O'Leary, D. S. 2013), enquanto outros descrevem nenhuma mudança (Bonde-

Petersen, F.; Suzuki, Y. 1982, Bastos, B. G.; Williamson, J. W.; Harrelson, T.; Nobrega, A. C. 2000), embora nenhum declínio tenha sido apresentado, apesar das elevações na pós-carga. A resposta sustentada ou aumentada do DC durante a ativação metaborreflexa isolada do músculo tem sido atribuída principalmente a aumentos no VS através do aumento da contratilidade cardíaca (Nishiyasu, T.; Ueno, H.; Nishiyasu, M.; Tan, N.; Morimoto, K.; Morimoto, A.; Deguchi, T.; Murakami, N. 1994, Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, A.; Salis, E.; Pittau, G.; Lorrai, L.; Tocco, F.; Melis, F.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2006, Crisafulli, A.; Milia, R.; Lobina, A.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2008). A alteração na contratilidade cardíaca tem sido associada à intensidade do exercício precedente ao PEI, onde a oclusão de braço após exercício de força de preensão manual a 70% CVM provocou aumentos no DC. Já 40% CVM não apresentou aumento, independentemente da FC (Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003), sugerindo que um limiar de ativação do metaborreflexo torna-se necessário para promover alterações na contratilidade cardíaca. Um fluxo simpático para a vasculatura e subsequente venoconstricção (Kiviniemi, A. M.; Frances, M. F.; Rachinsky, M.; Craen, R.; Petrella, R. J.; Huikuri, H. V.; Tulppo, M. P.; Shoemaker, J. K. 2012) pode apoiar o aumento do retorno venoso, aumentando a contratilidade cardíaca através da lei de Frank-Starling (Laughlin, M. H. 1987, Laughlin, M. H. 1999, Bastos, B. G.; Williamson, J. W.; Harrelson, T.; Nobrega, A. C. 2000, Crisafulli, A.; Milia, R.; Vitelli, S.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Melis, F.; Concu, A. 2009, Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013). Isso foi melhor demonstrado por uma redução do DC junto com as respostas pressóricas sistêmicas durante a ativação do metaborreflexo em pacientes com lesão medular, provavelmente devido a reduções na vasoconstricção, dificultando o retorno venoso (Crisafulli, A.; Milia, R.; Vitelli, S.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Melis, F.; Concu, A. 2009).

Espera-se que na ativação do metaborreflexo muscular após o exercício exista um aumento da PA, devido, tanto a alterações no DC como na RVP, sendo que a FC não influencia na resposta de PA (Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, Antonio; Concu, Alberto 2006). Já a FC pode diminuir, em relação

aos valores de repouso, já que o barorreflexo é capaz de aumentar a atividade vagal buscando minimizar o aumento da atividade simpática (Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003) (fig. 3).

Figura 3 - Possíveis mecanismo de ação do metaborreflexo muscular.



Adaptado de Crisafulli and Concu, 2006

1.3.4 Frequência cardíaca e ativação aferente muscular

O aumento da FC no início do exercício pode ser atribuído ao comando central (Krogh, A.; Lindhard, J. 1917). Entretanto, a ativação de mecanorreceptores musculares também pode contribuir para esta modulação inicial da FC (Stebbins, C. L.; Brown, B.; Levin, D.; Longhurst, J. C. 1988, Williamson, J. W.; Fadel, P. J.; Mitchell, J. H. 2006, Mitchell, J. H. 2012, Fadel, P. J. 2013). Foi demonstrado que contrações musculares eletricamente induzidas (sem a atuação do comando central) são capazes de promover um aumento da FC mais lento em comparação com contrações voluntárias (Krogh, A.; Lindhard, J. 1913, Krogh, A.; Lindhard, J. 1917, Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987). Em contraste, Hollander e Bouman,

(Hollander, A. P.; Bouman, L. N. 1975) não encontraram diferenças entre os tempos de início deste aumento durante contrações eletricamente estimuladas e voluntárias.

As respostas cardiovasculares induzidas pelo exercício dependem da massa muscular envolvida e/ou do tipo de fibra recrutada (Fisher, J. P.; White, M. J. 2004). Durante contrações estimuladas eletricamente, estes estímulos elétricos possivelmente excitam aferentes musculares sensíveis a este tipo de estímulo, reduzindo assim o efeito da contração sobre a duração do aumento de FC resultante da contração muscular (Iwamoto, G. A.; Kaufman, M. P. 1987).

Nobrega e Araujo (Nobrega, A. C.; Araujo, C. G. 1993) demonstraram que na ausência de comando central, onde existe uma ativação essencialmente do mecanorreflexo, a FC aumentou no início do exercício, em humanos. Mais recentemente, Gladwell e Coote, 2002 (Gladwell, V. F.; Coote, J. H. 2002) demonstraram a existência de um aumento reflexo de FC por meio da ativação de aferentes musculares mecano sensíveis, através de alongamento passivo do tríceps sural. Observaram ainda, uma resposta da FC diminuída ao alongamento passivo após administração de glicopirrolato (bloqueador muscarínico colinérgico (Gladwell, V. F.; Fletcher, J.; Patel, N.; Elvidge, L. J.; Lloyd, D.; Chowdhary, S.; Coote, J. H. 2005, Fisher, J. P.; Adlan, A. M.; Shantsila, A.; Secher, J. F.; Sorensen, H.; Secher, N. H. 2013). Estes achados indicam que o mecanorreflexo muscular contribui para a elevação da FC no início do exercício pela inibição vagal cardíaca.

Durante o PEMI, após exercício com estimulação elétrica e voluntário (resposta isolada do metaborreflexo muscular), a FC retornou aos níveis pré-exercício, enquanto que a PA e a ANSM permaneceram elevadas (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937, Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987). Fisher et al. (Fisher, J. P.; Seifert, T.; Hartwich, D.; Young, C. N.; Secher, N. H.; Fadel, P. J. 2010) relatam que apesar da ativação simpática cardíaca estar sustentada, durante o PEMI, em exercício de preensão manual estático, a reentrada da atividade vagal, resultante da inibição do comando central, sobrepõe-se sobre as influências simpáticas ao coração, resultando em alterações da FC pós exercício. Durante a ativação do metaborreflexo muscular, através da restrição do fluxo sanguíneo para a musculatura de cães correndo em esteira, O'Leary, 1993 (O'Leary, D. S. 1993) observou um aumento da FC apesar do bloqueio farmacológico de receptores β adrenérgicos, sugerindo assim que, a ativação do metaborreflexo muscular também pode ser capaz de reduzir a atividade parassimpática cardíaca e, portanto, aumentar

a FC durante o exercício.

1.3.5 Pressão Arterial e Ativação Aferente Muscular

Coats 2001 (Coats, A. J. 2001), descreveu dois grandes centros reflexos de controle ventilatórios, sendo eles o ergorreflexo muscular (metaborreflexo) e o quimiorreflexo arterial. A ativação simultânea e coordenada de ambas saídas neurais, envolvem atividades de circuitos cerebrais integrados de diferentes classes de receptores/projeções aferentes, que detectam e codificam alterações periféricas induzidas pelo exercício (Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015). Neste sentido, podemos inferir que a resposta cardiovascular à exercícios dinâmicos é caracterizada por um aumento na FC, no VS e no duplo produto (DP) (Pluim, B. M.; Zwinderman, A. H.; van der Laarse, A.; van der Wall, E. E. 2000, Fisher, J. P. 2014). Estas alterações hemodinâmicas dão suporte para o aumento da perfusão sanguínea na musculatura esquelética ativa (Smith, S. A.; Mitchell, J. H.; Garry, M. G. 2006), consequentemente providenciando oxigênio e removendo metabólitos de maneira adequada para a musculatura exercitada (McCloskey, D. I.; Mitchell, J. H. 1972, Koga, S.; Rossiter, H. B.; Heinonen, I.; Musch, T. I.; Poole, D. C. 2014). Entretanto, a PA é regulada sem grandes variações, de modo a promover uma possível perfusão adequada para os órgão vitais, sendo controlada, em última análise, pelo sistema nervoso autônomo. (Johnson, C. D.; Roe, S.; Tansey, E. A. 2013, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015).

Um método para investigar a contribuição dos aferentes musculares, é a eliminação do comando central durante o exercício, através de contrações musculares estimuladas eletricamente. Com esta metodologia, verificou-se que os aumentos de PA, ANSM e consumo de oxigênio são semelhantes tanto para contrações musculares voluntárias tanto para as estimuladas electricamente (Krogh, A.; Lindhard, J. 1917, Hultman, E.; Sjöholm, H. 1982, Davies, C. T.; Starkie, D. W. 1985, Bull, R. K.; Davies, C. T.; Lind, A. R.; White, M. J. 1989). Entretanto, o aumento da atividade nervosa simpática renal e da PA, durante as contrações estimuladas, diminuiriam após secção da raiz dorsal de gatos descerebrados (Victor,

R. G.; Rotto, D. M.; Pryor, S. L.; Kaufman, M. P. 1989) e foram associadas a um maior acúmulo de metabólitos musculares (por exemplo, hidrogênio) (Victor, R. G.; Bertocci, L. A.; Pryor, S. L.; Nunnally, R. L. 1988). Estes resultados refletem a importância das aferências musculares sensíveis metabolicamente sobre a modulação da PA, através do aumento do tônus vascular, em consequência do aumento da ANSM. Ainda não se sabe ao certo, se aumentos da concentração de gás carbônico, através de contrações musculares estimuladas eletricamente, sejam capazes de contribuir para o aumento da PA, desde que a FC não sofra alterações (Davies, C. T.; Starkie, D. W. 1985, Bull, R. K.; Davies, C. T.; Lind, A. R.; White, M. J. 1989). Sabe-se que a ativação do metaborreflexo muscular durante o exercício pode contribuir para o aumento da PA através de aumentos na concentração de gás carbônico (O'Leary, D. S.; Sala-Mercado, J. A.; Hammond, R. L.; Ansorge, E. J.; Kim, J. K.; Rodriguez, J.; Fano, D.; Ichinose, M. 2007).

Os achados de estudos usando estimulação motora através de nervos ou estimulação muscular percutânea, devem ser interpretados com cuidado pois, o padrão de recrutamento de fibras musculares durante a estimulação pode diferir dos que ocorrem quando existem contrações voluntárias (Henneman, E.; Somjen, G.; Carpenter, D. O. 1965). Knaflitz et al. (Knaflitz, M.; Merletti, R.; De Luca, C. J. 1990) demonstraram a possibilidade de uma ordem de recrutamento reversa durante contrações musculares estimuladas eletricamente, onde fibras musculares de condução rápida são recrutadas antes de fibras de condução lenta, sendo este padrão o inverso do encontrado em exercício voluntários. O aspecto interessante deve-se ao fato de que a estimulação elétrica de músculos com fibras predominantemente de contração rápida provocou uma maior resposta pressórica do que a estimulação de músculos com maior contribuição de fibras de contração lenta (Carrington, C. A.; White, M. J.; Harridge, S. D.; Goodman, M.; Cummins, P. 1995). Portanto, espera-se que a magnitude da resposta pressórica durante as contrações musculares estimuladas exceda a observada durante o exercício voluntário.

1.3.6 Barorreflexo Arterial

O controle barorreflexo arterial da PA em repouso atua principalmente através de barorreceptores sensíveis ao estiramento, localizados no arco aórtico e nos seios carotídeos. Um aumento na PA excita os barorreceptores resultando em um aumento na descarga aferente para o tronco cerebral e uma diminuição reflexa no fluxo simpático para o coração e vasos, além de gerar um aumento atividade parassimpática cardíaca. O objetivo dessas ações é diminuir o DC e a RVP para que a PA possa retornar a valores próximo ao basal (Kumada, M.; Terui, N.; Kuwaki, T. 1990). Considera-se que estes dois braços eferentes do barorreflexo arterial (arco aórtico e seios carotídeos) operam de maneira independente (Dutoit, Andrea P.; Hart, Emma C.; Charkoudian, Nisha; Wallin, B. Gunnar; B. Curry, Timothy; Joyner, Michael J. 2010). À medida que a PA aumenta e é mantida constante durante o exercício, acreditava-se que o barorreflexo arterial estava "desligado". Experimentos subsequentes demonstraram que, em vez de desativar ou perder a sensibilidade barorreflexa (ganho), o barorreflexo ainda está ativo (Sheriff, D. D.; O'Leary, D. S.; Scher, A. M.; Rowell, L. B. 1990) e que a curva sigmoide da função barorreflexo arterial é deslocada ou "reajustada" para cima permitindo assim que se alcance um maior valor de pressão sanguínea durante o exercício (Rowell, L. B.; O'Leary, D. S. 1990, Potts, J. T.; Shi, X. R.; Raven, P. B. 1993, Norton, K. H.; Boushel, R.; Strange, S.; Saltin, B.; Raven, P. B. 1999, Fadel, P. J.; Ogoh, S.; Watenpaugh, D. E.; Wasmund, W.; Olivencia-Yurvati, A.; Smith, M. L.; Raven, P. B. 2001, Fadel, P. J.; Raven, P. B. 2012). O grau de reajuste do barorreflexo mostrou-se influenciado pela intensidade do exercício através do comando central e do RPE (Raven, P. B.; Fadel, P. J.; Ogoh, S. 2006).

Para um melhor entendimento da influência do comando central sobre o barorreflexo, utilizou-se a extensão de joelho com vibração do tendão agonista (reduzindo a entrada do comando central) e a vibração do tendão antagonista (aumentando a entrada de comando central) (Ogoh, S.; Wasmund, W. L.; Keller, D. M.; Yurvati, A. O.; Gallagher, K. M.; Mitchell, J. H.; Raven, P. B. 2002). Foi demonstrado que a redução do comando central (vibração do tendão agonista) ou o aumento da entrada do comando central (vibração do tendão antagonista) durante a extensão do joelho restabelecem o barorreflexo para níveis inferiores ou superiores, respectivamente, em comparação com o exercício da mesma intensidade sem vibração do tendão. Além disso, a atenuação do feedback aferente ao músculo esquelético durante o exercício usando anestesia epidural (Smith, S. A.; Querry, R.

G.; Fadel, P. J.; Gallagher, K. M.; Stromstad, M.; Ide, K.; Raven, P. B.; Secher, N. H. 2003) resultou em um reestabelecimento do barorreflexo para um nível mais baixo em comparação com o exercício com aferentes do músculo esquelético intacto, sugerindo que o aporte aferente do músculo esquelético contribui de forma importante para o reajuste barorreflexo na tentativa de manter uma maior pressão de perfusão durante o exercício.

Resumidamente sabe-se que o barorreflexo arterial causa diminuição da FC, RVP e atividade eferente do nervo simpático quando o arco aórtico e os seios carotídeos são distendidos por um aumento da PA (Tipton, C. M.; Tipton, C. M. 2003)

1.3.7 Interação entre o Comando Central e os Reflexos Pressóricos do Exercício

Amann et al. (Amann, M.; Proctor, L. T.; Sebranek, J. J.; Pegelow, D. F.; Dempsey, J. A. 2009) analisaram o efeito do exercício de ciclismo em alta intensidade com e sem infusão intratecal de fentanil (bloqueador seletivo da atividade sensorial aferente (grupo III e IV)) sem afetar a função neuromuscular (potência). Eles assumiram que o aumento do feedback sensorial dos músculos ativos seria um importante regulador das unidades motoras centrais, limitando assim o desenvolvimento da fadiga periférica. Durante o bloqueio sensorial aferente, os indivíduos mostraram uma maior potência de saída, maior atividade muscular (maior impulso motor central) e desempenho mais rápido na primeira parte dos experimentos (tempo), seguido de uma fadiga muscular maior na segunda metade, em comparação com o teste controle. Estes resultados indicam que o feedback sensorial ascendente dos músculos esqueléticos ativos pode limitar a magnitude do impulso motor central na tentativa de evitar o desenvolvimento da fadiga periférica. Isso destaca a interação destes mecanismos durante o exercício de alta intensidade.

Resumidamente, o comando central ativa regiões do cérebro responsáveis pelo recrutamento de unidades motoras além de ativar áreas de controle cardiovascular localizadas na medula (Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014, Crisafulli, A.; Marongiu, E.; Ogoh, S. 2015). Sabe-se que no início do exercício o comando central estabelece um nível

basal de atividade simpática e parassimpática eferente estreitamente ligada à intensidade do esforço. Este padrão básico de atividade autonômica é então modulado por sinais periféricos que ativam os centros de controle cardiovascular. As áreas reflexogênicas periféricas consideradas importantes para a regulação cardiovascular durante o exercício são os barorreceptores arteriais e os receptores intra musculares. Entretanto, os receptores intra musculares podem ativar os nervos aferentes e, por sua vez, induzir ajustes cardiovasculares mediados simpaticamente em resposta à condição mecânica e metabólica do músculo ativo (Stebbins, C. L.; Brown, B.; Levin, D.; Longhurst, J. C. 1988, Rowell, L. B.; O'Leary, D. S. 1990, Vorluni, L.; Volianitis, S. 2008, Mitchell, Jere H.; Schmidt, Robert F. 2011).

Finalmente, o reflexo pressórico ao exercício é um sinal periférico de origem muscular capaz de regular a resposta cardiovascular ao exercício modulando o padrão básico de atividade autonômica estabelecido pelo comando central. Este mecanismo funciona em resposta à condição mecânica e metabólica do músculo ativo sendo essencial para a adequada resposta da pressão arterial normal ao exercício. No entanto, ainda há a necessidade de expandir a nossa compreensão dos mecanismos através dos quais os mecano e o metaborreflexo atuam (Crisafulli, Antonio; Concu, Alberto 2006).

1.4 Exercício físico com restrição do fluxo sanguíneo

1.4.1 Definição

O exercício com restrição do fluxo sanguíneo caracteriza-se pela utilização de um manguito de pressão colocado no terço proximal dos membros superiores e/ou inferiores, que é insuflado de modo a alcançar o nível de restrição vascular parcial ou total, a partir da PA sistólica de repouso, promovendo um bloqueio do fluxo de sangue venoso e redução ou turbulência do fluxo sanguíneo arterial (Vella, C. A.; Robergs, R. A. 2005, Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008).

Estudos mostram que o exercício de baixa intensidade com restrição do fluxo sanguíneo é um método de treinamento capaz de promover aumentos da força e da

área de secção transversa muscular em curtos períodos (Laughlin, M. H. 1999, Michelini, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015). No entanto, os mecanismos fisiológicos envolvidos na hipertrofia muscular induzida pelo exercício com restrição do fluxo sanguíneo não estão totalmente esclarecidos, mas parecem estar relacionados com a hipóxia e acidose musculares, estimulação de metaborreceptores, provocando uma resposta hormonal sistêmica como o aumento de secreção do hormônio do crescimento (GH) e dos fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 (IGF-1), aumento da síntese proteica através da via Mammalian Target of Rapamycin (mTOR), diminuição da expressão de miostatina (Growth Differentiation Factor 8 – GDF-8) e diferenciação das células satélites em mioblastos, aumentando o número de fibras musculares (Kaufman, M. P.; Rybicki, K. J.; Waldrop, T. G.; Ordway, G. A. 1984, Vella, C. A.; Robergs, R. A. 2005, Milia, R.; Roberto, S.; Mulliri, G.; Loi, A.; Marcelli, M.; Sainas, G.; Milia, N.; Marongiu, E.; Crisafulli, A. 2015). Adicionalmente, poucos estudos investigaram, até o presente momento, os efeitos dessa forma de intervenção sobre as respostas cardiovasculares, em especial, a inter-relação entre os receptores aferentes sensíveis aos estímulos metabólicos e a regulação neural da circulação.

1.4.2 Evidências dos primeiros estudos

Em um breve apanhado histórico Kawada, 2005 (Kawada, S 2005) descreve que o primeiro relato sobre complicações relacionadas a isquemia tendo como causa uma fratura, foi publicado por Volkmann em 1881. O mesmo autor (Kawada, S 2005) descreve que um dos primeiros trabalhos a mostrar os diferentes efeitos entre oclusão venosa parcial e oclusão arterial completa na musculatura de membros inferiores foi escrito por Fales et al. em 1962 (Fales, John T.; Heisey, S. Richard; Zierler, Kenneth L. 1962). Os mesmos demonstraram que uma oclusão venosa parcial causa uma diminuição no consumo de oxigênio muscular devido a uma redução do fluxo sanguíneo, já quando ocorre a liberação da oclusão venosa, ocorre pouca hiperemia na tentativa de restabelecer a saturação de oxigênio. Por outro lado, após oclusão arterial completa, a hiperemia e a tentativa de reestabelecer a saturação de oxigênio ocorrem durante a oclusão.

Sabe-se que a oclusão absoluta de veias e artérias (isquemia) induz sérios danos a vários tecidos (Kawada, S 2005). Em 1960, Haimovici alerta sobre o risco de revascularização arterial de extremidades isquêmicas (Haimovici, H. 1960), chamando a atenção para o problemas relacionados com a isquemia / reperfusão, bem como os induzidos pela isquemia. Nesta linha, Steinau (Steinau, Hans-Ulrich 1988) relata que o músculo esquelético é vulnerável à isquemia descrevendo o tempo crítico de tolerância contra a isquemia em vários tecidos: músculo, até 4 h; Nervo, até 8 h; gordura, até 13h, pele, até 24h, e osso, até 4 dias em temperatura normal.

No que tange aos exercícios resistidos de baixa intensidade (20-50% 1RM), combinados com restrição de fluxo sanguíneo da musculatura exercitada, sabe-se que o mesmo pode ser uma alternativa ao treinamento de resistência tradicional com altas cargas (Abe, T.; Kearns, C. F.; Sato, Y. 2006) e pode promover uma melhora na função anaeróbia na musculatura (Takarada, Y.; Sato, Y.; Ishii, N. 2002). Sendo assim, nos remetamos a década de 1980, no Japão, onde o exercício físico com restrição de fluxo sanguíneo começou a ser comercializado, por seu inventor Sato, onde obteve um auxílio do governo Japones para que desenvolvesse sua técnica, "*Kaatsu Training*" (Sato, Y. 2005).

Em 2005 (Sato, Y. 2005), o próprio Sato, relata que o KAATSU não deve ser confundido com o treinamento em circunstâncias isquêmicas que foram relatadas previamente por Sundberg, 1994 (Sundberg, C. J. 1994). O treinamento de KAATSU não induz a isquemia dentro do músculo esquelético, mas sim promove um estado de retenção do sangue nos capilares dentro da musculatura do membro. Pesquisas básicas e clínicas aplicadas nos últimos 10 anos demonstraram que o KAATSU não só melhora a massa muscular e a força em voluntários saudáveis, como também beneficia pacientes com problemas cardiovasculares e ortopédicos.

O "*Kaatsu Training*" foi patenteado em 1994 no Japão sendo expandida, no mesmo ano, para outros países (Sato, Y. 2005). À partir dos anos 2000, surgem diversos estudo demonstrando que o treinamento com restrição de fluxo sanguíneo é capaz de promover um aumento da FC durante o treinamento (Iida, H.; Takano, H.; Meguro, K.; Asada, K.; Oonuma, H.; Morita, T.; Kurano, M.; Sakagami, F.; Uno, K.; Hirose, K.; Nagata, T.; Takenaka, K.; Suzuki, J.; Hirata, Y.; Furuichi, T.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005), um aumento PA durante o exercício (Abe, T.; Fujita, S.; Nakajima, T.; Sakamaki, M.; Ozaki, H.; Ogasawara, R.; Sugaya, M.;

Kudo, M.; Kurano, M.; Yasuda, T.; Sato, Y.; Ohshima, H.; Mukai, C.; Ishii, N. 2010), diminuição do VS (Iida, H.; Takano, H.; Meguro, K.; Asada, K.; Oonuma, H.; Morita, T.; Kurano, M.; Sakagami, F.; Uno, K.; Hirose, K.; Nagata, T.; Takenaka, K.; Suzuki, J.; Hirata, Y.; Furuichi, T.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005), diminuição do DC (Iida, H.; Takano, H.; Meguro, K.; Asada, K.; Oonuma, H.; Morita, T.; Kurano, M.; Sakagami, F.; Uno, K.; Hirose, K.; Nagata, T.; Takenaka, K.; Suzuki, J.; Hirata, Y.; Furuichi, T.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005), aumento do recrutamento de fibras musculares do tipo II (Takarada, Y.; Takazawa, H.; Ishii, N. 2000), estimular a secreção do GH (Takarada, Y.; Nakamura, Y.; Aruga, S.; Onda, T.; Miyazaki, S.; Ishii, N. 2000), além de promover o pré condicionamento isquêmico (uma adaptação do miocárdio à pequenos episódios isquêmicos não letais gerando assim uma maior resistência a eventos subsequentes) (Crisafulli, A.; Melis, F.; Tocco, F.; Santoboni, U. M.; Lai, C.; Angioy, G.; Lorrain, L.; Pittau, G.; Concu, A.; Pagliaro, P. 2004, Crisafulli, A.; Tangianu, F.; Tocco, F.; Concu, A.; Mamelì, O.; Mulliri, G.; Caria, M. A. 2011).

1.4.3 Efeitos Vasculares

A regulação autonômica durante exercícios dinâmicos é ativada basicamente por alguns impulsos que chegam do córtex motor, artérias e receptores músculo-esqueléticos. O centro de controle cardiovascular recebe esta informação e reflexivamente gera ajustes hemodinâmicos. Em indivíduos saudáveis, a atividade simpática para o aparelho cardiovascular aumenta e prevalece sobre o tônus parassimpático, aumentando assim a FC, a contratilidade do miocárdio e a vasoconstrição leitos vasculares de alguns órgãos e tecidos que não estão envolvidos no exercício (Fadel, P. J. 2013, Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014). Neste sentido, Boulton et al (Boulton, D.; Taylor, C. E.; Macefield, V. G.; Green, S. 2014), relatam que contrações intermitentes da musculatura esquelética humana são acompanhadas por uma rápida vasodilatação, queda na resistência vascular da musculatura e aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa. Esta resposta rápida de hiperemia é associada a uma imediata queda na PA que rapidamente é estabilizada e

normalizada por uma atividade barorreflexa e um suposto envolvimento de uma atividade nervosa simpática da muscular, com envolvimento do comando central, feedback aferente da musculatura, juntamente como o barorreflexo (Kaufman, M. P. 2012, Matsukawa, K. 2012).

O treinamento com RFS parece induzir a um acúmulo de sangue na musculatura exercitada, resultando em uma inibição do retorno venoso e reduzindo assim a pré-carga cardíaca e o DC (Iida, H.; Takano, H.; Meguro, K.; Asada, K.; Oonuma, H.; Morita, T.; Kurano, M.; Sakagami, F.; Uno, K.; Hirose, K.; Nagata, T.; Takenaka, K.; Suzuki, J.; Hirata, Y.; Furuichi, T.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005). A isquemia, juntamente com uma alteração entre metabolismo e perfusão, é capaz de estimular vias aferentes quimicamente sensíveis na musculatura em contração, ativando o metaborreflexo muscular e aumentando a ANSM de regiões inativas durante exercícios (Boulton, D.; Taylor, C. E.; Macefield, V. G.; Green, S. 2014). Levando em consideração que o RPE é, pelo menos em parte, um resultado entre a oferta e demanda de sangue para a musculatura em contração, a contração em condição isquêmica pode promover uma maior resposta reflexa do que a contração sem isquemia. Adicionalmente aos efeitos metabólicos causados pela diferença de oferta e demanda de sangue, o RPE pode, em parte, ser estimulado pela deformação mecânica dos receptores localizados nas finas fibras aferentes (Kaufman, Marc P.; Forster, Hubert V. 2010). Neste sentido, Cornett et al. (Cornett, J. A.; Herr, M. D.; Gray, K. S.; Smith, M. B.; Yang, Q. X.; Sinoway, L. I. 2000), desmontaram que a intensidade do exercício, tem um profundo efeito na magnitude do efeito reflexo à isquemia muscular, devido ao fato de que maiores respostas de PA foram vistas em níveis mais elevados de esforço. Esse efeito é independente da perfusão sangüínea ou da percepção subjetiva de esforço, pois todos os testes de contração muscular, tanto em isquemia quanto sem, foram executados na mesma escala de percepção de esforço na escala de Borg. Além disto, foi relatado que a resposta pressórica observada durante o período de isquemia pós-exercício (quando não há ação mecanorreflexa) apresenta uma resposta similar à observada após o exercício em isquemia, sendo assim, afirma-se que mesmo não havendo deformação mecânica (ação mecanorreflexa) das vias receptivas aferentes, onde existe uma maior ação metabólica do que mecânica para geração de efeitos na PA (Cornett, J. A.; Herr, M. D.; Gray, K. S.; Smith, M. B.; Yang, Q. X.; Sinoway, L. I. 2000).

1.4.4 Efeitos Metabólicos

Estudos tem demonstrado que o ambiente isquêmico (Takano, H.; Morita, T.; Iida, H.; Asada, K.; Kato, M.; Uno, K.; Hirose, K.; Matsumoto, A.; Takenaka, K.; Hirata, Y.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005) ou hipóxia (Takarada, Y.; Takazawa, H.; Sato, Y.; Takebayashi, S.; Tanaka, Y.; Ishii, N. 2000) intramuscular, associado com os protocolos de RFS, induz a uma maior taxa de hidrólise de Adenosina Tri Fosfato (ATP), depleção aumentada de creatina fosfato (PCr) (Suga, T.; Okita, K.; Takada, S.; Omokawa, M.; Kadoguchi, T.; Yokota, T.; Hirabayashi, K.; Takahashi, M.; Morita, N.; Horiuchi, M.; Kinugawa, S.; Tsutsui, H. 2012), diminuição do pH (Suga, T.; Okita, K.; Morita, N.; Yokota, T.; Hirabayashi, K.; Horiuchi, M.; Takada, S.; Takahashi, T.; Omokawa, M.; Kinugawa, S.; Tsutsui, H. 2009, Suga, T.; Okita, K.; Takada, S.; Omokawa, M.; Kadoguchi, T.; Yokota, T.; Hirabayashi, K.; Takahashi, M.; Morita, N.; Horiuchi, M.; Kinugawa, S.; Tsutsui, H. 2012) e um aumento da resposta ao lactato (Takarada, Y.; Nakamura, Y.; Aruga, S.; Onda, T.; Miyazaki, S.; Ishii, N. 2000, Takano, H.; Morita, T.; Iida, H.; Asada, K.; Kato, M.; Uno, K.; Hirose, K.; Matsumoto, A.; Takenaka, K.; Hirata, Y.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005, Pierce, J. R.; Clark, B. C.; Ploutz-Snyder, L. L.; Kanaley, J. A. 2006, Reeves, G. V.; Kraemer, R. R.; Hollander, D. B.; Clavier, J.; Thomas, C.; Francois, M.; Castracane, V. D. 2006, Fujita, S.; Abe, T.; Drummond, M. J.; Cadenas, J. G.; Dreyer, H. C.; Sato, Y.; Volpi, E.; Rasmussen, B. B. 2007). Suga et al. (Suga, T.; Okita, K.; Morita, N.; Yokota, T.; Hirabayashi, K.; Horiuchi, M.; Takada, S.; Takahashi, T.; Omokawa, M.; Kinugawa, S.; Tsutsui, H. 2009) encontraram um maior número de marcadores de estresse muscular (PCr e Fosfato Inorgânico (Pi)) em exercícios com RFS, quando comparado ao exercício de baixa intensidade (20% de 1-RM) sem RFS. Entretanto, o estresse metabólico foi significativamente menor em relação a um protocolo de maior intensidade e sem RFS (65% de 1-RM).

Em outro estudo, Suga et al. (Suga, T.; Okita, K.; Morita, N.; Yokota, T.; Hirabayashi, K.; Horiuchi, M.; Takada, S.; Takahashi, T.; Omokawa, M.; Kinugawa, S.; Tsutsui, H. 2009) analisaram os efeitos agudos de múltiplas séries sobre o estresse metabólico intramuscular ao comparar quatro protocolos distintos: a) flexão

plantar de baixa intensidade (20% de 1-CVM, 3 séries de 30 repetições e 1 minuto de intervalo de repouso), com restrição realizada de forma intermitente (sem restrição nos intervalos); b) flexão plantar de baixa intensidade, com restrição contínua ao longo de toda a série de exercícios; c) exercício de alta intensidade (65% de 1-RM, 3 séries de 30 repetições, 1 minuto intervalos de repouso entre as series) sem restrição de fluxo e d) exercício de baixa intensidade (20% de 1 CVM, 3 séries de 30 repetições; Intervalos de repouso de 1 minuto entre os conjuntos), sem RFS. Os autores concluíram que a série com RFS "intermitente" apresentou uma tendência não significativa para maior estresse metabólico em comparação com as séries de baixa intensidade sem RFS. Além disso, apenas as séries com RFS "contínua" apresentou um estresse metabólico semelhante às séries de alta intensidade sem RFS.

O estresse metabólico associado ao exercício de RFS a longo prazo, leva a um aumento significativo nas reservas de glicogênio (Burgomaster, K. A.; Moore, D. R.; Schofield, L. M.; Phillips, S. M.; Sale, D. G.; Gibala, M. J. 2003). Neste sentido, Burgomaster et al. (Burgomaster, K. A.; Moore, D. R.; Schofield, L. M.; Phillips, S. M.; Sale, D. G.; Gibala, M. J. 2003) observaram uma diminuição na concentração de ATP em repouso após um período de treinamento de 8 semanas com 50% de uma repetição voluntário máxima, com 2 sessões por semana, indo de 3 a 6 series com 8-10 repetições, sendo a ultima serie até a fadiga. A RFS foi realizada em apenas um dos membros superiores, tendo o membro contra-lateral como controle. Os autores levantaram a hipótese de que as adaptações metabólicas que acompanham o treinamento com RFS podem ser mediadas por meio de alterações no transporte de glicose (translocação de GLUT-4) e a ressíntese de glicogênio (atividade do glicogênio sintase). Foram também mensurados os níveis de glicogênio muscular pré e pós (com aumento pós treinamento com RFS), ATP (menor concentração após os dois tipos de treinamento), PCr e creatina (não apresentaram diferenças), além de um pequeno ganho de torque com o exercício com RFS.

Pierce et al. (Pierce, J. R.; Clark, B. C.; Ploutz-Snyder, L. L.; Kanaley, J. A. 2006) encontraram um aumento na síntese do GH após exercício de resistência com RFS, sendo que para esta modalidade de exercício fica clara a não contribuição dos nervos aferentes de tipo I e II para as respostas aumentadas de GH após o exercício com RFS. Acredita-se que a resposta aumentada de GH dá-se, provavelmente, devido a um maior acúmulo de metabólitos e subsequente ativação do

metaborreflexo, através da estimulação de quimiorreceptores musculares de aferentes de tipo III e IV (Kraemer, W. J.; Gordon, S. E.; Fleck, S. J.; Marchitelli, L. J.; Mello, R.; Dziados, J. E.; Friedl, K.; Harman, E.; Maresh, C.; Fry, A. C. 1991, Pierce, J. R.; Clark, B. C.; Ploutz-Snyder, L. L.; Kanaley, J. A. 2006).

As catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) atuam como moduladores de respostas fisiológicas para a continuidade do exercício (Mazzeo, Robert S. 1991). Estudos demonstram um aumento na concentração de norepinefrina após o exercício com RFS (Takarada, Y.; Nakamura, Y.; Aruga, S.; Onda, T.; Miyazaki, S.; Ishii, N. 2000, Madarame, H.; Neya, M.; Ochi, E.; Nakazato, K.; Sato, Y.; Ishii, N. 2008). Entretanto, durante exercícios eletricamente estimulados com RFS, este aumento foi substancialmente menor, possivelmente indicando que a secreção de norepinefrina é dependente de exercícios voluntários (Inagaki, Y.; Madarame, H.; Neya, M.; Ishii, N. 2011).

O GH circulante é conhecido por estimular a síntese e a secreção de IGF-1. Abe et al. (Abe, T.; Yasuda, T.; Midorikawa, T.; Sato, Y.; Kearns, C. F.; Inoue, K.; Koizumi, K.; Ishii, N. 2005) relatam um aumento na resposta de IGF-1 ao exercício de resistência de baixa intensidade (20% de 1-RM) com RFS. O grupo controle neste estudo realizou um protocolo com a mesma intensidade e volume, mas não demonstrou uma resposta semelhante. A resposta aumentada de IGF-1 ao exercício de resistência com RFS foi também observada por Takano et al. (Takano, H.; Morita, T.; Iida, H.; Asada, K.; Kato, M.; Uno, K.; Hirose, K.; Matsumoto, A.; Takenaka, K.; Hirata, Y.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005), diferentemente aos exercícios de caminhada, uma vez que estes não se demonstraram capazes de aumentar os níveis de IGF-1 (Abe, T.; Kearns, C. F.; Sato, Y. 2006).

Inagaki et al. (Inagaki, Y.; Madarame, H.; Neya, M.; Ishii, N. 2011) demonstraram que contrações involuntárias induzidas por eletro-estimulação do músculo, são capazes de aumentar a concentração de espécies imuno-reativa de hormônio do crescimento humano (irGH) sérico, somente quando existiu a restrição de fluxo venoso para perna exercitada. Este resultado sugere que o metaborreflexo muscular desempenha um papel importante na secreção de GH induzida pelo exercício, pelo menos em termos de secreção de irGH.

Resumidamente, o exercício com RFS apresenta respostas hormonais sistêmicas agudas semelhantes ao exercício de resistência tradicional sem RFS. Algumas das respostas hormonais foram maiores (Takarada, Y.; Nakamura, Y.;

Aruga, S.; Onda, T.; Miyazaki, S.; Ishii, N. 2000, Takano, H.; Morita, T.; Iida, H.; Asada, K.; Kato, M.; Uno, K.; Hirose, K.; Matsumoto, A.; Takenaka, K.; Hirata, Y.; Eto, F.; Nagai, R.; Sato, Y.; Nakajima, T. 2005, Reeves, G. V.; Kraemer, R. R.; Hollander, D. B.; Clavier, J.; Thomas, C.; Francois, M.; Castracane, V. D. 2006, Abe, T.; Fujita, S.; Nakajima, T.; Sakamaki, M.; Ozaki, H.; Ogasawara, R.; Sugaya, M.; Kudo, M.; Kurano, M.; Yasuda, T.; Sato, Y.; Ohshima, H.; Mukai, C.; Ishii, N. 2010), ou pelo menos comparáveis (Abe, T.; Kearns, C. F.; Sato, Y. 2006, Reeves, G. V.; Kraemer, R. R.; Hollander, D. B.; Clavier, J.; Thomas, C.; Francois, M.; Castracane, V. D. 2006, Fujita, S.; Abe, T.; Drummond, M. J.; Cadenas, J. G.; Dreyer, H. C.; Sato, Y.; Volpi, E.; Rasmussen, B. B. 2007) ao exercício tradicional de resistência de alta intensidade com um estresse mecânico consideravelmente menor.

Hoje, sabe-se que o metaborreflexo muscular é disparado em terminações nervosas aferentes que são sensitivas ao acúmulo de metabólitos musculares tais como ácido láctico, adenosina, potássio, dipropionato de fosfato, H⁺ e ácido araquidônico. Sendo assim, o mesmo tem atraído a comunidade científica, tendo em vista sua contribuição significativa na regulação cardiovascular durante o exercício físico, enviando contínuos feedbacks para as áreas centrais de controle cardiovascular sobre os status metabólico da musculatura em contração (Strange, S.; Secher, N. H.; Pawelczyk, J. A.; Karpakka, J.; Christensen, N. J.; Mitchell, J. H.; Saltin, B. 1993, Boushel, R.; Madsen, P.; Nielsen, H. B.; Quistorff, B.; Secher, N. H. 1998, Crisafulli, A.; Milia, R.; Lobina, A.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2008, Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011, Micheline, L. C.; O'Leary, D. S.; Raven, P. B.; Nobrega, A. C. 2015, Spranger, M. D.; Krishnan, A. C.; Levy, P. D.; O'Leary, D. S.; Smith, S. A. 2015).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Avaliar o efeito do treinamento de força de baixa intensidade, realizado com oclusão vascular sobre as respostas hemodinâmicas à ativação do metaborreflexo muscular em jovens saudáveis.

2.2 Objetivo específico

Avaliar o efeito do treinamento de força de baixa intensidade, realizado com restrição de fluxo sanguíneo sobre a resposta hemodinâmica de:

- a) Frequência cardíaca;
- b) tempo de enchimento ventricular;
- c) razão volume sistólico / tempo de ejeção do ventrículo esquerdo;
- d) pressão arterial Média;
- e) volume sistólico;
- f) débito cardíaco;
- g) resistência vascular periférica.

3 HIPÓTESES

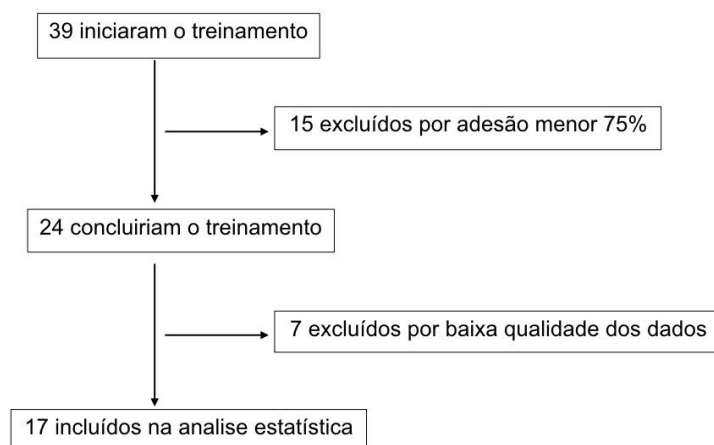
O presente projeto tem por hipótese que o treinamento com restrição de fluxo sanguíneo seja capaz de reduzir o “ganho” metaborreflexo (menor atividade metaborreflexa), expresso pela redução da pressão arterial média. Tais resultados poderiam ter implicações importantes em futuras investigações que envolvessem populações clínicas, em especial, as que apresentem comprometimentos cardiovasculares com conseqüente desbalanço da regulação neural.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

Para o cálculo amostral foi utilizado o software estatístico G*Power (Erdfelder, Faul, & Buchner, 1996), para resultado de 22 participantes, com tamanho de efeito de 80%. Foram avaliados inicialmente 39 sujeitos, dos quais 15 não cumpriram os critérios de inclusão. Assim, completaram o protocolo experimental 24 voluntários, dos quais sete foram excluídos em função da baixa qualidade do sinal obtido através da impedância cardiográfica. Deste modo, 17 sujeitos tiveram seus dados incluídos nas análises finais do presente projeto.(figura 4)

Figura 4 - Fluxograma dos excluídos



Foram adotados os seguintes critérios de exclusão pré participação: a) presença de doenças cardiovasculares; b) presença de doenças respiratórias; c) presença de doenças metabólicas; d) uso de qualquer medicação que exerça efeitos sobre as variáveis de interesse do projeto; Para os pontos de “a” a “d” foi aplicado questionário que teve por objetivo avaliar o estado geral de saúde dos voluntários. Para o período de treinamento foi adotado o seguinte critério de exclusão: a) adesão inferior a 75% do total das sessões previstas de treinamento ou a duas ou mais

sessões consecutivas.

O presente projeto de pesquisa atendeu as normas sobre pesquisa envolvendo seres humanos, que constam na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996. Antes do estudo, todos os voluntários foram devidamente informados quanto ao propósito, procedimentos, possíveis desconfortos, riscos e benefícios da pesquisa. Ao concordarem, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo (TCLE), contendo o objetivo da pesquisa, procedimentos de avaliação, caráter de voluntariedade.

4.2 Desenho experimental

O presente projeto foi composto por um estudo experimental, no qual todos os voluntários foram avaliados, quanto as respostas hemodinâmicas através de impedância cardiográfica, antes e após 4 semanas de treinamento de força de baixa intensidade, realizado através da força de preensão manual, associado a uma oclusão vascular controlada.

4.3 Avaliação da força de preensão manual

Os valores de preensão manual foram obtidos através de 5 tentativas máximas de pressão manual com duração de 5 segundos de contração com intervalos de 1 minuto entre cada tentativa. Todas as medidas foram registradas pelo módulo MP150 Data Acquisition Systems, (BIOPAC Systems, Inc., Goleta, CA, USA) previamente calibrado, utilizando-se o software AcqKnowledge para leitura dos dados. Após as tentativas máximas, foi calculada a média das 5 tentativas usando o valor de 30% como valor de referencia para execução do exercício de preensão manual, tanto na avaliação inicial de PEMI e do controle do repouso após o exercício (CER), quanto como carga de treinamento. Este procedimento de avaliação da força de preensão manual máxima também foi realizado para a

reavaliação de PEMI e CER após as 4 semanas de treinamento.

4.4 Medida da pressão arterial durante o protocolo de avaliação

Durante toda a duração dos protocolos de avaliação PEMI e CER, com duração de 12 minutos cada protocolo, foram tomadas medidas da PA através de método auscultatório. As medidas foram tomadas pelo mesmo pesquisador durante todo o protocolo. Os pesquisadores envolvidos na coleta dos dados foram treinados previamente com relação a todos os procedimentos. Foi utilizado para as medidas de PA o esfigmomanômetro de marca Welch Allyn DS44 (Skaneateles Falls, NY, USA) e o estetoscópio Littmann Classic II SE (USA).

4.5 Avaliação das variáveis hemodinâmicas

As variáveis hemodinâmicas avaliadas foram: a) frequência cardíaca; b) tempo de enchimento ventricular; c) razão volume sistólico / tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; d) pressão arterial média; e) volume sistólico; f) débito cardíaco; g) resistência vascular periférica. As mesmas foram medidas por meio de impedância cardiográfica (NCCAOM, Biomed Inc., Irvine, CA, EUA), que permite a avaliação cardiodinâmica contínua de forma não invasiva (Thomas, S. H.; Crowther, A. 1993, Belardinelli, R.; Ciampini, N.; Costantini, C.; Blandini, A.; Purcaro, A. 1996, Charloux, A.; Lonsdorfer-Wolf, E.; Richard, R.; Lampert, E.; Oswald-Mammosser, M.; Mettaufer, B.; Geny, B.; Lonsdorfer, J. 2000, Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, A.; Melis, F.; Tocco, F.; Santoboni, U. M.; Lai, C.; Angioy, G.; Lorrain, L.; Pittau, G.; Concu, A.; Pagliaro, P. 2004, Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007). Para leitura dos impulsos serão posicionados eletrodos de acordo com o esquema apresentado por Wolter et al. (Woltjer, H. H.; Bogaard, H. J.; de Vries, P. M. 1997) na figura 1, esquema b do artigo, após ablação e tricotomia (quando

necessário).

Nos últimos anos, Crisafulli et al. desenvolveram um método para o processamento dos dados de impedância através de cálculos hemodinâmicos coletados por artefatos de impedância, obtendo-se assim uma estimativa hemodinâmica confiável e reprodutível. Este processo de aquisição de dados é descrito detalhadamente em estudos anteriores do grupo (Crisafulli, A.; Orru, V.; Melis, F.; Tocco, F.; Concu, A. 2003, Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, A.; Carta, C.; Melis, F.; Tocco, F.; Frongia, F.; Santoboni, U. M.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2004, Crisafulli, A.; Melis, F.; Tocco, F.; Santoboni, U. M.; Lai, C.; Angioy, G.; Lorrain, L.; Pittau, G.; Concu, A.; Pagliaro, P. 2004, Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007). Resumidamente, por meio de um aparelho capaz de armazenar gráficos digitais (ADInstruments, 8SP PowerLab, Castle Hill, NSW, Austrália) foram armazenados vestígios analógicos derivados de NCCOM-3 de eletrocardiograma, impedância de tórax (Z_0) e a primeira derivação de Z_0 . Posteriormente, a equação Sramek-Bernstein (Bernstein, D. P. 1986) é empregada para calcular batimento a batimento o VS a partir de vestígios de impedância armazenados. Além disso, é calculada a relação entre o período de pré-ejeção/ tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (PEP / VET), que é inversamente correlacionada com a fração de ejeção angiográfica ($r = -0,90$) e representa um índice inverso do desempenho cardíaco (Lewis, R. P.; Rittogers, S. E.; Froester, W. F.; Boudoulas, H. 1977). A FC foi calculada como o recíproco do intervalo R-R, e o DC foi obtido multiplicando o VS pela FC (Roberto, S.; Marongiu, E.; Pinna, M.; Angius, L.; Olla, S.; Bassareo, P.; Tocco, F.; Concu, A.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2012). A RVP é o resultado da multiplicação da PAM pelo DC e dividido por 80, sendo 80 um fator de conversão para o ajuste das unidades para a unidade padrão de resistência (Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007). Os valores de FC também foram coletados ao final de cada minuto utilizando um frequencímetro (Polar RS 800 CX® USA), que mede a FC batimento a batimento.

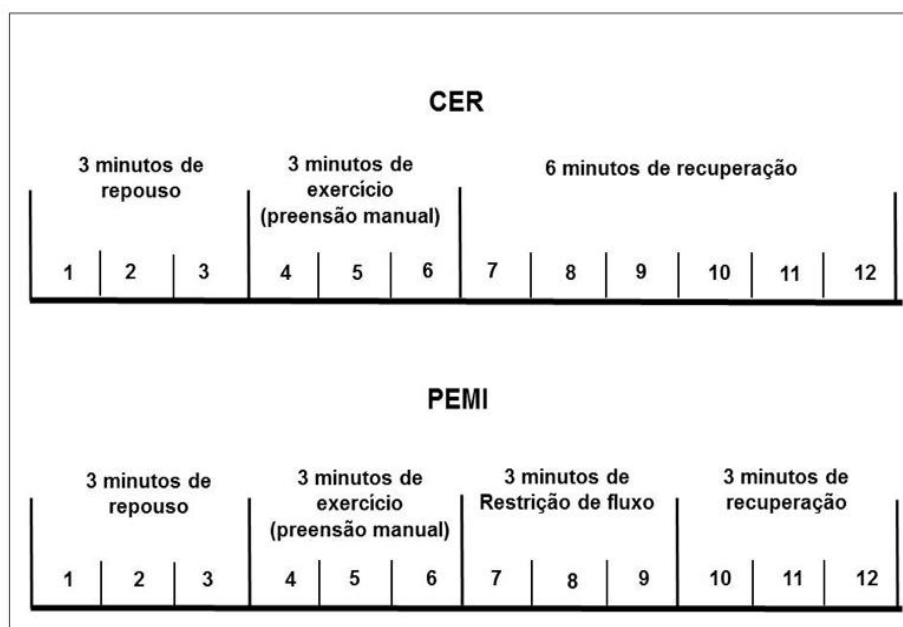
4.6 Avaliação da atividade metaborreflexa (PEMI e CER)

Antes do início da avaliação, todos os voluntários permaneceram em repouso na posição sentada, confortavelmente, em sala climatizada, com temperatura controlada, por aproximadamente 10 minutos. Após o repouso, um esfigmomanômetro manual foi colocado entorno do terço proximal do braço não dominante, onde foram tomadas as medidas da PA a cada minuto do protocolo. Para a realização da oclusão vascular, foi utilizado um esfigmomanômetro digital automático da marca Hokanson, TD312 Calculating Cuff Inflator, USA, posicionado no entorno do terço proximal do braço dominante.

Para avaliar a atividade metaborreflexa, foi utilizado o seguinte procedimento: para cada parâmetro, foi considerado o valor do terceiro minuto de recuperação dos testes PEMI e CER (quando se espera atingir um estado estável). Em seguida, foi feito o cálculo da diferença entre os testes PEMI e CER. Este procedimento permitirá a avaliação do ganho metaborreflexo, ou seja, a resposta devido à atividade metaborreflexa.

A atividade metaborreflexa foi avaliada através do método de PEMI, obtido através de contrações rítmicas, controla por meio digital, a 30 contrações por minuto, de força de preensão manual. O exercício foi seguido por um período de três minutos de isquemia do membro dominante, realizada através de um manguito de pressão inflado a 50 mmHg acima da PAS observada no último minuto do exercício, onde acredita-se que seja a máxima PA. Uma sessão controle (CER) foi realizada no mesmo dia, de forma contra-balanceada, seguindo a mesma sequência do protocolo de isquemia, exceto pelo fato de que não existiu a isquemia induzida logo após a fase de exercício. Na figura 4, podemos observar o protocolo PEMI e CER, cada um com um tempo total de 12 minutos de duração (1 minuto de repouso entre os protocolos), dispostos da seguinte maneira: a) três minutos de repouso; b) três minutos de exercício; c) três minutos de oclusão (apenas no PEMI); d) três minutos de repouso sem oclusão (figura 5).

Figura 5 - Protocolo de Avaliação PEMI e CER



Legenda: PEMI - Isquemia Muscular Pós Exercício
 CER - Sessão Controle de Exercício

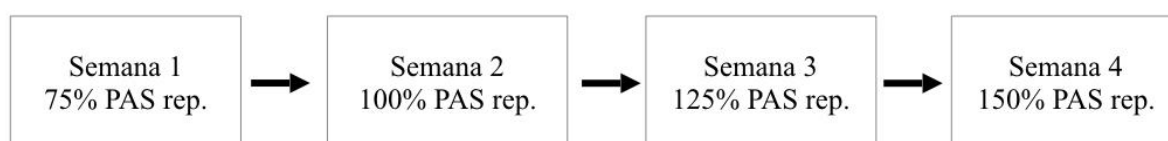
Devido a utilização de um manguito automático, foi possível alcançar o valor de oclusão de maneira rápida, cerca de três segundos. Para a fase de exercício foram executadas 30 contrações por minuto de forma ritmada, no aparelho MP150 Data Acquisition Systems, controlado por meio do software AcqKnowledge, onde o mesmo foi programado com o valor da carga de exercício, valor individualizado obtido na fase inicial do protocolo, apresentando também em sua tela o tempo para cada contração (2 segundos).

Durante todo o protocolo, foram obtidos valores de FC e da PA a cada minuto. Os voluntários foram orientados a não realizar qualquer movimento a não ser o do exercício de preensão manual, não conversarem durante o protocolo de avaliação, além de evitarem a manobra de Valsalva.

4.7 Sessões de treinamento

Todos os sujeitos foram submetidos a um protocolo de treinamento realizado três vezes por semana, durante quatro semanas, totalizando 12 sessões de treinamento. O treinamento consistiu na execução de um protocolo de 3 min de repouso, seguido de 3 min de exercício dinâmico ritmado a 30 compressões/min com carga de 30% da média do valor máximo avaliado, seguido por 3 min de repouso com cargas para oclusão sendo crescentes a cada semana de treinamento. Os valores de PA foram tomados sempre ao primeiro dia de treino da semana e assim calculada as cargas de oclusão da semana. O protocolo de progressão das cargas foi de 75%, 100%, 125%, 150% dos valores de PAS de repouso. (figura 6)

Figura 6 Evolução das Semanas de Treinamento



Legenda: As intensidades de oclusão serão aumentadas em 25% a cada semana. Os valores de PAS serão aferidos sempre no primeiro dia de treinamento da semana.

4.8 Procedimentos para a análise dos dados.

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. Os dados hemodinâmicos obtidos durante ambos os protocolos PEMI e CER foram calculados como médias a cada minuto. Os valores de repouso, terceiro minuto de exercício e terceiro minuto de recuperação durante ambos os protocolos foram considerados nas análises. Para a avaliação metaborreflexa, o seguinte procedimento foi adotado: foram calculadas as diferenças entre as variáveis entre o protocolo PEMI e CER no

terceiro minuto de recuperação. Esse procedimento permite a avaliação da atividade metaborreflexa. As diferenças entre as médias das variáveis de interesse foram analisadas por meio de Anova fatorial 2x2 (protocolo e intervenção), seguidas pelo post-hoc de Bonferroni quando apropriado. A comparação entre as diferenças nos protocolos PEMI e CER (ganho metaborreflexo) foram avaliadas por meio de um teste-t pareado. As estatísticas serão realizadas utilizando software comercialmente disponível (GraphPad, Prism, La Jolla, CA). A significância estatística foi estabelecida para um valor de P 0,05 em todos os casos.

5 RESULTADOS

Nenhum dos sujeitos relatou desconforto ou dor durante o período de PEMI. Dos 24 sujeitos que iniciaram o protocolo experimental, sete foram excluídos em função da baixa qualidade do sinal obtido através da impedância cardiográfica. Deste modo, apenas 17 sujeitos tiveram seus dados incluídos nas análises finais do presente projeto. A idade média (\pm desvio padrão) dos avaliados foi de 21 ± 2 anos, o peso $76,3\pm 11,6$ kg e a altura $1,73\pm 0,06$ m. o valor médio da força de preensão manual máxima foi de 39 ± 9 kgf.

Na tabela 1 são apresentados os resultados de repouso para as principais variáveis hemodinâmicas, precedentes a realização do exercício, em ambos os protocolos PEMI e CER, antes e após o período de treinamento. Não foram observadas diferenças significativas para FC, DC, PAM, RVP, Tempo de Enchimento Ventricular (TEV) e Razão Volume Sistólico / Tempo de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (SV/VET) entre as condições experimentais e em função do treinamento ($p > 0,05$ para todas as comparações). Diferentemente, foi observada uma redução significativamente no VS após o período de treinamento, tanto para a condição PEMI (135 ± 26 vs. 115 ± 27 mL), como para a condição CER (122 ± 33 vs. 113 ± 22 mL), com valor de significância de $p = 0,03$.

Tabela 1 - Respostas hemodinâmicas de repouso pré e pós treinamento

Variáveis	Condição	Pré-intervenção	Pós-intervenção	P	P
				Condição	Treinamento
Frequência Cardíaca (bpm)	PEMI	67 \pm 9	72 \pm 12	0.85	0.19
	CER	68 \pm 12	70 \pm 11		
Volume Sistólico (mL)	PEMI	135 \pm 26	115 \pm 27	0.26	0.03
	CER	122 \pm 33	113 \pm 22		
Débito Cardíaco (L)	PEMI	9.0 \pm 2.1	8.2 \pm 2.2	0.35	0.19
	CER	8.4 \pm 2.8	7.8 \pm 1.6		
PAM (mmHg)	PEMI	97 \pm 11	92 \pm 7	0.83	0.13
	CER	95 \pm 10	93 \pm 10		
RVP (dynes.s ⁻¹ .cm ⁻⁵)	PEMI	892 \pm 203	958 \pm 283	0.30	0.76
	CER	1005 \pm 348	978 \pm 198		
TEV (mL.s ⁻¹)	PEMI	374 \pm 249	330 \pm 188	0.67	0.66
	CER	331 \pm 183	331 \pm 189		
SV/VET (mL.s ⁻¹)	PEMI	400 \pm 73	374 \pm 84	0.99	0.24
	CER	398 \pm 89	376 \pm 86		

Legenda: PAM - pressão arterial média; RVP - resistência vascular periférica; TEV - tempo de enchimento ventricular; SV/VET - razão volume sistólico/tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; PEMI - isquemia muscular pós exercício; CER - sessão controle

Na tabela 2 são apresentados os resultados durante o terceiro minuto de exercício para as principais variáveis hemodinâmicas, em ambos os protocolos PEMI e CER, antes e após o período de treinamento. Não foram observadas diferenças significativas para FC, DC, VS, RVP, TEV e SV/VET entre as condições experimentais e em função do treinamento ($p > 0,05$ para todas as comparações). Diferentemente, foi observada uma redução significativa dos valores de PAM alcançados, após o período de treinamento, tanto para a condição PEMI (101 ± 11 vs. 96 ± 8 mmHg), como para a condição CER (102 ± 9 vs. 96 ± 8 mmHg), com valor de significância de $p = 0,01$.

Tabela 2 - Respostas hemodinâmicas durante o terceiro minuto de exercício pré e pós treinamento

Variáveis	Condição	Pré-intervenção	Pós-intervenção	P Condição	P Intervenção
Frequência Cardíaca (bpm)	PEMI	70±10	73±12	0.60	0.22
	CER	71±12	75±13		
Volume Sistólico (mL)	PEMI	119±30	117±29	0.72	0.62
	CER	118±32	113±25		
Débito Cardíaco (L)	PEMI	8.2±2.0	8.4±1.9	0.93	0.93
	CER	8.4±2.9	8.3±1.7		
PAM (mmHg)	PEMI	101±11	96±8	0.82	0.01
	CER	102±9	96±8		
RVP ($\text{dynes.s}^{-1}.\text{cm}^{-5}$)	PEMI	1041±230	963±239	0.83	0.14
	CER	1074±378	957±210		
TEV (mL.s^{-1})	PEMI	351±170	341±121	0.86	0.86
	CER	341±194	365±193		
SV/VET (mL.s^{-1})	PEMI	369±89	381±93	0.72	0.93
	CER	387±99	379±87		

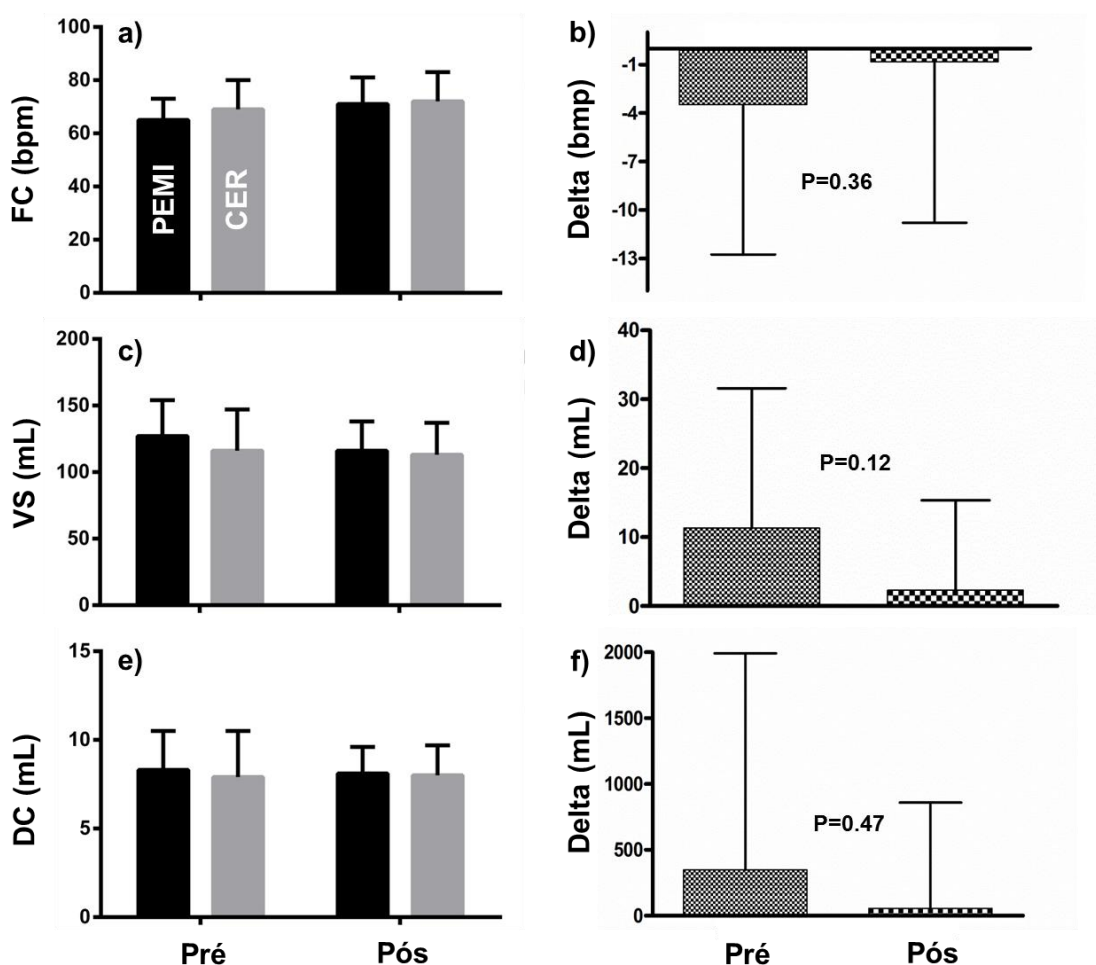
Legenda: PAM - pressão arterial média; RVP - resistência vascular periférica; TEV - tempo de enchimento ventricular; SV/VET - razão volume sistólico/tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; PEMI - isquemia muscular pós exercício; CER - sessão controle

As figuras 7 e 8 apresentam os resultados das variáveis hemodinâmicas obtidas durante o terceiro minuto da recuperação, após as sessões de exercícios, realizados nos protocolos PEMI e CER, antes após o período de treinamento respectivamente. Na figura 7 apresentamos os valores de FC ($-3,47 \pm 9,26$ vs. $-0,81 \pm 9,96$ bpm), VS ($+ 11,3 \pm 20,2$ vs. $+ 2,28 \pm 13,07$ mL), DC ($+ 349 \pm 1643,4$ vs. $+ 57,2 \pm 801,9$ mL.l⁻¹). Na figura 8 apresentamos os valores de PAM ($+ 4,09 \pm 3,87$ vs. $+ 2,23 \pm 4,65$ mmHg), RVP ($-14,6 \pm 201,6$ vs. $+5,59 \pm 104,9$ dynes.s⁻¹.cm⁻⁵), TEV ($5,8 \pm 2,8$ vs $9,3 \pm 3,3$ ml/s). Os painéis localizados a esquerda representam os valores médios para cada variável, para ambos os protocolos, antes e após o

período de treinamento, enquanto que os painéis a direita representam o “ganho” metaborreflexo, expresso pelos deltas dos valores médios do terceiro minuto de recuperação entre os protocolos PEMI e CER (valores médios de PEMI menos CER). Não foram observadas diferenças significativas com relação ao “ganho” metaborreflexo, uma vez que, para todas as variáveis analisadas, os resultados do teste-t pareado para comparação entre os deltas foram superiores a 0,05.

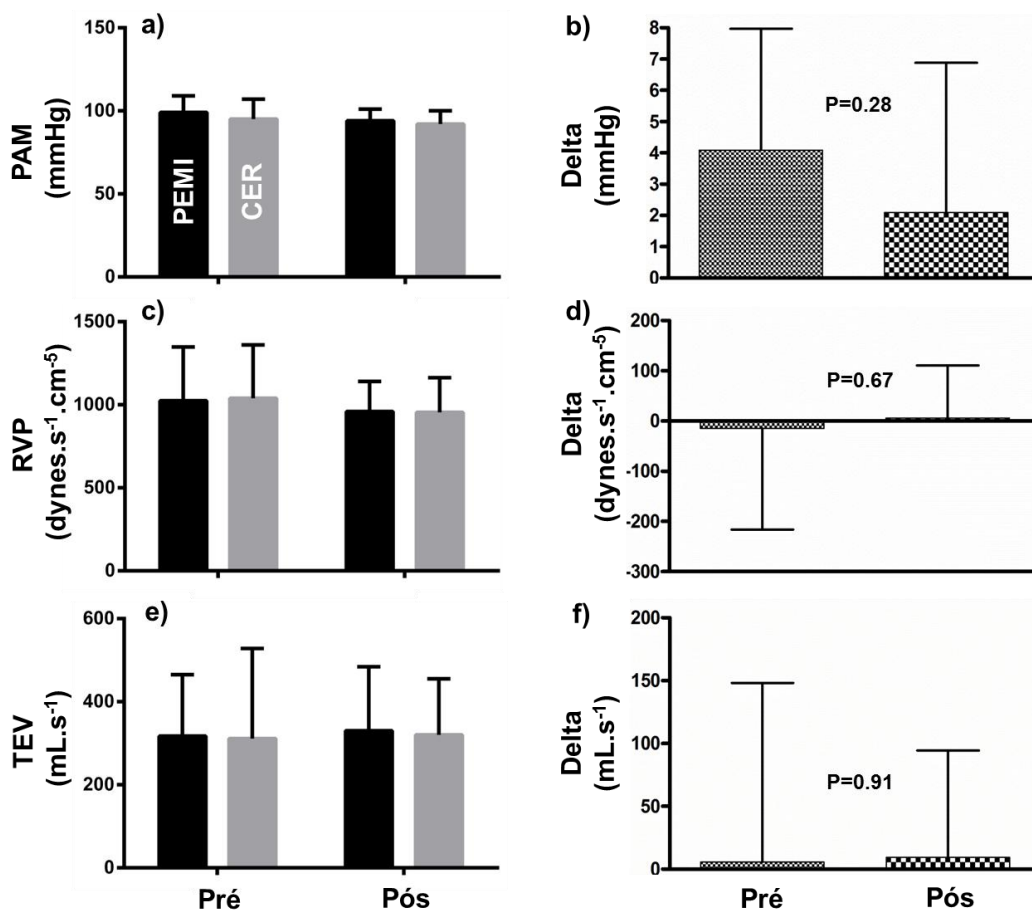
Similarmente aos demais resultados, não foram observadas diferenças significativas para a relação SV/VET, antes e após o período de treinamento para ambas as condições experimentais ($p > 0,05$) para todas as comparações entre valores absolutos e deltas que expressam o ganho metaborreflexo.

Figura7 -Resultados das variáveis hemodinâmicas obtidas durante o terceiro minuto da recuperação, após as sessões de exercícios, realizados nos protocolos PEMI e CER, antes após o período de treinamento.



Legenda: Painéis a, c, e - médias dos valores de frequência cardíaca, volume sistólico e débito cardíaco entre as condições PEMI e CER, antes e após o período de treinamento. Painéis b, d, f – ganho metaborreflexo (PEMI – CER) para a frequência cardíaca, volume sistólico e débito cardíaco

Figura 8 -Resultados das variáveis hemodinâmicas obtidas durante o terceiro minuto da recuperação, após as sessões de exercícios, realizados nos protocolos PEMI e CER, antes após o período de treinamento.



Legenda: Painéis a, c, e - médias dos valores de pressão arterial média, resistência vascular periférica e tempo de enchimento ventricular entre as condições PEMI e CER, antes e após o período de treinamento. Painéis b, d, f – ganho metaborreflexo (PEMI – CER) para a pressão arterial média, resistência vascular periférica e tempo de enchimento ventricular.

6 DISCUSSÃO

O foco principal do presente projeto foi analisar o efeito do treinamento com restrição de fluxo sobre as respostas hemodinâmicas frente à estimulação metaborreflexa. Nossos resultados demonstraram uma redução significativamente no VS em repouso (momento precedente ao exercício), após o período de treinamento, tanto para a condição PEMI (135 ± 26 vs. 115 ± 27 mL), como para a condição CER (122 ± 33 vs. 113 ± 22 mL). Já durante o terceiro minuto de exercício foi observada uma redução significativa dos valores de PAM alcançados, após o período de treinamento, tanto para a condição PEMI (101 ± 11 vs. 96 ± 8 mmHg), como para a condição CER (102 ± 9 vs. 96 ± 8 mmHg)..

Fisher (Fisher, J. P. 2014) relata que cada manobra, com o intuito de isolar ou ativar o comando central e/ou o RPE, apresenta um componente distinto. Quando existe a restrição ou oclusão da circulação durante o exercício, a redução na perfusão sanguínea causa desbalanço entre a demanda e oferta de O_2 para a musculatura, ocasionando em um acúmulo de metabólitos e, como consequência, a ativação tanto do comando central, de mecanorreceptores e metaborreceptores. Quando existe a restrição do fluxo, após o fim do exercício, os metabólitos ficam acumulados e os metaborreceptores tornam-se mais ativos sem grande ativação do comando central e mecanorreceptores musculares (Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008).

Marongiu et al. (Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013), descrevem que a resposta hemodinâmica à ativação metaborreflexa é um fenômeno altamente integrado que engloba a interação complexa entre FC, desempenho cardíaco, pré-carga e pós-carga e que a alteração de um ou mais desses parâmetros leva a uma resposta hemodinâmica alterada ao metaborreflexo. Neste sentido, sugere-se que para a obtenção uma resposta hemodinâmica normal durante o PEMI é importante manter preservada a capacidade de utilização da reserva da pré-carga (Roberto, S.; Mulliri, G.; Milia, R.; Solinas, R.; Pinna, V.; Sainas, G.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2016). Portanto, a capacidade de centralizar o volume sanguíneo e a função diastólica do coração são fundamentais para garantir o aumento da pré-carga induzido pelo metaborreflexo. Sendo assim afirma-se que a pré-carga cardíaca é

fundamental para alcançar o ajuste cardiovascular desejado durante o PEMI (Roberto, S.; Mulliri, G.; Milia, R.; Solinas, R.; Pinna, V.; Sainas, G.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2016).

Sabe-se que o treinamento de força não necessariamente causa alterações nas funções cardíacas basais, apesar de durante o treino existirem aumentos de FC e PA (Vega, Rick B.; Konhilas, John P.; Kelly, Daniel P.; Leinwand, Leslie A. 2017). Sendo assim, no que tange ao comportamento da FC durante nosso estudo, nossos achados vem ao encontro aos outros que também aplicaram RFS após exercício (Rowell, L. B.; Sheriff, D. D. 1988, Victor, R. G.; Bertocci, L. A.; Pryor, S. L.; Nunnally, R. L. 1988, Rowell, L. B.; O'Leary, D. S. 1990, Bastos, B. G.; Williamson, J. W.; Harrelson, T.; Nobrega, A. C. 2000, Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007, Mulliri, G.; Sainas, G.; Magnani, S.; Palazzolo, G.; Milia, N.; Orru, A.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2016), onde as respostas de FC sobre influência da RFS após o exercício não encontraram diferenças entre a FC de repouso e a após o exercício com RFS. Em adendo, outros trabalhos que aplicaram a RFS ao final da contração muscular, descrevem que a oclusão circulatória continua a ativar o metaborreflexo muscular, aumentando assim a atividade simpática para o coração, bem como para os vasos, de forma semelhante à que ocorreria durante o exercício (Bastos, B. G.; Williamson, J. W.; Harrelson, T.; Nobrega, A. C. 2000). Juntamente, a atividade vagal é restaurada e o efeito autonômico, resultante sobre o nodo sinusal, leva a FC aos níveis de repouso (O'Leary, D. S. 1993, Nishiyasu, T.; Tan, N.; Morimoto, K.; Nishiyasu, M.; Yamaguchi, Y.; Murakami, N. 1994). Em contraste, outros trabalhos apresentaram diferenças nos valores de FC (Alam, M.; Smirk, F. H. 1937, Bonde-Petersen, F.; Suzuki, Y. 1982), verificando que a FC permaneceu maior do que em repouso durante a oclusão pós-exercício, fazendo com que o DC permanecesse também elevado quando comparado com os valores de repouso. As diferenças entre os estudos podem ser explicadas pelo tamanho da massa muscular envolvida e pelo tipo de exercício realizado antes da oclusão circulatória. O presente estudo utilizou o exercício de handgrip unilateral enquanto que os outros estudos envolveram ciclismo dinâmico, tornando difícil a comparação direta.

Bonde-Petersen et al. (Bonde-Petersen, F.; Suzuki, Y. 1982) forneceram evidências de que, o tamanho da massa muscular ativa, era um fator determinante

para a presença ou não da resposta cronotrópica durante RFS. Eles observaram que a FC permaneceu maior do que o repouso somente quando a oclusão foi feita após o exercício de ambos os membros superiores, mas não após o ciclismo realizado apenas com um dos membros. Foi proposto que a FC e a PA apresentam diferentes mecanismos neurais de controle (Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987, O'Leary, D. S. 1993), que são dependentes da massa muscular envolvida.

O conceito atual é que a estimulação metaborreflexa tem influência direta limitada sobre o coração, entretanto aumenta o fluxo simpático vascular, causando uma resposta pressórica (Rowell, L. B.; Hermansen, L.; Blackmon, J. R. 1976, Victor, R. G.; Seals, D. R.; Mark, A. L. 1987). Iellano et al. (Iellano, F.; Pizzinelli, P.; Massaro, M.; Raimondi, G.; Peruzzi, G.; Legramante, J. M. 1999), relatam que a resposta da FC em consequência ao estímulo metaborreflexo durante o exercício, dá-se através de um aumento na atividade simpática em direção ao nódo sinusal, entretanto, durante a isquemia pós-exercício, o aumento da atividade simpática é mascarado pelo aumento do sistema parassimpático, devido à uma concomitante perda do comando central e o aumento da ativação barorreflexa arterial, sendo o resultado final, uma diminuição da FC mesmo que o tônus simpático ao coração seja mantido alto (Nishiyasu, T.; Tan, N.; Morimoto, K.; Nishiyasu, M.; Yamaguchi, Y.; Murakami, N. 1994). Além disso, o comportamento da FC pode tornar-se instável durante situações que desencadeiam em um antagonismo simpato-vagal acentuado. (bradicardia mais pronunciada em resposta à estimulação vagal quando a atividade simpática é elevada, como ocorre quando o metaborreflexo é estimulado (Stramba-Badiale, M.; Vanoli, E.; De Ferrari, G. M.; Cerati, D.; Foreman, R. D.; Schwartz, P. J. 1991)).

Durante o PEMI a ativação do metaborreflexo induz um aumento no tônus simpático que é contrabalançado com um aumento da atividade parassimpática induzida pelo barorreflexo, possivelmente justificando uma não elevação significativa da FC nas avaliações. Corroborando com nossos achados, Crisafulli et al. 2007 (Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007), também relatam não terem encontrado diferenças significativas na FC quando avaliou nove indivíduos saudáveis através do método PEMI e CER para a ativação do metaborreflexo.

No que tange ao efeito da FC sobre a PA sabe-se que a mesma não influencia na resposta de PA, uma vez que o aumento induzido pelo metaborreflexo

no tônus simpático, que ocorre durante o PEMI, é contrabalançado pelo aumento concomitante induzido pelo barorreflexo na atividade parassimpática juntamente com a retirada do comando central devido a interrupção do exercício físico (Nishiyasu, T.; Tan, N.; Morimoto, K.; Nishiyasu, M.; Yamaguchi, Y.; Murakami, N. 1994, Iellamo, F.; Pizzinelli, P.; Massaro, M.; Raimondi, G.; Peruzzi, G.; Legramante, J. M. 1999, Hammond, R. L.; Augustyniak, R. A.; Rossi, N. F.; Churchill, P. C.; Lapanowski, K.; O'Leary, D. S. 2000, Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, Antonio; Concu, Alberto 2006, Sala-Mercado, J. A.; Hammond, R. L.; Kim, J. K.; Rossi, N. F.; Stephenson, L. W.; O'Leary, D. S. 2006, Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007). Neste sentido sabe-se que o metaborreflexo apresenta pouco efeito sobre a FC e, por conseguinte, no DC (Crisafulli, Antonio; Concu, Alberto 2006), como apresentado em nosso experimento.

Embora o efeito do metaborreflexo sobre a resistência vascular sistêmica e a FC esteja bem estabelecido, é menos conhecida sua ação sobre a hemodinâmica central. Acredita-se que o metaborreflexo induza pequenas alterações no DC (Piepoli, M.; Clark, A. L.; Coats, A. J. 1995, Piepoli, M.; Clark, A. L.; Volterrani, M.; Adamopoulos, S.; Sleight, P.; Coats, A. J. 1996). Crisafulli et al. (Crisafulli, A.; Piras, F.; Chiappori, P.; Vitelli, S.; Caria, M. A.; Lobina, A.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A.; Melis, F. 2007) relatam que a resposta do VS em exercício representa um marcador importante sobre o estado funcional da circulação, já que sua classificação pode separar indivíduos ativos de sedentários, além de, identificar e caracterizar pacientes sofrendo de vários tipos de doenças cardiovasculares.

Quando se trata de indivíduos saudáveis, sabe-se que a resposta da PA ao PEMI é resultado, principalmente, de um mecanismo mediado pelo fluxo, enquanto a vasoconstrição arteriolar (aumento da RVS) torna-se mais importante no momento em que a reserva de contratilidade cardíaca é reduzida (Piepoli, M. F.; Dimopoulos, K.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2008, Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014). Durante o metaborreflexo induzido pelo PEMI, ocorre interação complexa entre o desempenho cardíaco, a pré-carga e a pós-carga (Roberto, S.; Mulliri, G.; Milia, R.; Solinas, R.; Pinna, V.; Sainas, G.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2016).

Em indivíduos saudáveis, a resposta cardiovascular ao PEMI é normalmente o resultado da capacidade de recrutar a reserva cardíaca em termos de pré-carga,

inotropismo e pós-carga (Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014). Foi demonstrado que a possibilidade de ativar o mecanismo de Frank-Starling, recrutando a reserva de pré-carga cardíaca, desempenha um papel importante no ajuste da PA durante PEMI (Sheriff, D. D.; Augustyniak, R. A.; O'Leary, D. S. 1998, Bastos, B. G.; Williamson, J. W.; Harrelson, T.; Nobrega, A. C. 2000, Crisafulli, A.; Milia, R.; Vitelli, S.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Melis, F.; Concu, A. 2009, Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013, Milia, R.; Roberto, S.; Mulliri, G.; Loi, A.; Marcelli, M.; Sainas, G.; Milia, N.; Marongiu, E.; Crisafulli, A. 2015, Mulliri, G.; Sainas, G.; Magnani, S.; Palazzolo, G.; Milia, N.; Orru, A.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2016) e durante o exercício dinâmico (Nobrega, A. C.; O'Leary, D.; Silva, B. M.; Marongiu, E.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2014).

Crisafulli et al. (Crisafulli, A.; Salis, E.; Pittau, G.; Lorrari, L.; Tocco, F.; Melis, F.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2006) descreveram que a ativação do metaborreflexo se dá quando existe uma demanda insuficiente de O₂ para a musculatura ativa, gerando assim um acúmulo de resíduos metabólicos e ativando metaborreceptores musculares (terminações aferentes do grupo III e IV livres), elevando a PA através de um reflexo de origem nervosa. Sendo assim, sabe-se que o estresse metabólico associado ao exercício de RFS, a longo prazo, leva a um aumento significativo nas reservas de glicogênio (Burgomaster, K. A.; Moore, D. R.; Schofield, L. M.; Phillips, S. M.; Sale, D. G.; Gibala, M. J. 2003). Em parte, isto pode explicar nosso presente resultado no que diz respeito a não modificação na RVP, ainda mais quando considerado o perfil ativo e saudável dos voluntários. Futuros estudos deveriam avaliar tais respostas em indivíduos jovens adultos hipertensos. Outro ponto que pode explicar a não alteração da RVP, pode ser a intensa estimulação barorreflexa durante o PEMI, como encontrado no estudo de Crisafulli et al. (Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011)

No que diz respeito ao DC, nossos resultados, apesar de apresentarem uma tendência à diminuição pós treinamento quando analisado em repouso, não obteve significância estatística, corroborando os achados de Bastos (Bastos, B. G.; Williamson, J. W.; Harrelson, T.; Nobrega, A. C. 2000). Já O'Leary (O'Leary, D. S. 2006), relata que durante exercícios submáximos, o principal efeito do

metaborreflexo muscular é aumentar a DC, gerando uma ótima pressão de perfusão sanguínea e, em consequência, restaurar parcialmente o fluxo sanguíneo para a musculatura ativa.

Durante a ativação do metaborreflexo, a condição isquêmica, afeta a hemodinâmica cardiovascular, principalmente, pelo fato de prejudicar a capacidade em se aumentar o retorno venoso e recrutar a reserva de pré-carga cardíaca (Mulliri, G.; Sainas, G.; Magnani, S.; Palazzolo, G.; Milia, N.; Orru, A.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2016). Esta dilatação venosa aumentada reduz a capacidade de impulsionar volumes de sangue para o coração e recrutar o mecanismo de Frank-Starling (mecanismo que descreve a capacidade intrínseca do coração em se adaptar a volumes crescentes de afluxo sanguíneo, ou seja, quanto mais o miocárdio for distendido durante o enchimento, maior será a força de contração e maior será a quantidade de sangue bombeada para a aorta. Dentro de limites fisiológicos o coração bombeia todo o sangue que a ele retorna pelas veias (Hall, J.E.; GUYTON, A.C. 2011)), durante a ativação do metaborreflexo. Marongiu et al. (Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013) relatam que esse fenômeno foi, parcialmente responsável, pela redução das respostas de VS e PAM em seu estudo que, avaliou 10 indivíduos saudáveis nos protocolos PEMI, CER, com e sem a administração de dinitrato de isossorbida (ISDN), um fármaco de ação vasodilatadora.

Sabe-se que o TEV apresenta uma relação inversamente proporcional aos valores da FC (Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011).. Sabe-se ainda, que durante o PEMI, existe um aumento da atividade do miocárdio, demonstrado pela análise de SV/VET, onde o mesmo é inversamente correlacionado à performance cardíaca e a fração de ejeção, o qual reduz durante o PEMI, comparado com o CER (Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011).

Nota-se que a relação SV/VET é sensível a melhorias tanto do inotropismo cardíaco, como da pré-carga (GARRARD, CLIFFORD L.; WEISSLER, ARNOLD M.; DODGE, HAROLD T. 1970, Lewis, R. P.; Rittogers, S. E.; Froester, W. F.; Boudoulas, H. 1977). Ou seja, diminui quando há um aumento na pré-carga cardíaca e / ou quando ocorre um aumento no inotropismo cardíaco (Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011).

Sendo assim, podemos referenciar que houve uma melhora cardíaca quando enxergamos uma tendência a diminuição do SV/VET em repouso pré e pós treinamento.

Apesar que alguns trabalhos relataram que na ausência de uma vasoconstrição dos leitos arteriolares o aumento normal da PA durante o PEMI é minimizado, caracterizando uma influência do metaborreflexo sobre a PA (Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013), em nosso experimento encontramos uma significativa alteração da PAM ao final do exercício durante as avaliações pré e pós treinamento, e não obtivemos alterações significativas de RVP nos momentos analisados. Este ponto pode ser explicado por um possível efeito dos barorreceptores, os quais são responsáveis pela manutenção da PA, em contraponto a um possível desbalanço entre a resistência vascular e o DC, no intuito de controlar a vasodilatação nos leitos musculares e o cronotropismo cardíaco (Crisafulli, Antonio; Concu, Alberto 2006, Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011). Outro fator importante é que o treinamento com RFS é capaz de potencializar a liberação endotelial de óxido nítrico (Marongiu, E.; Crisafulli, A. 2014), sendo o mesmo um vasodilatador (Vega, Rick B.; Konhilas, John P.; Kelly, Daniel P.; Leinwand, Leslie A. 2017). Acredita-se que, pelo menos em indivíduos saudáveis, um papel central na modulação da PAM induzida pelo metaborreflexo é desempenhado pelo VS e pelo DC, ao passo que a FC não está envolvida significativamente no fenômeno (Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013, Mulliri, G.; Sainas, G.; Magnani, S.; Palazzolo, G.; Milia, N.; Orru, A.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2016), tendo em vista a aparente tendência a redução do VS e DC após o treinamento apresentamos também uma tendência a redução de PAM após o período de treinamento.

Corroborando com nosso achados, Murilli et al. (Mulliri, G.; Sainas, G.; Magnani, S.; Palazzolo, G.; Milia, N.; Orru, A.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2016), também mostraram, em experimento similar ao nosso, uma redução da PAM através do estímulo metaborreflexo. Esta redução não apresentou nenhuma relação com alterações na FC ou RVP, tendo em vista que as mesmas mantiveram-se inalteradas, assim como em nossos achados. Infere-se que estes resultados sobre a PAM sejam uma conseqüência de uma diminuição na capacidade

em bombear os volumes de sangue necessários ao coração e de recrutar o mecanismo de Frank-Starling, refletidos pela taxa de enchimento ventricular e volume diastólico final encontrados em nosso ambiente experimental, tendo como consequência, uma incapacidade de suportar as alterações no VS e DC durante o metaborreflexo, o que reduziu a resposta da PA.

Em estudo que utilizou o mesmo método de avaliação (Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013), PAMI e CER, encontrou-se um valor de PAM semelhantes entre os protocolos, indicando assim que os mecanismos reguladores cardiovasculares evitaram a queda da PA, onde houve uma modulação do VS em resposta a taquicardia apresentada e aumento do DC em respostas à redução da RVP. Acredita-se que nossos resultados vão ao encontro dos expostos acima, apesar de não apresentamos alterações significativas de FC e DC., Já o fato de o VS ter sido mantido provavelmente foi consequência da redução na pós-carga, o que facilitou o esvaziamento ventricular (Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013).

A resposta hemodinâmica ao metaborreflexo é um fenômeno integrado e complexo que depende da interação entre a modulação da RVP e a possibilidade de melhora do desempenho do miocárdio (Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007). Sugere-se que, pelo menos em indivíduos saudáveis, quando uma reserva de contratilidade ainda está presente, os mecanismos primários que corroboram ao incremento de pressão induzido pelo metaborreflexo são, o aumento do DC, que restaura parcialmente o fluxo sangüíneo e o fornecimento de oxigênio ao músculo isquêmico (O'Leary, D. S.; Augustyniak, R. A.; Ansorge, E. J.; Collins, H. L. 1999, Hammond, R. L.; Augustyniak, R. A.; Rossi, N. F.; Churchill, P. C.; Lapanowski, K.; O'Leary, D. S. 2000, Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, A.; Salis, E.; Pittau, G.; Lorrain, L.; Tocco, F.; Melis, F.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2006). Por outro lado, quando a reserva cardíaca não está mais disponível, como em esforços extenuantes, o aumento do DC mediado pelo metaborreflexo atinge um patamar e o aumento da PA induzida pelo metaborreflexo depende apenas da vasoconstrição periférica nos territórios não isquêmicos para redistribuir o fluxo de sangue em direção ao músculo isquêmico (Augustyniak, R. A.; Collins, H. L.; Ansorge, E. J.;

Rossi, N. F.; O'Leary, D. S. 2001).

Os dados hemodinâmicos obtidos de indivíduos saudáveis estão em concordância com a adaptação resultante do treinamento com RFS, uma vez que o exercício foi de intensidade leve (isto é, handgrip a 30% de 1RM), e provavelmente não recrutou completamente a reserva cardíaca nos indivíduos saudáveis, ao passo que causou um acúmulo de metabólitos para estimular os metaborreceptores. Durante o recrutamento metaborreflexo após o treinamento, observou-se uma diminuição da PAM como resultado de uma melhor modulação do mecanismo de Frank-Starling, uma tendência de aumento da contractilidade e do DC, que retornou à linha de base mais tarde do que durante o teste CER, enquanto que aparentemente não houve nenhuma mudança na RVP. Além disso, a FC não mostrou diferença entre os testes PEMI e CER, confirmando assim que quando o metaborreflexo é estimulado pelo PEMI, não há resposta de FC (Crisafulli, A.; Salis, E.; Tocco, F.; Melis, F.; Milia, R.; Pittau, G.; Caria, M. A.; Solinas, R.; Meloni, L.; Pagliaro, P.; Concu, A. 2007, Mulliri, G.; Sainas, G.; Magnani, S.; Palazzolo, G.; Milia, N.; Orru, A.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2016). Sabe-se também que indivíduos jovens saudáveis apresentam suas propriedades cronotrópicas e inotrópicas do coração bem preservadas (Farinatti, Paulo; Monteiro, Wallace; Oliveira, Ricardo; Crisafulli, Antonio 2017).

Maganini et al. (Magnani, S.; Olla, S.; Pau, M.; Palazzolo, G.; Tocco, F.; Doneddu, A.; Marcelli, M.; Loi, A.; Corona, F.; Corona, F.; Coghe, G.; Marrosu, M. G.; Concu, A.; Cocco, E.; Marongiu, E.; Crisafulli, A. 2016) , relatam em seu estudo que a resposta cardiovascular durante a ativação do metaborreflexo não foi melhorada, apesar da capacidade do exercício ter aumentado, sugerindo que a hemodinâmica durante o metaborreflexo não foi relacionada à fadiga de esforço em pacientes com Esclerose Múltipla (EM). Os autores inferem a hipótese de que, as descargas das terminações nervosas aferentes dos grupos III e IV no músculo, que são responsáveis pela excitação metaborreflexa, são pelo menos em parte responsáveis pela sensação de fadiga. Sabe-se que o feedback desses aferentes nervosos, potencialmente, inibe o acionamento do drive motor central e facilita a fadiga central, limitando assim o desempenho do exercício (Amann, M.; Proctor, L. T.; Sebranek, J. J.; Eldridge, M. W.; Pegelow, D. F.; Dempsey, J. A. 2008, Mulliri, G.; Sainas, G.; Magnani, S.; Palazzolo, G.; Milia, N.; Orru, A.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2016). Assim, a fadiga pode estar hipoteticamente relacionada

com o nível de ativação metaborreflexa (Magnani, S.; Olla, S.; Pau, M.; Palazzolo, G.; Tocco, F.; Doneddu, A.; Marcelli, M.; Loi, A.; Corona, F.; Corona, F.; Coghe, G.; Marrosu, M. G.; Concu, A.; Cocco, E.; Marongiu, E.; Crisafulli, A. 2016). Seguindo o pensamento acima, como no presente estudo não encontramos nenhuma resposta hemodinâmica diferente antes e após o período de treinamento, é concebível que o nível de atividade metaborreflexa fosse semelhante nessas duas condições.

Deixamos aqui alguns pontos limitantes do estudo. Observando mais atentamente, repara-se que as variáveis apresentadas, VS, DC, RVP, TEV, SV/VET mostram uma tendência de mudança, apesar de não existir significância estatística para tais. Este fato pode ser resultante de um número pequeno de indivíduos finais avaliados, o perfil dos avaliados, lembrando que todos eram jovens, saudáveis e ativos. Este fato pode ser uma fator limitante para a avaliação dos ganhos metaborreflexo devido a uma possível adaptação prévia, além de possivelmente um melhor ajuste da intensidade do exercício, apesar de vários trabalhos sobre a mesma metodologia serem conduzidos nesta população (Crisafulli, A.; Scott, A. C.; Wensel, R.; Davos, C. H.; Francis, D. P.; Pagliaro, P.; Coats, A. J.; Concu, A.; Piepoli, M. F. 2003, Crisafulli, A.; Milia, R.; Vitelli, S.; Caddeo, M.; Tocco, F.; Melis, F.; Concu, A. 2009, Crisafulli, A.; Piras, F.; Filippi, M.; Piredda, C.; Chiappori, P.; Melis, F.; Milia, R.; Tocco, F.; Concu, A. 2011, Roberto, S.; Marongiu, E.; Pinna, M.; Angius, L.; Olla, S.; Bassareo, P.; Tocco, F.; Concu, A.; Milia, R.; Crisafulli, A. 2012, Crisafulli, A.; Tocco, F.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Olla, S.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Porcu, M.; Concu, A. 2013, Marongiu, E.; Piepoli, M.; Milia, R.; Angius, L.; Pinna, M.; Bassareo, P.; Roberto, S.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2013, Milia, R.; Roberto, S.; Marongiu, E.; Olla, S.; Sanna, I.; Angius, L.; Bassareo, P.; Pinna, M.; Tocco, F.; Concu, A.; Crisafulli, A. 2014, Roberto, S.; Mulliri, G.; Milia, R.; Solinas, R.; Pinna, V.; Sainas, G.; Piepoli, M. F.; Crisafulli, A. 2016).

Para um estudo mais robusto sugerimos a utilização de ferramentas capazes de avaliar o fluxo sanguíneo, a possível hipertrofia muscular do membro exercitado. Para estudo subsequentes sugerimos a investigação em uma população que apresente alterações significativas dos variáveis a serem estudadas (ex: hipertensos, idosos, sedentários, cardiopatas, diabéticos, etc.).

CONCLUSÃO

Concluimos que, o período proposto de 4 semanas de treinamento de força, realizado com restrição do fluxo sanguíneo, não foi capaz de promover alterações significativas na PAM frente ao estímulo metaborreflexo, apesar de aprestarmos uma tendência de alterações nas variáveis VS, DC, RVP, TEV, SV/VET. Interpretamos esta tendência como uma influencia do treinamento com restrição de fluxo onde em parte esses resultados podem ser explicados pelo tamanho e perfil demográfico da amostra analisada. Futuros estudos devem avaliar os efeitos do treinamento com isquemia sobre as respostas hemodinâmicas, em especial da PAM em populações com comprometimento do controle neural e balanço autonômico, como no caso da insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

ABE, T. et al. Effects of Low-Intensity Cycle Training with Restricted Leg Blood Flow on Thigh Muscle Volume and VO₂MAX in Young Men. *J Sports Sci Med*, v. 9, n. 3, p. 452-8, 2010. ISSN 1303-2968.

ABE, T.; KEARNS, C. F.; SATO, Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training. *J Appl Physiol* (1985), v. 100, n. 5, p. 1460-6, May 2006. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

ABE, T. et al. Skeletal muscle size and circulating IGF-1 are increased after two weeks of twice daily "KAATSU" resistance training. *International Journal of KAATSU Training Research*, v. 1, n. 1, p. 6-12, 2005.

ADREANI, C. M.; HILL, J. M.; KAUFMAN, M. P. Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise. *J Appl Physiol* (1985), v. 82, n. 6, p. 1811-7, Jun 1997. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

ADREANI, C. M.; KAUFMAN, M. P. Effect of arterial occlusion on responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *J Appl Physiol* (1985), v. 84, n. 6, p. 1827-33, Jun 1998. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

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 03 1937. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751.

_____. Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs. *The Journal of Physiology*, v. 92, n. 2, p. 167-177, 1938. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395171/> >.

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. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

AMANN, M. et al. Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *J Physiol*, v. 587, n. 1, p. 271-83, Jan 15 2009. ISSN 0022-3751.

AUGUSTYNIAK, R. A. et al. Severe exercise alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 280, n. 4, p. H1645-52, Apr 2001. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135.

BASTOS, B. G. et al. Left ventricular volumes and hemodynamic responses to postexercise ischemia in healthy humans. *Med Sci Sports Exerc*, v. 32, n. 6, p. 1114-8, Jun 2000. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131.

BATMAN, B. A. et al. Sympathetic nerve activity during prolonged rhythmic forearm exercise. *J Appl Physiol* (1985), v. 76, n. 3, p. 1077-81, Mar 1994. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

BELARDINELLI, R. et al. Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, v. 77, n. 15, p. 1293-301, Jun 15 1996. ISSN 0002-9149 (Print) 0002-9149.

BELL, M. P.; WHITE, M. J. Cardiovascular responses to external compression of human calf muscle vary during graded metaboreflex stimulation. *Exp Physiol*, v. 90, n. 3, p. 383-91, May 2005. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670.

BERNSTEIN, D. P. A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Crit Care Med*, v. 14, n. 10, p. 904-9, Oct 1986. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493.

BEZUCHA, G. R. et al. Comparison of hemodynamic responses to static and dynamic exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, v. 53, n. 6, p. 1589-93, Dec 1982. ISSN 0161-7567 (Print) 0161-7567.

BIRNBAUM, Y.; HALE, S. L.; KLONER, R. A. Ischemic Preconditioning at a Distance : Reduction of Myocardial Infarct Size by Partial Reduction of Blood Supply Combined With Rapid Stimulation of the Gastrocnemius Muscle in the Rabbit. *Circulation*, v. 96, n. 5, p. 1641-1646, 1997. ISSN 0009-7322 1524-4539.

BLOMQUIST, C. G.; SALTIN, B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol*, v. 45, p. 169-89, 1983. ISSN 0066-4278 (Print) 0066-4278.

BONDE-PETERSEN, F.; SUZUKI, Y. Heart contractility at pressure loads induced by ischemia of exercised muscle in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, v. 52, n. 2, p. 340-5, Feb 1982. ISSN 0161-7567 (Print) 0161-7567.

BORGES, J. P. et al. Aerobic interval exercise training induces greater reduction in cardiac workload in the recovery period in rats. *Arq Bras Cardiol*, v. 102, n. 1, p. 47-53, Jan 2014. ISSN 0066-782x.

BOULTON, D. et al. Effect of contraction intensity on sympathetic nerve activity to active human skeletal muscle. *Front Physiol*, v. 5, p. 194, 2014. ISSN 1664-042X (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917823> >.

BOUSHEL, R. et al. Contribution of pH, diprotonated phosphate and potassium for the reflex increase in blood pressure during handgrip. *Acta Physiol Scand*, v. 164, n. 3, p. 269-75, Nov 1998. ISSN 0001-6772 (Print) 0001-6772.

BULL, R. K. et al. The human pressor response during and following voluntary and evoked isometric contraction with occluded local blood supply. *The Journal of Physiology*, v. 411, p. 63-70, 1989. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1190511/> >.

BURGOMASTER, K. A. et al. Resistance training with vascular occlusion: metabolic adaptations in human muscle. *Med Sci Sports Exerc*, v. 35, n. 7, p. 1203-8, Jul 2003. ISSN 0195-9131 (Print)0195-9131.

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. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

CARRINGTON, C. A. et al. The relationship between the pressor response to involuntary isometric exercise and the contractile protein profile of the active muscle in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 72, n. 1-2, p. 81-5, 1995. ISSN 0301-5548 (Print)0301-5548.

CHARLOUX, A. et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol*, v. 82, n. 4, p. 313-20, Jul 2000. ISSN 1439-6319 (Print) 1439-6319.

CHEN, C. C. et al. A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature*, v. 377, n. 6548, p. 428-31, Oct 05 1995. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836.

CLARK, A. L.; PIEPOLI, M.; COATS, A. J. Skeletal muscle and the control of ventilation on exercise: evidence for metabolic receptors. *Eur J Clin Invest*, v. 25, n. 5, p. 299-305, May 1995. ISSN 0014-2972 (Print) 0014-2972.

CLAUSEN, J. P. Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of physical training in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*, v. 18, n. 6, p. 459-95, May-Jun 1976. ISSN 0033-0620 (Print) 0033-0620.

COATS, A. J. Heart failure: What causes the symptoms of heart failure? *Heart*, v. 86, n. 5, p. 574-8, Nov 2001. ISSN 1355-6037.

COOTE, J. H. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol*, v. 92, n. 1, p. 3-18, Jan 2007. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030558> >.

COOTE, J. H.; HILTON, S. M.; PEREZ-GONZALEZ, J. F. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *The Journal of Physiology*, v. 215, n. 3, p. 789-804, 1971. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1331914/> >.

COPP, S. W. et al. The mechano-gated channel inhibitor GsMTx4 reduces the exercise pressor reflex in decerebrate rats. *J Physiol*, v. 594, n. 3, p. 641-55, Feb 01 2016. ISSN 0022-3751.

CORNETT, J. A. et al. Ischemic exercise and the muscle metaboreflex. *J Appl Physiol* (1985), v. 89, n. 4, p. 1432-6, Oct 2000. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.
CRISAFULLI, A. Exercise and Ischemic Preconditioning. *Current Cardiology Reviews*, v. 2, n. 3, p. 153-162., 2006. Available at: < <http://benthamscience.com/journal/abstracts.php?journalID=ccr&articleID=56404> >.

CRISAFULLI, A. et al. Haemodynamic responses following intermittent supramaximal exercise in athletes. *Exp Physiol*, v. 89, n. 6, p. 665-74, Nov 2004. ISSN 0958-0670 (Print)0958-0670 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328308> >.

CRISAFULLI, A.; CONCU, A. Exercise-induced cardiovascular adjustments by muscle receptors stimulation. *Focus on Exercise and Health Research*. Hauppauge, NY: Nova Science, p. 181-201, 2006.

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. Exercise-induced and nitroglycerin-induced myocardial preconditioning improves hemodynamics in patients with angina. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 287, n. 1, p. H235-42, Jul 2004. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135.

CRISAFULLI, A. et al. Haemodynamic effect of metaboreflex activation in men after running above and below the velocity of the anaerobic threshold. *Exp Physiol*, v. 93, n. 4, p. 447-57, Apr 2008. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670.

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. ISSN 1439-6327 (Electronic) 1439-6319 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19340452> >.

CRISAFULLI, A. et al. Hemodynamics during active and passive recovery from a single bout of supramaximal exercise. *Eur J Appl Physiol*, v. 89, n. 2, p. 209-16, Apr 2003. ISSN 1439-6319 (Print) 1439-6319.

CRISAFULLI, A. et al. Estimating stroke volume from oxygen pulse during exercise. *Physiol Meas*, v. 28, n. 10, p. 1201-12, Oct 2007. ISSN 0967-3334 (Print)0967-3334 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906388> >.

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. ISSN 1880-6562 (Electronic) 1880-6546 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796398> >.

CRISAFULLI, A. et al. Modulation of cardiac contractility by muscle metaboreflex following efforts of different intensities in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 291, n. 6, p. H3035-42, Dec 2006. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135.

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. ISSN 0363-6135 (Print)0363-6135.

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. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569208> >.

CRISAFULLI, A. et al. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. *J Appl Physiol* (1985), v. 111, n. 2, p. 530-6, Aug 2011. ISSN 1522-1601 (Electronic) 0161-7567 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617078> >.

CRISAFULLI, A. et al. Progressive improvement in hemodynamic response to muscle metaboreflex in heart transplant recipients. *J Appl Physiol* (1985), v. 114, n. 3, p. 421-7, Feb 2013. ISSN 1522-1601 (Electronic) 0161-7567 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195627> >.

CUI, J. et al. Limb suction evoked during arterial occlusion causes systemic sympathetic activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 309, n. 5, p. R482-8, Sep 2015. ISSN 0363-6119.

CUI, J. et al. Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. *The Journal of Physiology*, v. 576, n. Pt 2, p. 625-634, 07/27 07/06/received 07/26/accepted 2006. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1890351/> >.

CUI, J. et al. Sympathetic and cardiovascular responses to venous distension in an occluded limb. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 301, n. 6, p. R1831-7, Dec 2011. ISSN 0363-6119.

CUI, J. et al. Effects of muscle metabolites on responses of muscle sympathetic nerve activity to mechanoreceptor(s) stimulation in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 294, n. 2, p. R458-66, Feb 2008. ISSN 0363-6119 (Print) 0363-6119.

CUI, J. et al. Limb venous distension evokes sympathetic activation via stimulation of the limb afferents in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 303, n. 4, p. H457-63, Aug 15 2012. ISSN 0363-6135.

DALEY, J. C. et al. Autonomic and vascular responses to reduced limb perfusion. *Journal of Applied Physiology*, v. 95, n. 4, p. 1493-1498, 2003.

DAMPNEY, R. A. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev*, v. 74, n. 2, p. 323-64, Apr 1994. ISSN 0031-9333 (Print)0031-9333.

DAVIES, C. T.; STARKIE, D. W. The pressor response to voluntary and electrically evoked isometric contractions in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 53, n. 4, p. 359-63, 1985. ISSN 0301-5548 (Print) 0301-5548.

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. ISSN 1522-1539 (Electronic) 0363-6135 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802135>>.

DUTOIT, A. P. et al. Cardiac baroreflex sensitivity is not correlated to sympathetic baroreflex sensitivity within healthy, young humans. *Hypertension*, v. 56, n. 6, p. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158329, 11/08 2010. ISSN 0194-911X1524-4563. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879599/>>.

EKBLOM, B. et al. Effect of training on circulatory response to exercise. *J Appl Physiol*, v. 24, n. 4, p. 518-28, Apr 1968. ISSN 0021-8987 (Print) 0021-8987.

ELDRIDGE, F. L.; MILLHORN, D. E.; WALDROP, T. G. Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science*, v. 211, n. 4484, p. 844-6, Feb 20 1981. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075.

FADEL, P. J. Neural control of the circulation during exercise in health and disease. *Front Physiol*, v. 4, p. 224, 2013. ISSN 1664-042X (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986718>>.

_____. Reflex control of the circulation during exercise. *Scand J Med Sci Sports*, v. 25 Suppl 4, p. 74-82, Dec 2015. ISSN 1600-0838 (Electronic) 0905-7188 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26589120>>.

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. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670.

FADEL, P. J. et al. Carotid baroreflex regulation of sympathetic nerve activity during dynamic exercise in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 280, n. 3, p. H1383-H1390, 2001.

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. ISSN 0958-0670.

FADEL, P. J. et al. Reflex sympathetic activation during static exercise is severely impaired in patients with myophosphorylase deficiency. *J Physiol*, v. 548, n. Pt 3, p. 983-93, May 01 2003. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751.

FALES, J. T.; HEISEY, S. R.; ZIERLER, K. L. Blood flow from and oxygen uptake by muscle, during and after partial venous occlusion. *American Journal of Physiology -- Legacy Content*, v. 203, n. 3, p. 470-474, 1962.

FARDY, P. S. Isometric Exercise and the Cardiovascular System. *The Physician and Sportsmedicine*, v. 9, n. 9, p. 42-56, 1981/09/01 1981. ISSN 0091-3847. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1080/00913847.1981.11711157> >.

FARINATTI, P. et al. Cardiorespiratory responses and myocardial function within incremental exercise in healthy unmedicated older vs. young men and women. *Aging Clinical and Experimental Research*, p. 1-9, 2017. ISSN 1720-8319. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-017-0776-x> >.

, pres
- da literatura.
Revista Portuguesa de Ciências do Desporto, v. 3, n. 1, p. 79-91, 2003.

FARINATTI, P. T. V. et al. Cardiovascular responses to passive static flexibility exercises are influenced by the stretched muscle mass and the Valsalva maneuver. *Clinics*, v. 66, p. 459-464, 2011. ISSN 1807-5932. Available at: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322011000300017&nrm=iso>.

FAZALBHOY, A.; BIRZNIEKS, I.; MACEFIELD, V. G. Consistent interindividual increases or decreases in muscle sympathetic nerve activity during experimental muscle pain. *Exp Brain Res*, v. 232, n. 4, p. 1309-15, Apr 2014. ISSN 0014-4819.

FISHER, J. P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. *Exp Physiol*, v. 99, n. 2, p. 300-5, Feb 2014. ISSN 0958-0670.

FISHER, J. P. et al. Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. *J Physiol*, v. 591, n. 15, p. 3777-88, Aug 01 2013. ISSN 1469-7793 (Electronic)0022-3751 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713032>>.

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. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670.

FISHER, J. P. et al. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol*, v. 588, n. Pt 7, p. 1117-27, Apr 01 2010. ISSN 1469-7793 (Electronic) 0022-3751 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142272>>.

FISHER, J. P.; WHITE, M. J. Muscle afferent contributions to the cardiovascular response to isometric exercise. *Exp Physiol*, v. 89, n. 6, p. 639-46, Nov 2004. ISSN 0958-0670 (Print)0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364880>>.

FUJITA, S. et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* (1985), v. 103, n. 3, p. 903-10, Sep 2007. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

GALLAGHER, K. M. et al. Increases in intramuscular pressure raise arterial blood pressure during dynamic exercise. *J Appl Physiol* (1985), v. 91, n. 5, p. 2351-8, Nov 2001. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

GARRARD, C. L.; WEISSLER, A. M.; DODGE, H. T. The Relationship of Alterations in Systolic Time Intervals to Ejection Fraction in Patients with Cardiac Disease. *Circulation*, v. 42, n. 3, p. 455-462, 1970.

GHO, B. C. et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*, v. 94, n. 9, p. 2193-200, Nov 01 1996. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322.

GLADWELL, V. F.; COOTE, J. H. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *The Journal of Physiology*, v. 540, n. Pt 3, p. 1095-1102, 11/04/received 02/08/accepted 2002a. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2290287/>> .

_____. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *J Physiol*, v. 540, n. Pt 3, p. 1095-102, May 01 2002b. ISSN 0022-3751 (Print)0022-3751.

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 01 2005. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751.

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. *The Journal of Physiology*, v. 226, n. 1, p. 173-190, 1972. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1331159/>> .

GRANT, C.; KER, J. Autonomic response to exercise as measured by cardiovascular variability. *The South Africa J. of Sport Medicine*, 2008, v. 20, n. 4, p. 7, 2008-12-05 2008. ISSN 2078-516X. Available at: <<http://journals.assaf.org.za/sajsm/article/view/273>> .

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. ISSN 1566-0702.

GROSS, G. J. Remote preconditioning and delayed cardioprotection in skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 289, n. 6, p. R1562-3, Dec 2005. ISSN 0363-6119 (Print) 0363-6119 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278340>> .

GRUTTER, K. et al. Aspectos metodológicos e aplicações clínicas dos exercícios com restrição do fluxo sanguíneo. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 12, n. 4, 2013. ISSN 1983-2567 1676-8280.

HAGBERG, J. M.; PARK, J. J.; BROWN, M. D. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med*, v. 30, n. 3, p. 193-206, Sep 2000. ISSN 0112-1642 (Print) 0112-1642.

HAIMOVICI, H. Arterial embolism with acute massive ischemic myopathy and myoglobinuria: evaluation of a hitherto unreported syndrome with report of two cases. *Surgery*, v. 47, p. 739-47, May 1960. ISSN 0039-6060 (Print)0039-6060.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. *Guyton E Hall Tratado de Fisiologia Médica*. [S.l.]: Elsevier, 2011. ISBN 9788535254785. Available at: <<https://books.google.com.br/books?id=obRS1zPqBmcC> >.

HAMMOND, R. L. et al. Heart failure alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 278, n. 3, p. H818-28, Mar 2000. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135.

HANNA, R. L.; KAUFMAN, M. P. Activation of thin-fiber muscle afferents by a P2X agonist in cats. *J Appl Physiol* (1985), v. 96, n. 3, p. 1166-9, Mar 2004. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

HAYES, S. G.; KINDIG, A. E.; KAUFMAN, M. P. Comparison between the effect of static contraction and tendon stretch on the discharge of group III and IV muscle afferents. *J Appl Physiol* (1985), v. 99, n. 5, p. 1891-6, Nov 2005. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

HENNEMAN, E.; SOMJEN, G.; CARPENTER, D. O. Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. *J Neurophysiol*, v. 28, n. 3, p. 599-620, May 1965. ISSN 0022-3077 (Print)0022-3077.

HIETANEN, E. Cardiovascular responses to static exercise. *Scand J Work Environ Health*, v. 10, n. 6 Spec n., p. 397-402, Dec 1984. ISSN 0355-3140 (Print) 0355-3140.

HOLLANDER, A. P.; BOUMAN, L. N. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex. *Journal of Applied Physiology*, v. 38, n. 2, p. 272-278, 1975.

HOUSSIERE, A. et al. Increased metaboreflex activity is related to exercise intolerance in heart transplant patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 293, n. 6, p. H3699-706, Dec 2007. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135.

HULTMAN, E.; SJOHOLM, H. Blood pressure and heart rate response to voluntary and nonvoluntary static exercise in man. *Acta Physiol Scand*, v. 115, n. 4, p. 499-501, Aug 1982. ISSN 0001-6772 (Print) 0001-6772.

ICHINOSE, M. et al. Baroreflex and muscle metaboreflex: control of muscle sympathetic nerve activity. *Med Sci Sports Exerc*, v. 40, n. 12, p. 2037-45, Dec 2008. ISSN 1530-0315 (Electronic) 0195-9131 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18981946> >.

IELLAMO, F. et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Circulation*, v. 100, n. 1, p. 27-32, Jul 06 1999. ISSN 0009-7322.

IIDA, H. et al. Hemodynamic and autonomic nervous responses to the restriction of femoral blood flow by KAATSU. *International Journal of KAATSU Training Research*, v. 1, n. 2, p. 57-64, 2005.

INAGAKI, Y. et al. Increase in serum growth hormone induced by electrical stimulation of muscle combined with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol*, v. 111, n. 11, p. 2715-21, Nov 2011. ISSN 1439-6327 (Electronic)1439-6319 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21399959> >.

ISHII, K. et al. Central command generated prior to arbitrary motor execution induces muscle vasodilatation at the beginning of dynamic exercise. *J Appl Physiol* (1985), v. 120, n. 12, p. 1424-33, Jun 15 2016. ISSN 0161-7567.

IWAMOTO, G. A.; KAUFMAN, M. P. Caudal ventrolateral medullary cells responsive to muscular contraction. *J Appl Physiol* (1985), v. 62, n. 1, p. 149-57, Jan 1987. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

JANKOWSKI, M. P. et al. Comprehensive phenotyping of group III and IV muscle afferents in mouse. *J Neurophysiol*, v. 109, n. 9, p. 2374-81, May 2013. ISSN 1522-1598 (Electronic)0022-3077 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23427306>>.

JANTET, G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*, v. 53, n. 3, p. 245-56, May-Jun 2002. ISSN 0003-3197 (Print) 0003-3197.

JOHANSSON, J. E. Ueber die Einwirkung der Muskelthätigkeit auf die Athmung und die Herzthätigkeit1. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*, v. 5, n. 1, p. 20-66, 1894. ISSN 1748-1716. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1894.tb00192.x> >.

JOHNSON, C. D.; ROE, S.; TANSEY, E. A. Investigating autonomic control of the cardiovascular system: a battery of simple tests. *Adv Physiol Educ*, v. 37, n. 4, p. 401-4, Dec 2013. ISSN 1522-1229 (Electronic) 1043-4046 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24292919> >.

JORGENSEN, C. B. Aspects of the history of the nerves: Bell's theory, the Bell-Magendie law and controversy, and two forgotten works by P.W. Lund and D.F. Eschricht. *J Hist Neurosci*, v. 12, n. 3, p. 229-49, Sep 2003. ISSN 0964-704X (Print)0964-704x.

JOYNER, M. J. Muscle chemoreflexes and exercise in humans. *Clinical Autonomic Research*, v. 2, n. 3, p. 201-208, 1992// 1992. ISSN 1619-1560. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01818963>>.

JOYNER, M. J. Baroreceptor function during exercise: resetting the record. *Exp Physiol*, v. 91, n. 1, p. 27-36, Jan 2006. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284242> >.

KAIJSER, L. et al. Muscle oxidative capacity and work performance after training under local leg ischemia. *J Appl Physiol* (1985), v. 69, n. 2, p. 785-7, Aug 1990. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

KAO, F. F.; SUCKLING, E. E. A method for producing muscular exercise in anesthetized dogs and its validity. *J Appl Physiol*, v. 18, p. 194-6, Jan 1963. ISSN 0021-8987 (Print) 0021-8987.

KAUFMAN, M. P. Mechanoreceptors and central command. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 292, n. 1, p. H117-8, Jan 2007. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997885> >.

_____. The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol*, v. 97, n. 1, p. 51-8, Jan 2012. ISSN 1469-445X (Electronic) 0958-0670 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058166> >.

KAUFMAN, M. P.; FORSTER, H. V. Reflexes Controlling Circulatory, Ventilatory and Airway Responses to Exercise. In: *COMPREHENSIVE Physiology*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2010. ISBN 9780470650714.

KAUFMAN, M. P.; HAYES, S. G. The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res*, v. 12, n. 6, p. 429-39, Dec 2002. ISSN 0959-9851 (Print) 0959-9851 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598947> >.

KAUFMAN, M. P.; ROTTO, D. M.; RYBICKI, K. J. Pressor reflex response to static muscular contraction: its afferent arm and possible neurotransmitters. *Am J Cardiol*, v. 62, n. 8, p. 58e-62e, Sep 09 1988. ISSN 0002-9149 (Print) 0002-9149.

KAUFMAN, M. P. et al. Effect of ischemia on responses of group III and IV afferents to contraction. *Journal of Applied Physiology*, v. 57, n. 3, p. 644, 1984. Available at: < <http://jap.physiology.org/content/57/3/644.abstract> >.

KAWADA, S. What phenomena do occur in blood flow-restricted muscle? *International Journal of KAATSU Training Research*, v. 1, n. 2, p. 37-44, 2005. ISSN 1349-4562.

KAWANO, H.; TANAKA, H.; MIYACHI, M. Resistance training and arterial compliance: keeping the benefits while minimizing the stiffening. *J Hypertens*, v. 24, n. 9, p. 1753-9, Sep 2006. ISSN 0263-6352 (Print) 0263-6352.

KEUL, J. et al. Effect of static and dynamic exercise on heart volume, contractility, and left ventricular dimensions. *Circ Res*, v. 48, n. 6 Pt 2, p. I162-70, Jun 1981. ISSN 0009-7330 (Print) 0009-7330.

KIM, J. K. et al. Thin-fiber mechanoreceptors reflexly increase renal sympathetic nerve activity during static contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 292, n. 2, p. H866-73, Feb 2007. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135.

KIVINIEMI, A. M. et al. Non-alpha-adrenergic effects on systemic vascular conductance during lower-body negative pressure, static exercise and muscle metaboreflex activation. *Acta Physiol (Oxf)*, v. 206, n. 1, p. 51-61, Sep 2012. ISSN 1748-1708.

KNAFLITZ, M.; MERLETTI, R.; DE LUCA, C. J. Inference of motor unit recruitment order in voluntary and electrically elicited contractions. *J Appl Physiol* (1985), v. 68, n. 4, p. 1657-67, Apr 1990. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

KOGA, S. et al. Dynamic heterogeneity of exercising muscle blood flow and O₂ utilization. *Med Sci Sports Exerc*, v. 46, n. 5, p. 860-76, 2014. ISSN 1530-0315 (Electronic) 0195-9131 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24091989>>.

KRAEMER, W. J. et al. Endogenous anabolic hormonal and growth factor responses to heavy resistance exercise in males and females. *Int J Sports Med*, v. 12, n. 2, p. 228-35, Apr 1991. ISSN 0172-4622 (Print) 0172-4622.

KRAEMER, W. J. et al. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol* (1985), v. 87, n. 3, p. 982-92, Sep 1999. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

KRAEMER, W. J.; RATAMESS, N. A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med*, v. 35, n. 4, p. 339-61, 2005. ISSN 0112-1642 (Print) 0112-1642.

KRISHTAL, O. The ASICs: Signaling molecules? Modulators? *Trends in Neurosciences*, v. 26, n. 9, p. 477-483, ISSN 0166-2236. Available at: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00210-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00210-8)>. Accessed on: 2017/04/24.

KROGH, A.; LINDHARD, J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *The Journal of Physiology*, v. 47, n. 1-2, p. 112-136, 1913. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1420474/>>.

_____. A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man. *The Journal of Physiology*, v. 51, n. 3, p. 182-201, 1917. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1402660/>>.

KUMADA, M.; TERUI, N.; KUWAKI, T. Arterial baroreceptor reflex: its central and peripheral neural mechanisms. *Prog Neurobiol*, v. 35, n. 5, p. 331-61, 1990. ISSN 0301-0082 (Print) 0301-0082.

LAUGHLIN, M. H. Skeletal muscle blood flow capacity: role of muscle pump in exercise hyperemia. *Am J Physiol*, v. 253, n. 5 Pt 2, p. H993-1004, Nov 1987. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513.

LAUGHLIN, M. H. Skeletal. Cardiovascular response to exercise. *Am J Physiol*, v. 277, n. 6 Pt 2, p. S244-59, Dec 1999. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513.

LESHNOWER, B. G. et al. Reflex cardiovascular responses evoked by selective activation of skeletal muscle ergoreceptors. *J Appl Physiol* (1985), v. 90, n. 1, p. 308-16, Jan 2001. ISSN 8750-7587 (Print)0161-7567.

LEWIS, R. P. et al. A critical review of the systolic time intervals. *Circulation*, v. 56, n. 2, p. 146-58, Aug 1977. ISSN 0009-7322 (Print)0009-7322.

LUDBROOK, J. Reflex control of blood pressure during exercise. *Annu Rev Physiol*, v. 45, p. 155-68, 1983. ISSN 0066-4278 (Print) 0066-4278.

MADARAME, H. et al. Cross-transfer effects of resistance training with blood flow restriction. *Med Sci Sports Exerc*, v. 40, n. 2, p. 258-63, Feb 2008. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131.

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. ISSN 1664-042X (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27895592> >.

MANINI, T. M.; CLARK, B. C. Blood flow restricted exercise and skeletal muscle health. *Exerc Sport Sci Rev*, v. 37, n. 2, p. 78-85, Apr 2009. ISSN 0091-6331.
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. ISSN 0009-7330 (Print) 0009-7330.

MARONGIU, E.; CRISAFULLI, A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning. *Curr Cardiol Rev*, v. 10, n. 4, p. 336-48, Nov 2014. ISSN 1573-403x.

MARONGIU, E. et al. Effects of acute vasodilation on the hemodynamic response to muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 305, n. 9, p. H1387-96, Nov 01 2013. ISSN 1522-1539 (Electronic) 0363-6135 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997095> >.

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. ISSN 1469-445X (Electronic) 0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984731>>.

MAZZEO, R. S. Catecholamine responses to acute and chronic exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 23, n. 7, p. 839-845, 1991. ISSN 0195-9131. Available at: <http://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/1991/07000/Catecholamine_responses_to_acute_and_chronic.12.aspx>.

MCCLAIN, J. et al. Limb congestion and sympathoexcitation during exercise. Implications for congestive heart failure. *Journal of Clinical Investigation*, v. 92, n. 5, p. 2353-2359, 1993. ISSN 0021-9738. Available at:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC288417/>>.

MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *The Journal of Physiology*, v. 224, n. 1, p. 173-186, 1972. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1331532/>>.

MCCORD, J. L.; KAUFMAN, M. P. Chapter 12 - Reflex Autonomic Responses Evoked by Group III and IV Muscle Afferents. Kruger L, Light AR, editors. In: TRANSLATIONAL Pain Research: From Mouse to Man. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis, 2010. Available at:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57268/>>.

MCGUIRE, D. K. et al. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: I. Effect of age on the cardiovascular response to exercise. *Circulation*, v. 104, n. 12, p. 1350-7, Sep 18 2001. ISSN 0009-7322.

MENDELL, L. M. The size principle: a rule describing the recruitment of motoneurons. *J Neurophysiol*, v. 93, n. 6, p. 3024-6, Jun 2005. ISSN 0022-3077 (Print)0022-3077 (Linking). Available at:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15914463>>.

MENSE, S. Functional anatomy of muscle: muscle, nociceptors and afferent fibers. In: MUSCLE pain: understanding the mechanisms: Springer, 2010. p.17-48. ISBN 3540850201.

MENSE, S.; STAHNKE, M. Responses in muscle afferent fibres of slow conduction velocity to contractions and ischaemia in the cat. *J Physiol*, v. 342, p. 383-97, Sep 1983. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751.

MEYER, R. A. Does blood flow restriction enhance hypertrophic signaling in skeletal muscle? *J Appl Physiol* (1985), v. 100, n. 5, p. 1443-4, May 2006. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Available at:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614363>>.

MICHAEL, G. J.; PRIESTLEY, J. V. Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. *J Neurosci*, v. 19, n. 5, p. 1844-54, Mar 01 1999. ISSN 0270-6474 (Print) 0270-6474.

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 01 2015. ISSN 1522-1539 (Electronic) 0363-6135 (Linking). Available at:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26024683>>.

MIDDLEKAUFF, H. R. et al. Exaggerated muscle mechanoreflex control of reflex renal vasoconstriction in heart failure. *J Appl Physiol* (1985), v. 90, n. 5, p. 1714-9, May 2001. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

MIDDLEKAUFF, H. R.; SINOWAY, L. I. Point:Counterpoint: Increased mechanoreceptor/metaboreceptor stimulation explains the exaggerated exercise pressor reflex seen in heart failure. *Journal of Applied Physiology*, v. 102, n. 1, p. 492, 2007. Available at: < <http://jap.physiology.org/content/102/1/492.abstract> >.

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. ISSN 2314-6141 (Electronic). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809060> >.

MILIA, R. et al. Effect of aging on hemodynamic response to metaboreflex activation. *Eur J Appl Physiol*, v. 115, n. 8, p. 1693-703, Aug 2015. ISSN 1439-6327 (Electronic) 1439-6319 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25802227> >.

MITCHELL, J. H. Neural control of the circulation during exercise: insights from the 1970-1971 Oxford studies. *Exp Physiol*, v. 97, n. 1, p. 14-9, Jan 2012. ISSN 1469-445X (Electronic) 0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890521> >.

MITCHELL, J. H.; KAUFMAN, M. P.; IWAMOTO, G. A. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annu Rev Physiol*, v. 45, p. 229-42, 1983. ISSN 0066-4278 (Print) 0066-4278.

MITCHELL, J. H.; SCHMIDT, R. F. Cardiovascular Reflex Control by Afferent Fibers from Skeletal Muscle Receptors. In: *COMPREHENSIVE Physiology*: John Wiley & Sons, 2011. ISBN 9780470650714.

MITCHELL, J. H.; WILDENTHAL, K. Static (Isometric) Exercise and the Heart: Physiological and Clinical Considerations. *Annual Review of Medicine*, v. 25, n. 1, p. 369-381, 1974. Available at: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.me.25.020174.002101> >.

MONTASTRUC, J. L.; RASCOL, O.; SENARD, J. M. The discovery of vasomotor nerves. *Clin Auton Res*, v. 6, n. 3, p. 183-187, Jun 1996. ISSN 0959-9851 (Print) 0959-9851.

MULLIRI, G. et al. Ischemic preconditioning reduces hemodynamic response during metaboreflex activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 310, n. 9, p. R777-87, May 01 2016. ISSN 1522-1490 (Electronic) 0363-6119 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936782> >.

NAKAMOTO, T.; MATSUKAWA, K. Muscle mechanosensitive receptors close to the myotendinous junction of the Achilles tendon elicit a pressor reflex. *J Appl Physiol* (1985), v. 102, n. 6, p. 2112-20, Jun 2007. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

NISHIYASU, T. et al. Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans. *J Appl Physiol* (1985), v. 77, n. 6, p. 2778-83, Dec 1994. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

NISHIYASU, T. et al. Cardiovascular and humoral responses to sustained muscle metaboreflex activation in humans. *J Appl Physiol* (1985), v. 84, n. 1, p. 116-22, Jan 1998. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

NISHIYASU, T. et al. Relationship between mean arterial pressure and muscle cell phi during forearm ischaemia after sustained handgrip. *Acta Physiologica Scandinavica*, v. 151, n. 2, p. 143-148, 1994. ISSN 1365-201X. Available at: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1994.tb09731.x>>.

NOBREGA, A. C.; ARAUJO, C. G. Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Med Sci Sports Exerc*, v. 25, n. 1, p. 37-41, Jan 1993. ISSN 0195-9131 (Print)0195-9131.

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. ISSN 2314-6141 (Electronic). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24818143>>.

NORTON, K. H. et al. Resetting of the carotid arterial baroreflex during dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985), v. 87, n. 1, p. 332-8, Jul 1999. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

O'LEARY, D. S. Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. *Journal of Applied Physiology*, v. 74, n. 4, p. 1748-1754, 1993.

_____. Altered reflex cardiovascular control during exercise in heart failure: animal studies. *Exp Physiol*, v. 91, n. 1, p. 73-7, Jan 2006a. ISSN 0958-0670 (Print)0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179406>>.

_____. Point: the muscle metaboreflex does restore blood flow to contracting muscles. *J Appl Physiol* (1985), v. 100, n. 1, p. 357-8; discussion 360-1, Jan 2006b. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357088>>.

O'LEARY, D. S.; AUGUSTYNIK, R. A. Muscle metaboreflex increases ventricular performance in conscious dogs. *Am J Physiol*, v. 275, n. 1 Pt 2, p. H220-4, Jul 1998. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513.

O'LEARY, D. S. et al. Muscle metaboreflex improves O₂ delivery to ischemic active skeletal muscle. *Am J Physiol*, v. 276, n. 4 Pt 2, p. H1399-403, Apr 1999. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513.

O'LEARY, D. S. et al. Muscle metaboreflex-induced increases in cardiac sympathetic activity vasoconstrict the coronary vasculature. *J Appl Physiol* (1985), v. 103, n. 1, p. 190-4, Jul 2007. ISSN 8750-7587 (Print)0161-7567.

OGOHO, S. et al. Role of central command in carotid baroreflex resetting in humans during static exercise. *The Journal of Physiology*, v. 543, n. Pt 1, p. 349-364, 03/04/received05/24/accepted 2002. ISSN 0022-3751/1469-7793. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2290494/> >.

OLIVEIRA, R. B.; MYERS, J.; ARAÚJO, C. G. S. D. Long-term stability of the oxygen pulse curve during maximal exercise. *Clinics*, v. 66, n. 2, p. 203-209, 2011. ISSN 1807-5932.

PAINTAL, A. S. Functional analysis of group III afferent fibres of mammalian muscles. *J Physiol*, v. 152, p. 250-70, Jul 1960. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751.

PATRICIA CHAKUR, B. no
sistema cardiovascular. , v. 18, p. 21-31, 2004.

PESCATELLO, L. S. Effects of Exercise on Hypertension: From Cellular to Physiological Systems. *Humana Press*, 2015. 334 ISBN 978-3-319-17076-3.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and Hypertension. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 36, n. 3, p. 533-553, 2004. ISSN 0195-9131. Available at: <http://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2004/03000/Exercise_and_Hypertension.25.aspx >.

PIEPOLI, M.; CLARK, A. L.; COATS, A. J. Muscle metaboreceptors in hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in men. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, v. 269, n. 4, p. H1428-H1436, 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 01 1996. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322.

PIEPOLI, M. F.; CRISAFULLI, A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Exp Physiol*, v. 99, n. 4, p. 609-15, Apr 2014. ISSN 0958-0670.

PIEPOLI, M. F. et al. Cardiovascular and ventilatory control during exercise in chronic heart failure: role of muscle reflexes. *Int J Cardiol*, v. 130, n. 1, p. 3-10, Oct 30 2008. ISSN 0167-5273.

PIERCE, J. R. et al. Growth hormone and muscle function responses to skeletal muscle ischemia. *J Appl Physiol* (1985), v. 101, n. 6, p. 1588-95, Dec 2006. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16888046> >.

PLUIM, B. M. et al. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*, v. 101, n. 3, p. 336-44, Jan 25 2000. ISSN 0009-7322.

arte - da literatura.
Revista Portuguesa de Ciências do Desporto, v. 03, n. 1, p. 79-91, 2003.

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. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513.

PRYOR, S. L. et al. Impairment of sympathetic activation during static exercise in patients with muscle phosphorylase deficiency (McArdle's disease). *J Clin Invest*, v. 85, n. 5, p. 1444-9, May 1990. ISSN 0021-9738 (Print).

RAKOBOWCHUK, M. et al. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *J Appl Physiol* (1985), v. 98, n. 6, p. 2185-90, Jun 2005. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

RAVEN, P. B. Neural control of the circulation: exercise. *Exp Physiol*, v. 97, n. 1, p. 10-3, Jan 2012. ISSN 1469-445X (Electronic) 0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223741> >.

RAVEN, P. B.; FADEL, P. J.; OGOH, S. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Exp Physiol*, v. 91, n. 1, p. 37-49, Jan 2006. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210446> >.

RAVEN, P. B.; POTTS, J. T.; SWI, X. 13 Baroreflex Regulation of Blood Pressure during Dynamic Exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 25, n. 1, p. 365-390, 1997. ISSN 0091-6331. Available at: <http://journals.lww.com/acsm-essr/Fulltext/1997/00250/13_Baroreflex_Regulation_of_Blood_Pressure_during.15.aspx >.

REEVES, G. V. et al. Comparison of hormone responses following light resistance exercise with partial vascular occlusion and moderately difficult resistance exercise without occlusion. *J Appl Physiol* (1985), v. 101, n. 6, p. 1616-22, Dec 2006. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

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. ISSN 1522-1601 (Electronic) 0161-7567 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700802> >.

ROBERTO, S. et al. Haemodynamic response to muscle reflex is abnormal in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985), p. jap 00645 2016, Dec 15 2016. ISSN 1522-1601 (Electronic) 0161-7567 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979984> >.

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. ISSN 0021-8987 (Print) 0021-8987.

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

ROWELL, L. B.; O'LEARY, D. S.; KELLOGG, D. L. Integration of Cardiovascular Control Systems in Dynamic Exercise. In: *COMPREHENSIVE Physiology*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2010. ISBN 9780470650714.

ROWELL, L. B.; SHERIFF, D. D. Are Muscle "Chemoreflexes" Functionally Important? *Physiology*, v. 3, n. 6, p. 250, 1988. Available at: <<http://physiologyonline.physiology.org/content/3/6/250.abstract>>.

SAITO, M.; MANO, T. Exercise mode affects muscle sympathetic nerve responsiveness. *Jpn J Physiol*, v. 41, n. 1, p. 143-51, 1991. ISSN 0021-521X (Print)0021-521x.

SALA-MERCADO, J. A. et al. Muscle metaboreflex control of ventricular contractility during dynamic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 290, n. 2, p. H751-7, Feb 2006. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135.

SATO, Y. The history and future of KAATSU Training. *International Journal of KAATSU Training Research*, v. 1, n. 1, p. 1-5, 2005.

SATO, Y.; YOSHITOMI, A.; ABE, T. Acute growth hormone response to low-intensity KAATSU resistance exercise: Comparison between arm and leg. *International Journal of KAATSU Training Research*, v. 1, n. 2, p. 45-50, 2005.

SAUSEN, M. T. et al. Enhanced metaboreflex sensitivity in hypertensive humans. *Eur J Appl Physiol*, v. 105, n. 3, p. 351-6, Feb 2009. ISSN 1439-6327 (Electronic) 1439-6319 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18989694>>.

SCHEUER, J.; TIPTON, C. M. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol*, v. 39, p. 221-51, 1977. ISSN 0066-4278 (Print) 0066-4278.

SCHMIDT, H. et al. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol*, v. 98, n. 3, p. 369-78, Feb 28 2005. ISSN 0167-5273 (Print) 0167-5273 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15708167>>.

SECHER, N. H.; AMANN, M. Human investigations into the exercise pressor reflex. *Exp Physiol*, v. 97, n. 1, p. 59-69, Jan 2012. ISSN 0958-0670.

SHERIFF, D. D.; AUGUSTYNIAK, R. A.; O'LEARY, D. S. Muscle chemoreflex-induced increases in right atrial pressure. *Am J Physiol*, v. 275, n. 3 Pt 2, p. H767-75, Sep 1998. ISSN 0002-9513 (Print) 0002-9513.

SHERIFF, D. D. et al. Baroreflex attenuates pressor response to graded muscle ischemia in exercising dogs. *Am J Physiol*, v. 258, n. 2 Pt 2, p. H305-10, Feb 1990. ISSN 0002-9513 (Print)0002-9513.

SMITH, S. A.; MITCHELL, J. H.; GARRY, M. G. The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Exp Physiol*, v. 91, n. 1, p. 89-102, Jan 2006. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282366> >.

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. ISSN 0009-7322.

SMITH, S. A. et al. Partial blockade of skeletal muscle somatosensory afferents attenuates baroreflex resetting during exercise in humans. *J Physiol*, v. 551, n. Pt 3, p. 1013-21, Sep 15 2003. ISSN 0022-3751 (Print)0022-3751.

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. ISSN 0009-7322.

SMOLANDER, J. et al. Heart rate and blood pressure responses to isometric exercise in young and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 77, n. 5, p. 439-44, Apr 1998. ISSN 0301-5548 (Print) 0301-5548.

SPRANGER, M. D. et al. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 309, n. 9, p. H1440-52, Nov 2015. ISSN 1522-1539 (Electronic) 0363-6135 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342064> >.

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. ISSN 0363-6119.

STEBBINS, C. L. et al. Reflex effect of skeletal muscle mechanoreceptor stimulation on the cardiovascular system. *J Appl Physiol* (1985), v. 65, n. 4, p. 1539-47, Oct 1988. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

STEINAU, H.-U. Major limb replantation and postischemia syndrome: investigation of acute ischemia-induced myopathy and reperfusion injury. *Springer Berlin Heidelberg*, 1988. ISBN 3662024802.

STRAMBA-BADIALE, M. et al. Sympathetic-parasympathetic interaction and accentuated antagonism in conscious dogs. *Am J Physiol*, v. 260, n. 2 Pt 2, p. H335-40, Feb 1991. ISSN 0002-9513 (Print)0002-9513.

STRANGE, S. et al. Neural control of cardiovascular responses and of ventilation during dynamic exercise in man. *The Journal of Physiology*, v. 470, p. 693-704, 1993. ISSN 0022-3751 1469-7793. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1143942/> >.

SUGA, T. et al. Intramuscular metabolism during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *J Appl Physiol* (1985), v. 106, n. 4, p. 1119-24, Apr 2009. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

SUGA, T. et al. Effect of multiple set on intramuscular metabolic stress during low-intensity resistance exercise with blood flow restriction. *Eur J Appl Physiol*, v. 112, n. 11, p. 3915-20, Nov 2012. ISSN 1439-6319.

SUNDBERG, C. J. Exercise and training during graded leg ischaemia in healthy man with special reference to effects on skeletal muscle. *Acta Physiol Scand Suppl*, v. 615, p. 1-50, 1994. ISSN 0302-2994 (Print)0302-2994.

SUTHERLAND, S. P. et al. Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 98, n. 2, p. 711-6, Jan 16 2001. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424.

TAKADA, S. et al. Low-intensity exercise can increase muscle mass and strength proportionally to enhanced metabolic stress under ischemic conditions. *Journal of Applied Physiology*, v. 113, n. 2, p. 199-205, Jul 2012. ISSN 1522-1601 (Electronic) 0161-7567 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22628373>>.

TAKANO, H. et al. Hemodynamic and hormonal responses to a short-term low-intensity resistance exercise with the reduction of muscle blood flow. *Eur J Appl Physiol*, v. 95, n. 1, p. 65-73, Sep 2005. ISSN 1439-6319 (Print) 1439-6319 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15959798>>.

TAKARADA, Y. et al. Rapid increase in plasma growth hormone after low-intensity resistance exercise with vascular occlusion. *J Appl Physiol* (1985), v. 88, n. 1, p. 61-5, Jan 2000. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

TAKARADA, Y.; SATO, Y.; ISHII, N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol*, v. 86, n. 4, p. 308-14, Feb 2002. ISSN 1439-6319 (Print)1439-6319.

TAKARADA, Y.; TAKAZAWA, H.; ISHII, N. Applications of vascular occlusion diminish disuse atrophy of knee extensor muscles. *Med Sci Sports Exerc*, v. 32, n. 12, p. 2035-9, Dec 2000. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131.

TAKARADA, Y. et al. Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *J Appl Physiol* (1985), v. 88, n. 6, p. 2097-106, Jun 2000. ISSN 8750-7587 (Print)0161-7567.

TANIMOTO, M.; MADARAME, H.; ISHII, N. Muscle oxygenation and plasma growth hormone concentration during and after resistance exercise: Comparison between "KAATSU" and other types of regimen. *International Journal of KAATSU Training Research*, v. 1, n. 2, p. 51-56, 2005.

THIMM, F.; BAUM, K. Response of chemosensitive nerve fibers of group III and IV to metabolic changes in rat muscles. *Pflugers Arch*, v. 410, n. 1-2, p. 143-52, Sep 1987. ISSN 0031-6768 (Print) 0031-6768.

THOMAS, G. D.; SEGAL, S. S. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol* (1985), v. 97, n. 2, p. 731-8, Aug 2004. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

THOMAS, S. H.; CROWTHER, A. Impedance cardiography during exercise in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*, v. 14, n. 2, p. 150-9, Feb 1993. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668x.

THORNTON, J. M. et al. Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans. *J Physiol*, v. 533, n. Pt 3, p. 823-36, Jun 15 2001. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751.

TIPTON, C. M. *Exercise Physiology*. New York: Springer, 2003. ISBN 978-1-4614-7543-9.

TRENCHARD, D.; WIDDICOMBE, J. Assessment of differential block of conduction by direct current applied to the cervical vagus nerve. *Acta Neurobiol. Exp.(Warsz.)*, v. 33, n. 1, p. 89-96, 1973.

UGAWA, S. et al. Amiloride-blockable acid-sensing ion channels are leading acid sensors expressed in human nociceptors. *J Clin Invest*, v. 110, n. 8, p. 1185-90, Oct 2002. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738.

VEGA, R. B. et al. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metabolism*, v. 25, n. 5, p. 1012-1026, 2017. ISSN 1550-4131. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025> >. Accessed on: 2017/05/15.

VELLA, C. A.; ROBERGS, R. A. A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. *Br J Sports Med*, v. 39, n. 4, p. 190-5, Apr 2005. ISSN 1473-0480 (Electronic) 0306-3674 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793084> >.

VIANNA, L. C. et al. Effect of muscle mass on muscle mechanoreflex-mediated heart rate increase at the onset of dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol*, v. 108, n. 3, p. 429-34, Feb 2010. ISSN 1439-6327 (Electronic)1439-6319 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821119> >.

VICTOR, R. G. et al. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *Journal of Clinical Investigation*, v. 82, n. 4, p. 1301-1305, 1988. ISSN 0021-9738. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC442683/> >.

VICTOR, R. G. et al. Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*, v. 65, n. 2, p. 468-76, Aug 1989. ISSN 0009-7330 (Print)0009-7330.

VICTOR, R. G. et al. Stimulation of renal sympathetic activity by static contraction: evidence for mechanoreceptor-induced reflexes from skeletal muscle. *Circ Res*, v. 64, n. 3, p. 592-9, Mar 1989. ISSN 0009-7330 (Print)0009-7330.

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. *Journal of Clinical Investigation*, v. 79, n. 2, p. 508-516, 1987. ISSN 0021-9738. Available at: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC424115/> >.

VICTOR, R. G. et al. Central command increases muscle sympathetic nerve activity during intense intermittent isometric exercise in humans. *Circ Res*, v. 76, n. 1, p. 127-31, Jan 1995. ISSN 0009-7330 (Print)0009-7330.

VIRU, M. et al. Effect of restricted blood flow on exercise-induced hormone changes in healthy men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, v. 77, n. 6, p. 517-22, May 1998. ISSN 0301-5548 (Print) 0301-5548.

VORLUNI, L.; VOLIANITIS, S. Baroreflex control of sinus node during dynamic exercise in humans: effect of muscle mechanoreflex. *Acta Physiol (Oxf)*, v. 192, n. 3, p. 351-7, Mar 2008. ISSN 1748-1708.

WALDROP, T. G. et al. Central Neural Control of Respiration and Circulation During Exercise. In: COMPREHENSIVE Physiology. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2010. ISBN 9780470650714.

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. ISSN 1522-1601 (Electronic)0161-7567 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185628>>.

WANG, Y.; MORGAN, W. P. The effect of imagery perspectives on the psychophysiological responses to imagined exercise. *Behav Brain Res*, v. 52, n. 2, p. 167-74, Dec 31 1992. ISSN 0166-4328 (Print) 0166-4328.

WANNER, S. P. et al. Physical exercise-induced cardiovascular adjustments are modulated by muscarinic cholinceptors within the ventromedial hypothalamic nucleus. *Physiol Res*, v. 59, n. 2, p. 165-75, 2010. ISSN 0862-8408 (Print) 0862-8408.

WERNBOM, M.; AUGUSTSSON, J.; RAASTAD, T. Ischemic strength training: a low-load alternative to heavy resistance exercise? *Scand J Med Sci Sports*, v. 18, n. 4, p. 401-16, Aug 2008. ISSN 1600-0838 (Electronic)0905-7188 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466185>>.

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. ISSN 1469-445X (Electronic) 0958-0670 (Linking). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696787>>.

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. ISSN 0958-0670 (Print) 0958-0670 (Linking). Available at: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16239250> >.

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. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

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. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567.

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 01 1994. ISSN 0022-3751 (Print) 0022-3751.

WILSON, L. B.; ANDREW, D.; CRAIG, A. D. Activation of spinobulbar lamina I neurons by static muscle contraction. *J Neurophysiol*, v. 87, n. 3, p. 1641-5, Mar 2002. ISSN 0022-3077 (Print) 0022-3077.

WOLTJER, H. H.; BOGAARD, H. J.; DE VRIES, P. M. The technique of impedance cardiography. *Eur Heart J*, v. 18, n. 9, p. 1396-403, Sep 1997. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668x.

YAMAUCHI, K.; STONE, A. J.; KAUFMAN, M. P. Hindlimb venous distention evokes a pressor reflex in decerebrated rats. *Physiological Reports*, v. 2, n. 6, p. e12036, 06/11 04/21/received 05/07/revised 05/11/accepted 2014. ISSN 2051-817X. Available at: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4208660/>>.