

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA

CONTROLE NEURAL DA CIRCULAÇÃO DURANTE O
EXERCÍCIO EM SERES HUMANOS: A CONTRIBUIÇÃO
DOS RECEPTORES GABA_A

André Luiz da Silva Teixeira

BRASÍLIA
2019

CONTROLE NEURAL DA CIRCULAÇÃO DURANTE O EXERCÍCIO EM SERES
HUMANOS: A CONTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES GABA_A

ANDRÉ LUIZ DA SILVA TEIXEIRA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Educação Física.

ORIENTADOR: PROF. DR. LAURO CASQUEIRO VIANNA

ANDRÉ LUIZ DA SILVA TEIXEIRA

CONTROLE NEURAL DA CIRCULAÇÃO DURANTE O EXERCÍCIO EM SERES
HUMANOS: A CONTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES GABA_A

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

Brasília, 09 de agosto de 2019.

Banca Examinadora:

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

Profa. Dra. Patricia Chakur Brum (Examinadora externa)
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino (Examinador externo)
Universidade Federal de Goiás – UFG

Prof. Dr. Martim F. Bottaro Marques (Examinador interno)
Universidade de Brasília – UnB

Brasília
2019

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a todas as pessoas que acreditaram e caminharam junto comigo atrás desse sonho. Em especial aos meus pais Flávio e Tila, aos meus irmãos Isabela e Leonardo e ao meu orientador Lauro.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha família pelo apoio incondicional. Principalmente aos meus pais, Flávio e Tila, que sempre abdicaram dos seus próprios sonhos para tornarem os nossos possíveis. Não posso descrever em poucas linhas meu eterno amor e gratidão. Vocês são tudo na minha vida! Aos meus irmãos Isabela e Leonardo (Leozinho) pelo amor e carinho de sempre. Ao meu cunhado Leonardo (Leozão) e meu sobrinho Arthur. Eu amo todos vocês!

Agradeço ao meu orientador Dr. Lauro C. Vianna pela confiança depositada em mim e por todos os ensinamentos. É impressionante a sua paixão pela ciência e o quanto você torna o ambiente favorável para realizarmos pesquisa em alto nível e de uma maneira muito agradável. Você ensina através do exemplo! Se um dia eu me tornar 10% do professor, pesquisador e orientador que você é, ficarei muito orgulhoso de mim. Hoje eu sei o que é ciência de verdade! *Work hard, play hard!*

Gostaria de agradecer também ao meu amigo Lauro (Tigre). Foram quatro anos de convivência que me fizeram te admirar ainda mais. Você não é apenas um profissional de excelência, mas sim um ser humano diferenciado! Obrigado por me acolher em Brasília e por tantos e tantos e tantos e tantos *happy hours!* Se colocasse no papel compraria uma X5. Já te disse isso diversas vezes, mas preciso registrar aqui: meu sonho de carreira é conseguir fazer, pelo menos um pouquinho, o que você faz pelos seus alunos! Você é um amigo que levarei por toda vida! Obrigado por tudo!!!

Gostaria de agradecer aos meus amigos Diego Antonino (Nino), Paulo Marcelo (Tchelo) e Mayara (Mayarinha). Obrigado pelos ensinamentos, amizade e lealdade. Com vocês eu vivi os melhores e mais divertidos anos em Brasília. Amizade pra vida toda!

À amiga Milena que, além de uma profissional exemplar, foi minha segunda mãe durante esses anos. Obrigado por resolver meus tantos pepinos (moradia, passagem, roteiro, instalar *software*, recrutar voluntário, etc, etc, etc). Se não fosse você, meus dias aqui seriam muito mais sofridos! Ao Jeann pela parceria dentro e fora do laboratório. Vocês dois são profissionais de altíssimo nível que eu terei

sempre o orgulho de falar que trabalhei junto. Obrigado por todos os ensinamentos ao longo do doutorado!

A todos alunos e amigos que frequentaram o laboratório NeuroVASQ durante todos esses anos!

Aos professores Plínio e Djalma que abriram, novamente, as portas da Suprema para realizarmos nossos estudos. Mais uma vez contribuindo para minha formação.

Ao professor e amigo Igor Fernandes que foi fundamental para a realização do segundo estudo da minha tese. Você é um profissional muito diferenciado! Me sinto privilegiado pela oportunidade de ter aprendido com você. Obrigado pelos ensinamentos.

Aos professores membros da banca por aceitarem o convite e contribuírem para o aperfeiçoamento desse trabalho.

A todos os pesquisadores, nacionais e internacionais, que colaboraram em nossas pesquisas.

Aos tantos amigos que, por falta de financiamento nacional, contribuíram com uma vaquinha para minha participação no *Experimental Biology* realizado em Orlando no ano de 2017 (meu primeiro evento internacional). O apoio de vocês me fizeram continuar nessa jornada! Muito obrigado!

À Sociedade Americana de Fisiologia (*American Physiological Society*) pelo apoio financeiro e reconhecimento conferido ao que foi produzido ao longo do meu doutoramento.

À Sociedade Brasileira de Fisiologia (SBFis), em especial ao professor Eduardo Colombari, pelo apoio para participação no XXIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular na Universidade Estadual de São Paulo (UNESP) em Araraquara.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Aos professores e funcionários da FEF/UnB.

Aos voluntários e voluntárias que participaram dos nossos estudos. Sem vocês nada disso seria possível. Muito obrigado por confiarem em nosso trabalho.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse sonho. Muito obrigado!

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

Cora Coralina

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE ANEXOS	xv
LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS	xvi
RESUMO.....	17
ABSTRACT	19
1. INTRODUÇÃO	21
2. OBJETIVOS	24
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos	24
2.2.1. Primeiro estudo.....	24
2.2.2. Segundo estudo.....	24
2.2.3. Terceiro estudo.....	24
3. REVISÃO DA LITERATURA	25
3.1. Respostas cardiovasculares: do repouso ao exercício.....	25
3.2. Controle neural da circulação durante o exercício.....	33
3.2.1. Visão geral.....	33
3.2.2. Barorreflexo arterial	35
3.2.3. Barorreflexo cardiopulmonar	39
3.2.4. Quimiorreflexo arterial	40
3.2.5. Comando central	41
3.2.6. Reflexo pressor do exercício	50
3.3. Como testar a contribuição dos receptores GABA _A em humanos	61
4. PRIMEIRO ESTUDO.....	63
4.1. Objetivo	63
4.2. Hipótese	63
4.3. Métodos	63
4.3.1. Participantes.....	63
4.3.2. Procedimentos experimentais	64
4.3.3. Variabilidade da FC	66

4.3.4. Sensibilidade barorreflexa cardíaca	67
4.3.5. Análise de dados	67
4.3.6. Análise estatística	68
4.4. Resultados	68
4.5. Conclusão	72
5. SEGUNDO ESTUDO	73
5.1. Objetivo	73
5.2. Hipótese	73
5.3. Métodos	73
5.3.1. Participantes	73
5.3.2. Protocolo experimental	74
5.3.3. Análise estatística	77
5.4. Resultados	78
5.5. Conclusão	83
6. TERCEIRO ESTUDO	84
6.1. Objetivo	84
6.2. Hipótese	84
6.3. Métodos	84
6.3.1. Proposta de aprendizagem.....	84
6.3.2. Equipamentos e materiais utilizados	84
6.3.3. Aprovação ética	85
6.3.4. Aula tradicional	85
6.3.5. Aula prática.....	86
6.3.6. Relatório da aula prática.....	88
6.3.7. Percepção dos estudantes (análise qualitativa)	89
6.3.8. Desempenho dos estudantes (análise quantitativa).....	90
6.3.9. Análise estatística.....	90
6.4. Resultados	91
6.5. Conclusão	95
7. DISCUSSÃO GERAL	96
7.1. Limitações	98
7.2. Perspectivas clínicas.....	100
7.3. Perspectivas pedagógicas	101

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	105
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
ANEXOS	132

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 – Variáveis hemodinâmicas e autonômicas em repouso	69
TABELA 2 – Respostas neurocardiovasculares durante o repouso, exercício, ativação isolada do metaborreflexo e recuperação antes (pré) e após (pós) a administração oral de placebo ou diazepam.....	78
TABELA 3 – Características dos voluntários (n = 8).....	91
TABELA 4 – Percepção dos alunos sobre a aula prática (n = 46).....	94

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 – Claude Bernard (painel A) e Walter Cannon (painel B).....	25
FIGURA 2 – Balanço autonômico em repouso e durante o mecanismo de luta ou fuga (exercício).....	27
FIGURA 3 – August Krogh (painel A) e Johannes Lindhard (painel B).....	28
FIGURA 4 – Dados originais coletados pela pesquisadora Florence Buchanan e enviados aos pesquisadores Krogh e Lindhard demonstrando a resposta da frequência cardíaca durante o exercício	29
FIGURA 5 – Representação esquemática da parte eferente do controle cardiovascular	30
FIGURA 6 – Professor Pedro Gaspar Guertzenstein.....	31
FIGURA 7 – Influência dos ramos simpático e parassimpático (vagal) no controle da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício progressivo máximo	32
FIGURA 8 – Representação esquemática do controle neural da circulação durante o exercício	34
FIGURA 9 – Representação esquemática dos sistemas de controle cardiovascular central e periférico durante o exercício	35
FIGURA 10 – Professor Eduardo Moacyr Krieger	36
FIGURA 11 – Representação esquemática do controle barorreflexo arterial em repouso e durante estímulos hipotensivos e hipertensivos.....	37
FIGURA 12 – Controle barorreflexo cardíaco (painel a) e vasomotor (painel b) durante o exercício.....	42
FIGURA 13 – Utilização da vibração do tendão para manipular a contribuição do comando central durante o exercício	43
FIGURA 14 – Resposta da pressão arterial, frequência cardíaca e ventilação durante o exercício na situação controle (círculos pretos e linhas contínuas) e durante a diminuição da contribuição do comando central através da vibração dos músculos agonistas (círculos brancos e linhas tracejadas)	44
FIGURA 15 – Resposta da pressão arterial, frequência cardíaca e ventilação durante o exercício na situação controle (círculos pretos e linhas contínuas) e durante o	

aumento da contribuição do comando central através da vibração dos músculos antagonistas (círculos brancos e linhas tracejadas)	46
FIGURA 16 – Resposta da pressão arterial e frequência cardíaca durante o exercício na situação controle (círculos pretos) e durante o aumento da contribuição do comando central através do bloqueio neuromuscular parcial (quadrados brancos) e completo (círculos brancos)	47
FIGURA 17 – Resposta da frequência cardíaca, pressão arterial e percepção do esforço durante a realização do exercício de preensão manual (esquerda) ou exercício imaginário (direita) em indivíduos susceptíveis (círculos pretos) ou não (círculos brancos) à hipnose	48
FIGURA 18 – Ativação do córtex cingulado durante o exercício isométrico de preensão manual e estresse mental em humanos	49
FIGURA 19 – Representação da técnica de Bergonié para gerar contrações musculares eletricamente induzidas	50
FIGURA 20 – Professor F. Horace Smirk	52
FIGURA 21 – Representação do protocolo experimental utilizado por Alam e Smirk em 1937 (painel A) e resposta da pressão arterial durante o exercício realizado sem (painel B, superior) e com oclusão do fluxo sanguíneo (painel B, inferior)	53
FIGURA 22 – Professores Antonio Claudio Lucas da Nóbrega (painel A) e Claudio Gil Soares de Araújo (painel B)	54
FIGURA 23 – Cicloergômetro adaptado para o estudo do mecanorreflexo muscular (painel superior) e resposta da frequência cardíaca durante o exercício ativo (círculos pretos) e movimento passivo (círculos brancos) de membros inferiores (painel inferior)	56
FIGURA 24 – Representação esquemática do reflexo pressor do exercício	57
FIGURA 25 – Receptores que detectam as mudanças mecânicas e metabólicas durante a contração muscular	58
FIGURA 26 – Representação esquemática da neurocircuitaria envolvida durante a ativação do reflexo pressor do exercício	60
FIGURA 27 – Representação do receptor GABA _A e o local de ligação dos benzodiazepínicos (BZ)	62
FIGURA 28 – Desenho experimental (painel A) e um registro eletromiográfico de um dos voluntários (painel B)	66

FIGURA 29 – Painel A: Resposta da frequência cardíaca (FC) durante o movimento passivo e exercício ativo nas condições placebo e diazepam. Painel B: Pico de aumento e dados individuais.....	70
FIGURA 30 – Comparação entre homens (barras cinzas, n = 14) e mulheres (barras tracejadas, n = 14) no aumento da frequência cardíaca (FC – painel A) e pressão arterial (PA) média (painel B) durante o movimento passivo e exercício ativo nas condições placebo e diazepam.....	71
FIGURA 31 – <i>Setup</i> (painel A) e desenho experimental do estudo (painel B)	75
FIGURA 32 – Traçado original de um participante do sexo masculino demonstrando a resposta típica da pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o repouso, exercício e isquemia pós-exercício, antes (painel superior) e após (painel inferior) a administração oral de diazepam.....	79
FIGURA 33 – Delta (Δ) de aumento da frequência (A e B) e incidência (C e D) de disparos da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício e isquemia pós-exercício (IPE), antes (pré) e 60 minutos após (pós) a administração oral de diazepam ou placebo	81
FIGURA 34 – Delta (Δ) de aumento da pressão arterial (PA) sistólica (A e B), diastólica (C e D), média (E e F) e frequência cardíaca (FC – G e H) durante o exercício e isquemia pós-exercício (IPE), antes (pré) e após (pós) a administração oral de diazepam ou placebo	82
FIGURA 35 – Representação dos eventos relacionados aos procedimentos experimentais	86
FIGURA 36 – Configuração experimental da aula prática (painel A) e análise separada do lactato sanguíneo após os experimentos (painel B)	88
FIGURA 37 – Resposta da pressão arterial (PA) sistólica (painel A), diastólica (painel B) e frequência cardíaca (FC – painel C) durante o exercício e isquemia pós-exercício (IPE) entre homens (n = 4) e mulheres (n = 4).....	92
FIGURA 38 – Valores do lactato sanguíneo em repouso (pré), durante a isquemia pós-exercício (IPE) e recuperação (pós) (painel A) e o delta de aumento durante a isquemia pós-exercício (painel B) entre homens (n = 4) e mulheres (n = 4)	93
FIGURA 39 – Pontuação na avaliação escrita entre as turmas com e sem a aula prática.....	95

LISTA DE ANEXOS

	Página
ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética (primeiro e segundo estudos).....	132
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética (terceiro estudo)	133
ANEXO C – Primeiro estudo publicado.....	134
ANEXO D – Segundo estudo publicado.....	136
ANEXO E – Terceiro estudo publicado	138
ANEXO F – Produções científicas durante o doutoramento (primeiro autor)	140
ANEXO G – Produções científicas durante o doutoramento (em colaboração)	152
ANEXO H – Premiações recebidas durante o doutoramento	166
ANEXO I – Permissão para reprodução de figuras.....	172

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

ANCOVA = Análise de covariância

ANOVA = Análise de variância

ANSM = Atividade nervosa simpática muscular

CVM = Contração voluntária máxima

FC = Frequência cardíaca

GABA = Ácido gama-aminobutírico

HF = Banda de alta frequência

IPE = Isquemia pós-exercício

LF = Banda de baixa frequência

NTS = Núcleo do trato solitário

PA = Pressão arterial

PSE = Percepção subjetiva do esforço

RMSSD = Raiz quadrada da média da soma das diferenças ao quadrado dos sucessivos intervalos R-R normais adjacentes

TRPv1 = Receptores vanilóide tipo 1

RESUMO

TEIXEIRA, André Luiz da Silva. *Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABA_A*. 2019. 187f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, 2019.

O reflexo pressor do exercício é composto por fibras musculares aferentes do tipo III e IV que despolarizam em resposta ao estímulo mecânico (mecanorreflexo muscular) e metabólico (metaborreflexo muscular) que ocorre durante a contração muscular. Como resposta, ocorre um aumento da atividade nervosa simpática e diminuição da atividade parassimpática, aumentando então a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial (PA). Apesar do reflexo pressor do exercício ser considerado um dos principais mediadores das respostas cardiovasculares ao exercício, os neurotransmissores responsáveis pela comunicação entre as fibras aferentes do tipo III/IV e o sistema nervoso central em seres humanos não é totalmente esclarecido. Estudos prévios realizados em modelos animais demonstraram que os receptores inibitórios GABA_A estão envolvidos nas respostas cardiovasculares induzidas pela ativação reflexo pressor do exercício. No entanto, o quanto esses achados podem ser extrapolados para seres humanos necessita de investigação. Com isso, a presente tese foi desenvolvida com o objetivo de testar a hipótese de que os receptores GABA_A contribuem para as respostas neurocardiovasculares durante a ativação do reflexo pressor do exercício em humanos. Como o reflexo pressor do exercício é composto pelos componentes mecânico e metabólico, dois estudos diferentes foram conduzidos para estudar de maneira isolada o mecanorreflexo e o metaborreflexo muscular. Além disso, visando estreitar a relação entre a pesquisa científica e o ensino, um terceiro estudo foi desenvolvido com o objetivo de propor um modelo de aula prática utilizando a ativação isolada do metaborreflexo muscular para o ensino de fisiologia cardiovascular para alunos de graduação em Educação Física. No primeiro estudo, 28 jovens saudáveis (14 mulheres) realizaram cinco segundos de exercício voluntário e movimento passivo (ativação isolada do mecanorreflexo) em um cicloergômetro sem carga. Os experimentos foram conduzidos através de um desenho randomizado, controlado e duplo-cego, sendo que na visita controle os voluntários ingeriram de maneira oral uma pílula placebo e na visita experimental 10 mg de diazepam. Diazepam é um benzodiazepínico que aumenta a atividade dos receptores GABA_A. A FC e a PA foram avaliadas batimento a batimento através de um eletrocardiograma e um aparelho de fotopletoislografia, respectivamente. Os resultados demonstraram que o aumento da FC tanto no exercício voluntário como no movimento passivo foi significativamente maior após a administração oral de diazepam. No segundo estudo, 17 jovens saudáveis (oito mulheres) realizaram 90 segundos de exercício isométrico de preensão manual de maneira isquêmica a 30% da força máxima seguidos de dois minutos de isquemia pós-exercício (IPE – ativação isolada do metaborreflexo) antes e 60 minutos após a administração oral de placebo ou diazepam. Além da FC e PA, a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada de maneira direta através da técnica de microneurografia. Os resultados

demonstraram que as respostas de PA e ANSM durante o exercício e IPE foram significativamente maiores após a administração de diazepam, mas não após a pílula placebo. No terceiro estudo, uma aula prática foi conduzida em uma turma de graduação em Educação Física utilizando a manobra de IPE para demonstrar as respostas cardiovasculares durante o exercício e ativação do metaborreflexo muscular. Para isso, oito estudantes (quatro mulheres) foram selecionados e realizaram dois minutos de exercício isométrico de preensão manual a 30% da força máxima seguidos de três minutos de IPE. A FC e PA foram avaliadas através de monitores digitais e amostras sanguíneas foram coletadas no dedo da mão exercitada para análise do lactato sanguíneo. Ao final, todos os estudantes (n = 46) foram instruídos a realizar um relatório sobre os experimentos realizados e um questionário foi aplicado para avaliar a percepção dos alunos sobre a aula prática. A maioria dos alunos relatou que a aula prática melhorou seu nível de compreensão sobre diversos aspectos relacionados ao controle cardiovascular durante o exercício. Em conclusão, os resultados dos dois primeiros estudos demonstraram, pela primeira vez em seres humanos, que os receptores GABA_A contribuem para as respostas cronotrópicas, pressóricas e neurais durante a ativação do reflexo pressor do exercício. Além disso, o terceiro estudo descreve uma aula de laboratório que pode melhorar a aprendizagem dos alunos e orientar professores a incorporar o uso da IPE como uma ferramenta simples e eficaz para o ensino de fisiologia cardiovascular para alunos de graduação.

Palavras-chave: Reflexo pressor do exercício. Frequência cardíaca. Pressão arterial.
Benzodiazepínicos. Ensino de fisiologia.

ABSTRACT

TEIXEIRA, André Luiz da Silva. Neural control of circulation during exercise in humans: the role of GABA_A receptors. 2019. 187f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, 2019.

The exercise pressor reflex comprises of group III and IV skeletal muscle afferents that discharge in response to mechanical (muscle mechanoreflex) and metabolic (muscle metaboreflex) stimuli. As a result, there is an increase in sympathetic and a decrease in parasympathetic nerve activity, thus increasing heart rate (HR) and blood pressure (BP) during exercise. Although the exercise pressor reflex is one of the principal mediators of cardiovascular responses to exercise, the neurotransmitters involved in the communication between group III/IV muscle afferents and the central nervous system in humans are not fully understood. Previous animal studies have shown that inhibitory GABA_A receptors are involved in the cardiovascular responses to exercise pressor reflex activation. However, whether these findings can be extrapolated to humans is unknown. Thus, the purpose of the present thesis was to test the hypothesis that GABA_A receptors contribute to the neurocardiovascular responses during the activation of exercise pressor reflex in humans. Due the fact that the exercise pressor reflex is composed by the mechanical and the metabolical components, two different studies were developed to isolate the mechanoreflex and the metaborreflex. In addition, in order to establish a relationship between research and teaching, a third study was developed to demonstrate a practical laboratory class using the isolated muscle metaboreflex activation as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students. In the first study, 28 healthy young subjects (14 women) performed 5 s of active and passive unloaded cycling (isolated mechanoreflex activation). The experiments were conducted in a randomized, double-blinded and controlled design, in which the participants performed the experiments 60 min following oral administration of placebo or 10 mg of diazepam. Diazepam is a benzodiazepine that increases the GABA_A activity. Beat-to-beat HR and BP were measured by electrocardiogram and finger photoplethysmography, respectively. The results demonstrated that the increases in HR during voluntary and passive cycling were significantly enhanced after diazepam administration. In the second study, 17 healthy young subjects (8 women) performed 90 s of ischemic isometric handgrip exercise at 30% of maximal force followed by two minutes of postexercise ischemia (PEI - isolated metaborreflex activation) before and 60 min following oral administration of placebo or diazepam. In addition to HR and BP, muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was directly recorded by microneurography. The results showed that increases in BP and MSNA during exercise and PEI were significantly greater after diazepam, but not after the placebo pill. In the third study, a practical laboratory class was conducted in an undergraduate Physical Education class using PEI to demonstrate cardiovascular regulation during exercise and metaboreflex activation. For this, eight students (four women) performed 2 min of isometric handgrip exercise at 30% of maximal force followed by 3 min of PEI. HR and BP were measured via digital monitors and blood sample was collected from the exercising finger for lactate analysis. After the laboratory class, the students (n = 46) were instructed to perform a practical report and a questionnaire was given to

determine the students' perception. The majority of the students self-reported that the laboratory class improved their level of understanding of several aspects of cardiovascular regulation during exercise. In conclusion, the findings of the first two studies demonstrated, for the first time, that GABA_A receptors contribute to chronotropic, pressor and neural responses during the activation of exercise pressor reflex in humans. In addition, the third study describes a practical laboratory class that can improve students' learning and guide teachers to incorporate the use of PEI as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students.

Keywords: Exercise pressor reflex. Heart rate. Blood pressure. Benzodiazepines.
Teaching in physiology.

1. INTRODUÇÃO

Durante o exercício físico ocorre um aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) de maneira proporcional à intensidade do esforço, o que aumenta a perfusão sanguínea para os músculos exercitados (Fisher *et al.*, 2015b). Essas respostas cardiovasculares são mediadas por diversos mecanismos neurais que levam informações ao centro de controle cardiovascular no tronco encefálico, mais especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS), que, por sua vez, promove alterações dos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (Mitchell, 1990). Dentre esses mecanismos destacam-se o comando central, o reflexo pressor do exercício e o barorreflexo arterial. O comando central é um mecanismo de *feedforward*, localizado em regiões corticais e sub corticais do cérebro, relacionado com a voluntariedade do exercício e possui a capacidade de ativar os sistemas neuromotor, respiratório e cardiovascular em paralelo (Williamson *et al.*, 2006). O reflexo pressor do exercício é um mecanismo periférico de *feedback* negativo localizado nos músculos esqueléticos ativado pelo estímulo mecânico e metabólico durante a contração muscular (Kaufman & Hayes, 2002). O barorreflexo arterial é composto por receptores mecânicos localizados no arco aórtico e no seio carotídeo sensíveis a oscilações da PA que atuam, através de *feedback* negativo, na regulação da PA a cada ciclo cardíaco (Fadel, 2008). Apesar de todos esses mecanismos serem fundamentais para o controle cardiovascular durante o exercício, diversos estudos têm sido desenvolvidos com foco no reflexo pressor do exercício devido a sua importância na magnitude de aumento da atividade nervosa simpática durante o esforço físico (Mitchell *et al.*, 1983; Rowell & O'Leary, 1990; Kaufman & Hayes, 2002; Smith *et al.*, 2006).

O componente sensitivo do reflexo pressor do exercício é composto por fibras aferentes mielinizadas do tipo III e fibras aferentes não mielinizadas do tipo IV que são despolarizadas em resposta à deformação mecânica e aos subprodutos metabólicos produzidos durante a contração muscular. Portanto, o reflexo pressor do exercício é dividido em mecanorreflexo muscular (predominantemente mediado pelas fibras aferentes do tipo III), e metaborreflexo muscular (predominantemente mediado pelas fibras aferentes do tipo IV) (Kaufman & Hayes, 2002). Tem sido proposto que a

ativação do reflexo pressor do exercício promove uma inibição neuronal no NTS que, por sua vez, diminui a ativação de neurônios de segunda ordem como o núcleo motor dorsal do vago e núcleo ambíguo que são os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, e a parte caudal ventrolateral bulbar, diminuindo a inibição tônica da parte rostral ventrolateral bulbar que é o neurônio pré-motor do sistema nervoso simpático. Em conjunto, essas alterações autonômicas promovem uma diminuição da atividade nervosa parassimpática para o coração e um aumento da atividade nervosa simpática para o coração e vasos sanguíneos periféricos promovendo então um aumento da FC e PA durante o exercício (Mitchell *et al.*, 1983; Mitchell, 1990; Kaufman & Hayes, 2002; Michelini *et al.*, 2015). Apesar de bem estabelecido na literatura que o reflexo pressor do exercício é um dos principais mediadores das respostas cardiovasculares ao exercício, os neurotransmissores responsáveis por fazer a comunicação entre as fibras aferentes do tipo III/IV e o centro de controle cardiovascular no sistema nervoso central em seres humanos ainda não estão bem esclarecidos.

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central de mamíferos (Eskandari *et al.*, 2017). Em um estudo conduzido em ratos, Potts *et al.* (2003) verificaram que sinapses GABAérgicas são responsáveis pelas respostas cardiovasculares durante a ativação do reflexo pressor do exercício. Nesse estudo, os barorreceptores carotídeos foram ativados em três condições distintas: 1) repouso, 2) durante contrações musculares eletricamente induzidas, e 3) durante contrações musculares após o bloqueio dos receptores GABA_A na parte caudal do NTS. Como resultado, a ativação do barorreflexo arterial em repouso causou uma bradicardia reflexa, sendo que essa resposta foi abolida durante as contrações musculares. No entanto, o bloqueio dos receptores GABA_A no NTS restaurou completamente a bradicardia reflexa induzida pela ativação dos barorreceptores carotídeos mesmo com a ativação em paralelo das fibras aferentes musculares. Apesar desses resultados serem uma forte evidência que as sinapses inibitórias GABAérgicas são responsáveis pela comunicação entre o reflexo pressor do exercício e o NTS, o quanto esses achados podem ser extrapolados para seres humanos permanece desconhecido.

Em humanos, uma maneira de estudar a contribuição das sinapses GABAérgicas é através da utilização de benzodiazepínicos que são moduladores alostéricos dos receptores GABA_A e, quando presentes na circulação, aumentam a atividade inibitória desses receptores (Wisden & Stephens, 1999; Sieghart, 2000; Richter *et al.*, 2012). Além disso, é possível estudar os dois componentes do reflexo pressor do exercício de maneira isolada. Por exemplo, o mecanorreflexo muscular pode ser isolado através do alongamento estático ou do movimento passivo (involuntário) dos membros (Nobrega & Araujo, 1993), enquanto o metaborreflexo muscular pode ser isolado através da oclusão circulatória pós-exercício (Alam & Smirk, 1937). Para isso, um esfigmomanômetro posicionado no membro exercitado é insuflado a uma pressão supressistólica imediatamente antes do término do exercício e mantida por um período após seu término. Com isso, todos os metabólitos produzidos durante a contração muscular ficam aprisionados no músculo e estimulam as fibras aferentes sensíveis a estes subprodutos (Kaufman & Hayes, 2002). Portanto, como demonstrado previamente em modelos animais, especula-se a possibilidade dos receptores GABA_A contribuírem para as respostas neurocardiovasculares induzidas pela ativação do reflexo pressor do exercício em seres humanos. Para testar essa hipótese, foi utilizada a administração oral de um benzodiazepínico em dois desenhos experimentais diferentes com o objetivo de isolar cada um dos componentes do reflexo pressor do exercício (mecanorreflexo e metaborreflexo muscular).

Além disso, a presente tese apresenta uma proposta pedagógica com o objetivo de estreitar a relação entre a pesquisa científica e o ensino para estudantes de graduação. Sabe-se que a utilização de metodologias de aprendizagem ativa, em conjunto com as aulas tradicionais, é mais eficiente para a aprendizagem e retenção do conhecimento quando comparado as aulas tradicionais sozinhas (Gauci *et al.*, 2009; Carvalho & West, 2011; Schuijers *et al.*, 2013). Portanto, um terceiro estudo foi desenvolvido para examinar a possível eficácia de uma aula prática utilizando a ativação isolada do metaborreflexo muscular como uma ferramenta simples e útil para o ensino de fisiologia cardiovascular para estudantes de graduação.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Verificar a contribuição dos receptores GABA_A nas respostas neurocardiovasculares durante a ativação do reflexo pressor do exercício em seres humanos.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1 Primeiro estudo

Verificar a contribuição dos receptores GABA_A nas respostas cardiovasculares durante a ativação isolada do mecanorreflexo muscular em seres humanos.

2.2.2 Segundo estudo

Verificar a contribuição dos receptores GABA_A nas respostas neurocardiovasculares durante a ativação isolada do metaborreflexo muscular em seres humanos.

2.2.3 Terceiro estudo

Propor um modelo de aula prática utilizando a ativação isolada do metaborreflexo muscular como uma ferramenta simples e eficiente para ensinar fisiologia cardiovascular para alunos de graduação em Educação Física.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Respostas cardiovasculares: do repouso ao exercício

Em 1865, o farmacêutico e fisiologista francês Claude Bernard (Figura 1A) fundamentou a medicina baseada em evidência através da sua obra “Introdução ao estudo da medicina experimental” traduzido do francês “*Introduction à l’étude de la médecine expérimentale*” (Bernard, 1865). Além disso, Claude Bernard também escreveu que “*todos os mecanismos, por mais variados que sejam, não têm outro objetivo além da manutenção da estabilidade das condições do meio interno*” (Noble, 2008; Goldstein, 2019). Mais adiante, em 1929, o médico e fisiologista norte-americano Walter Cannon (Figura 1B) batizou essa condição de relativa constância do meio interno com o termo homeostasia ou homeostase, proveniente da junção entre as palavras grega “*homeo*” e “*stasis*” que significam similar/igual e estático, respectivamente (Goldstein, 2019).

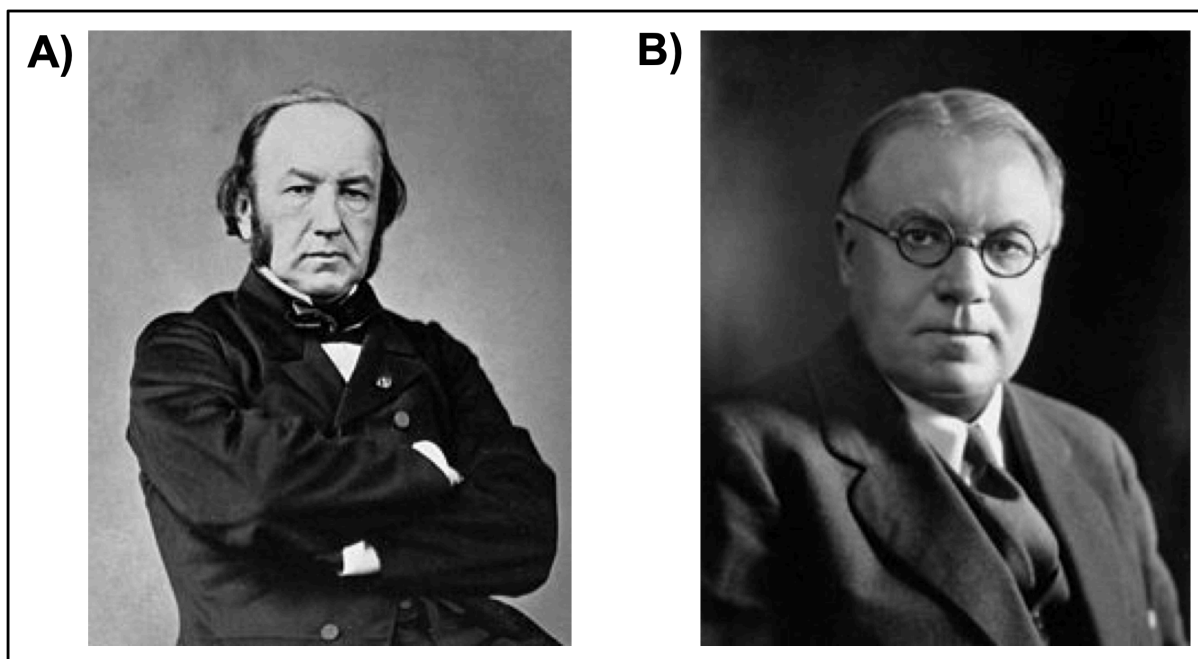


FIGURA 1 – Claude Bernard (painel A) e Walter Cannon (painel B).

Fonte: Wikipedia. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Claude_Bernard> e <https://pt.wikipedia.org/wiki/Walter_Bradford_Cannon> Acesso em abril de 2019.

Homeostasia, portanto, representa a manutenção do equilíbrio do meio interno de uma maneira relativamente constante ou a tendência à estabilidade do meio interno (Cooper, 2008; Goldstein, 2019). Desde os relatos pioneiros no início do século XIX até os dias atuais, esse tema vem despertando o interesse dos cientistas. Por exemplo, em uma busca simples com os descritores (*homeostasis OR autoregulation*) no *PubMed*, mais de 287 mil referências são encontradas, sendo que, ao utilizar um filtro no qual os termos devam, obrigatoriamente, aparecer no título dos artigos (*homeostasis[ti] OR autoregulation[ti]*) um total de 25.868 referências aparecem (busca em 11 de julho de 2019), demonstrando a importância dessa temática para a comunidade científica.

Walter Cannon formou-se em medicina na Universidade de Harvard onde desenvolveu toda sua carreira acadêmica como professor e pesquisador, sendo chefe do departamento de fisiologia entre 1906 e 1942 (Cooper, 2008). Além da homeostasia, Cannon também foi responsável pela introdução de um termo fundamental no estudo da fisiologia humana e do exercício conhecido como o mecanismo de luta ou fuga ("*fight or flight*") (Cannon, 1939). Esse mecanismo descreve as mudanças fisiológicas que ocorrem quando um indivíduo se depara com uma situação de perigo ou ameaça. Por exemplo, ao se deparar com uma cobra venenosa, o indivíduo precisa tomar a decisão de enfrentá-la (luta) ou procurar rapidamente um lugar seguro (fuga). No entanto, independente da decisão, mudanças no sistema nervoso autônomo irão ocorrer em um mesmo sentido com o objetivo de preparar o organismo para um esforço físico imediato (Goldstein, 2019).

O sistema nervoso autônomo é dividido em sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático que atuam de maneira sinérgica regulando as funções viscerais e, conseqüentemente, a homeostasia corporal (Fisher *et al.*, 2015b). Em repouso ou após uma refeição, há uma predominância da atividade nervosa parassimpática em detrimento da atividade simpática. Por outro lado, durante uma situação de luta ou fuga, ocorre uma diminuição abrupta da atividade nervosa parassimpática e um aumento generalizado da atividade simpática. Sendo assim, durante situações de luta ou fuga, ocorre uma cascata de eventos fisiológicos, como por exemplo a diminuição da motilidade, o aumento do débito cardíaco e da PA, dilatação dos brônquios, aumento do metabolismo glicolítico, dentre outros,

que, de maneira geral, preparam o indivíduo para o esforço físico (Figura 2). Dessa forma, o mecanismo de luta ou fuga descreve com precisão as mudanças autonômicas e fisiológicas que ocorrem durante a prática de exercício físico. Todas as mudanças que ocorrem nos órgãos e sistemas são fundamentais para uma resposta fisiológica adequada durante o exercício físico, no entanto, o escopo da presente tese é baseado no sistema cardiovascular.

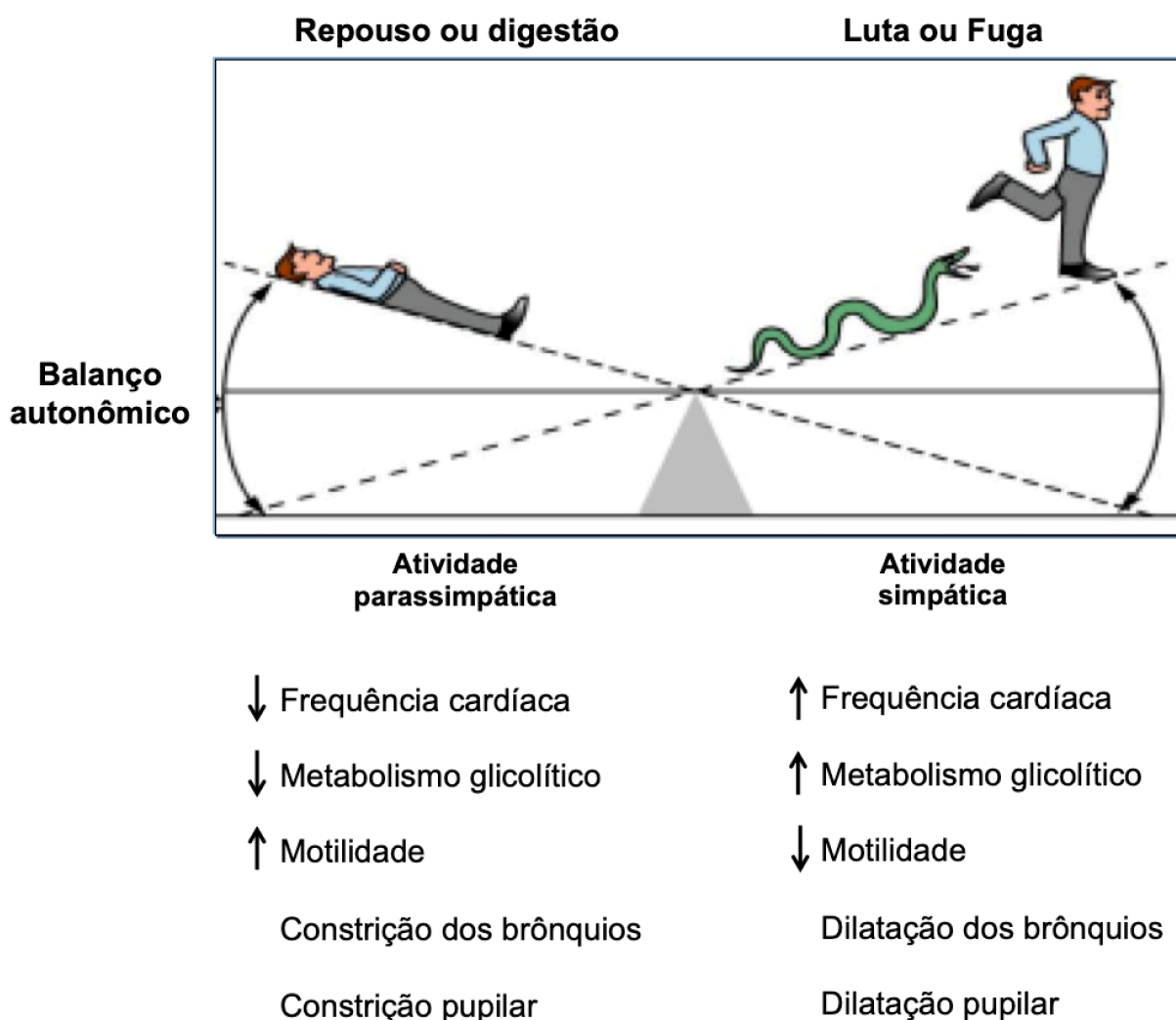


FIGURA 2 – Balanço autonômico em repouso e durante o mecanismo de luta ou fuga (exercício). Fonte: O autor.

Em 1913, os pesquisadores August Krogh (Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1920, Figura 3A) e Johannes Lindhard (Figura 3B) demonstraram, pela primeira vez, a regulação da ventilação e circulação durante o exercício em seres humanos (Krogh & Lindhard, 1913). Interessantemente, na época desse estudo, realizado na Universidade de Copenhague, os pesquisadores não tinham acesso ao eletrocardiograma para avaliar a FC. No entanto, a pesquisadora Florence Buchanan da Universidade de Oxford, gentilmente, enviou uma tabela de dados que ela coletou em sujeitos que pedalarum um cicloergômetro durante sete minutos (Mitchell, 2013). Com isso, Krogh e Lindhard foram capazes de demonstrar graficamente o comportamento da FC durante o exercício (Figura 4), sendo verificado que o aumento da FC ocorre de maneira imediata, ou seja, no primeiro segundo após o início do exercício, e que essa resposta é dependente da intensidade do esforço. Após esse relato pioneiro, diversos estudos ratificaram esses achados, e atualmente, é bem estabelecido que durante o exercício ocorre um aumento da FC e da PA de maneira proporcional à intensidade do esforço. Além disso, sabe-se que as respostas cardiovasculares ao exercício são influenciadas por diversos fatores como o tipo de exercício, a quantidade de massa muscular envolvida, o membro exercitado, além da idade, sexo, condição clínica, entre outros (Fisher *et al.*, 2015b).

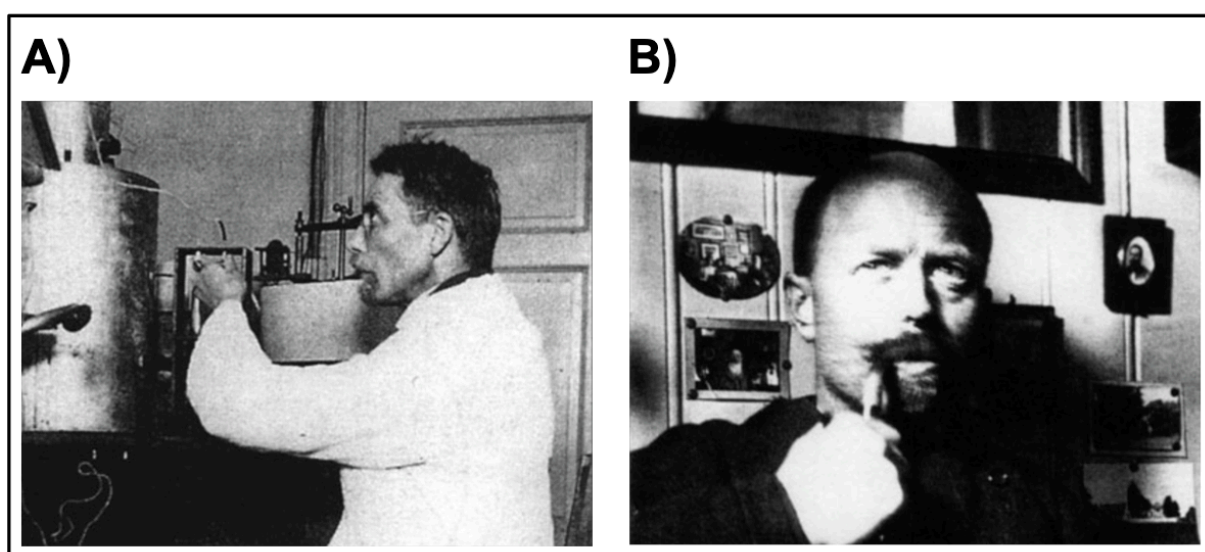


FIGURA 3 – August Krogh (painel A) e Johannes Lindhard (painel B). Reproduzido de Mitchell (2013) com permissão (Anexo I).

Pulse rates per minute.

	Resting	$\frac{1}{2}$ sec.	2 secs.	10 secs.	20 secs.	1-2 m.	5-7 m. after hearing signal to begin work	
R. W. D.	42	74	84	90	105	120	120-127	Not heated by 5 mins. exercise. Great footballer.
W. B.	55	67	80	96	100	100	115	Not much heated.
W. Ch.	58	78	85-90	100	100	140	150	A good deal heated.
C. G. D.	60	72	75	84	88	96-108	100	Not at all heated.
G. H. B.	64	72	80	90	90	100	100-103	Not at all heated.
R. P. H.	68	100	106	120	124	135-140	135-140	Felt warm.
F. B. S. H.	72	90	96	105	108	110	120	Not heated.
Dr H.	72	(Heart effects absorbed by those of hand muscles)				180	—	Worked very vigorously. Much heated and quite out of breath at the end of two mins.

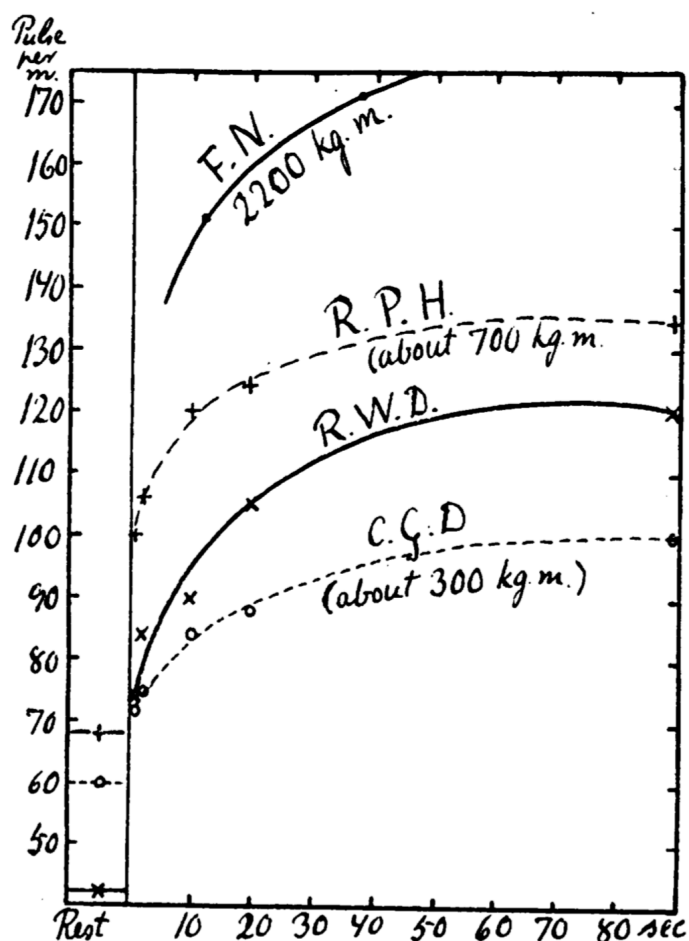


FIGURA 4 – Dados originais coletados pela pesquisadora Florence Buchanan e enviados aos pesquisadores Krogh e Lindhard demonstrando a resposta da frequência cardíaca durante o exercício. Reproduzido de Krogh & Lindhard (1913) com permissão (Anexo I).

Os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares parassimpático estão localizados no núcleo ambíguo e núcleo motor dorsal do vago da medula oblongata que se projetam, através do décimo nervo craniano (nervo vago), aos neurônios pós-ganglionares no plexo cardíaco que liberam acetilcolina nos receptores muscarínicos do coração. Por outro lado, os neurônios pré-motores simpático originam-se na parte rostral ventrolateral da medula oblongata projetando-se para a porção intermediolateral da medula espinal de onde partem os neurônios pré-ganglionares simpático (Guertzenstein, 1973; Guertzenstein & Silver, 1974). Esses neurônios projetam-se aos neurônios pós-ganglionares no coração e vasos sanguíneos que liberam noradrenalina nos receptores β_1 no coração e α_1 e β_2 nos vasos sanguíneos (Michelini *et al.*, 2015) (Figura 5).

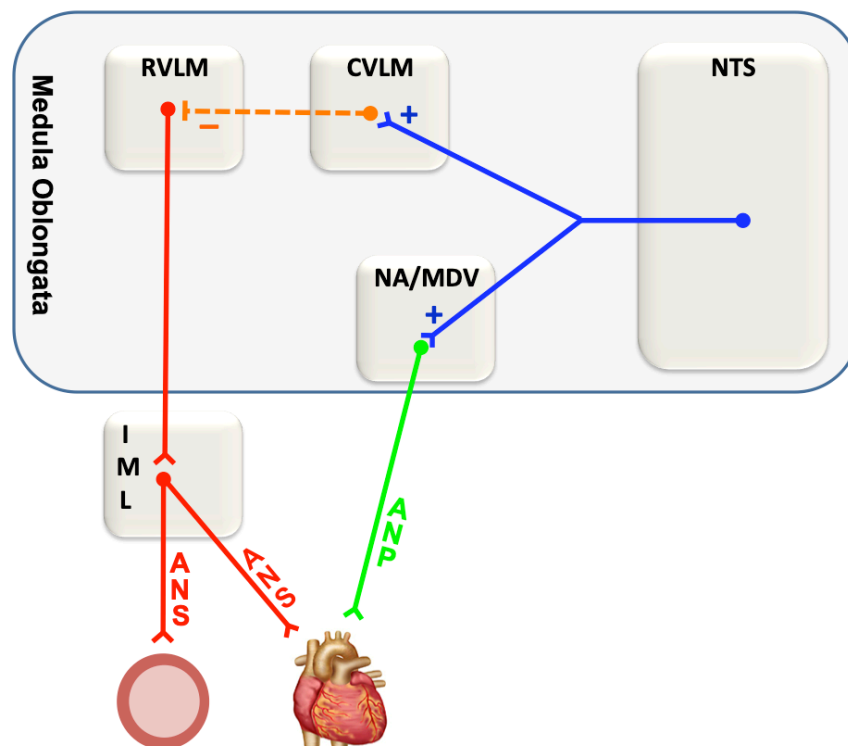


FIGURA 5 – Representação esquemática da parte eferente do controle cardiovascular. NTS: núcleo do trato solitário; CVLM: parte caudal ventrolateral; RVLM: parte rostral ventrolateral ; NA: núcleo ambíguo; MDV: núcleo motor dorsal do vago; IML: porção intermediolateral da medula; ANS: atividade nervosa simpática; ANP: atividade nervosa parassimpática; (+): sinapses excitatórias; (-): sinapses inibitórias. Adaptado de Michelini *et al.* (2015) com permissão (Anexo I).

O pesquisador judaico brasileiro Pedro Gaspar Guertzenstein (Figura 6) teve um papel fundamental na compreensão da neurocircuitaria envolvida nos núcleos bulbares e seu papel no controle cardiovascular. Dr. Guertzenstein é reconhecido pela descoberta da parte rostral ventrolateral do bulbo como a região reguladora do tônus simpático (Guertzenstein, 1973; Guertzenstein & Silver, 1974). Dr. Guertzenstein também descreveu e caracterizou a função da parte caudal ventrolateral do bulbo (Feldberg & Guertzenstein, 1976, 1986), além de demonstrar que a parte caudal contém células com atividade pressórica tônica que contribuem para a manutenção dos níveis basais da PA e que as respostas cardiovasculares induzidas pela área pressórica caudal são mediadas pela parte caudal ventrolateral do bulbo com o envolvimento de sinapses tanto excitatórias (glutamatérgicas) quanto inibitórias (GABAérgicas) (Guertzenstein & Lopes, 1984; Feldberg & Guertzenstein, 1986; Campos Junior *et al.*, 1994; Possas *et al.*, 1994; Lacerda *et al.*, 2003).

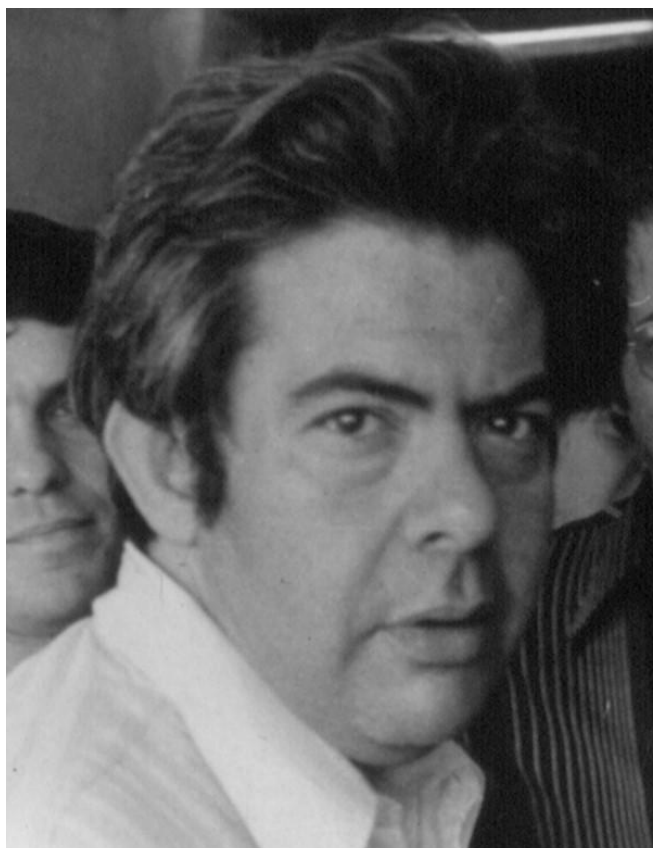


FIGURA 6 – Professor Pedro Gaspar Guertzenstein. Foto gentilmente cedida pelo professor Gustavo Rodrigues Pedrino.

Em repouso, há uma predominância da via parassimpática, fazendo com que a FC mantenham-se em valores mais baixos. Na transição repouso-exercício, o aumento imediato da FC é predominantemente mediado por uma retirada vagal (parassimpática) cardíaca e, com o posterior incremento na intensidade do exercício, o aumento da FC é mediado pelo aumento da atividade nervosa simpática (Fagraeus & Linnarsson, 1976; White & Raven, 2014) (Figura 7). Um dos fatores que contribuem para essa diferença é a velocidade de condução do impulso nervoso entre os ramos parassimpático (~15 m/s) e simpático (~1 m/s) (Fisher *et al.*, 2015b).

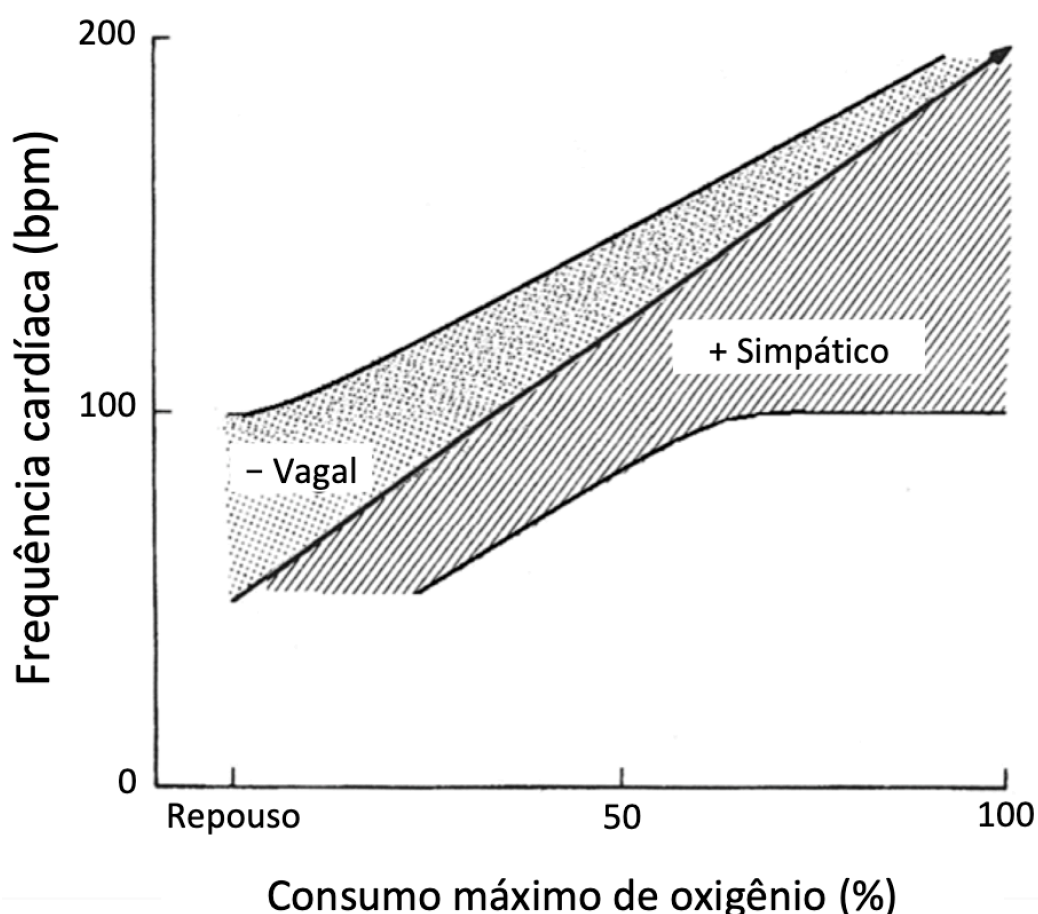


FIGURA 7 – Influência dos ramos simpático e parassimpático (vagal) no controle da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício progressivo máximo. Adaptado de White & Raven (2014) com permissão (Anexo I).

O NTS é um importante centro de integração do sistema cardiovascular que possui a função de receber e interpretar informações provenientes de diversos locais e gerar uma resposta adequada, modificando então a atividade nervosa simpática e parassimpática. Apesar de estar bem esclarecido na literatura que as respostas cardiovasculares durante o exercício são mediadas pelas mudanças nos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo, isso reflete apenas a parte eferente de um complexo sistema de controle neural que envolve diversos mecanismos centrais e periféricos que levam informações ao NTS. Esses mecanismos de controle neural da circulação durante o exercício serão discutidos adiante.

3.2 Controle neural da circulação durante o exercício

3.2.1 Visão geral

As respostas cardiovasculares ao exercício são orquestradas por diversos mecanismos neurais centrais e periféricos que vêm sendo alvo de diversos estudos ao longo dos últimos 100 anos. Esses mecanismos são didaticamente divididos em mecanismos ativadores e mecanismos modulatórios. São considerados mecanismos ativadores o comando central e o reflexo pressor do exercício, enquanto o barorreflexo arterial, o barorreflexo cardiopulmonar e o quimiorreflexo arterial são considerados mecanismos modulatórios. Os mecanismos ativadores atuam apenas durante o exercício, sendo os principais gatilhos para as respostas cardiovasculares ao exercício, enquanto os mecanismos modulatórios estão funcionando tanto em repouso quanto em situações de estresse como o exercício físico, modulando assim as respostas cardiovasculares (Mitchell, 1990; Michelini *et al.*, 2015). Esses mecanismos levam sinais ao centro de controle cardiovascular no bulbo, mais especificamente ao NTS, que tem a capacidade de integrar todas as informações e gerar respostas eferentes modificando as atividades parassimpática e simpática para os órgãos efetores gerando assim as respostas cardiovasculares ao exercício (Fisher *et al.*, 2015b) (Figura 8).

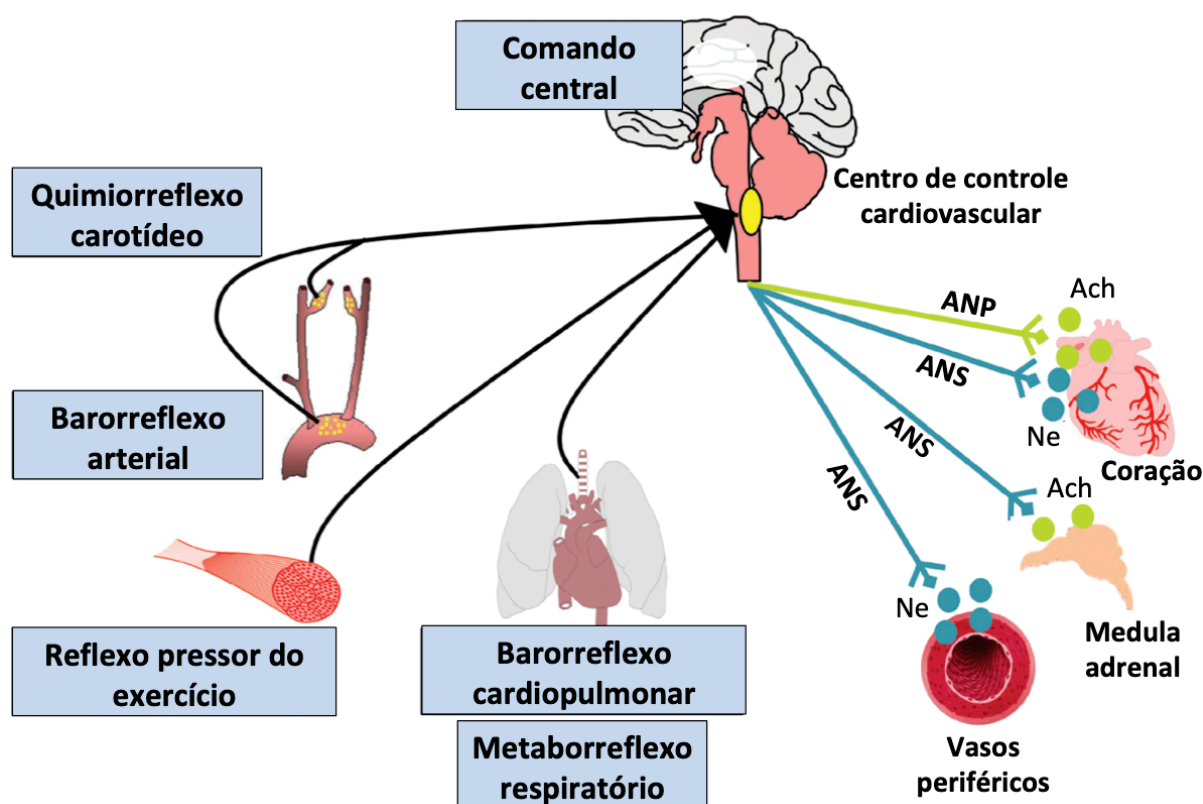


FIGURA 8 – Representação esquemática do controle neural da circulação durante o exercício. ANP: atividade nervosa parasimpática; ANS: atividade nervosa simpática; Ach: acetilcolina; Ne: norepinefrina. Adaptado de Fisher *et al.* (2015b) com permissão (Anexo I).

O comando central e o reflexo pressor do exercício, são esquematicamente representados como controle central e periférico, respectivamente (Figura 8). O controle central possui a capacidade de ativar o sistema cardiovascular e o sistema neuromotor de maneira paralela (*feedforward*), enquanto o sistema de controle periférico é ativado pelo controle central e, posteriormente, ativa o sistema de controle cardiovascular, gerando uma resposta reflexa (*feedback*) (Mitchell, 2013). Como a presente tese versa sobre a contribuição isolada do reflexo pressor do exercício, inicialmente, será realizada uma revisão sobre os mecanismos modulatórios e, posteriormente, sobre os mecanismos ativadores, com ênfase em pesquisas realizadas em seres humanos.

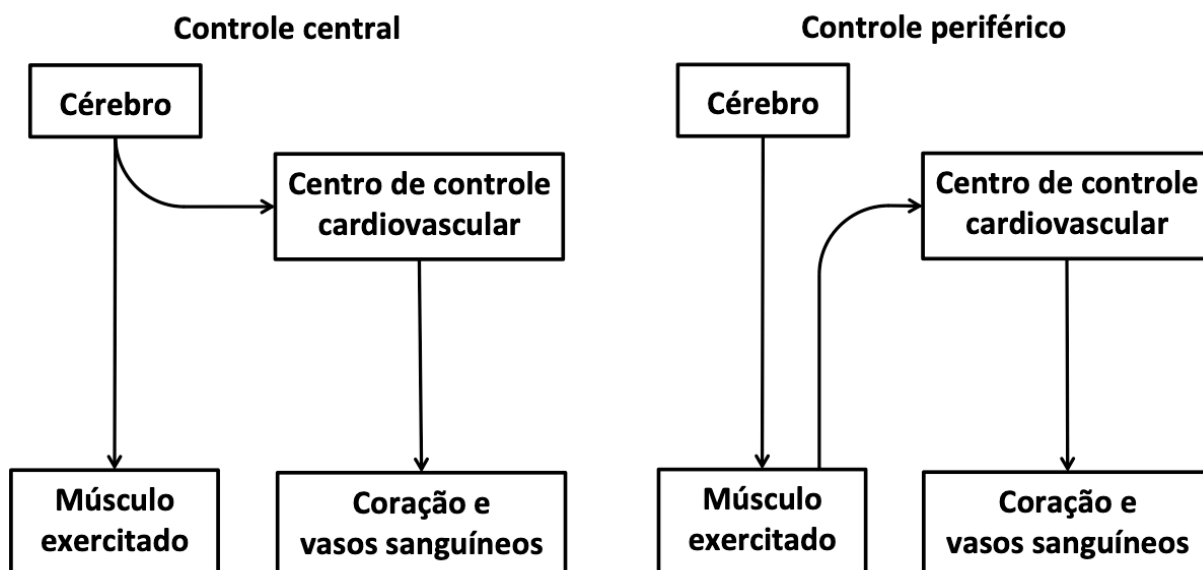


FIGURA 9 – Representação esquemática dos sistemas de controle cardiovascular central e periférico durante o exercício. Adaptado de Mitchell (2013) com permissão (Anexo I).

3.2.2 Barorreflexo arterial

Em repouso, existe uma relação inversa entre a PA e a FC, ou seja, aumentos da PA são acompanhados de uma bradicardia reflexa, enquanto que quedas da PA são seguidas de uma taquicardia reflexa. Esse mecanismo, conhecido como controle barorreflexo da PA, representa um mecanismo de *feedback* negativo fundamental para manter a homeostasia da PA (Fadel, 2008). Receptores mecânicos localizados no arco aórtico e no seio carotídeo levam informações aferentes, através do nervo vago e glossofaríngeo, respectivamente, para o NTS relativas às oscilações da PA batimento a batimento. Essas aferências implicam em mudanças reflexas na atividade eferente parassimpática para o coração e na atividade simpática para o coração e vasos sanguíneos, modulando a FC (barorreflexo cardíaco) e a vasoconstrição periférica (barorreflexo simpático) (Joyner, 2006; Fadel, 2008).

O pesquisador brasileiro Eduardo Moacyr Krieger (Figura 10) foi um dos pioneiros no estudo do barorreflexo arterial, publicando uma série de artigos que foram fundamentais para a compreensão do seu funcionamento (Krieger &

Marseillan, 1966; Krieger, 1970; Junqueira & Krieger, 1973; Krieger *et al.*, 1977; Salgado & Krieger, 1978, 1981; Junqueira & Krieger, 1982; Krieger *et al.*, 1982; Krieger & Junqueira, 1983; Michelini & Krieger, 1984; Krieger, 1987; Padilha & Krieger, 1987; Krieger, 1988; Salgado & Krieger, 1988; Krieger, 1989; Franchini *et al.*, 1996; Xavier-Neto *et al.*, 1996; Krieger *et al.*, 1998; Brum *et al.*, 2000; Consolim-Colombo *et al.*, 2000; Irigoyen *et al.*, 2000; Farah *et al.*, 2001; Krieger *et al.*, 2001; Koike *et al.*, 2006). Dr. Krieger formou-se em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 1953 e recebeu o título de doutor em Fisiologia Cardiovascular pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo em 1959. Em 1998, recebeu o título de Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP e de Professor honoris causa pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Além disso, Dr. Krieger foi Presidente da Academia Brasileira de Ciências de 1993 a 2007.



FIGURA 10 – Professor Eduardo Moacyr Krieger. Fonte: FAPESP. Disponível em: <<http://www.fapesp.br/2947>> Acesso em agosto de 2019.

A Figura 11 representa esquematicamente o controle barorreflexo arterial. Durante um estímulo hipotensivo, há uma diminuição da frequência de disparos das fibras aferentes dos barorreceptores. Essa informação é interpretada no NTS e, como resposta, ocorre uma diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática, promovendo um aumento da FC e vasoconstrição periférica, retornando a PA aos valores de repouso. Por outro lado, durante um estímulo hipertensivo, há um aumento da atividade aferente dos barorreceptores fazendo com que ocorra um aumento reflexo da atividade parassimpática e uma diminuição da atividade nervosa simpática, promovendo uma diminuição da FC e vasodilatação periférica, diminuindo então a PA (Fadel, 2008).

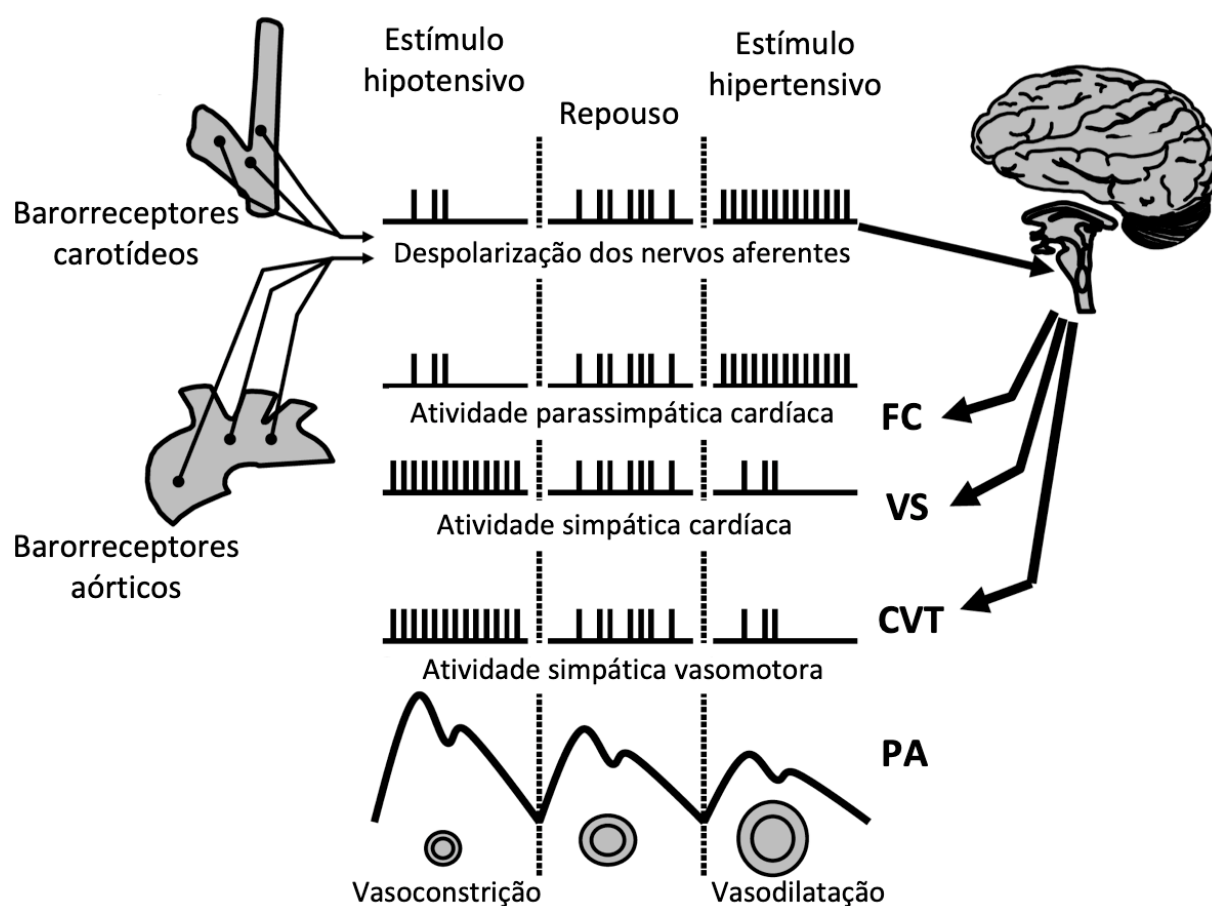


FIGURA 11 – Representação esquemática do controle barorreflexo arterial em repouso e durante estímulos hipotensivos e hipertensivos. FC: frequência cardíaca; VS: volume sistólico; CVT: condutância vascular total; PA: pressão arterial. Adaptado de Fadel (2008) com permissão (Anexo I).

Historicamente, acreditava-se que o barorreflexo arterial estava "desligado" ou "sobrecarregado" durante o exercício devido ao aumento linear da FC e PA (Joyner, 2006; Mitchell, 2013; Teixeira *et al.*, 2018d). No entanto, no início da década de 1980, o grupo do professor David Donald da Mayo Clinic publicou uma série de estudos em cães demonstrando que a relação estímulo-resposta da função barorreflexa é deslocada para operar nos valores mais elevados de PA induzidos pelo exercício, sem uma alteração no ganho ou na sensibilidade (Melcher & Donald, 1981; Walgenbach & Donald, 1983a, b; Walgenbach & Shepherd, 1984). Posteriormente, estes resultados foram confirmados em humanos pelo grupo do professor Peter Raven da Universidade do Norte do Texas (Potts *et al.*, 1993). Com isso, atualmente é bem aceito que o barorreflexo arterial permanece funcional durante o exercício, modificando seu ponto de operação em torno da PA provocada pela intensidade do esforço, desempenhando então um papel importante na modulação das respostas cardiovasculares ao exercício (Figura 12). Para uma leitura mais detalhada recomenda-se as seguintes revisões: Joyner (2006), Raven *et al.* (2006), Fadel (2008), Fadel & Raven (2012) e Raven *et al.* (2019).

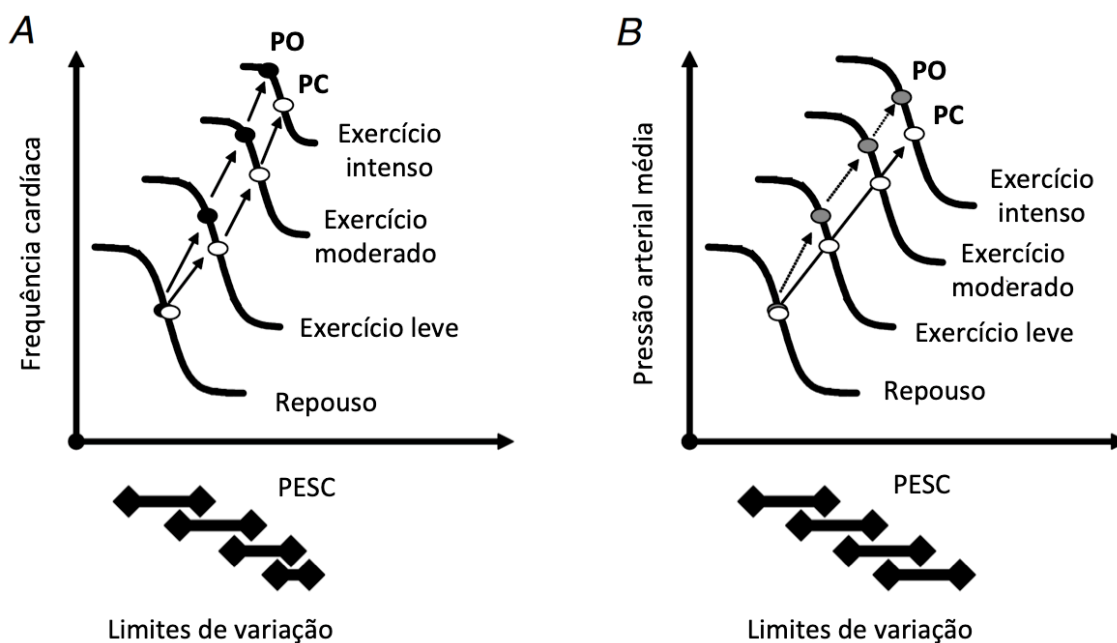


FIGURA 12 – Controle barorreflexo cardíaco (A) e vasomotor (B) durante o exercício. PESC: pressão estimada do seio carotídeo; PO: ponto de operação; PC: ponto central. Adaptado de Raven *et al.* (2006) com permissão (Anexo I).

3.2.3 Barorreflexo cardiopulmonar

Receptores mecânicos localizados nos átrios, ventrículos, pulmão e grandes veias levam informações aferentes através do nervo vago ao NTS relativas às oscilações da pressão venosa e volume sanguíneo central (Fadel & Raven, 2012). Quando ocorre um aumento no volume sanguíneo central, por exemplo, durante a posição supina, os barorreceptores cardiopulmonares são despolarizados. Como consequência, ocorre um aumento reflexo da atividade nervosa parassimpática e inibição da atividade nervosa simpática, diminuindo a FC e PA. Por outro lado, quando ocorre uma diminuição do volume sanguíneo central, por exemplo, durante o estresse ortostático, há uma diminuição da frequência de disparos das fibras aferentes cardiopulmonares. Como consequência, ocorre uma diminuição da atividade parassimpática e simpatoexcitação, aumentando a FC e PA (Fadel & Raven, 2012).

Apesar do barorreflexo cardiopulmonar ser relativamente menos estudado quando comparado aos outros mecanismos neurais de controle cardiovascular, algumas evidências sugerem que o barorreflexo cardiopulmonar é um importante mediador das respostas cardiovasculares durante o exercício (Mitchell, 1990; Fadel & Raven, 2012; Fadel, 2015; Fisher *et al.*, 2015b). Por exemplo, o fato da resposta cronotrópica durante o exercício realizado na posição supina ser tipicamente menor quando comparado a posição sentada (Stenberg *et al.*, 1967), indica que o aumento do volume sanguíneo central e, conseqüentemente, a ativação do barorreflexo cardiopulmonar, pode influenciar nas respostas cardiovasculares ao exercício.

Uma maneira de estudar a contribuição dos barorreceptores cardiopulmonares em humanos é através da técnica de pressão positiva ou negativa dos membros inferiores que promove um aumento e uma diminuição do volume sanguíneo central, respectivamente (Sundlof & Wallin, 1978; Fu *et al.*, 1998). Os primeiros relatos, em seres humanos, sobre o impacto dos barorreceptores cardiopulmonares durante o exercício indicaram que a vasoconstrição no membro não exercitado durante o exercício isométrico de preensão manual foi três vezes maior quando o exercício foi combinado com a técnica de pressão negativa dos membros inferiores (Walker *et al.*, 1980). No entanto, o exercício isométrico de preensão manual *per se* promove um efeito pequeno no retorno venoso e,

consequentemente, no volume sanguíneo central. Por outro lado, durante o exercício dinâmico envolvendo maiores grupamentos musculares (corrida ou cicloergômetro), ocorre um aumento abrupto do retorno venoso, aumentando o volume sanguíneo central, o que influencia diretamente o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (pré-carga). Nesse sentido, diversos estudos indicam que durante o exercício dinâmico para membros inferiores em baixa intensidade ocorre uma diminuição da atividade nervosa simpática, sendo que um efeito simpatoexcitatório é observado apenas em altas intensidades (Saito *et al.*, 1993; Katayama *et al.*, 2014; Doherty *et al.*, 2019; Katayama & Saito, 2019; Notarius *et al.*, 2019).

Recentemente, nosso grupo de pesquisa demonstrou que as respostas cardiovasculares durante o exercício isométrico de preensão manual e ativação isolada do metaborreflexo muscular são influenciadas pela posição corporal (supina vs. sentada), ou seja, pela modificação do volume sanguíneo central e, consequentemente, ativação ou não dos barorreceptores cardiopulmonares (Teixeira *et al.*, 2018a). Em conjunto, esses achados indicam que o barorreflexo cardiopulmonar contribui de uma maneira modulatória para as respostas cardiovasculares durante o exercício em seres humanos. Para uma leitura mais detalhada recomenda-se as seguintes revisões: Fadel & Raven (2012) e Fisher *et al.* (2015b).

3.2.4 Quimiorreflexo arterial

Receptores químicos localizados no seio carotídeo e no arco aórtico (quimiorreflexo periférico), além de receptores no núcleo retrotrapezóide no bulbo (quimiorreflexo central), levam informações ao centro de controle cardiovascular e respiratório relativos à composição química do sangue regulando a atividade autonômica e respiratória em paralelo. Os quimiorreceptores periféricos respondem às mudanças nas concentrações de oxigênio, gás carbônico e hidrogênio, enquanto os quimiorreceptores centrais respondem as mudanças nas concentrações de gás carbônico e hidrogênio (Kumar & Prabhakar, 2012; Keir *et al.*, 2019).

Apesar de bem aceito que o quimiorreflexo arterial é um importante mediador das respostas ventilatórias e autonômicas em repouso, seu papel durante o exercício

vêm sendo estudado com o foco principalmente nos ajustes respiratórios (Ainslie & Duffin, 2009; Forster *et al.*, 2012). Por outro lado, sua influência nos ajustes cardiovasculares é relativamente menos compreendida.

Em humanos, uma forma de estudar a contribuição dos quimiorreceptores é através da inalação de concentrações específicas de gases, ou seja, normóxia (~21% O₂), hipóxia (~10% O₂) ou hiperóxia (~100% O₂) (Fernandes *et al.*, 2018; Keir *et al.*, 2019; Mattos *et al.*, 2019). O professor Michael Stickland conduziu uma série de estudos realizados inicialmente em cães e, posteriormente, em humanos verificando o papel do quimiorreflexo arterial nas respostas neurovasculares durante o exercício (Stickland *et al.*, 2007; Stickland *et al.*, 2008; Stickland *et al.*, 2011). Stickland e colaboradores verificaram que a inibição transitória dos quimiorreceptores (hiperóxia ou infusão venosa de dopamina) diminuiu a atividade nervosa simpática em aproximadamente 35% durante o exercício de preensão manual, e aumentou o fluxo sanguíneo da artéria femoral durante o exercício dinâmico de extensão dos joelhos (Stickland *et al.*, 2008; Stickland *et al.*, 2011). Em conjunto, esses achados sugerem que o quimiorreflexo arterial promove vasoconstrição periférica, o que restringe o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético. No entanto, outros estudos demonstraram que a hiperóxia sustentada (3–15 minutos) durante o exercício não influenciou (Seals *et al.*, 1991) ou aumentou (Houssiere *et al.*, 2006) a atividade nervosa simpática e reduziu o fluxo sanguíneo muscular (Welch *et al.*, 1977). Portanto, o papel dos quimiorreceptores durante o exercício em seres humanos não está totalmente esclarecido e necessita de maiores investigações. Para uma leitura mais detalhada recomenda-se as seguintes revisões: Kumar & Prabhakar (2012) e Fisher *et al.* (2015b).

3.2.5 Comando central

Em 1913, os pesquisadores Krogh e Lindhard concluíram que o aumento imediato da FC e ventilação no início do exercício estaria relacionado a um mecanismo de controle central ao invés de um reflexo proveniente dos músculos exercitados (Krogh & Lindhard, 1913). Os autores batizaram esse mecanismo de “irradiação cortical”, o qual foi posteriormente renomeado, e atualmente conhecido,

como comando central (Goodwin *et al.*, 1972). Conceitualmente, o comando central é um mecanismo de *feedforward* localizado em regiões corticais e subcorticais relacionado com a voluntariedade do exercício e a percepção do esforço, possuindo a função de ativar os sistemas motor, respiratório e cardiovascular em paralelo (Mitchell, 1990; Williamson *et al.*, 2006; Mitchell, 2013).

Após os relatos pioneiros de Krogh e Lindhard, diversos pesquisadores dedicaram suas carreiras à busca de compreender melhor o papel do comando central como um importante mediador das respostas cardiovasculares ao exercício. Em animais, o comando central pode ser estudado através da estimulação elétrica direta de regiões cerebrais específicas que são capazes de gerar respostas motoras, respiratórias e cardiovasculares (Eldridge *et al.*, 1981). Em humanos, por outro lado, devido sua complexidade, existe uma dificuldade de se isolar o comando central de outros mecanismos como o reflexo pressor do exercício e o barorreflexo arterial (Williamson *et al.*, 2006). No entanto, alguns métodos vêm sendo empregados na tentativa de estudar a influência do comando central no controle cardiovascular, por exemplo, a vibração do tendão muscular, o bloqueio neuromuscular, a hipnose e as contrações musculares eletricamente induzidas. Os estudos pioneiros demonstrando cada uma dessas técnicas são demonstrados a seguir.

Em um estudo clássico, onde o termo comando central apareceu na literatura pela primeira vez, Goodwin *et al.* (1972) realizaram a contração muscular voluntária e a contração muscular em associação com a vibração eletricamente induzida do tendão dos músculos agonistas ou antagonistas com o objetivo de diminuir e aumentar a contribuição do comando central para um mesmo nível de contração (tensão) muscular, respectivamente (Figura 13). Como resultado, quando a contribuição do comando central foi diminuída através da vibração dos músculos agonistas, o aumento da PA, FC, e ventilação durante o exercício foi menor quando comparado à situação controle (Figura 14). Por outro lado, quando a contribuição do comando central foi aumentada através da vibração dos músculos antagonistas, as respostas de PA, FC e ventilação foram aumentadas em relação à situação controle (Figura 15). Esses dados demonstram que o comando central contribui para as respostas cardiovasculares e ventilatórias durante o exercício em seres humanos.

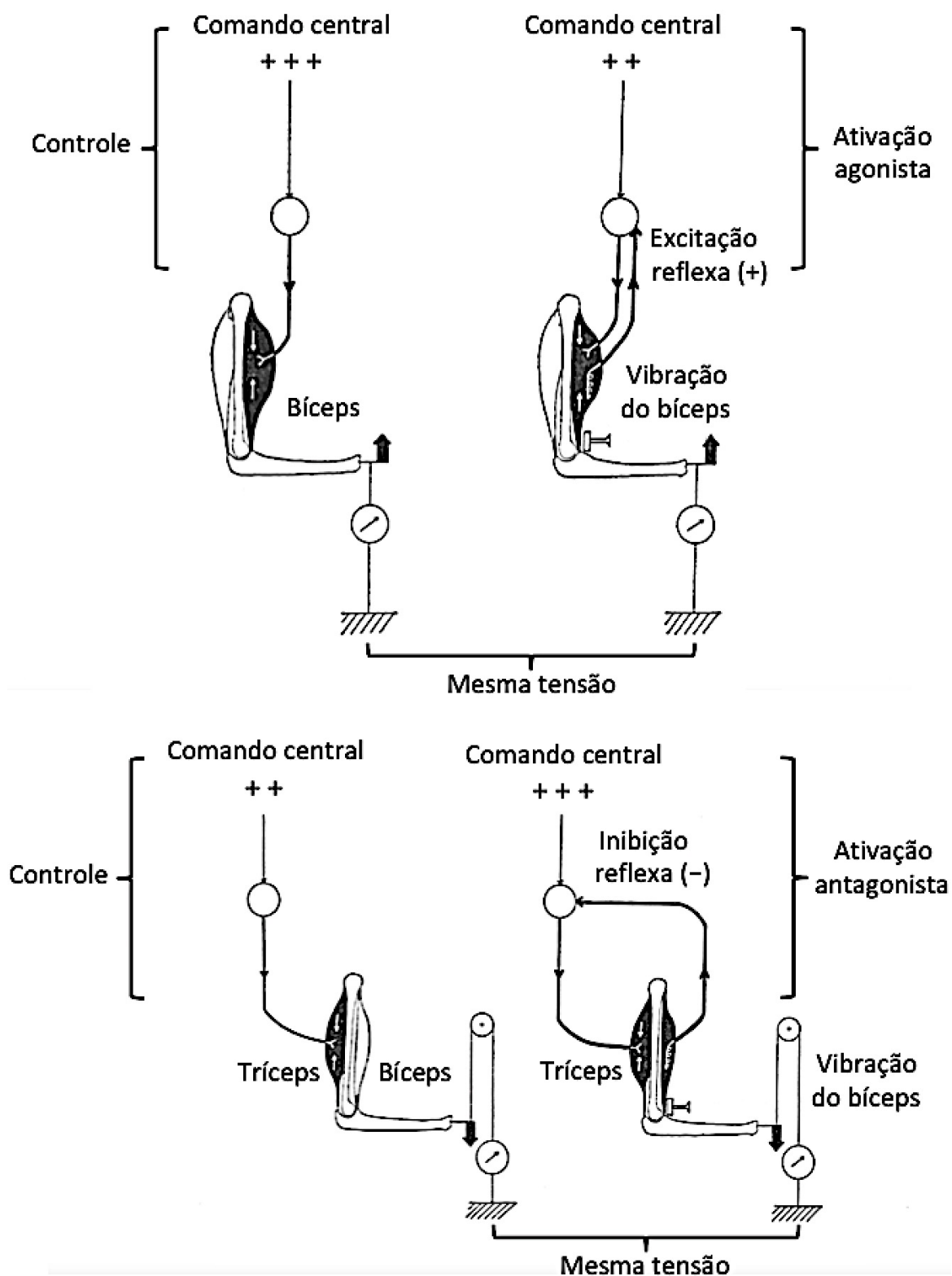


FIGURA 13 – Utilização da vibração do tendão para manipular a contribuição do comando central durante o exercício. Adaptado de Goodwin *et al.* (1972) com permissão (Anexo I).

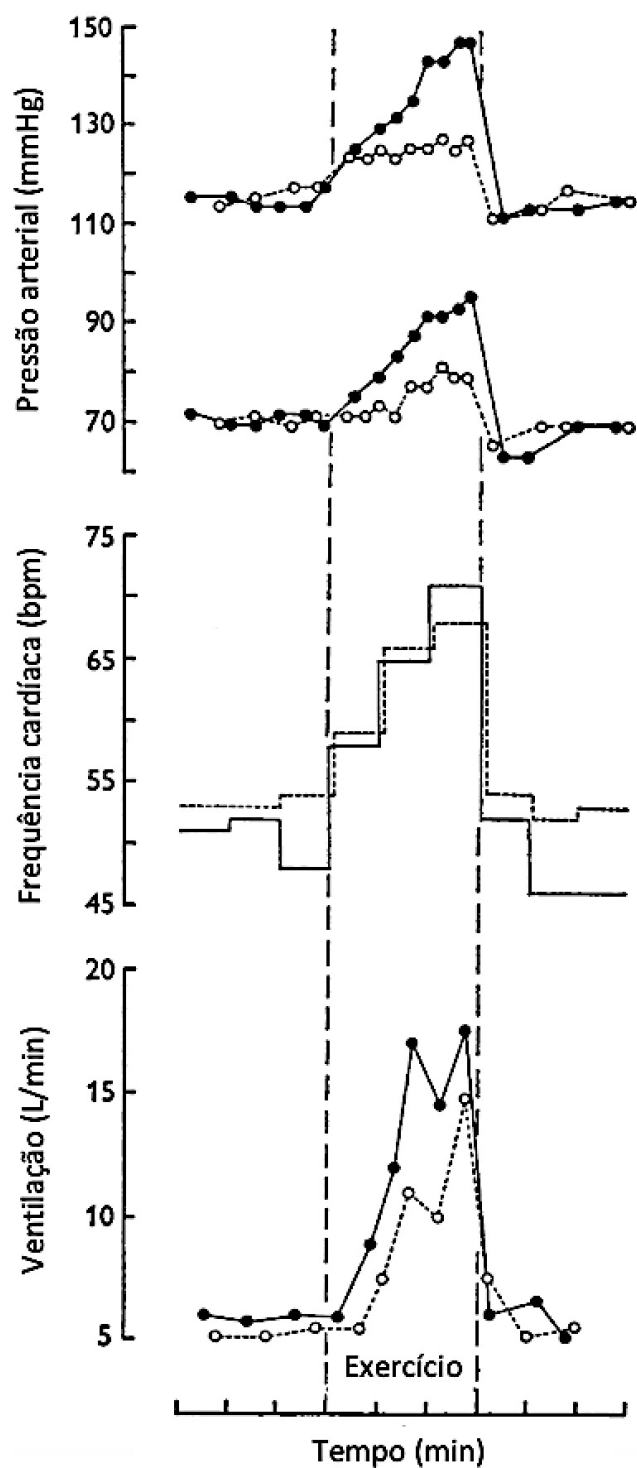


FIGURA 14 – Resposta da pressão arterial, frequência cardíaca e ventilação durante o exercício na situação controle (círculos pretos e linhas contínuas) e durante a diminuição da contribuição do comando central através da vibração dos músculos agonistas (círculos brancos e linhas tracejadas). Adaptado de Goodwin *et al.* (1972) com permissão (Anexo I).

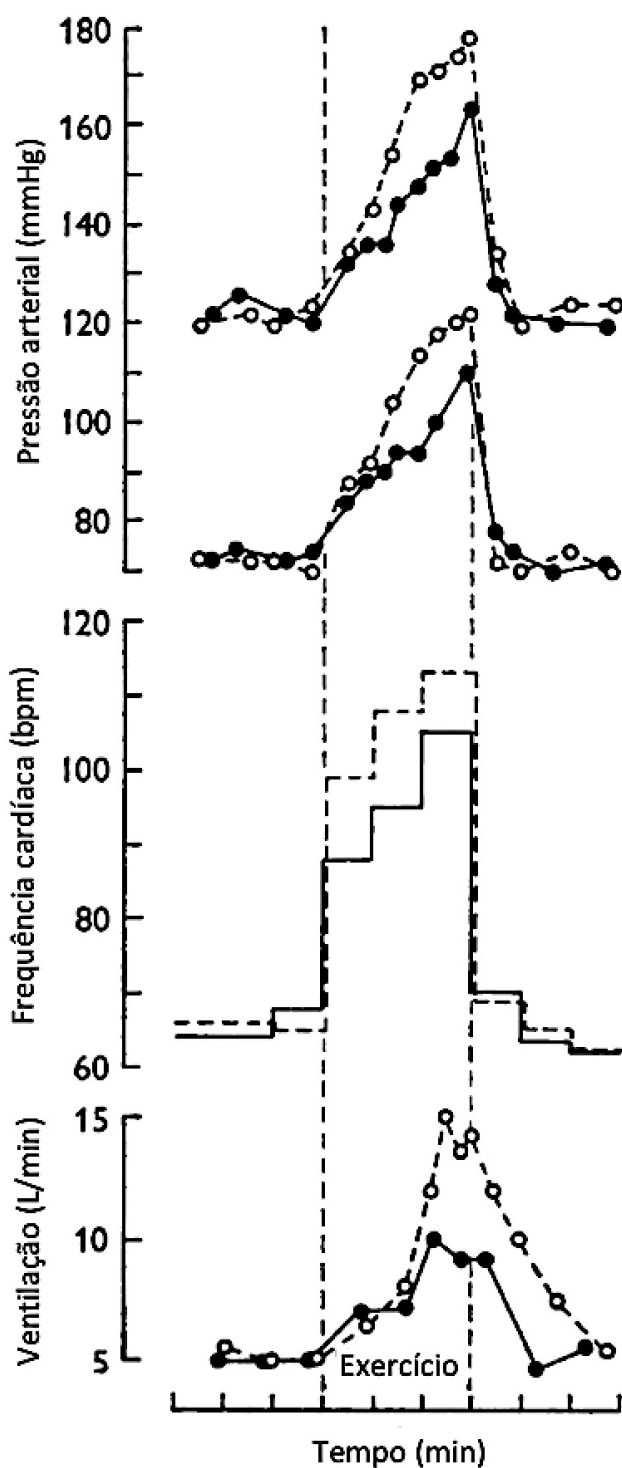


FIGURA 15 – Resposta da pressão arterial, frequência cardíaca e ventilação durante o exercício na situação controle (círculos pretos e linhas contínuas) e durante o aumento da contribuição do comando central através da vibração dos músculos antagonistas (círculos brancos e linhas tracejadas). Adaptado de Goodwin *et al.* (1972) com permissão (Anexo I).

Outro modelo desenvolvido para avaliar a contribuição do comando central foi a realização de exercício com bloqueio neuromuscular, onde os voluntários eram capazes de manter (bloqueio parcial) ou não (bloqueio completo) a força muscular durante o esforço (Leonard *et al.*, 1985; Secher *et al.*, 1988; Mitchell *et al.*, 1989; Victor *et al.*, 1995). A Figura 16 demonstra a resposta típica da PA e FC de uma série de experimentos realizados com bloqueio neuromuscular (Mitchell *et al.*, 1989). Como esperado, houve um aumento da PA e FC durante o exercício na situação controle, no entanto, essas respostas foram significativamente maiores durante o bloqueio neuromuscular parcial e ainda maiores durante o bloqueio neuromuscular completo, onde o voluntário tentava realizar o exercício, mas não conseguiu devido ao bloqueio neuromuscular total. Ou seja, o bloqueio neuromuscular exigiu uma maior contribuição do comando central a realização ou tentativa de realização do exercício, o que acarreta em um aumento concomitante na FC e PA, demonstrando assim a influência do comando central nas respostas cardiovasculares ao exercício.

Além disso, outra técnica utilizada para demonstrar o papel do comando central é o exercício imaginário em indivíduos hipnotizados (Williamson *et al.*, 2001, 2002). Williamson *et al.* (2002) selecionaram cinco sujeitos com alta susceptibilidade à hipnose e quatro com baixa susceptibilidade. Os voluntários foram testados em duas condições distintas, sendo que na primeira eles realizaram três minutos de exercício isométrico de preensão manual e na segunda realizaram o exercício de maneira imaginária. Foram avaliadas a FC, PA e percepção subjetiva do esforço (PSE). Como esperado, a realização do exercício isométrico promoveu um aumento das variáveis cardiovasculares e PSE em ambos os grupos. No entanto, em indivíduos com alta susceptibilidade à hipnose, o exercício imaginário também promoveu um aumento da FC, PA e PSE de maneira semelhante ao exercício real (Figura 17). Esses dados, além de demonstrar a influência do comando central nas respostas cardiovasculares durante o exercício, evidenciam também que o comando central é relacionado com a PSE e atua de maneira independente da produção real da força muscular (Williamson *et al.*, 2002).

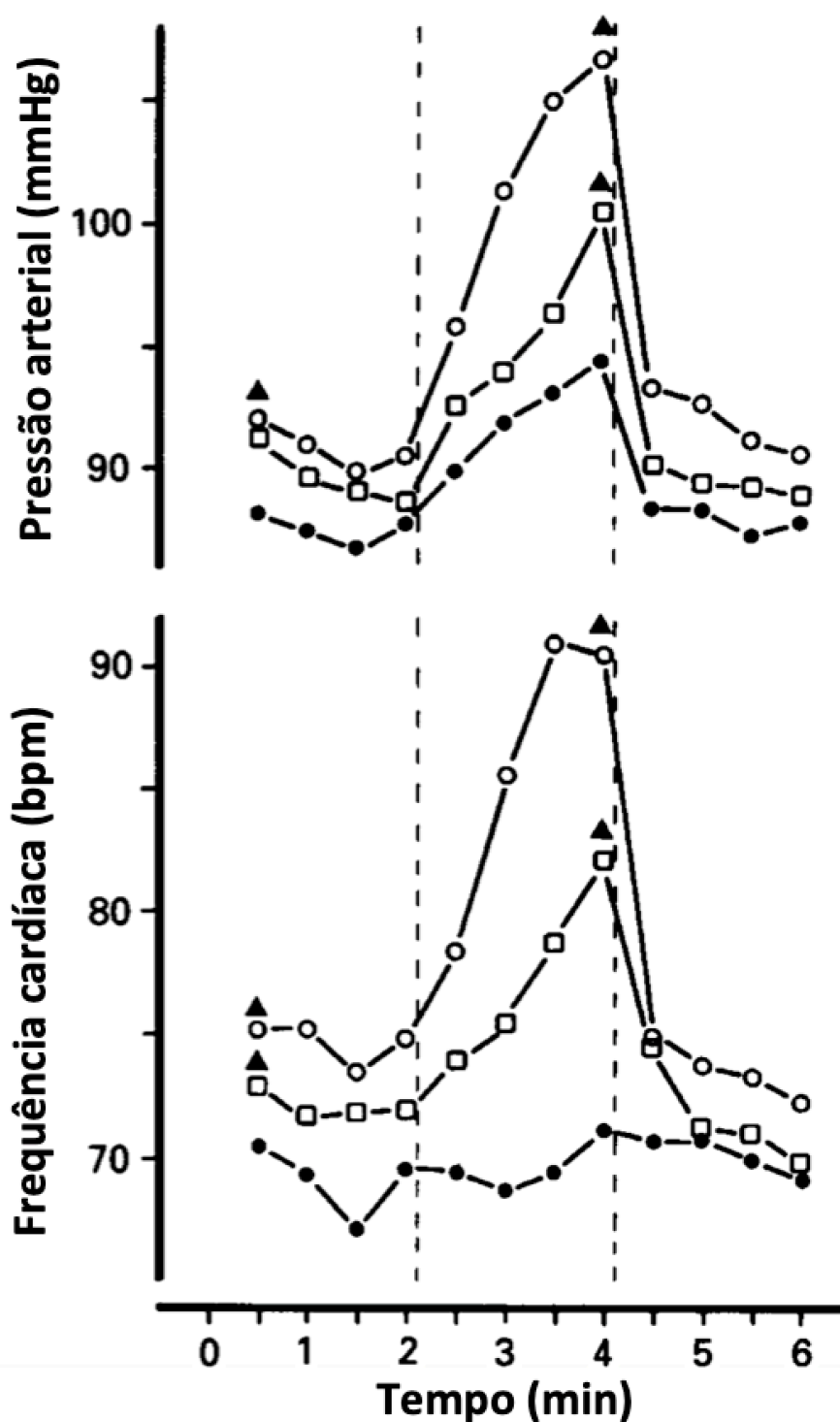


FIGURA 16 – Resposta da pressão arterial e frequência cardíaca durante o exercício na situação controle (círculos pretos) e durante o aumento da contribuição do comando central através do bloqueio neuromuscular parcial (quadrados brancos) e completo (círculos brancos). Reproduzido de Mitchell *et al.* (1989) com permissão (Anexo I).

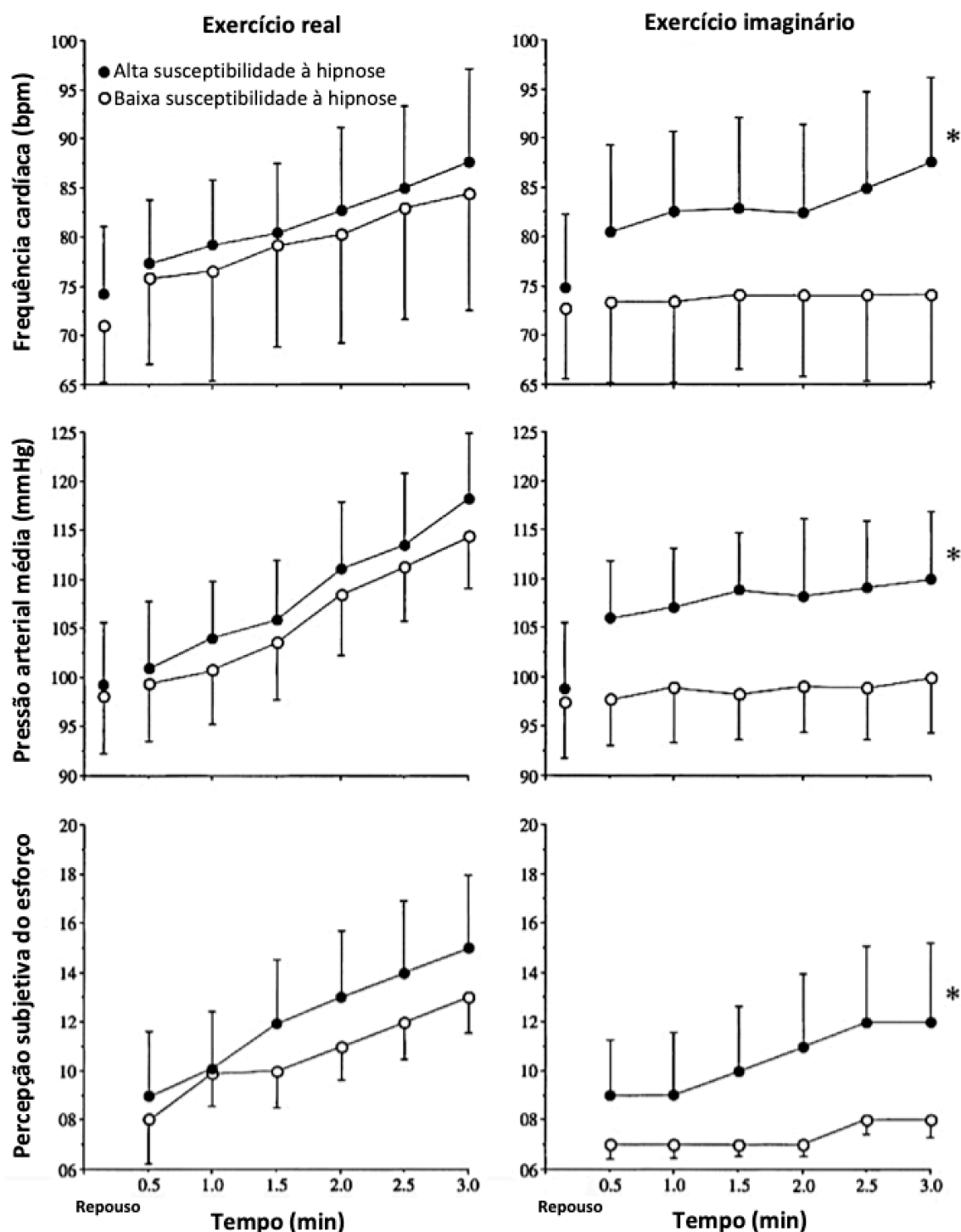


FIGURA 17 – Resposta da frequência cardíaca, pressão arterial e percepção do esforço durante a realização do exercício de prensão manual (real) ou exercício imaginário em indivíduos susceptíveis (círculos pretos) ou não (círculos brancos) à hipnose. * $P < 0,05$ entre os grupos. Adaptado de Williamson et al. (2002) com permissão (Anexo I).

Devido à complexidade do comando central, a identificação de regiões cerebrais específicas responsáveis por ativar o centro de controle cardiovascular permanece elusiva. No entanto, estudos em modelos animais utilizando estimulação elétrica cerebral sugerem que algumas regiões como o córtex motor, o córtex insular e regiões do mesencéfalo e hipotálamo podem estar relacionadas ao comando central (Abrahams *et al.*, 1960; Smith *et al.*, 1960; Eldridge *et al.*, 1981; Tan & Dampney, 1983; Bandler & Carrive, 1988). O avanço tecnológico e a possibilidade de utilização da neuroimagem têm proporcionado a oportunidade de translação desses achados em modelos animais para os seres humanos. De fato, alguns estudos sugerem que o córtex insular e o córtex cingulado são regiões cerebrais ativadas pelo comando central durante em humanos (King *et al.*, 1999; Critchley *et al.*, 2000; Thornton *et al.*, 2001; Nowak *et al.*, 2005) (Figura 18).

Coletivamente, os resultados provenientes de experimentos clássicos em conjunto com as pesquisas atuais demonstram a importância das sinalizações de regiões cerebrais superiores (comando central), que atuam através de um mecanismo de *feedforward*, na ativação paralela do controle motor, respiratório e cardiovascular durante o exercício físico em seres humanos (Victor *et al.*, 1995; Williamson *et al.*, 1995; Nowak *et al.*, 2005; Williamson *et al.*, 2006).

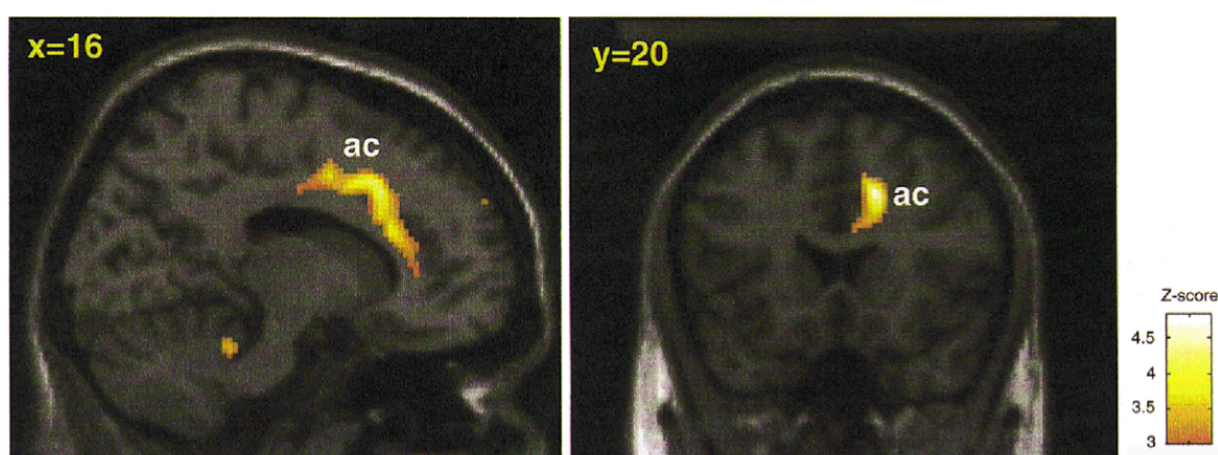


FIGURA 18 – Ativação do córtex cingulado (ac) durante o exercício isométrico de prensão manual e estresse mental em humanos. Reproduzido de Critchley *et al.* (2000) com permissão (Anexo I).

3.2.6 Reflexo pressor do exercício

Em 1917, Krogh e Lindhard hipotetizaram que, além do mecanismo de controle central (comando central), existiria a contribuição de um mecanismo periférico no controle cardiovascular durante o exercício (Krogh & Lindhard, 1917). Para testar essa hipótese, eles utilizaram contrações musculares eletricamente induzidas (involuntárias), ou seja, sem a utilização do comando central, através de um aparato construído em 1911 pelo professor J. Bergonié. A técnica de Bergonié é realizada em uma cadeira reclinável que possui placas de metal no assento e encosto. Os eletrodos de estimulação são colocados nas pernas, coxas, abdômen e braços, sendo que, no experimento de Krogh e Lindhard (1917), sacos de areia foram colocados em cima do voluntário (até 100 kg) para gerar uma “carga” externa e evitar movimentos bruscos (Mitchell, 2013) (Figura 19). Os resultados demonstraram que tanto a contração muscular voluntária quanto a contração muscular eletricamente induzida promoveram um aumento da FC. Com isso, os autores concluíram que um mecanismo periférico, que atua de maneira reflexa, contribui para as respostas cardiovasculares durante o exercício, independente das irradiações corticais (comando central) (Krogh & Lindhard, 1917).



FIGURA 19 – Representação da técnica de Bergonié para gerar contrações musculares eletricamente induzidas. Reproduzido de Mitchell (2013) com permissão (Anexo I).

Apesar desses achados indicarem a contribuição independente de um mecanismo periférico capaz de gerar respostas cardiovasculares reflexas, o quanto essas respostas eram mediadas por alterações mecânicas ou pelo acúmulo de metabólitos durante a contração muscular permanecia desconhecido. Foi então que, a partir dos experimentos realizados pelos pesquisadores Alam e Smirk, em meados do século XIX, esses conceitos começaram a ser esclarecidos (Alam & Smirk, 1937, 1938).

O pesquisador F. Horace Smirk (Figura 20) nasceu na Inglaterra em 1902 onde se formou em medicina pela Universidade de Manchester. Em 1935, Dr. Smirk mudou-se para o Egito para trabalhar como médico e professor de farmacologia na Universidade do Cairo, onde desenvolveu, em colaboração com o professor M. Alam, suas pesquisas sobre as respostas cardiovasculares ao exercício (Mitchell, 2013). Além disso, Dr. Smirk é considerado um dos pioneiros no tratamento medicamentoso da hipertensão arterial (Doyle, 1991).



FIGURA 20 – Professor F. Horace Smirk. Reproduzido de Doyle (1991) com permissão (Anexo I).

Em 1937, Alam e Smirk demonstraram, através de um experimento simples e elegante, que o acúmulo de metabólitos durante a contração muscular tem um papel importante no aumento reflexo da PA durante o exercício (Alam & Smirk, 1937). Para isso, os voluntários realizaram o exercício de preensão manual apertando a pera de um esfigmomanômetro a cada segundo, sendo que a PA foi medida no braço contralateral (Figura 21A). Na sessão controle, o exercício foi realizado sem restrição do fluxo sanguíneo, enquanto na sessão experimental, o exercício foi realizado de maneira isquêmica, ou seja, um manguito posicionado no braço exercitado foi previamente insuflado a uma pressão supra-sistólica e mantido até um período pós-exercício. Na sessão controle, a PA aumentou durante o exercício e retornou rapidamente aos valores de repouso ao final. Por outro lado, durante o exercício isquêmico ocorreu uma resposta pressórica significativamente maior, sendo que a PA permaneceu elevada durante todo o período de oclusão circulatória pós-exercício, retornando aos valores de repouso somente após o esvaziamento do manguito (Figura 21B). No ano seguinte, Alam e Smirk realizaram o mesmo experimento porém com exercício para os membros inferiores e os resultados foram semelhantes (Alam & Smirk, 1938).

Essa simples manobra, comumente referenciada como isquemia pós-exercício (IPE), é utilizada até os dias atuais como uma forma simples de isolar o componente metabólico do reflexo pressor do exercício (metaborreflexo muscular). Após os experimentos embrionários de Alam e Smirk, diversos estudos foram desenvolvidos e, atualmente, sabe-se que durante a IPE, os subprodutos metabólicos produzidos durante a contração muscular, como, por exemplo, o ácido láctico, o ATP, o ácido araquínóide, o hidrogênio, entre outros, ficam aprisionados no músculo e estimulam as fibras aferentes que são sensíveis a esses produtos químicos (predominantemente mediadas pelas fibras não mielinizadas do tipo IV). Essas fibras levam informação ao NTS que promove uma resposta reflexa eferente de diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade nervosa simpática. Como consequência, ocorre um aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica promovendo então um aumento da PA (Mitchell *et al.*, 1983; Mitchell, 1990; Rowell & O'Leary, 1990; Kaufman & Hayes, 2002; Smith *et al.*, 2006; Fadel, 2015; Fisher *et al.*, 2015b).

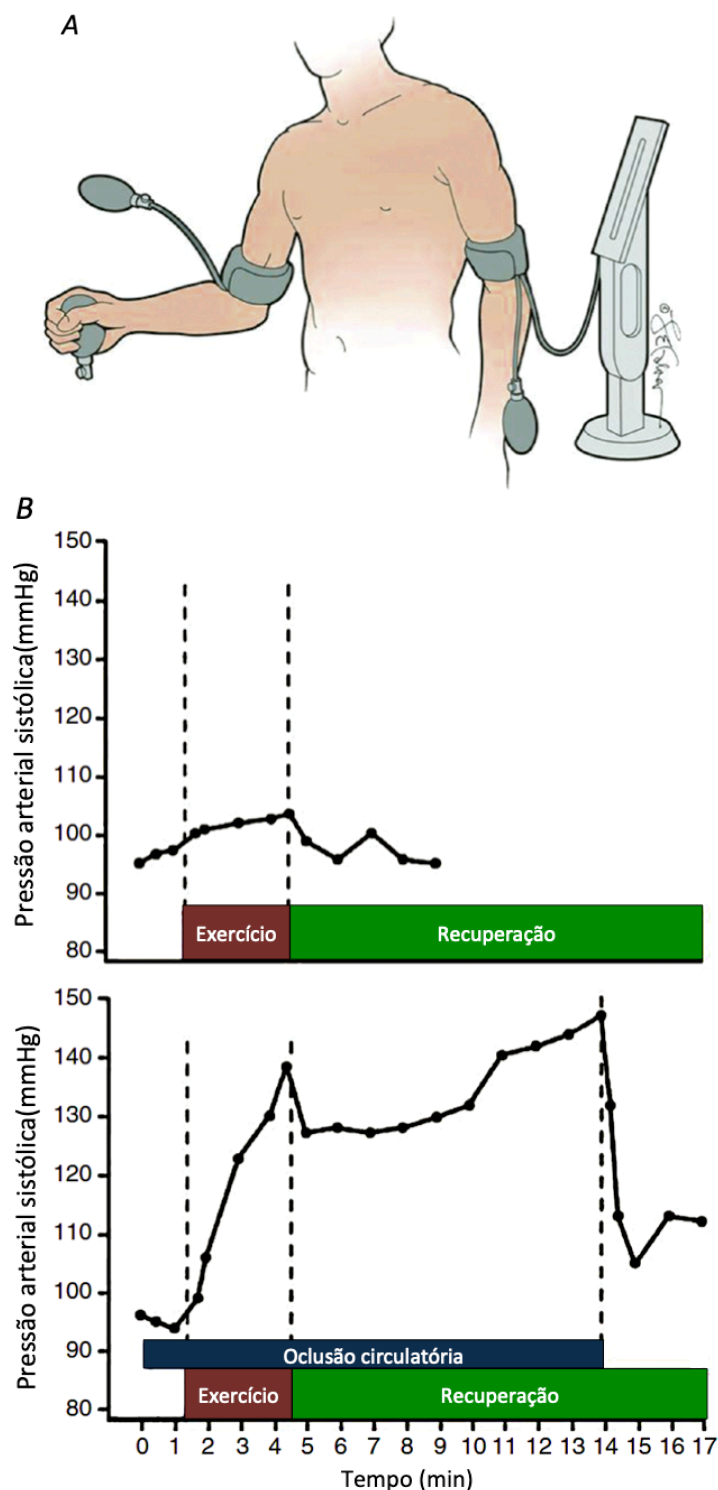


FIGURA 21 – Representação do protocolo utilizado em 1937 por Alam e Smirk (painel A) e resposta da pressão arterial sistólica durante o exercício realizado sem (painel B, superior) e com oclusão circulatória (painel B, inferior). Adaptado de Mitchell (2013) com permissão (Anexo I).

Posteriormente, pesquisadores investiram esforços para verificar a possível contribuição do componente mecânico da contração muscular nas respostas cardiovasculares ao exercício (mecanorreflexo muscular). Em animais, foi demonstrado que a estimulação mecânica através do alongamento passivo ou pressão muscular externa promoveu um aumento da PA e FC (Stebbins *et al.*, 1988). Em humanos, a contribuição isolada do mecanorreflexo muscular pode ser estudada através do alongamento estático (Gladwell & Coote, 2002; Drew *et al.*, 2017) ou movimento passivo dos membros (Benjamin & Peyser, 1964; Nobrega & Araujo, 1993; Nobrega *et al.*, 1994; Vianna *et al.*, 2010).

Em 1993, os pesquisadores brasileiros Antonio Claudio Lucas da Nóbrega (Figura 22A) e Claudio Gil Soares de Araújo (Figura 22B) desenvolveram um modelo de cicloergômetro, adaptando a bicicleta Tandem, para o estudo do mecanorreflexo muscular.

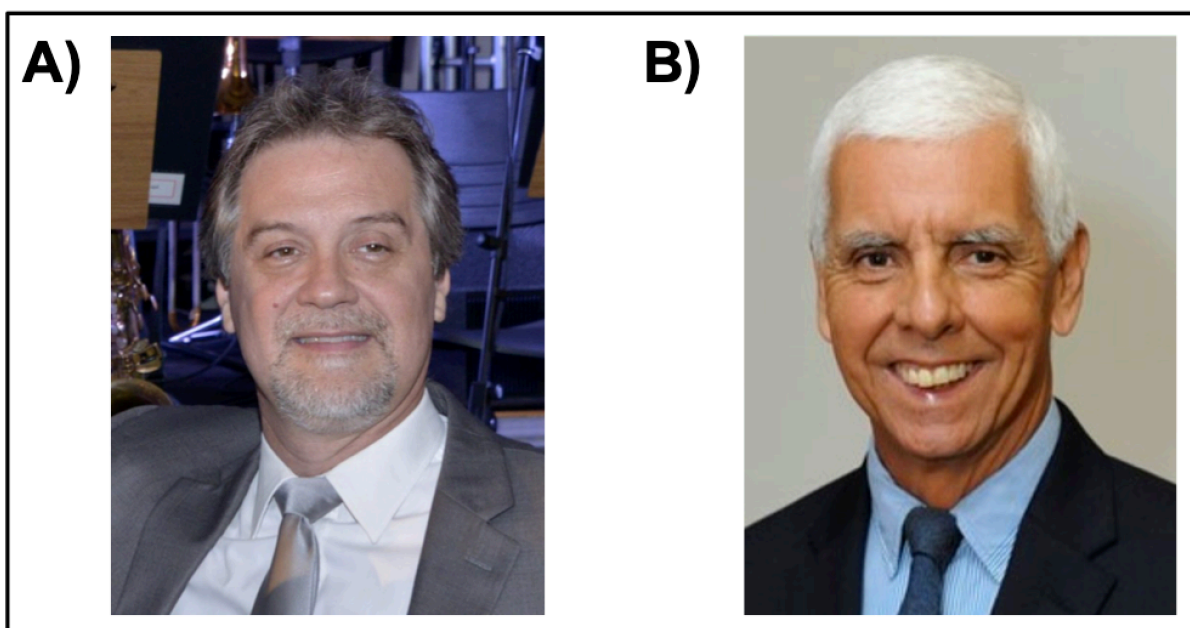


FIGURA 22 – Professores Antonio Claudio Lucas da Nóbrega (painel A) e Claudio Gil Soares de Araújo (painel B). Fonte: UFF e Clinimex. Disponível em: <<http://ecib.sites.uff.br/antonio-claudio-lucas-da-nobrega/>> e <https://www.clinimex.com.br/sobre_clinimex_equipe.asp>. Acesso em agosto de 2019.

Nesse experimento, o voluntário, posicionado no banco da frente, realizava de maneira randomizada o exercício voluntário pedalando de maneira ativa o cicloergômetro sem carga, ou o movimento passivo, no qual um avaliador posicionado no banco de trás pedalava o cicloergômetro (Figura 23, painel superior). Como os pés do voluntário ficavam fixados ao pedal, quando o pesquisador pedalava a bicicleta, os membros inferiores do voluntário eram movimentados passivamente, estimulando então o componente mecânico do reflexo pressor do exercício. Para garantir a passividade do movimento, a atividade elétrica do quadríceps foi avaliada através da eletromiografia de superfície e a FC foi medida através de um eletrocardiograma. Os resultados demonstraram que o aumento da FC durante o movimento passivo foi semelhante ao exercício ativo (Figura 23, painel inferior). Após esses achados, outros estudos foram desenvolvidos indicando que receptores mecânicos localizados nos músculos estriados esqueléticos possuem um papel importante nas respostas cardiovasculares, principalmente no aumento da FC no início o exercício (retirada vagal cardíaca), independente da ativação concomitante do comando central e do metaborreflexo muscular (Nobrega *et al.*, 1994; Williamson *et al.*, 1994; Williamson *et al.*, 1995; Nurhayati & Boutcher, 1998; Gladwell & Coote, 2002; Vianna *et al.*, 2008; Vianna *et al.*, 2010; Drew *et al.*, 2017).

Em suma, o reflexo pressor do exercício é um mecanismo de *feedback* negativo localizado no músculo estriado esquelético sensível aos estímulos mecânicos e metabólicos que ocorrem durante a contração muscular. O braço aferente do reflexo é composto por fibras mielinizadas do tipo III e não mielinizadas do tipo IV que se despolarizam em resposta aos estímulos mecânicos (mecanorreflexo muscular) e aos metabólicos acumulados durante o exercício (metaborreflexo muscular). O mecanorreflexo muscular é predominantemente mediado pelas fibras do tipo III, enquanto que o metaborreflexo muscular é predominantemente mediado pelas fibras do tipo IV. Essas fibras projetam-se, inicialmente, à medula espinhal e, através de uma rede complexa de neurônios e interneurônios convergem ao NTS, que por sua vez, promove uma resposta eferente de diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade nervosa simpática, fazendo com que ocorra um aumento da PA, FC e contratilidade do miocárdio (Mitchell, 2017) (Figura 24).

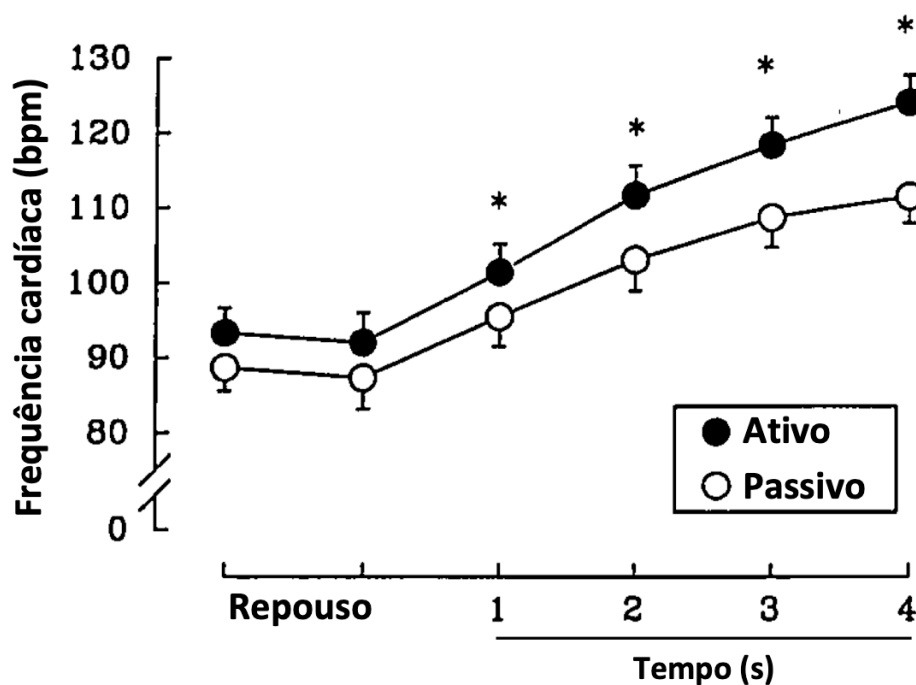
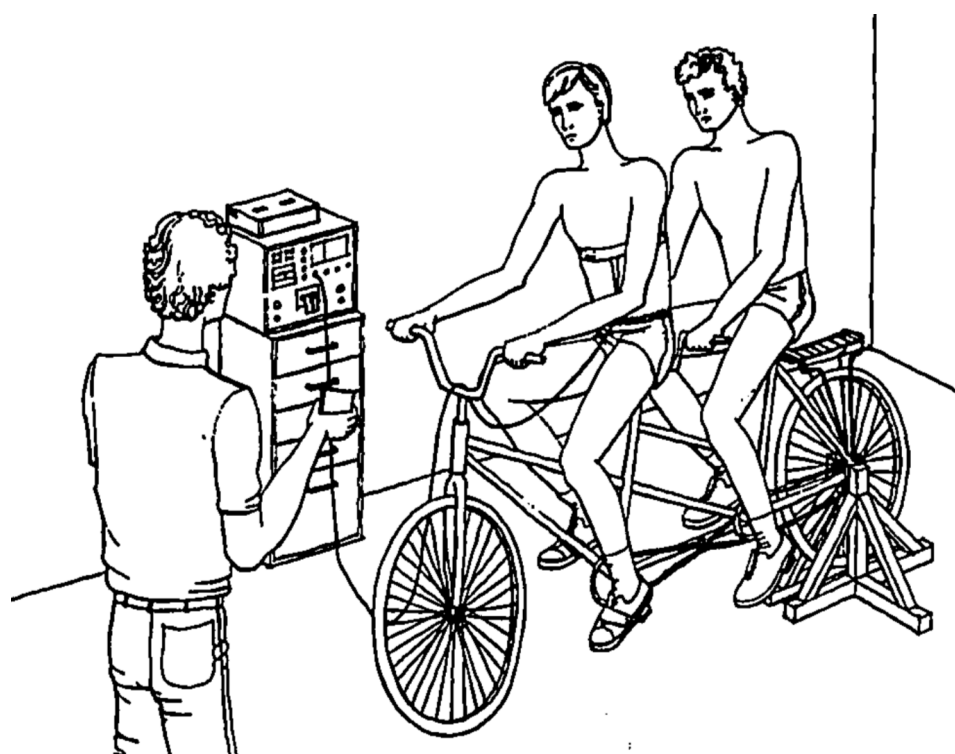


FIGURA 23 – Cicloergômetro adaptado para o estudo do mecanorreflexo muscular (painel superior) e resposta da frequência cardíaca durante o exercício ativo (círculos pretos) e movimento passivo (círculos brancos) de

membros inferiores (painel inferior). * $P < 0,05$ vs. repouso para ambas as condições. Adaptado de Nóbrega & Araújo (1993) com permissão (Anexo I).

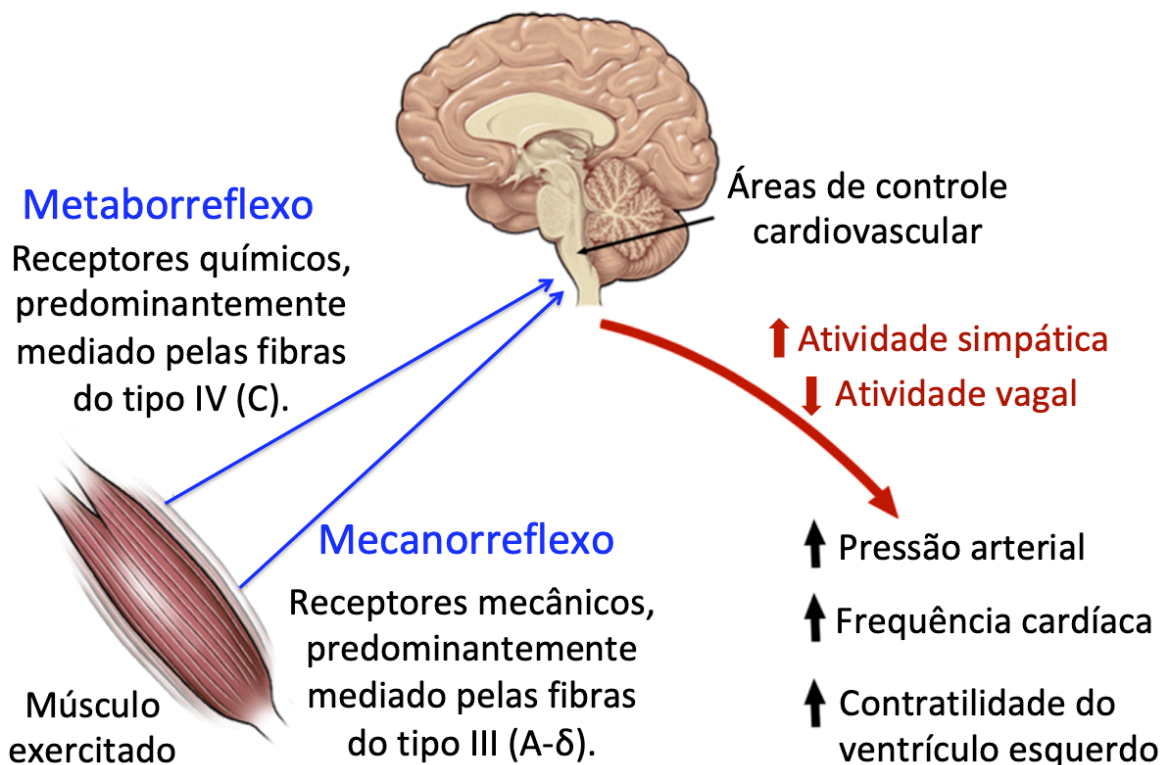


FIGURA 24 – Representação esquemática do reflexo pressor do exercício. Adaptado de Mitchell (2017) com permissão (Anexo I).

Apesar de bem estabelecido na literatura que o reflexo pressor do exercício é um dos principais mediadores das respostas cardiovasculares ao exercício, os possíveis receptores e neurotransmissores responsáveis por fazer a comunicação entre a fibras aferentes musculares e o NTS em humanos não são completamente compreendidos.

Em animais, receptores localizados no músculo esquelético foram identificados como gatilhos para o início do impulso nervoso do reflexo pressor do exercício. Receptores mecânicos, relacionados ao mecanorreflexo muscular, respondem à deformação mecânica dos músculos e tendões abrindo os canais de cálcio, promovendo então a despolarização da célula. O papel desses receptores foi identificado em gatos onde o bloqueio local por infusão de gadolínio atenuou o

aumento da FC e da PA durante o alongamento e contração muscular (Hayes & Kaufman, 2001). Por outro lado, os receptores químicos, relacionados ao metaborreflexo muscular, respondem aos metabólitos produzidos durante a contração muscular. Dentre esses receptores destacam-se os receptores vanilóide tipo 1 (TRPv1), os canais iônicos sensíveis aos ácidos, receptores purinérgicos sensíveis à adenosina trifosfato e receptores sensíveis à bradicinina e prostaglandinas (Figura 25). Em nota, a identificação da contribuição isolada desses receptores é complexa, o que torna desafiadora a translação desses achados em modelos animais para os seres humanos. Recentemente, no entanto, nosso grupo de pesquisa demonstrou que a aplicação tópica de capsaicina (substância que diminui a sensibilidade do TRPv1), no membro exercitado, atenuou o aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e da PA durante a ativação do metaborreflexo muscular (Vianna *et al.*, 2018a). Esses achados demonstram que os receptores TRPv1 contribuem para as respostas cardiovasculares durante a ativação do metaborreflexo muscular em humanos.

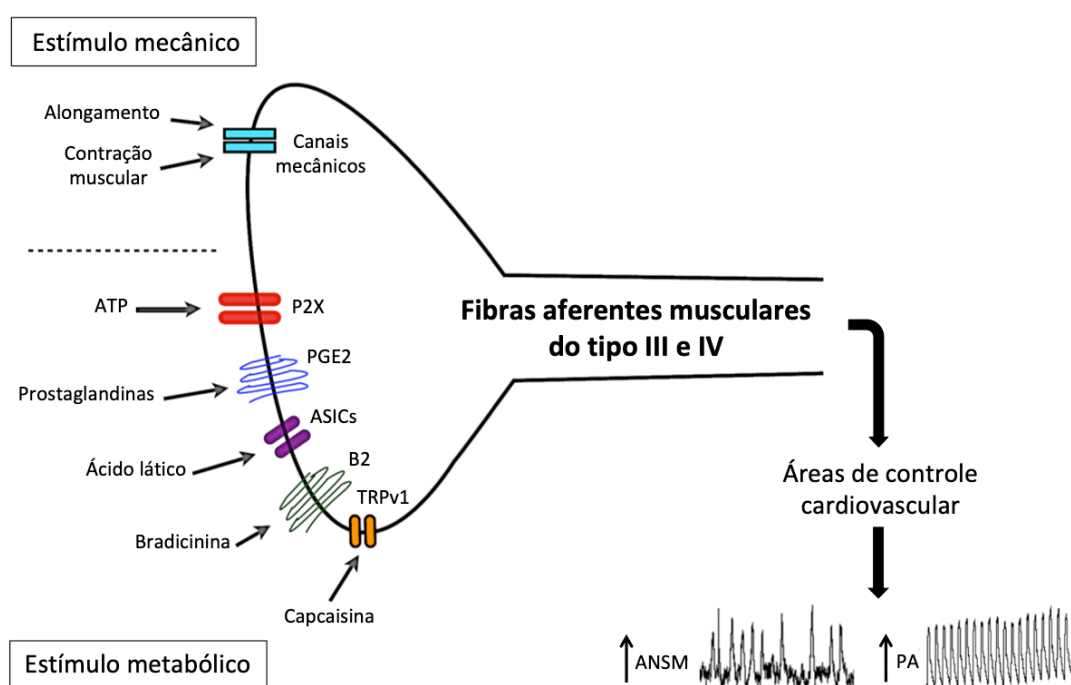


FIGURA 25 – Receptores que detectam as mudanças mecânicas e metabólicas durante a contração muscular. ANSM: atividade nervosa simpática muscular; PA: pressão arterial. Adaptado de Greaney *et al.* (2015) com permissão (Anexo I).

Esses receptores, no entanto, correspondem apenas a parte inicial do reflexo. A próxima questão a ser respondida é que neurotransmissores são responsáveis por fazer a comunicação entre os sinais provenientes das fibras aferentes musculares do tipo III/IV e o centro de controle cardiovascular no bulbo.

GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central de mamíferos (Eskandari *et al.*, 2017). Em ratos, foi demonstrado que os receptores GABA_A, localizados na parte caudal do NTS, contribuem para as respostas cardiovasculares durante a ativação do reflexo pressor do exercício. Potts *et al.* (2003) realizaram a ativação dos barorreceptores carotídeos em três condições distintas: 1) em repouso, 2) durante contrações musculares eletricamente induzidas para ativar o reflexo pressor do exercício, e 3) durante contrações musculares após o bloqueio dos receptores GABA_A na parte caudal do NTS através da aplicação bilateral de bicuculina. Como resultado, a ativação do barorreflexo arterial em repouso causou uma bradicardia reflexa, sendo que essa resposta foi abolida quando as aferências musculares foram ativadas em paralelo. No entanto, o bloqueio dos receptores GABA_A no NTS restaurou completamente a bradicardia reflexa induzida pela ativação dos barorreceptores carotídeos mesmo com a ativação em paralelo das fibras aferentes musculares (Potts *et al.*, 2003).

A Figura 26 demonstra um modelo hipotético, baseado em modelos animais, da neurocircuitaria envolvida durante o exercício. Tem sido proposto que a ativação do reflexo pressor do exercício inibe, através de interneurônios GABAérgicos, os neurônios do NTS que, por sua vez, diminuem a ativação de neurônios de segunda ordem como o núcleo motor dorsal do vago e núcleo ambíguo que são os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, além da parte caudal ventrolateral do bulbo que diminui a inibição tônica da parte rostral ventrolateral do bulbo que é o neurônio pré-motor do sistema nervoso simpático. Essas alterações promovem uma diminuição da atividade parassimpática para o coração e um aumento da atividade simpática para o coração e os vasos sanguíneos periféricos promovendo então um aumento do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da PA durante o exercício (Potts, 2001, 2002; Potts *et al.*, 2003; Potts, 2006; Zubcevic & Potts, 2010; Michelini *et al.*, 2015).

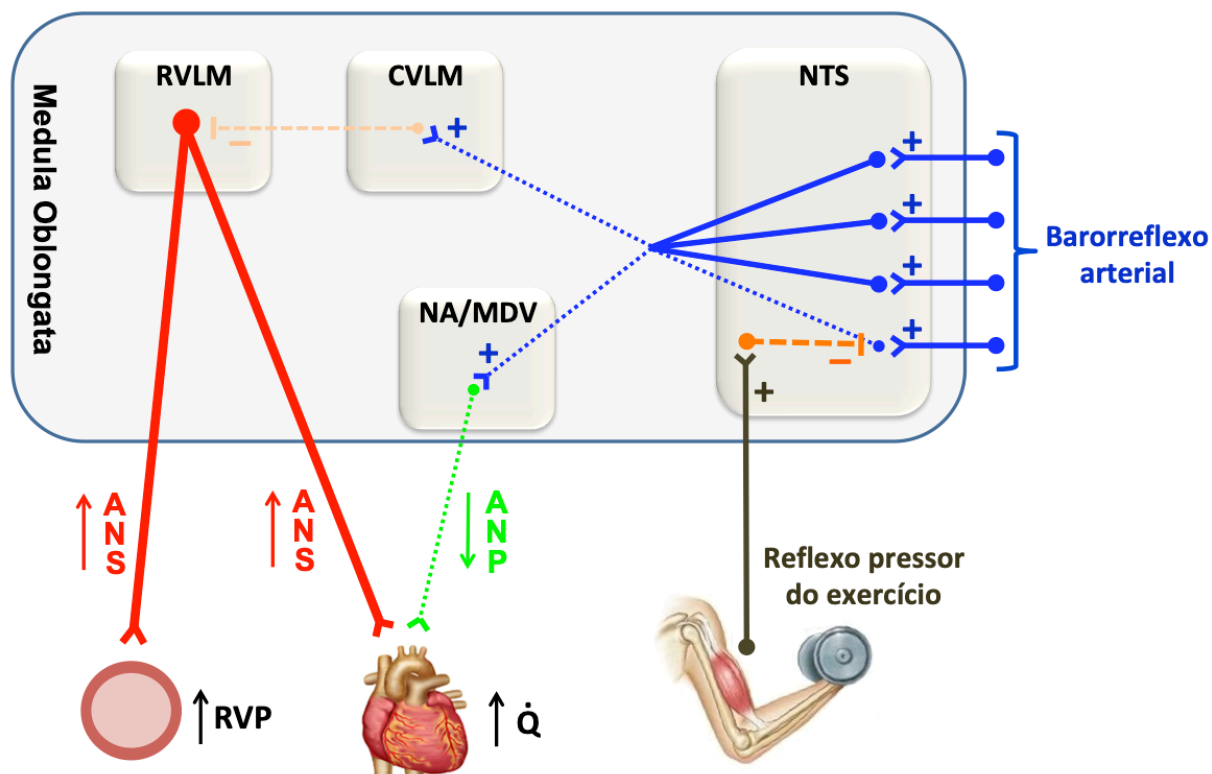


FIGURA 26 – Representação esquemática da neurocircuitaria envolvida durante a ativação do reflexo pressor do exercício. NTS: núcleo do trato solitário; NA: núcleo ambíguo; MDV: núcleo motor dorsal do vago; CVLM: parte caudal ventrolateral do bulbo; RVLN: parte rostral ventrolateral do bulbo; ANP: atividade nervosa parassimpática; ANS: atividade nervosa simpática; \dot{Q} : débito cardíaco; RVP: resistência vascular periférica; (+): sinapses excitatórias glutamatérgicas; (-): sinapses inibitórias GABAérgicas. Adaptado de Michelini *et al.* (2015) com permissão (Anexo I).

Vale ressaltar que esse modelo foi desenvolvido baseado em estudos realizados em modelos animais. Portanto, o quanto esses achados podem ser extrapolados para os seres humanos permanece desconhecido. Com isso, a presente tese foi desenvolvida com o objetivo de testar a hipótese de que os receptores GABA_A contribuem para as respostas neurais, cronotrópicas e pressóricas durante a ativação do reflexo pressor do exercício em seres humanos.

3.3 Como testar a contribuição dos receptores GABA_A em seres humanos

GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso de mamíferos (Eskandari *et al.*, 2017). As células neuronais possuem receptores específicos para o GABA, sendo que, atualmente, são conhecidas três classes desses receptores: GABA_A, GABA_B e GABA_C. O GABA_A e o GABA_C são receptores ionotrópicos e o GABA_B um receptor metabotrópico. Em animais, foi identificado que apenas os receptores GABA_A contribuem para as respostas cardiovasculares induzidas pela ativação do reflexo pressor do exercício (Potts *et al.*, 2003). O receptor GABA_A é um conjunto complexo de proteínas formado por subunidades α , β e γ (Figura 27). Quando o GABA se liga ao receptor GABA_A, os canais de cloro se abrem permitindo seu influxo para o meio intracelular. A entrada do cloro promove uma hiperpolarização da célula que, como consequência, dificulta a deflagração do potencial de ação (Goetz *et al.*, 2007; Sigel & Steinmann, 2012).

Em humanos, uma maneira de estudar a contribuição dos receptores GABA_A é através da utilização de benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos são moduladores alostéricos dos receptores GABA_A que se ligam, especificamente, na interface entre as subunidades $\alpha 1$ e $\gamma 2$ (Figura 27) fazendo com que aumente ainda mais o influxo de cloro para o meio intracelular. Portanto, quando presentes na circulação, os benzodiazepínicos aumentam a atividade inibitória dos receptores GABA_A (Tan *et al.*, 2010; Richter *et al.*, 2012). Com isso, os benzodiazepínicos são comumente utilizados em pesquisas científicas envolvendo seres humanos para demonstrar o papel das sinapses GABAérgicas ao nível dos receptores GABA_A (Sieghart, 2000; Farmer *et al.*, 2003; Giordano *et al.*, 2003; Hedrington *et al.*, 2010). Um dos benzodiazepínicos mais utilizados é o diazepam devido à facilidade da sua administração ser feita via oral. Estudos prévios demonstraram que uma dosagem de 10 mg de diazepam não compromete a produção de força muscular e a capacidade de responder voluntariamente a comandos verbais ou auditivos (Farmer *et al.*, 2003). Devido ao pico de efeito do fármaco ser em torno de 60 minutos após sua administração (Wisden & Stephens, 1999), esse intervalo é respeitado entre a ingestão oral e o início do protocolo.

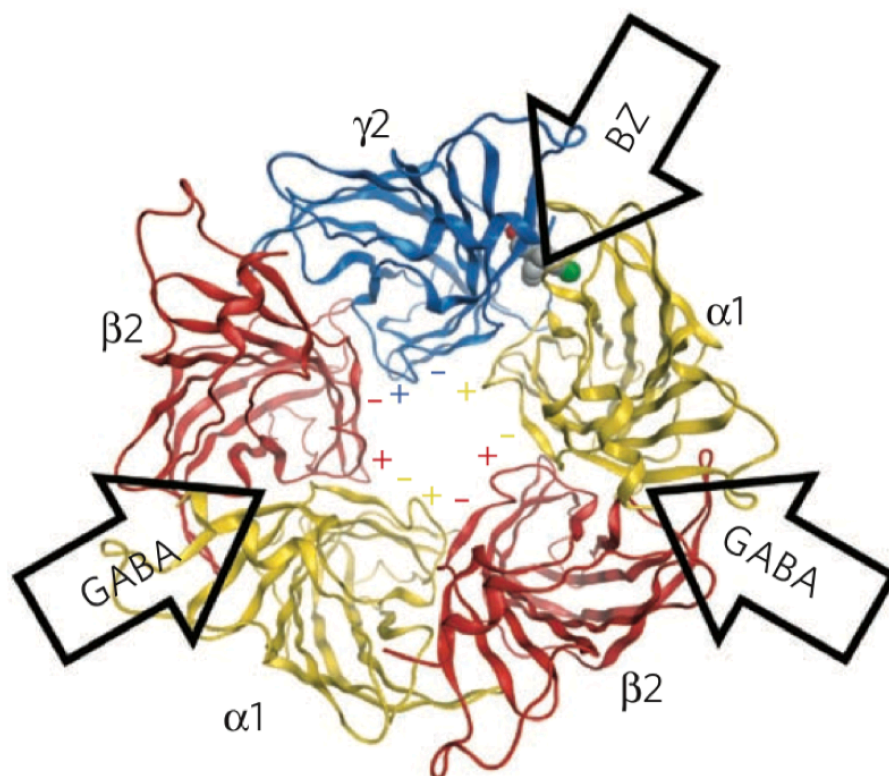


FIGURA 27 – Representação do receptor GABA_A e o local de ligação dos benzodiazepínicos (BZ). Reproduzido de Richter *et al.* (2012) com permissão (Anexo I).

4. PRIMEIRO ESTUDO

4.1 Objetivo

Verificar a contribuição dos receptores GABA_A nas respostas cardiovasculares durante a ativação isolada do mecanorreflexo muscular em seres humanos.

4.2 Hipótese

A hipótese inicial é que o aumento da FC durante o movimento passivo e exercício voluntário será significativamente maior após o aumento da neurotransmissão dos receptores GABA_A com a administração oral de diazepam quando comparado à situação placebo.

4.3 Métodos

4.3.1 Participantes

Participaram do presente estudo 14 homens (24 ± 3 anos; $77,1 \pm 7,5$ kg; $1,75 \pm 0,05$ m) e 14 mulheres (24 ± 5 anos; $58,6 \pm 6,5$ kg; $1,60 \pm 0,06$ m) (média \pm desvio padrão) aparentemente saudáveis e fisicamente ativos. O nível de atividade física foi auto relatado sendo que foram considerados fisicamente ativos os indivíduos que realizavam exercícios físicos por um período mínimo e ininterrupto de seis meses e uma frequência semanal igual ou superior a três dias por semana por um período mínimo de 30 minutos. Como critério de inclusão, os indivíduos deveriam ser assintomáticos, não tabagistas, normotensos e não diabéticos. Além disso, os voluntários não realizavam o uso de medicamentos que poderiam interferir nas respostas cardiovasculares. As mulheres que não utilizavam contraceptivos foram testadas na fase folicular do ciclo menstrual (cinco primeiros dias após a menstruação) enquanto as usuárias de contraceptivos orais foram avaliadas no período de baixa concentração hormonal exógena (nos dias de intervalo entre uma cartela e outra) (Teixeira *et al.*, 2015a, b). Os indivíduos foram instruídos a não ingerirem bebidas cafeinadas 12 horas antes dos experimentos e se absterem de

exercício físico e bebidas alcoólicas 24 horas antes dos protocolos experimentais. Todos deveriam estar sem se alimentar no período de duas horas antecedentes aos experimentos. Inicialmente foram coletados os dados antropométricos (massa corporal e altura) e os experimentos foram conduzidos no laboratório com uma temperatura controlada de aproximadamente 24°C.

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (CAAE: 70101717.1.0000.5103) de acordo com a Declaração de Helsinque. Os voluntários foram informados de que poderiam se retirar a qualquer momento e cada sujeito leu e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo.

4.3.2 Procedimentos experimentais

Os experimentos foram conduzidos em dois dias distintos através de um desenho randomizado, duplamente cego, controlado por placebo e cruzado (*crossover*), em que cada sujeito completou as intervenções com um intervalo entre 48 e 72 h. Antes das visitas experimentais, os sujeitos foram familiarizados com todos os procedimentos e protocolos. Durante as visitas experimentais, os sujeitos foram posicionados em um cicloergômetro personalizado no qual fivelas foram presas ao redor do tornozelo para evitar que os pés escapassem da plataforma ao realizar o exercício passivo.

A FC e a PA foram medidas batimento a batimento contínuo através de um eletrocardiograma, usualmente CC5 ou CM5 (PowerLab 4 / 25T e Lab Chart pro 7 software; AD Instruments, Austrália) e fotopletismografia de infravermelho próximo (NIBP, AD Instruments, NSW, Austrália), respectivamente. O aparelho de fotopletismografia foi colocado no dedo médio da mão não dominante apoiada em uma mesa posicionada no nível do coração. Além disso, a PA braquial foi medida no braço dominante com um esfigmomanômetro digital automatizado (Omron, HEM-7200, Japão) para medidas absolutas da PA e para confirmar a precisão da medida feita pela fotopletismografia. Os movimentos respiratórios foram monitorados usando um pneumógrafo de *strain gauge* colocado em uma posição estável ao redor do abdômen (Pneumotrace; UFI, Morro Bay, CA) para evitar a potencial influência de grandes incursões respiratórias nas medidas cardiovasculares e assegurar que os

sujeitos executassem corretamente a apneia respiratória ao final da expiração. Todas as variáveis cardiovasculares foram obtidas em amostras de 1.000 Hz e armazenadas para análise *offline*.

A atividade elétrica do músculo vasto lateral da coxa dominante foi obtida por eletrodos de superfície de eletromiografia bipolar (PowerLab 4 / 25T e Lab Chart pro 7 software; AD Instruments, Austrália) para garantir que o exercício passivo fosse realmente realizado de forma passiva, ou seja, sem a contribuição do comando central. Para análise, os sinais eletromiográficos foram ratificados e amostrados usando um filtro passa-banda de 30 a 500 Hz.

Para verificar a possível contribuição dos receptores GABA_A, uma única cápsula não identificável contendo 10 mg de placebo ou diazepam foi administrada por via oral 60 minutos antes do início do protocolo. Os indivíduos foram posicionados no cicloergômetro e permaneceram em repouso por 15 minutos para a estabilização das variáveis cardiovasculares. Os experimentos consistiram em três séries de 5 segundos de movimento passivo (estimulação isolada do mecanorreflexo) seguidas de três séries de 5 segundos de exercício ativo (estimulação conjunta do mecanorreflexo muscular e comando central) em um cicloergômetro sem carga a uma cadência de 60 rotações por minuto, controlada por metrônomo e um intervalo de 5 minutos entre as séries. Cada exercício foi realizado em apneia iniciada ao final da expiração corrente, para evitar a possível influência da arritmia sinusal respiratória (Oliveira *et al.*, 2006; Ricardo *et al.*, 2010; Vianna *et al.*, 2010; Farmer *et al.*, 2016; Hegarty-Craver *et al.*, 2017). O movimento passivo foi realizado por um pesquisador que movimentou as pernas do sujeito manualmente através de uma manivela adaptada. Um *feedback* visual e auditivo da eletromiografia foi fornecido aos voluntários durante os movimentos passivos para ajudá-los a manter os músculos relaxados (Nobrega & Araujo, 1993; Nobrega *et al.*, 1994; Williamson *et al.*, 1995; Vianna *et al.*, 2010).

A Figura 28 fornece uma ilustração esquemática dos procedimentos experimentais (painel A) e o registro eletromiográfico original de um dos voluntários demonstrando a atividade elétrica silenciosa do vasto lateral em repouso e movimento passivo, e o padrão rítmico de ativação durante o exercício ativo (painel B).

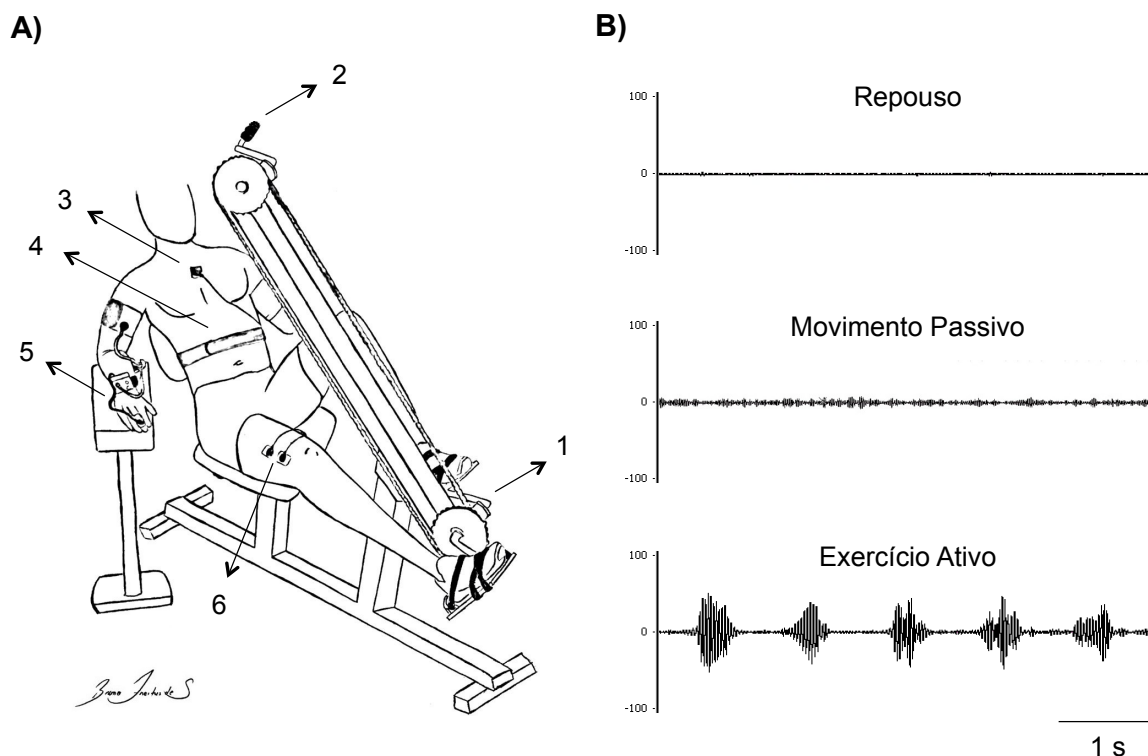


FIGURA 28 – Desenho experimental (painel A) e registro eletromiográfico original de um dos voluntários (painel B). Os números representam: 1) exercício ativo, 2) movimento passivo, 3) eletrocardiograma, 4) cinta respiratória, 5) aparelho de fotopletismografia, 6) eletromiografia do vasto lateral.

4.3.3 Variabilidade da FC

A variabilidade da FC foi determinada de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte Americana de Marca Passos e Eletrofisiologia (Task Force, 1996). Os eletrodos descartáveis foram posicionados na derivação CC5 ou CM5, sendo o eletrocardiograma registrado com uma frequência de amostragem de 1,000 Hz e os dados processados pelo software PowerLab (LabChart 7 Pro; ADInstruments, Austrália). Foram analisados somente segmentos sem ruído e todos os batimentos ectópicos foram identificados automaticamente e manualmente e excluídos da análise.

No domínio do tempo, foi calculada a raiz quadrada da média da soma das diferenças ao quadrado dos sucessivos intervalos R-R normais adjacentes (RMSSD)

como índice representativo da atividade vagal cardíaca (Task Force, 1996). No domínio da frequência, foi realizada uma Transformada Rápida de Fourier sob as seguintes bandas de frequência: muito baixa frequência ($<0,04$ Hz), baixa frequência (LF) (0,04–0,15 Hz) e alta frequência (HF) (0,15–0,4 Hz) em valores absolutos (ms^2) e em unidades normalizadas. A razão entre LF e HF (LF/HF) foi calculada como uma medida do balanço simpato-vagal (Task Force, 1996).

4.3.4 Sensibilidade barorreflexa cardíaca

A sensibilidade barorreflexa cardíaca foi estimada em repouso utilizando a técnica de sequência (Parati *et al.*, 2000; Antonino *et al.*, 2017). Em síntese, sequências de três ou mais batimentos consecutivos onde a PA sistólica e o intervalo R-R são alteradas no mesmo sentido foram identificadas como sequências do barorreflexo arterial (CardioSeries v2.4, Brasil). As sequências foram detectadas somente quando as variações do intervalo RR eram iguais ou superiores a 1 ms e as alterações da PA sistólica maiores que 1 mmHg em três ou mais ciclos cardíacos consecutivos (rampas de aumento ou queda de PA). Uma regressão linear foi aplicada a cada sequência individual e apenas as sequências em que r^2 foi $> 0,85$ foram aceitas. As inclinações das relações da PA sistólica e intervalo R-R foram calculados para todas as sequências combinadas e a média foi considerada como valor representativo da sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea (Parati *et al.*, 2000).

4.3.5 Análise de dados

A FC e PA foram medidas batimento a batimento e os valores de repouso para o cálculo da variabilidade da FC e da sensibilidade barorreflexa cardíaca foram calculadas nos 5 min finais do repouso. Como os voluntários realizaram o exercício em apneia respiratória, a média de 3 ciclos cardíacos para PA e FC imediatamente antes do início do exercício foram interpoladas de batimento a batimento para valores segundo a segundo durante o exercício usando o software Origin (Microcal, v.6.0, USA). As respostas de FC e PA ao exercício foi calculada como o delta de diferença (Δ) entre o maior valor durante 5 s do exercício e a média de 3 ciclos cardíacos imediatamente antes do início do exercício. Cada sujeito realizou três

séries de cada protocolo (passivo e ativo) e os resultados estão apresentados como a média das três tentativas.

4.3.6 Análise estatística

Os valores de repouso entre homens e mulheres medidos na primeira visita foram comparadas por um teste *t* independente. Comparações entre os deltas de aumento (Δ) de todos os participantes foram feitas usando uma análise de variância (ANOVA) 2×2 [droga (placebo, diazepam) \times visita (passivo, ativo)] com medidas repetidas. Para avaliar as possíveis diferenças relacionadas com o sexo nas variáveis medidas, comparações entre os deltas de aumento durante cada visita foram feitas usando uma ANOVA de três entradas com medidas repetidas em que o sexo (homens, mulheres), a droga (placebo, diazepam) e a visita (passivo, ativo) foram os principais fatores. Quando detectada interação entre os fatores, o teste de *post hoc* de Fisher foi empregado para detectar os principais efeitos. A significância estatística adotada foi de $\alpha < 0,05$ e os valores estão apresentados como média \pm erro padrão. As análises foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS (versão 22, EUA) para Windows.

4.4 Resultados

Durante o exercício ativo, a raiz quadrada média da eletromiografia foi semelhante entre as condições placebo e diazepam ($5,1 \pm 1,5$ mV vs. $5,2 \pm 1,4$ mV, respectivamente, $P = 0,63$). As variáveis hemodinâmicas e autonômicas em repouso estão apresentadas na Tabela 1. Em repouso, a FC foi maior, enquanto a PA foi menor nas mulheres quando comparadas aos homens ($P < 0,01$). A sensibilidade barorreflexa cardíaca em repouso teve uma tendência para ser maior nos homens ($P = 0,06$). Os componentes RMSSD, LF e HF da variabilidade da FC foram menores nas mulheres ($P < 0,05$). A razão LF/HF foi semelhante entre homens e mulheres ($P > 0,05$). Após a administração oral de diazepam, todas as variáveis hemodinâmicas e autonômicas de repouso permaneceram inalteradas ($P > 0,05$).

TABELA 1 – Variáveis hemodinâmicas e autonômicas em repouso.

	Homens (n = 14)	Mulheres (n = 14)	Todos (n = 28)
<i>Hemodinâmicas</i>			
PA sistólica (mmHg)			
Placebo	123 ± 3	107 ± 3*	115 ± 3
Diazepam	115 ± 3	104 ± 2*	110 ± 2
PA diastólica (mmHg)			
Placebo	63 ± 2	56 ± 2*	59 ± 2
Diazepam	63 ± 2	55 ± 2*	59 ± 2
PA média (mmHg)			
Placebo	80 ± 2	71 ± 2*	76 ± 2
Diazepam	78 ± 2	69 ± 2*	74 ± 2
FC (bpm)			
Placebo	67 ± 2	73 ± 3*	70 ± 2
Diazepam	65 ± 3	74 ± 3*	70 ± 2
<i>Sensibilidade berorreflexa</i>			
Ganho (ms/mmHg)			
Placebo	17.3 ± 1.8	13.9 ± 0.8	15.5 ± 1.1
Diazepam	18.7 ± 1.3	15.6 ± 1.6	17.1 ± 1.2
<i>Variabilidade da FC</i>			
RMSSD (ms)			
Placebo	66.6 ± 5.3	41.3 ± 2.9*	53.4 ± 4.1
Diazepam	79.1 ± 7.8	43.7 ± 3.8*	60.6 ± 5.8
LF (ms ²)			
Placebo	2284.4 ± 444.3	740.4 ± 103.3*	1478.8 ± 285.2
Diazepam	2705.6 ± 360.8	813.3 ± 147.9*	1718.3 ± 282.5
HF (ms ²)			
Placebo	1992.2 ± 253.8	878.0 ± 136.4*	1410.9 ± 189.7
Diazepam	2385.9 ± 417.2	1070.5 ± 215.3*	1699.6 ± 280.1
LF/HF			
Placebo	1.41 ± 0.25	1.15 ± 0.25	1.27 ± 0.19
Diazepam	1.74 ± 0.28	1.23 ± 0.25	1.47 ± 0.20

Os valores estão apresentados em média ± erro padrão. PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média da soma das diferenças ao quadrado dos sucessivos intervalos R-R normais adjacentes; LF: banda de baixa frequência (0,04–0,15 Hz); HF: banda de alta frequência (0,15–0,4 Hz); LF/HF: razão entre as bandas de baixa e alta frequência. **P* < 0,05 vs. homens.

A Figura 29 demonstra o aumento da FC a cada segundo (painel A) e o pico de aumento em cada condição juntamente com os valores individuais (painel B). A FC aumentou em relação aos valores pré-exercício logo após o início do movimento e permaneceu elevada tanto no movimento passivo quanto no exercício ativo ($P < 0,05$ vs. pré). Após 10 mg de diazepam, a resposta da FC foi significativamente maior tanto no movimento passivo (placebo: $\Delta 12 \pm 1$ bpm vs. diazepam: $\Delta 17 \pm 1$ bpm, $P < 0,01$) quanto no exercício ativo (placebo: $\Delta 14 \pm 1$ bpm vs. diazepam: $\Delta 18 \pm 1$ bpm, $P < 0,01$). É importante ressaltar que a FC aumentou de maneira semelhante nos protocolos passivo e ativo ($P > 0,05$).

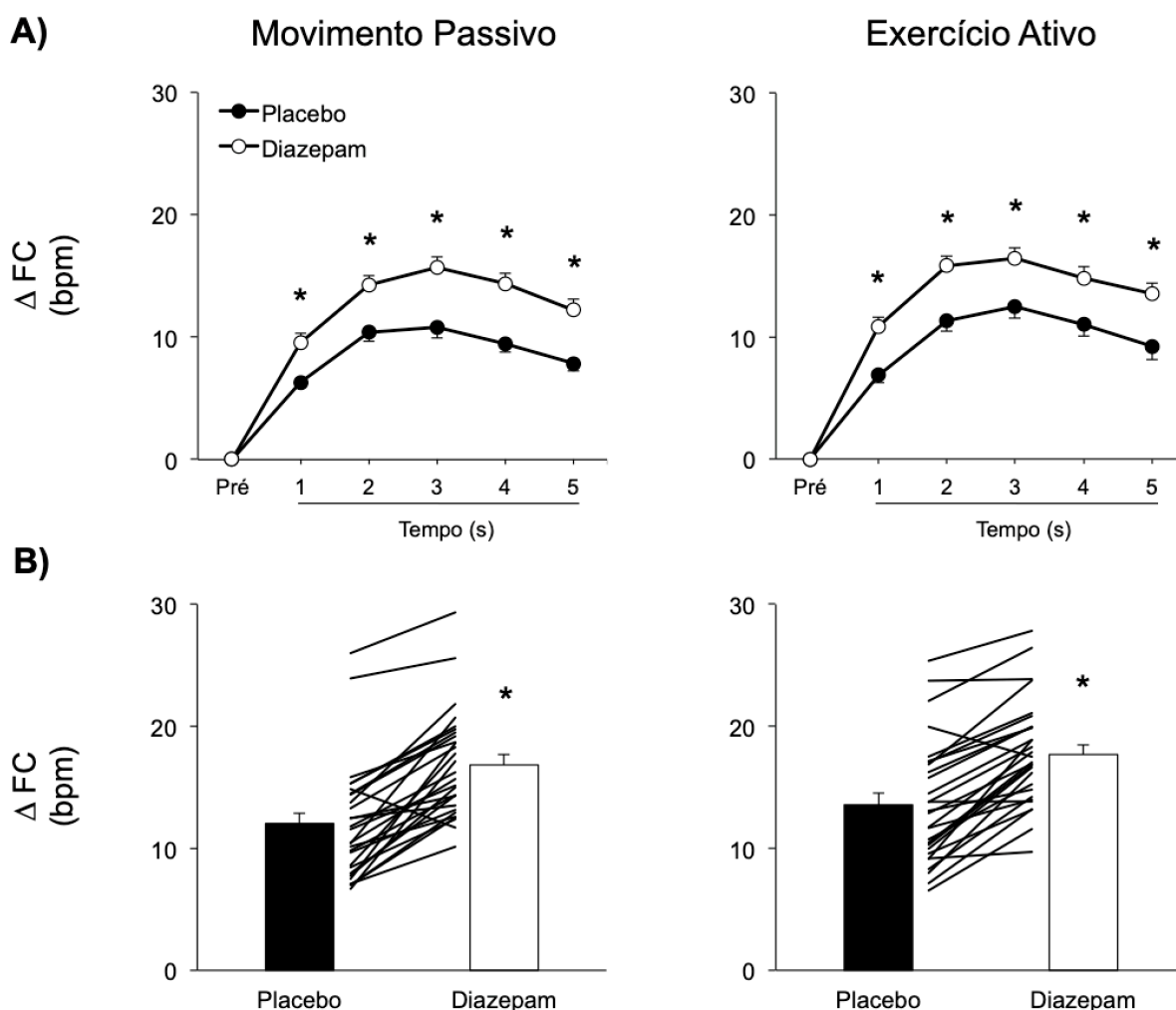


FIGURA 29 – Painel A: Resposta da frequência cardíaca (FC) durante o movimento passivo e exercício ativo nas condições placebo e diazepam. Painel B: Pico de aumento e dados individuais. * $P < 0,05$ vs. placebo.

A PA média aumentou em relação ao repouso na visita placebo tanto no movimento passivo ($\Delta 9 \pm 1$ mmHg, $P < 0.01$ vs. repouso) como no exercício ativo ($\Delta 9 \pm 1$ mmHg, $P < 0.01$ vs. repouso), e esses resultados foram semelhantes aos da visita experimental (diazepam) em ambos os protocolos (passivo: $\Delta 8 \pm 1$ mmHg, $P < 0,01$ vs. repouso; ativo: $\Delta 8 \pm 1$ mmHg, $P < 0,01$ vs. repouso). A Figura 30 mostra as respostas da FC (painel A) e PA média (painel B) entre homens e mulheres. Nenhuma diferença significativa foi observada em relação ao sexo ($P > 0,05$).

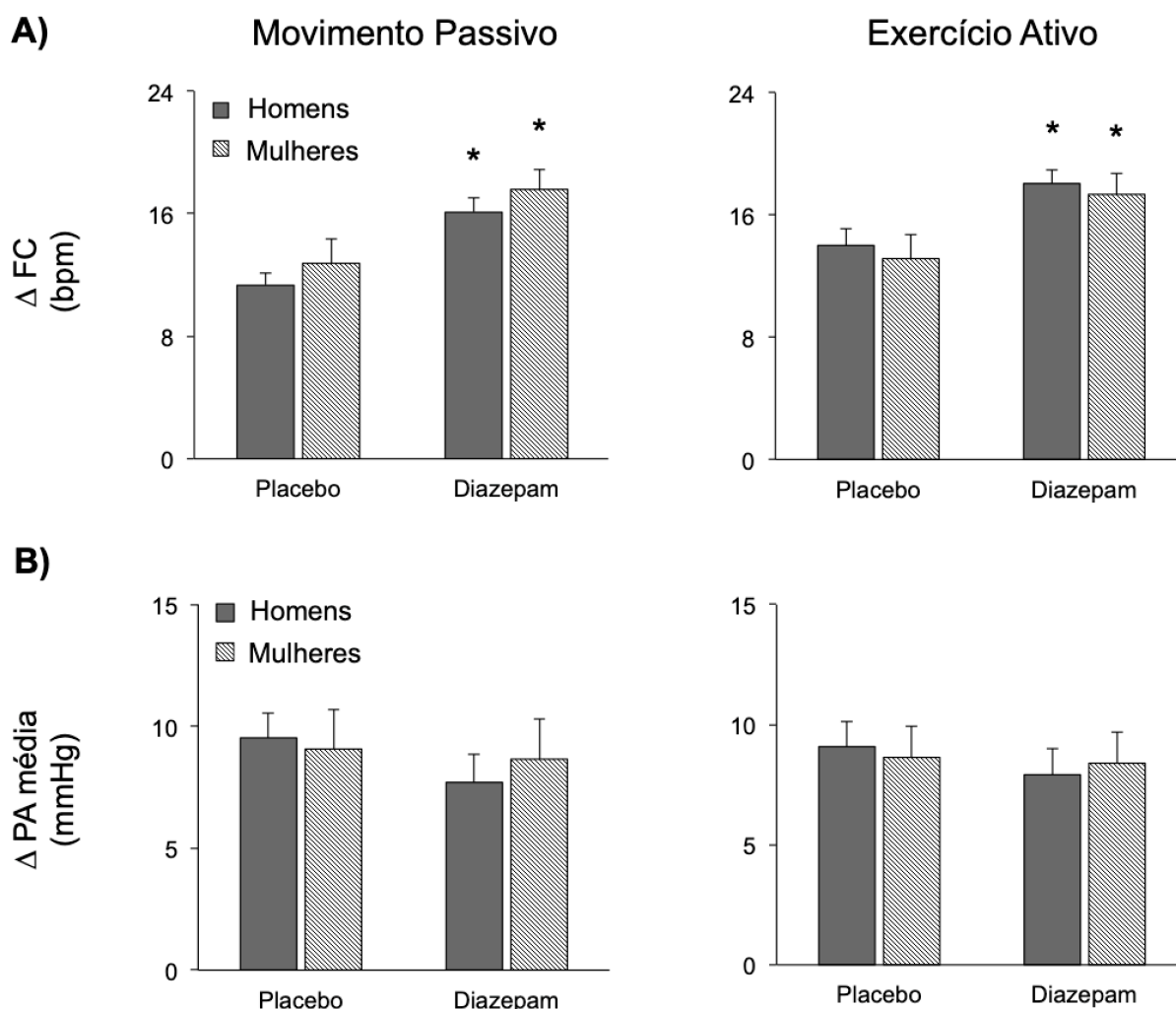


FIGURA 30 – Comparação entre homens (barras cinzas, n = 14) e mulheres (barras tracejadas, n = 14) no aumento da frequência cardíaca (FC – painel A) e pressão arterial (PA) média (painel B) durante o movimento passivo e exercício ativo nas condições placebo e diazepam. * $P < 0,05$ vs. placebo.

4.5 Conclusão

Os resultados desse estudo demonstraram, pela primeira vez em seres humanos, que os receptores GABA_A contribuem para o aumento da FC durante a ativação isolada do mecanorreflexo muscular.

5. SEGUNDO ESTUDO

5.1 Objetivo

Verificar a contribuição dos receptores GABA_A nas respostas neurocardiovasculares durante a ativação isolada do metaborreflexo muscular em seres humanos.

5.2 Hipótese

A hipótese inicial é que o aumento da FC, PA e ANSM durante o exercício e ativação isolada do metaborreflexo muscular será significativamente maior após o aumento da neurotransmissão dos receptores GABA_A com a administração oral de diazepam, mas não após a administração de uma pílula placebo.

5.3 Métodos

5.3.1 Participantes

Participaram desse estudo nove homens (22 ± 4 anos, 76 ± 8 kg, 175 ± 5 cm) e oito mulheres (24 ± 5 anos, 59 ± 8 kg, 165 ± 6 cm) (média \pm desvio padrão) aparentemente saudáveis e fisicamente ativos. O nível de atividade física foi auto relatado sendo considerados fisicamente ativos os indivíduos que realizavam exercícios físicos por um período mínimo e ininterrupto de seis meses, com uma frequência semanal igual ou superior a três dias por semana e por um período mínimo de 30 minutos por dia. Como critério de inclusão, os indivíduos deveriam ser assintomáticos, não tabagistas, normotensos e não diabéticos. Além disso, os voluntários não realizavam o uso de medicamentos que poderiam interferir nas respostas cardiovasculares. As mulheres que não utilizavam contraceptivos foram testadas na fase folicular do ciclo menstrual (cinco primeiros dias após a menstruação) enquanto as usuárias de contraceptivos orais foram avaliadas no período de baixa concentração hormonal exógena (nos dias de intervalo entre uma cartela e outra) para evitar a possível influência do ciclo menstrual nas respostas cardiovasculares durante a ativação do metaborreflexo muscular (Hartwich *et al.*,

2013). Os indivíduos foram instruídos a não ingerirem bebidas cafeinadas 12 horas antes dos experimentos e se absterem de exercício físico e bebidas alcoólicas 24 horas antes dos protocolos experimentais. Todos deveriam estar sem se alimentar no período de duas horas antecedente aos experimentos. Inicialmente foram coletados os dados antropométricos (massa corporal e altura) e os experimentos foram conduzidos no laboratório com uma temperatura controlada de aproximadamente 24 °C.

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos (CAAE: 70101717.1.0000.5103) de acordo com a Declaração de Helsinque. Os voluntários foram informados de que poderiam se retirar a qualquer momento e cada sujeito leu e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo.

5.3.2 Protocolo experimental

Os experimentos foram conduzidos em dois dias distintos através de um desenho randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado (*crossover*), em que cada sujeito completou as intervenções com um intervalo mínimo de 72 horas. Antes das visitas experimentais, os sujeitos foram familiarizados com todos os procedimentos e protocolos. A Figura 31 representa o *setup* e a configuração do desenho experimental da presente pesquisa.

Os participantes foram posicionados de maneira sentada e a contração voluntária máxima (CVM) da mão dominante foi determinada em três tentativas com um intervalo de um minuto entre elas, sendo considerado como representativo da CVM o maior valor alcançado. A força de preensão manual foi sincronizada a um computador e exibida em um painel colocado na frente dos sujeitos para fornecer um *feedback* visual (Powerlab 16/35, instrumentos AD, Austrália). Após 10 minutos de repouso, cada participante realizou 2 minutos de exercício isométrico de preensão manual isquêmico a 30% da CVM, seguidos de 2 minutos de IPE para isolar o metaborreflexo muscular e 2 minutos de recuperação. A oclusão circulatória foi obtida pela rápida insuflação de um manguito (E20; Hokanson, Bellevue, WA, EUA) posicionado ao redor do braço em exercício até uma pressão supra-sistólica (~240 mmHg) 10 segundos antes do início do exercício. O exercício isquêmico foi utilizado

com o objetivo de evitar qualquer diferença de perfusão sanguínea no membro exercitado e para aumentar a ativação do metaborreflexo muscular durante o exercício (Samora *et al.*, 2019). Cada experimento foi realizado antes e 60 minutos após a administração oral de uma única cápsula não identificável contendo placebo ou 10 mg de diazepam. A sensação dos participantes de enchimento da bexiga foi verificada no final de cada experimento em uma escala de 0 a 10, sendo que zero representa uma completa falta de vontade de urinar e 10 representa um desejo irresistível de urinar (Fagius & Karhuvaara, 1989). A PSE foi obtida no final do exercício usando a escala OMNI-RES (0–10) (Robertson *et al.*, 2003). Além disso, no final dos experimentos, a CVM foi medida novamente para garantir que o medicamento não teve nenhum efeito sobre a produção de força máxima.

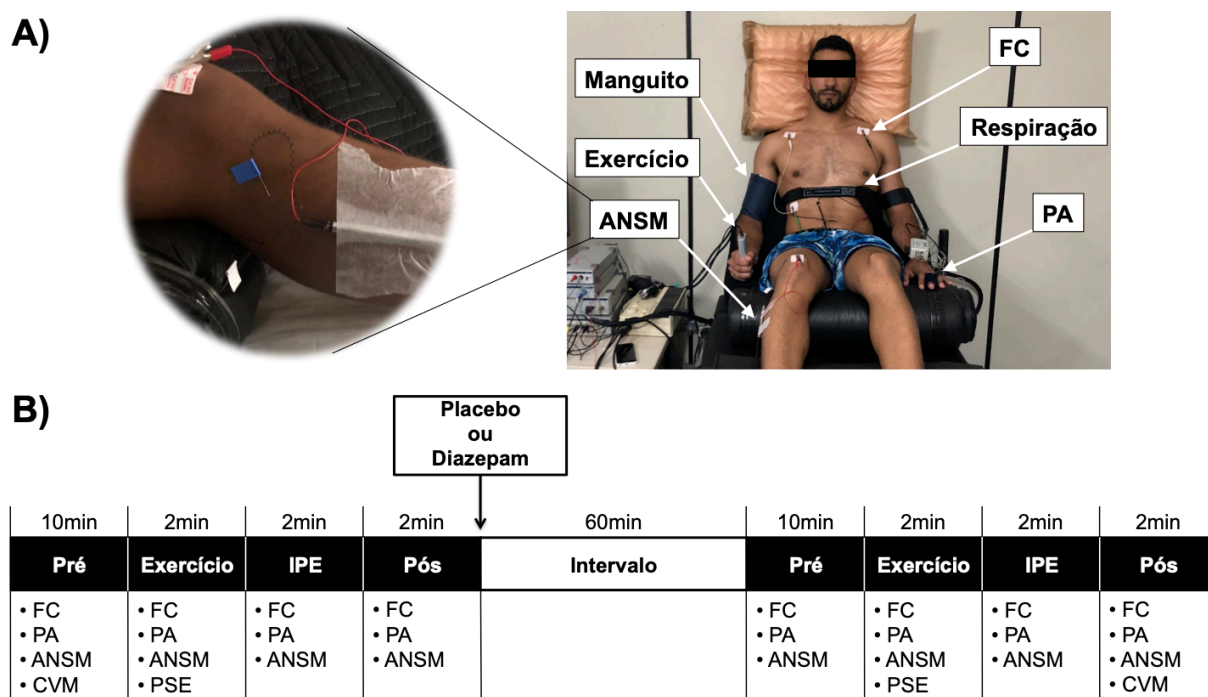


FIGURA 31 – Setup (painel A) e desenho experimental do estudo (painel B). ANSM: atividade nervosa simpática muscular; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; CVM: contração voluntária máxima; PSE: percepção subjetiva do esforço; IPE: isquemia pós-exercício.

A FC e a PA foram medidas batimento a batimento usando um eletrocardiograma (PowerLab 4 / 25T e Lab Chart pro 7 software; AD Instruments, Austrália) e um aparelho de fotopletimografia de infravermelho próximo colocado no dedo médio da mão não dominante (Human NIBP Controller, AD Instruments, NSW, Austrália), respectivamente. Além disso, a PA de repouso do braço dominante foi medida com um esfigmomanômetro digital automático (DX2022, Dixtal, Brasil) para medidas absolutas da PA e para confirmar a precisão da medida no dedo. Os movimentos respiratórios foram monitorados com uma cinta respiratória colocada em uma posição estável ao redor do abdômen (MLT1132, cinta respiratória; ADInstruments).

O registro direto da ANSM pós ganglionar eferente (multiunidade) foi obtido através da técnica de microneurografia como descrito anteriormente (Vianna *et al.*, 2012; Fisher *et al.*, 2015a; Vianna *et al.*, 2018a; Vianna *et al.*, 2018b; Mansur *et al.*, 2019). Resumidamente, um microeletrodo de tungstênio unipolar foi inserido percutaneamente através da pele e posicionado nos fascículos do nervo fibular da perna direita próximo a cabeça da fíbula, e um eletrodo de referência (terra) foi colocado subcutaneamente 2 a 3 cm de distância do primeiro. O eletrodo de registro foi ajustado até que fosse encontrado um local onde exibia os seguintes critérios: 1) a atividade nervosa exibisse um padrão de disparos espontâneos em sincronia com a onda R do eletrocardiograma; 2) tivesse uma relação sinal-ruído de 3:1; 3) apresentasse um aumento durante uma manobra de apneia máxima ao final da expiração ou manobra de Valsalva; e 4) não respondesse a um ruído alto (gritos ou palmas inesperadas) ou a um toque na pele (Vallbo *et al.*, 1979; Hart *et al.*, 2017). O sinal foi amplificado (ganho de 20,000) e filtrado (passa banda 0,3–0,5 KHz) com um amplificador isolado e *headstage* (NeuroAmp EX, AD Instruments). Os disparos da ANSM foram identificados no neurograma integrado usando um programa de análise automatizado (Hamner & Taylor, 2001). A identificação de disparos foi então corrigida manualmente através de inspeção visual por um único avaliador. A ANSM foi quantificada em frequência de disparos (disparos/minuto) e incidência de disparos (disparos/100 batimentos cardíacos). Devido à complexidade da técnica, em quatro dos 17 participantes, foi possível obter um sinal de qualidade apenas durante uma das visitas experimentais, ou seja, em duas mulheres foram obtidos os dados de

ANSM apenas durante a visita placebo e outras duas mulheres não compareceram à visita placebo.

5.3.3 Análise estatística

Os parâmetros fisiológicos foram gravados em uma frequência de 1.000 Hz e armazenados para análise posterior. As variáveis foram obtidas continuamente e as médias calculadas durante o minuto final do repouso, IPE e recuperação, e os 30 segundos finais do exercício (Notay *et al.*, 2016). O tamanho da amostra foi calculado previamente para uma ANOVA de dois fatores com medidas repetidas, aplicando um poder estatístico de 80% e um nível de significância α de 5%. Usando o tamanho do efeito de 0,8 (efeito grande na escala de Cohen), resultou em um número mínimo de 10 sujeitos para compor a amostra.

Foram realizadas análises separadas nos protocolos diazepam e placebo, pois nem todos os participantes completaram ambos os protocolos. A normalidade e igualdade de variância (esfericidade) de cada variável dependente foi avaliada usando o teste de Shapiro–Wilk e o teste de Mauchly, respectivamente. A correção Greenhouse–Geisser foi usada quando a esfericidade foi violada. As comparações de valores absolutos do delta de aumento (Δ) durante o exercício e IPE foram feitas usando uma ANOVA de dois fatores com medidas repetidas, e, quando detectada interação significativa, os efeitos principais foram determinados através do teste de *post-hoc* de Bonferroni.

Para verificar uma possível diferença entre homens e mulheres nas respostas neurocardiovasculares, foi realizada uma análise de covariância (ANCOVA). Um teste *t* de Student pareado foi aplicado para comparar a CVM antes e após cada intervenção.

As análises foram realizadas utilizando o *software GraphPad prism 6.0* para MacBook (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA). O nível de significância adotado foi de $\alpha \leq 0,05$ e os valores apresentados em média \pm desvio padrão.

5.4 Resultados

Os valores médios de todas as variáveis neurocardiovasculares durante cada momento (repouso, exercício, IPE e recuperação) são apresentados na Tabela 2. A frequência e a incidência de disparos da ANSM em repouso diminuíram significativamente após a administração de diazepam ($P < 0,05$), enquanto as variáveis hemodinâmicas permaneceram inalteradas ($P > 0,05$). A CVM foi semelhante antes e depois da administração de diazepam (pré: 60 ± 20 N vs. pós: 57 ± 20 N; $P = 0,70$) e placebo (pré: 63 ± 21 N vs. pós: 58 ± 20 N; $P = 0,56$). A PSE não foi significativamente diferente antes e após a administração de diazepam (pré: 7 ± 1 vs. pós: 8 ± 1 ; $P = 0,09$) e placebo (pré: 8 ± 2 vs. pós: 8 ± 2 ; $P = 0,33$). Além disso, a sensação de enchimento da bexiga foi de $0,9 \pm 1,9$ e $1,4 \pm 2,1$ ao final das visitas diazepam e placebo, respectivamente.

A Figura 32 mostra o registo original de um voluntário do sexo masculino ilustrando as respostas de PA, FC e ANSM no repouso, durante o exercício e IPE antes (painel superior) e após (painel inferior) a administração oral de diazepam.

TABELA 2 – Respostas neurocardiovasculares durante o repouso, exercício, ativação isolada do metaborreflexo e recuperação antes (pré) e após (pós) administração oral de placebo ou diazepam.

	Diazepam (n = 17)#				Placebo (n = 15)			
	Repouso	Exercício	IPE	Recuperação	Repouso	Exercício	IPE	Recuperação
ANSM frequência (disparos/min)								
Pré	25 ± 7	38 ± 12*	35 ± 11*	25 ± 8	22 ± 9	36 ± 12*	33 ± 8*	23 ± 8
Pós	19 ± 6†	47 ± 16*†	36 ± 13*	21 ± 9†	25 ± 7	39 ± 10*	34 ± 7*	25 ± 7
ANSM incidência (disparos/100 bat.)								
Pré	41 ± 14	44 ± 14	52 ± 16*	39 ± 14	36 ± 16	42 ± 18	50 ± 17*	36 ± 15
Pós	30 ± 11†	50 ± 15*†	51 ± 16*	33 ± 13	38 ± 13	44 ± 16	51 ± 15*	40 ± 13
PA sistólica (mmHg)								
Pré	118 ± 12	166 ± 31*	151 ± 27*	129 ± 19	116 ± 14	165 ± 30*	153 ± 28*	129 ± 21
Pós	118 ± 12	171 ± 27*	156 ± 25*	132 ± 20	119 ± 13	172 ± 31*	159 ± 28*	134 ± 19
PA diastólica (mmHg)								
Pré	67 ± 7	92 ± 9*	88 ± 10*	69 ± 7	67 ± 7	95 ± 14*	90 ± 12*	71 ± 14
Pós	68 ± 6	97 ± 9*†	92 ± 10*†	72 ± 7	68 ± 6	97 ± 14*	91 ± 11*	70 ± 9
PA média (mmHg)								
Pré	84 ± 8	116 ± 13*	109 ± 14*	89 ± 9	83 ± 9	118 ± 17*	111 ± 16*	90 ± 15
Pós	85 ± 7	122 ± 13*†	113 ± 13*†	92 ± 10	85 ± 8	122 ± 16*	113 ± 15*	91 ± 11
FC (bpm)								
Pré	65 ± 11	87 ± 15*	68 ± 13*	65 ± 11	66 ± 11	91 ± 19*	70 ± 14*	64 ± 10
Pós	65 ± 13	96 ± 22*†	71 ± 17*	66 ± 13	68 ± 12	94 ± 21*	68 ± 13*	64 ± 11

Os valores são média ± desvio padrão. IPE: isquemia pós-exercício; ANSM: atividade nervosa simpática muscular; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca. # n = 15 para os dados de ANSM. * $P < 0,05$ vs. repouso; † $P < 0,05$ vs. pré.

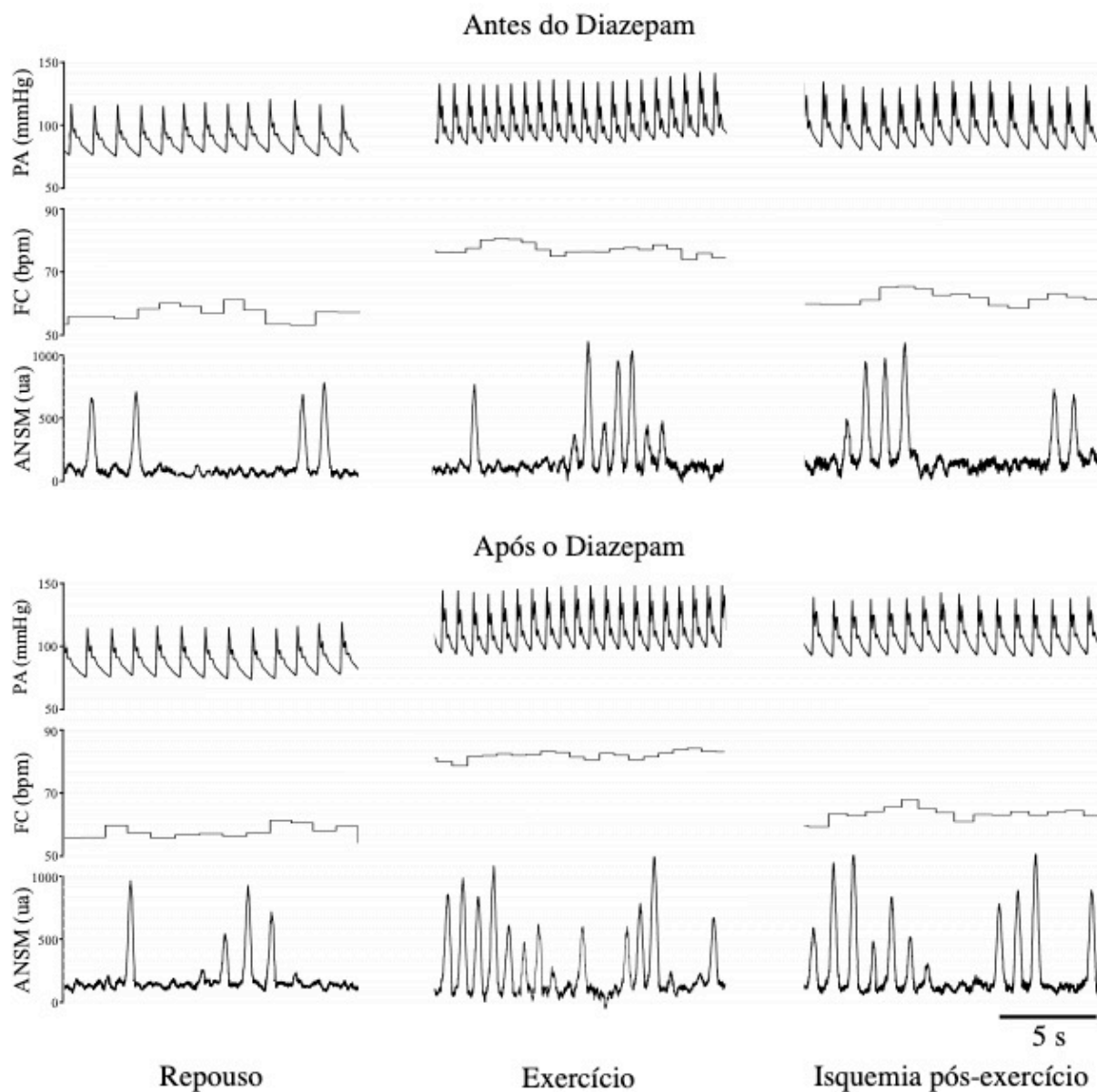


FIGURA 32 – Traçado original de um participante do sexo masculino demonstrando a resposta típica da pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC) e atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o repouso, exercício e isquemia pós-exercício, antes (painel superior) e após (painel inferior) a administração oral de diazepam.

Durante o exercício, a frequência de disparos da ANSM aumentou em relação aos valores de repouso antes da administração do diazepam, mas o aumento foi significativamente maior após a administração de diazepam (pré: $\Delta 13 \pm 9$ disparos/min vs. pós: $\Delta 29 \pm 15$ disparos/min; $P < 0,001$). A incidência de disparos da ANSM permaneceu inalterada antes do diazepam; no entanto, aumentou significativamente após administração de diazepam ($P < 0,001$) (Figura 33). A PA média (pré: $\Delta 33 \pm 12$ mmHg vs. pós: $\Delta 37 \pm 12$ mmHg; $P < 0,01$) e PA diastólica (pré: $\Delta 25 \pm 8$ mmHg vs. pós: $\Delta 29 \pm 9$ mmHg; $P < 0,01$) aumentaram durante o exercício antes da administração de diazepam e estas respostas foram significativamente maiores após o diazepam. Além disso, o aumento da FC durante o exercício foi significativamente maior após a administração de diazepam (pré: $\Delta 23 \pm 11$ bpm vs. pós: $\Delta 31 \pm 17$ bpm; $P < 0,01$). O aumento da PA sistólica durante o exercício foi similar antes e após a administração de diazepam (pré: $\Delta 49 \pm 26$ mmHg vs. pós: $\Delta 53 \pm 23$ mmHg; $P = 0,67$) (Figura 34).

Durante a IPE antes da administração de diazepam, tanto a frequência quanto a incidência de disparos da ANSM permaneceram elevadas em relação ao repouso ($\Delta 10 \pm 8$ disparos/min e $\Delta 12 \pm 9$ disparos/100 batimentos, respectivamente; $P < 0,01$ vs. repouso), no entanto, essas respostas foram significativamente maiores após administração de diazepam ($\Delta 17 \pm 12$ disparos/min e $\Delta 21 \pm 12$ disparos/100 batimentos, respectivamente; $P < 0,01$ vs. pré) (Figura 33). As respostas da PA sistólica (pré: $\Delta 34 \pm 23$ mmHg vs. pós: $\Delta 38 \pm 20$ mmHg; $P = 0,51$) durante a IPE permaneceram inalteradas após o diazepam. Por outro lado, a PA diastólica permaneceu elevada durante a IPE antes do diazepam e essa resposta foi significativamente maior após o diazepam (pré: $\Delta 21 \pm 10$ mmHg vs. pós: $\Delta 23 \pm 10$ mmHg; $P < 0,01$). Além disso, a PA média aumentou durante a IPE antes do diazepam e essa elevação foi significativamente maior após o diazepam (pré: $\Delta 25 \pm 14$ mmHg vs. pós: $\Delta 28 \pm 13$ mmHg; $P = 0,05$). A resposta de FC durante a IPE não foi afetada pela administração de diazepam (pré: $\Delta 3 \pm 7$ bpm vs. pós: $\Delta 7 \pm 12$ bpm; $P = 0,37$) (Figura 34). Vale destacar que a pílula placebo não teve efeito sobre nenhuma variável durante o exercício ou IPE ($P > 0,05$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas entre homens e mulheres nas respostas neurocardiovasculares durante o exercício ou IPE ($P > 0,05$).

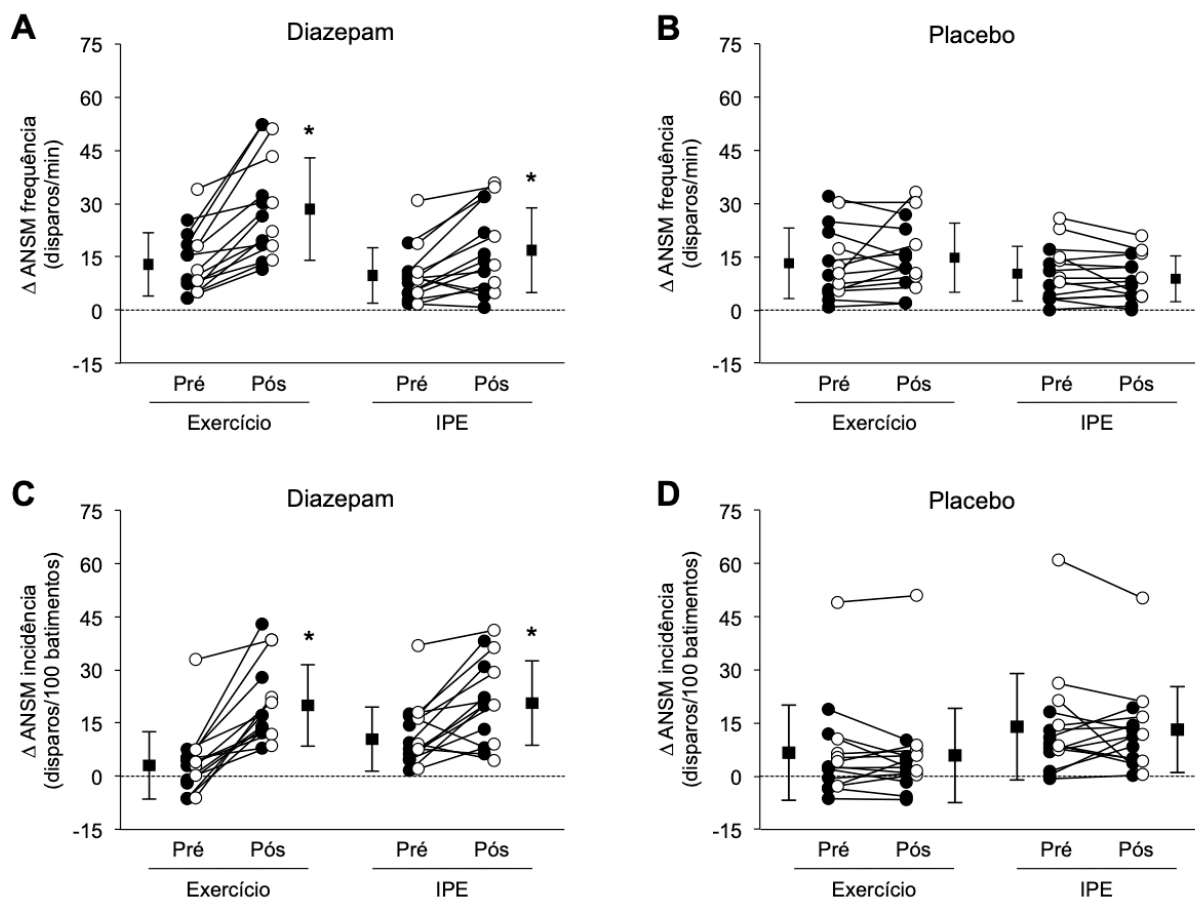


FIGURA 33 – Delta (Δ) de aumento da frequência (A e B) e incidência (C e D) de disparos da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício e isquemia pós-exercício (IPE), antes (pré) e 60 minutos após (pós) a administração oral de diazepam ou placebo. Os quadrados representam a média de todos os participantes. As bolas pretas representam os homens e as bolas brancas as mulheres. * $P < 0,05$ vs. pré.

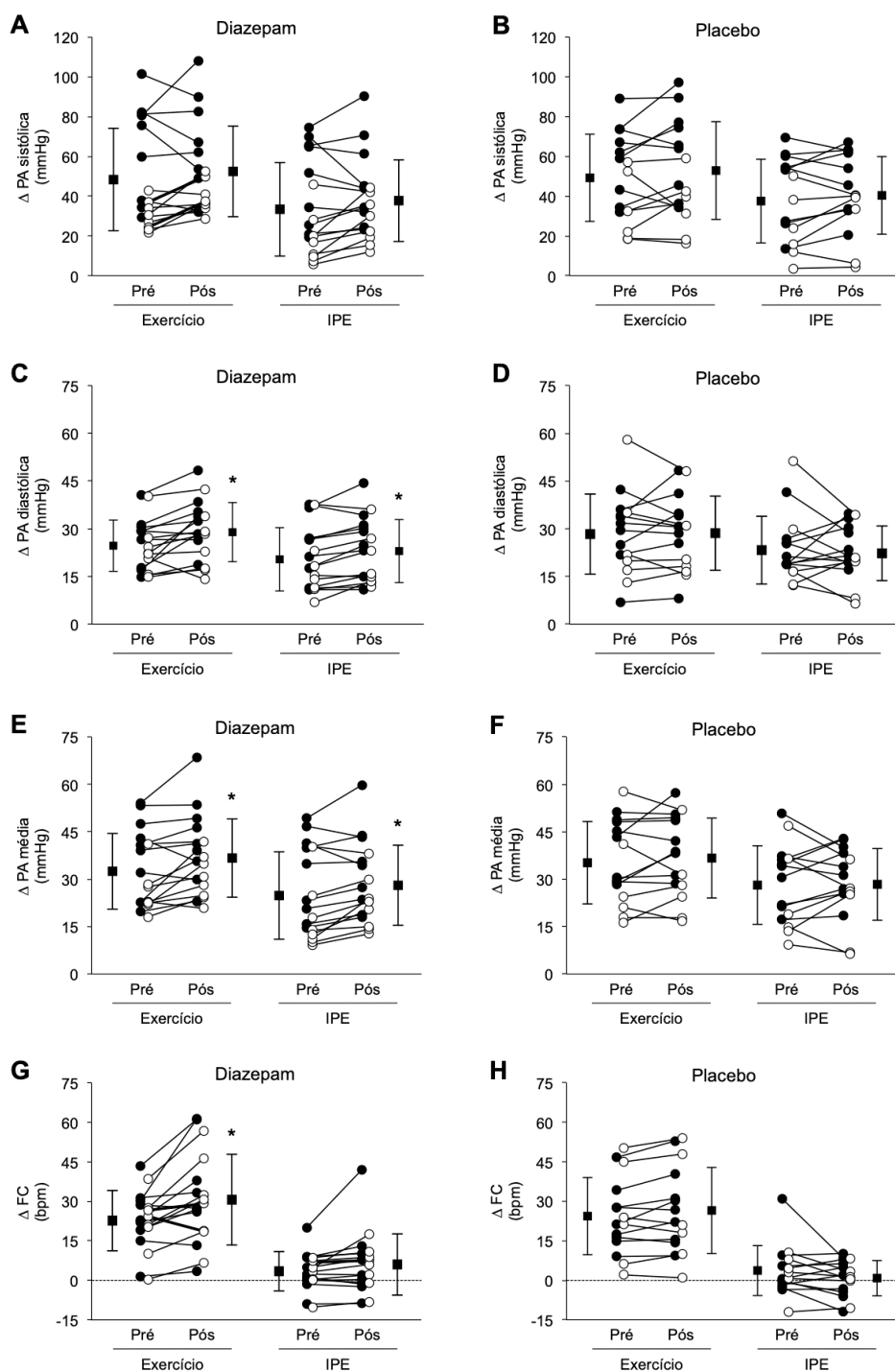


FIGURA 34 – Delta (Δ) de aumento da pressão arterial (PA) sistólica (A e B), diastólica (C e D), média (E e F) e frequência cardíaca (FC – G e H) durante o exercício e isquemia pós-exercício (IPE), antes (pré) e após (pós) a administração oral de diazepam ou placebo. Os quadrados representam a média de todos os participantes. As bolas pretas representam os homens e as bolas brancas as mulheres. * $P < 0,05$ vs. pré.

5.5 Conclusão

Os resultados desse estudo demonstram, pela primeira vez em seres humanos, que os receptores GABA_A contribuem para o aumento da PA e ANSM durante ativação isolada do metaborreflexo muscular.

6. TERCEIRO ESTUDO

6.1 Objetivo

Propor um modelo de aula prática utilizando a ativação isolada do metaborreflexo muscular, através da IPE, como uma ferramenta simples e eficiente para ensinar fisiologia cardiovascular para alunos de graduação em Educação Física.

6.2 Hipótese

A hipótese inicial é que a aula prática irá melhorar a compreensão dos alunos sobre diversos aspectos do controle cardiovascular durante o exercício, além de aumentar o interesse dos alunos em relação ao conteúdo.

6.3 Métodos

6.3.1 Proposta de aprendizagem

Como proposta de aprendizagem, espera-se que, ao final, os alunos sejam capazes de descrever e explicar: 1) as respostas cardiovasculares ao exercício isométrico; 2) as respostas cardiovasculares à ativação do metaborreflexo muscular via IPE; 3) o papel do lactato sanguíneo como um importante mediador da ativação do metaborreflexo muscular; e 4) as possíveis diferenças entre homens e mulheres nas respostas cardiovasculares ao exercício e à ativação do metaborreflexo.

6.3.2 Equipamentos e materiais utilizados

Os equipamentos e materiais necessários para a aula prática são: 1) um monitor digital de PA; 2) um esfigmomanômetro; 3) um monitor de FC; 4) um dinamômetro de preensão manual com *feedback* visual; 5) materiais para análise de sangue [capilares (30 µl) com heparin, algodão, álcool, luvas descartáveis, lancetas, tubos Eppendorf com cloreto de sódio e um coletor de resíduos para sangue e materiais cortantes]; 6) um analisador de lactato; e 7) um cronômetro.

6.3.3 Aprovação ética

O presente estudo foi realizado em uma turma de fisiologia do exercício, que é uma disciplina obrigatória do curso de Educação Física da Universidade de Brasília. O uso de alunos para esses experimentos práticos pode exigir aprovação do comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos institucional. Com isso, a presente atividade pedagógica, incluindo a utilização de estudantes como voluntários e a aplicação de questionários, foi submetida e aprovada pelo comitê de ética em pesquisas envolvendo seres humanos da Universidade de Brasília (CAAE: 97916918.9.0000.0030) de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os alunos foram informados de que sua participação como sujeitos experimentais é voluntária e que poderiam negar a participação ou retirar-se a qualquer momento. Cada aluno leu e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação.

6.3.4 Aula tradicional

Antes da aula prática, uma aula tradicional foi conduzida discutindo as respostas cardiovasculares ao exercício e os mecanismos de controle neural da circulação, ou seja, o comando central, o reflexo pressor do exercício e o barorreflexo arterial. A aula tradicional teve duração de 4 h na qual foram incluídos uma palestra com imagens, artigos científicos, perguntas e respostas e discussão com os alunos. Para compreender de forma abrangente o controle cardiovascular em repouso e durante o exercício, foram dados exemplos em homens e mulheres jovens e saudáveis e em uma série de populações, incluindo idosos, pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, diabetes e doença de Parkinson.

A Figura 35 exhibe a linha do tempo dos eventos associados aos procedimentos experimentais.

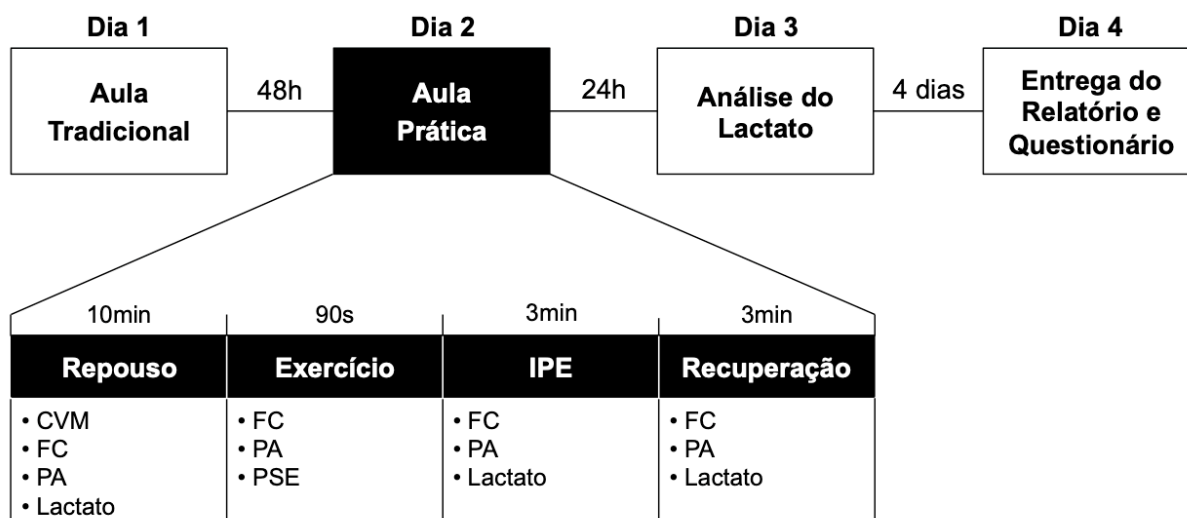


FIGURA 35 – Representação dos eventos relacionados aos procedimentos experimentais. IPE: isquemia pós-exercício; CVM: contração voluntária máxima; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; PSE: percepção subjetiva de esforço.

6.3.5 Aula prática

A aula prática foi realizada durante um exercício de laboratório que incluiu um total de 47 estudantes de graduação. Para facilitar a participação e visualização dos experimentos, a classe foi dividida em dois grupos menores e cada seção teve uma duração de duas horas. Oito estudantes (quatro homens e quatro mulheres) se voluntariaram para a participação na prática de laboratório. Como critério de inclusão, os sujeitos deveriam ser assintomáticos, não fumantes, normotensos e não diabéticos. Todos os sujeitos não estavam usando qualquer tipo de medicamento. Os participantes foram solicitados a abster-se de bebidas com cafeína por 12 horas e de atividade física extenuante e álcool por um período mínimo de 24 horas antes da aula prática.

Durante cada aula prática, os primeiros 30 minutos foram utilizados para revisar os protocolos e a preparação dos voluntários. Cada protocolo experimental teve uma duração de aproximadamente 25 min. Em nota, os experimentos foram realizados em um homem e uma mulher simultaneamente para reduzir o tempo gasto durante a aula prática. Nesse sentido, tínhamos todos os equipamentos e materiais em duplicata. Os 40 minutos finais foram usados para consolidar e revisar

a coleta de dados e para instruir os alunos a preparar um relatório individual (veja abaixo).

Após a instrumentação, os participantes foram posicionados na posição sentada e repousaram por aproximadamente 10 min para permitir a estabilização das variáveis cardiovasculares. Um dinamômetro de preensão manual (Saehan, SH5001, Korea) foi mantido na mão dominante com o membro apoiado em uma mesa e a força exercida foi colocada na frente dos sujeitos para fornecer um *feedback* visual (Figura 36, painel A). A CVM foi determinada como o maior valor atingido em três tentativas de esforço máximo separadas por 1 min de intervalo. Cada participante realizou 90 s de IPE a 40% da CVM seguidos de 3 min de IPE para isolar o metaborreflexo muscular e 3 min de recuperação. A IPE foi realizada através da insuflação rápida de um manguito de PA posicionado ao redor do braço exercitado a uma pressão supra-sistólica (~240 mmHg) 5 s antes do final do exercício. A PA foi medida no braço não dominante através de um monitor digital (Omron, HEM-7200, Japão) e a FC por um cardiófrequencímetro (F5, Polar®, Finlândia). As variáveis cardiovasculares foram medidas em repouso, durante o exercício, IPE e recuperação. Devido ao tempo gasto pelo monitor digital para realizar a medida de PA (~30 s); foi realizada apenas uma medida nos 60 s finais de cada momento. A PSE foi obtida ao final do exercício usando a escala de OMNI-RES (0–10) (Robertson *et al.*, 2003). É importante ressaltar, em aulas futuras, que a FC não deve ser avaliada através da palpação do pulso carotídeo, pois isso pode gerar respostas cardiovasculares mediadas pela estimulação dos barorreceptores carotídeos.

Para melhorar o envolvimento dos estudantes na atividade, os alunos que não serviram como voluntários foram instruídos a realizar estímulo verbal durante os experimentos e outros alunos foram selecionados para: 1) operar o computador; 2) realizar a oclusão e liberação do manguito; 3) registrar os dados de FC e PA; 4) registrar a PSE; e 5) operar o cronômetro. Para isso, os alunos devem ser previamente instruídos e familiarizados com todos os equipamentos e procedimentos.

Para as análises de lactato, foram coletadas amostras de sangue da ponta do dedo em exercício nos momentos de repouso, IPE e recuperação. A coleta de sangue foi realizada com capilares heparinizados, assepsia local e antes e depois da

amostragem e a utilização de luvas, óculos de proteção e o descarte adequado de resíduos. Foram recolhidos 25 μ l de amostra de sangue por tubos capilares e colocados em *ependorfs* contendo 50 μ l de cloreto de sódio. As amostras de sangue foram armazenadas a -4 °C até a análise posterior (YSI 1500 sports, Yellow Springs Instruments, Ohio EUA) (Figura 36, painel B). Todos os analisadores foram calibrados e operados de acordo com as instruções do fabricante. 24 horas após a conclusão da aula prática, os resultados do lactato sanguíneo foram enviados aos alunos via e-mail.

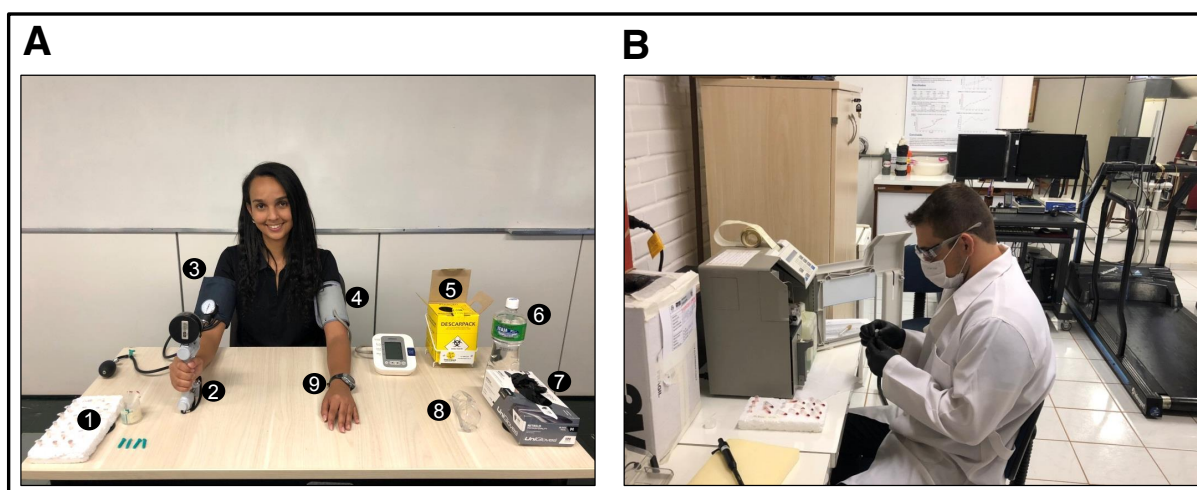


FIGURA 36 – Configuração experimental da aula prática (painel A) e análise separada do lactato sanguíneo após os experimentos (painel B). Os números representam: 1) materiais para coleta de sangue; 2) dinamômetro manual; 3) esfigmomanômetro; 4) monitor digital de pressão arterial; 5) lixo para o descarte adequado dos resíduos; 6) álcool; 7) luvas; 8) óculos de proteção; 9) monitor de frequência cardíaca.

6.3.6 Relatório da aula prática

Cada aluno foi instruído a preparar um relatório individual da aula prática prática no formato de um artigo científico condensado que consistisse nas seguintes partes: 1) objetivos, 2) resultados, 3) uma breve discussão, e 4) conclusão. Os alunos foram orientados previamente sobre a redação de um relatório científico e

instruídos a usar o *Microsoft Word* para escrever o relatório e o *Microsoft Excel* para preparar as figuras. Especificamente, para demonstrar as respostas cardiovasculares ao exercício e durante a ativação do metaborreflexo, os alunos foram instruídos a relatar os valores de todos os participantes ($n = 8$) em relação às variáveis hemodinâmicas (ou seja, FC, PA sistólica e diastólica) em repouso, durante o exercício, IPE e recuperação. Para entender melhor as possíveis diferenças entre homens e mulheres no controle cardiovascular, os alunos foram instruídos a demonstrar o delta de aumento (Δ) nas variáveis hemodinâmicas durante o exercício e IPE, comparando os subgrupos de homens ($n = 4$) e mulheres ($n = 4$). Além disso, para demonstrar o papel do lactato sanguíneo como um importante mediador da ativação do metaborreflexo muscular, os alunos foram orientados a mostrar as respostas de lactato sanguíneo em repouso, durante a IPE e recuperação em ambos os sexos e o delta de aumento em relação ao repouso durante a IPE comparando homens e mulheres. Um prazo de quatro dias foi dado para a conclusão da tarefa.

6.3.7 Percepção dos estudantes (análise qualitativa)

Para determinar a eficácia da aula prática de maneira qualitativa, um questionário foi elaborado para avaliar as percepções dos estudantes em relação à possível melhora no seu nível de compreensão de vários aspectos da regulação cardiovascular durante o exercício, além das atitudes e ações do aluno. O questionário foi baseado em estudos prévios (Rodriguez-Barbero & Lopez-Novoa, 2008; Hodgson & Choate, 2012; Dirks-Naylor, 2016; Bian *et al.*, 2018). Basicamente, os alunos foram questionados sobre a sua experiência de aprendizagem através de um questionário composto por 10 questões utilizando uma escala *Likert* de 5 pontos: 1) discordo; 2) discordo parcialmente; 3) neutro; 4) concordo parcialmente; 5) concordo. O questionário foi entregue aos estudantes após a conclusão do relatório e um período de 10 minutos foi dado para sua conclusão. Apenas os alunos que participaram tanto da aula tradicional quanto da aula prática foram incluídos na pesquisa (46 dos 47 estudantes).

6.3.8 Desempenho dos estudantes (análise quantitativa)

Para determinar a eficácia da aula prática de maneira quantitativa, o desempenho na avaliação escrita entre os alunos de duas classes diferentes que tiveram a sua aprendizagem com o mesmo professor foi comparado. Em uma classe, os alunos tiveram a aula tradicional, mas não experimentaram a aula prática de laboratório (ou seja, a turma do semestre anterior; $n = 41$) e a turma atual na qual os alunos participaram da atividade prática, além da aula tradicional. As avaliações tinham 10 questões (valendo um ponto cada), sendo que as questões eram diferentes entre as turmas, mas todas estavam relacionadas à fisiologia cardiovascular geral, incluindo as respostas cardiovasculares ao exercício e os mecanismos de controle neural da circulação durante o exercício. O desempenho dos alunos na avaliação foi dividido com base na pontuação do estudante (mínimo de 0 e máximo de 10 pontos) em três categorias diferentes: 1) menos de 5 pontos; 2) entre 5 e 6,9 pontos e 3) entre 7 e 10 pontos.

6.3.9 Análise estatística

Devido ao baixo número de voluntários para considerar variância e significância estatística, os alunos foram orientados a utilizarem apenas as médias de cada variável. Considerando que os estudantes estavam apenas no segundo ano da graduação, consideramos que essa abordagem seria suficiente para a discussão de dados e compreensão da fisiologia cardiovascular envolvida no experimento. No entanto, a apresentação da variabilidade dos dados pode ser útil para os professores que, futuramente, utilizarão esse protocolo em sala de aula. Nesse sentido, os valores estão apresentados como média \pm desvio padrão. As percepções dos alunos e o desempenho na avaliação escrita são apresentadas como a porcentagem. Baseados em estudos anteriores (Bian *et al.*, 2018), as opções do questionário de concordar e concordar parcialmente, bem como discordar parcialmente e discordar, foram combinadas para melhor apresentação dos dados em termos de respostas positivas e negativas. Um teste qui-quadrado foi usado para comparar o desempenho na avaliação escrita entre os alunos das turmas com e sem a aula prática. Esta análise foi realizada utilizando o pacote estatístico SPSS (versão 22, EUA) com um nível de significância de $\alpha < 0,05$.

6.4 Resultados

As características e as variáveis hemodinâmicas em repouso dos voluntários que participaram da aula prática são apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3 – Características dos voluntários (n = 8).

	Homens (n = 4)	Mulheres (n = 4)
Idade (anos)	19 ± 1	20 ± 1
Massa corporal (kg)	75.0 ± 10.5	59.8 ± 7.2
Altura (m)	1.80 ± 0.05	1.61 ± 0.07
Índice de massa corporal (kg/m ²)	23.0 ± 2.4	23.0 ± 0.8
CVM (kg)	50.3 ± 12.8	32.0 ± 5.9
PA sistólica (mmHg)	121 ± 5	112 ± 5
PA diastólica (mmHg)	72 ± 10	71 ± 4
FC (bpm)	68 ± 7	74 ± 15

Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão. CVM: contração voluntária máxima; PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca.

A Figura 37 demonstra as respostas da PA sistólica (painel A), PA diastólica (painel B) e FC (painel C) em repouso, durante o exercício, IPE e recuperação em homens (símbolos pretos) e mulheres (símbolos brancos), além do delta de aumento durante o exercício e IPE. Conforme esperado, a FC e a PA aumentaram durante o exercício e a manobra de IPE parcialmente manteve o aumento induzido pelo exercício na PA, enquanto a FC retornou aos valores de repouso. Além disso, os aumentos na PA e FC durante o exercício e IPE foram maiores nos homens em comparação com as mulheres.

A Figura 38 mostra as respostas do lactato sanguíneo em repouso, durante a IPE e recuperação (painel A), além do delta de aumento durante a IPE (painel B) em homens (símbolos fechados) e mulheres (símbolos abertos). O lactato sanguíneo aumentou durante a IPE nas mulheres ($\Delta 0,89$ mmol/L) e aumentou ainda mais nos homens ($\Delta 1,45$ mmol/L). É importante ressaltar que a PSE foi semelhante entre homens ($7,8 \pm 0,5$) e mulheres ($7,5 \pm 0,5$).

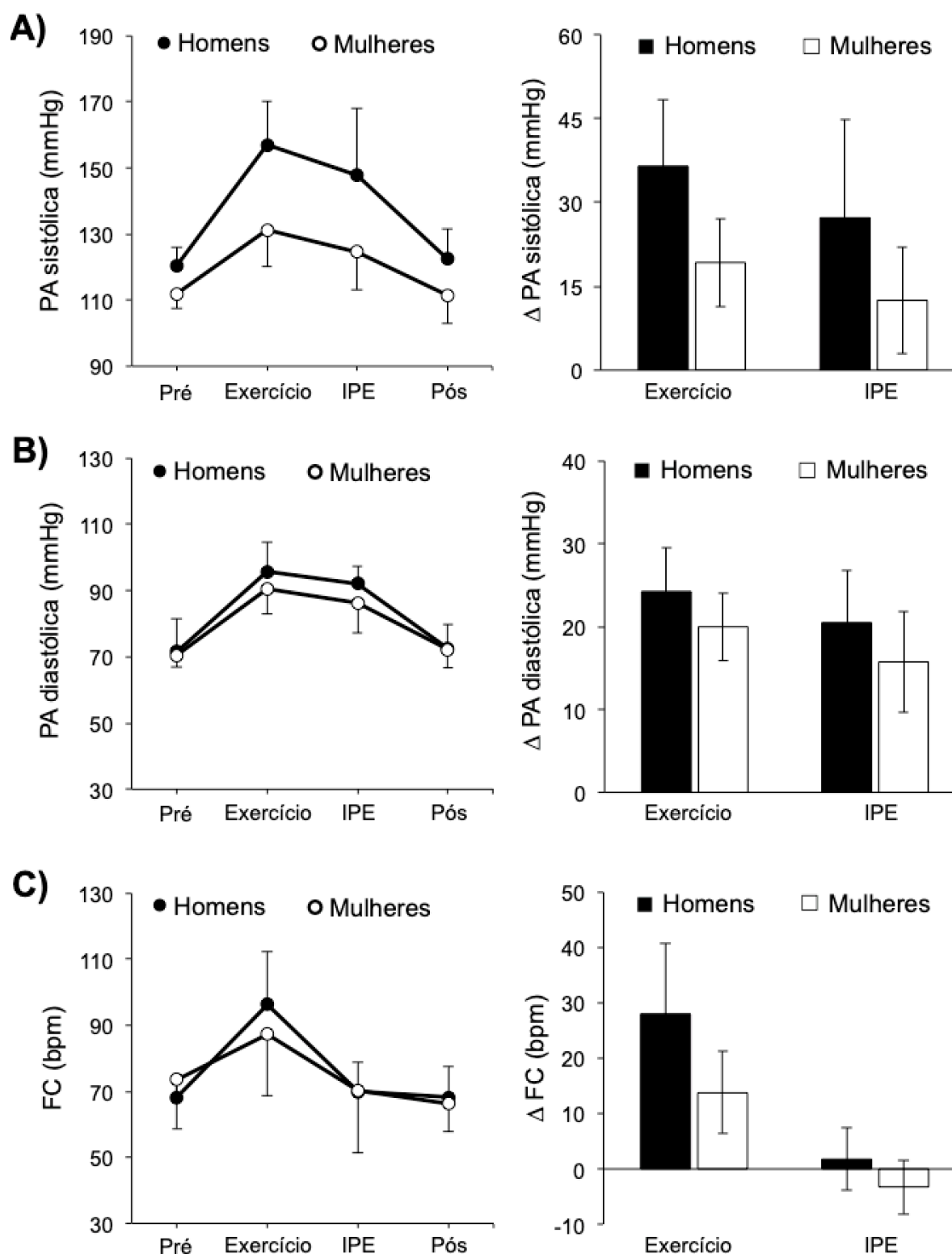


FIGURA 37 – Resposta da pressão arterial (PA) sistólica (painel A), diastólica (painel B) e frequência cardíaca (FC – painel C) durante o exercício e isquemia pós-exercício (IPE) entre homens (n = 4) e mulheres (n = 4).

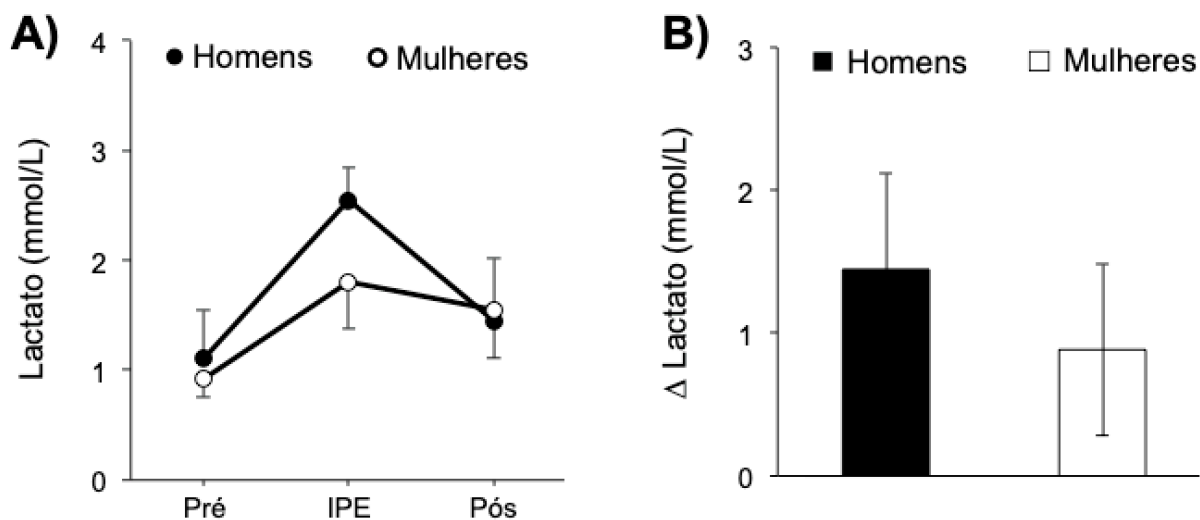


FIGURA 38 – Valores do lactato sanguíneo em repouso (pré), durante a isquemia pós-exercício (IPE) e recuperação (pós) (painel A) e o delta de aumento durante a isquemia pós-exercício (painel B) entre homens (n = 4) e mulheres (n = 4).

A Tabela 4 inclui as respostas ao questionário de percepção dos alunos que participaram tanto da aula tradicional quanto da aula prática (n = 46). Os resultados sugerem que, antes da aula prática, alguns alunos não estavam confiantes em sua compreensão das respostas cardiovasculares ao exercício. No geral, os estudantes relataram que a atividade de laboratório melhorou seu nível de compreensão em relação a: 1) as respostas cardiovasculares ao exercício; 2) o papel do metaborreflexo como um importante mediador das respostas cardiovasculares ao exercício; 3) o papel do lactato sanguíneo como mediador da ativação do metaborreflexo muscular; e 4) as diferenças entre homens e mulheres nas respostas cardiovasculares ao exercício. Além disso, a maioria dos alunos reportou que a atividade aumentou seu interesse pela importância do assunto, aumentou seu desejo de aprender o assunto e melhorou sua abordagem para estudar o conteúdo da avaliação escrita. A pesquisa também revelou que os alunos ficaram mais motivados a estudar o conteúdo fora da sala de aula, se o compreendessem durante a aula, em comparação a não o compreenderem durante a aula.

TABELA 4 – Percepção dos alunos sobre a aula prática (n = 46).

1) Antes da aula prática eu já havia compreendido bem as respostas cardiovasculares ao exercício	Discordo 13% (6)	Neutro 30,4% (14)	Concordo 56,5% (26)
2) A aula prática melhorou minha compreensão das respostas cardiovasculares ao exercício.	Discordo 0%	Neutro 8,7% (4)	Concordo 91,3% (42)
3) A aula prática melhorou minha compreensão do papel do metaborreflexo muscular como um importante mediador das respostas cardiovasculares ao exercício.	Discordo 8,7% (4)	Neutro 13% (6)	Concordo 78,3% (36)
4) A aula prática melhorou minha compreensão do papel do lactato sanguíneo como um importante gatilho para a ativação do metaborreflexo muscular.	Discordo 4,3% (2)	Neutro 17,4% (8)	Concordo 78,3% (36)
5) A aula prática melhorou minha compreensão das diferenças entre homens e mulheres nas respostas cardiovasculares ao exercício.	Discordo 8,7% (4)	Neutro 15,2% (7)	Concordo 76,1% (35)
6) A aula prática reforçou ou aumentou meu pensamento sobre a importância de entender o conteúdo da disciplina.	Discordo 0%	Neutro 0%	Concordo 100% (46)
7) A aula prática aumentou minha vontade de aprender o conteúdo da disciplina.	Discordo 0%	Neutro 15,2% (7)	Concordo 84,8% (39)
8) A aula prática melhorou minha abordagem para estudar o conteúdo para a avaliação escrita.	Discordo 2,2% (1)	Neutro 17,4% (8)	Concordo 80,4% (37)
9) Eu gostei da aula prática como um todo em comparação com a aula tradicional (expositiva) sozinha.	Discordo 0%	Neutro 19,6% (9)	Concordo 80,4% (37)
10) Quanto mais eu entendo o conteúdo da disciplina durante as aulas, é mais provável que eu queira estudar o conteúdo fora de sala de aula (comparado com conteúdos que eu não entendi durante as aulas).	Discordo 0%	Neutro 4,3% (2)	Concordo 95,7% (44)

Valores entre parênteses representam o número total de alunos que responderam.

O desempenho na avaliação escrita tendeu a ser maior na turma que participou da aula prática (χ^2 : 2,751; df: 1; $P = 0,09$). De fato, na turma em que os alunos não tiveram a aula de laboratório, apenas 22% atingiram a pontuação mais elevada (≥ 7 pontos). Por outro lado, 38,3% da turma que realizou a aula prática obtiveram a maior pontuação (Figura 39).

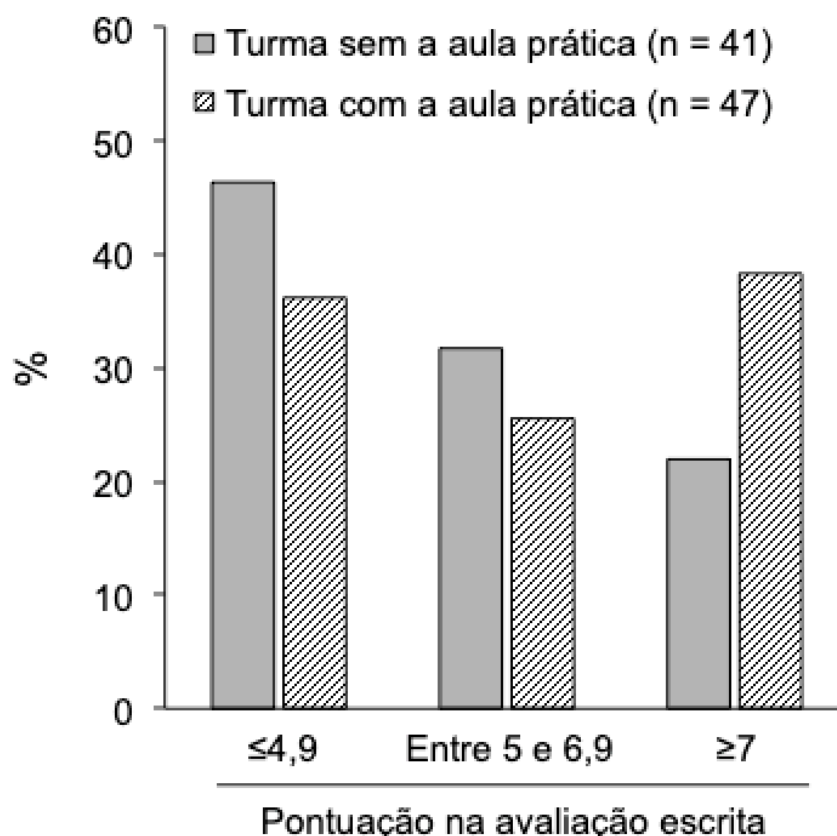


FIGURA 39 – Pontuação na avaliação escrita entre as turmas com e sem a aula prática.

6.5 Conclusão

Utilizando uma manobra proposta em 1937 (Alam & Smirk, 1937), o presente estudo descreve uma aula prática que pode melhorar o aprendizado dos alunos e orientar professores a incorporar a ativação isolada do metaborreflexo muscular através da IPE como uma ferramenta simples e útil para o ensino de fisiologia cardiovascular para alunos de graduação.

7. DISCUSSÃO GERAL

As respostas cardiovasculares ao exercício são mediadas por diversos mecanismos neurais, centrais e periféricos, que levam informações ao centro de controle cardiovascular no tronco encefálico que, por sua vez, altera a atividade nervosa simpática e parassimpática para o coração e a atividade simpática para os vasos sanguíneos periféricos. Essas mudanças autonômicas promovem um aumento do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da PA de acordo com a intensidade do exercício (Fisher *et al.*, 2015b). Dentre esses mecanismos, o reflexo pressor do exercício é considerado um dos principais mediadores da inibição parassimpática e ativação simpática frente ao esforço. Esse mecanismo é composto por fibras aferentes dos tipos III e IV que despolarizam em resposta à deformação mecânica (mecanorreflexo) e aos metabólitos acumulados no músculo esquelético durante a contração muscular (metaborreflexo). Apesar do vasto conhecimento sobre o reflexo pressor do exercício e sua importância nas respostas cardiovasculares durante o exercício, os neurotransmissores responsáveis por realizarem a comunicação entre as fibras aferentes musculares do tipo III/IV e o centro de controle cardiovascular, até o presente momento, não haviam sido estudadas em seres humanos. A presente tese avança o corpo de conhecimento científico demonstrando, pela primeira vez em seres humanos, que receptores GABAérgicos estão envolvidos nas respostas neurais, cronotrópicas e pressóricas durante a ativação do reflexo pressor do exercício. De fato, o aumento da FC induzido pela ativação isolada do mecanorreflexo muscular foi significativamente maior após o aumento da atividade dos receptores GABA_A com a administração oral de diazepam. Além disso, o aumento da PA e ANSM induzido pela ativação isolada do metaborreflexo muscular foi significativamente maior após a administração de diazepam. No entanto, nenhuma dessas respostas foi afetada após a administração de uma pílula placebo. Coletivamente, esses achados confirmam a hipótese que os receptores GABA_A contribuem para as respostas neurocardiovasculares durante o exercício físico mediadas pela ativação do reflexo pressor do exercício em seres humanos.

Esses resultados estão alinhados com estudos prévios realizados em modelo animal. Por exemplo, Potts *et al.* (2003) demonstraram o papel dos receptores GABA_A na comunicação entre as aferências musculares e o NTS em ratos. Nesse estudo, os autores realizaram a ativação do barorreflexo arterial em três condições distintas: 1) em repouso (situação controle); 2) durante a contração muscular eletricamente induzida para ativar o reflexo pressor do exercício; e 3) durante a contração muscular após o bloqueio dos receptores GABA_A através da microinjeção bilateral de bicuculina na parte caudal do NTS. Como resultado, a ativação do barorreflexo em repouso gerou uma bradicardia reflexa, mas quando as aferências musculares foram ativadas concomitantemente, a bradicardia reflexa foi abolida. No entanto, após o bloqueio dos receptores GABA_A no NTS, a bradicardia reflexa foi completamente restaurada, mesmo com a ativação em paralelo das aferências musculares. Esses resultados sugerem que as fibras aferentes do tipo III/IV se comunicam com o NTS através de sinapses inibitórias GABAérgicas. Em seres humanos, apenas um estudo demonstrou a possível contribuição GABAérgica nas respostas cardiovasculares durante o exercício. Farmer *et al.* (2003) avaliaram 10 homens saudáveis que realizaram exercício isométrico de preensão manual por um período de 10 segundos a 60% da CVM após a ingestão oral de 10 mg de diazepam ou uma pílula placebo. Os resultados demonstraram que o aumento da FC no início do exercício foi maior sob o efeito do diazepam. Apesar desse estudo sugerir que os receptores GABA_A estão envolvidos na resposta da FC durante o exercício, o quanto esses resultados são atribuídos à ativação do comando central, do mecanorreflexo ou do metaborreflexo muscular permanecem desconhecidos. Com isso, a presente tese foi desenvolvida objetivando estudar a contribuição dos receptores GABA_A nas respostas cardiovasculares isolando os dois componentes do reflexo pressor do exercício. Isto é, um primeiro estudo foi desenvolvido para estudar de maneira isolada o mecanorreflexo muscular através do exercício passivo, e um segundo estudo foi desenvolvido para estudar de maneira isolada o metaborreflexo muscular através da IPE. De maneira geral, foi observado que as respostas neurocardiovasculares foram significativamente maiores após a administração oral de diazepam, tanto durante a ativação do mecanorreflexo (primeiro estudo), quanto durante a ativação do metaborreflexo (segundo estudo). Esses achados confirmam

os resultados dos estudos anteriores em animais e seres humanos, sugerindo que as fibras aferentes dos tipos III e IV comunicam-se com o sistema nervoso central através de sinapses inibitórias GABAérgicas.

A localização exata onde esses efeitos ocorrem no sistema nervoso central não é totalmente compreendida, mas alguns aspectos relevantes devem ser discutidos. Os sinais aferentes dos músculos em contração (fibras dos tipos III/IV) são transmitidos, inicialmente, à raiz dorsal (posterior) da medula espinhal, onde uma rede complexa de neurônios e interneurônios interagem através de vários tipos de receptores e então se projetam ao centro de controle cardiovascular, mais especificamente ao NTS, no bulbo (Kalia et al., 1981; Nyberg & Blomqvist, 1984; Saha et al., 1995; Potts et al., 1999). Com base em estudos em animais, especula-se que as aferências musculares do reflexo pressor do exercício inibem, via interneurônios GABAérgicos, os neurônios do NTS diminuindo a ativação de neurônios de segunda ordem como o núcleo ambíguo, núcleo motor dorsal do vago e a parte caudal ventrolateral medular. A inibição do núcleo ambíguo e núcleo motor dorsal do vago promovem uma diminuição da atividade nervosa parassimpática, enquanto a inibição da parte caudal ventrolateral do bulbo atenua a inibição tônica da parte rostral ventrolateral, aumentando então a atividade nervosa simpática (Potts et al., 1999; Potts, 2006). A diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática promovem um aumento do débito cardíaco e da PA durante o exercício. Nossos achados são consistentes com este conceito, demonstrando que o aumento na neurotransmissão dos receptores GABA_A, após a administração oral de diazepam, aumentou as respostas neurocardiovasculares durante o exercício mediadas pela ativação isolada do mecanorreflexo (primeiro estudo) e metaborreflexo (segundo estudo) muscular.

7.1 Limitações

A administração sistêmica de diazepam não permite identificar a localização exata de sua ação, embora evidências demonstrando que o diazepam atravessa a barreira hematoencefálica (Tedeschi *et al.*, 1983) sustentam a ideia de que sua ação possa ocorrer no tronco encefálico. No entanto, Wang *et al.* (2013) demonstraram em

animais que os receptores GABA_A exercem uma inibição tônica das projeções das fibras aferentes musculares ao nível da medula espinhal. Assim, nossos achados devem ser interpretados com precauções devido ao fato de que o tamanho do efeito dos nossos resultados, tanto no primeiro quanto no segundo estudo, pode ser atenuado por uma inibição tônica induzida por sinapses GABAérgicas durante a ativação do reflexo pressor do exercício ao nível da medula espinhal. Apesar do efeito sistêmico conhecido do diazepam, os benzodiazepínicos são amplamente utilizados em investigações em humanos para demonstrar o papel da neurotransmissão GABAérgica no nível do receptor GABA_A (Sieghart, 2000; Farmer *et al.*, 2003; Giordano *et al.*, 2003; Hedrington *et al.*, 2010). O uso de um teste de reatividade simpática generalizada independente de exercício por exemplo, teste de imersão ao frio, poderia demonstrar se os receptores GABA_A estão especificamente relacionados à ativação aferente das fibras do tipo III e IV. Entretanto, na presente investigação, não realizamos uma manobra simpatoexcitatória independente de exercício devido ao desenho experimental desafiador. Por exemplo, o tempo necessário para realizar o teste de imersão ao frio dificultaria a realização de ambos os testes (ou seja, teste de imersão ao frio e ativação do mecano ou metaborreflexo muscular) na mesma visita. Assim, futuras investigações são necessárias para investigar a possível influência dos receptores GABA_A nas respostas neurovasculares durante uma manobra simpatoexcitatória independente de exercício.

As respostas neurovasculares ao exercício são mediadas pela ativação do comando central e do reflexo pressor do exercício. Com isso, não podemos excluir a possível contribuição do comando central atuando via receptores GABA_A nas respostas cardiovasculares ao exercício. No entanto, estudos prévios em animais demonstraram que núcleos supramedulares associados ao comando central inibem o NTS através de neurônios vasopressinérgicos e não através de um mecanismo GABAérgico (Dufloth *et al.*, 1997; Bailey *et al.*, 2006; Michelini, 2007). Além disso, verificamos que 10 mg de diazepam não afetou a atividade eletromiográfica durante o exercício ativo no primeiro estudo e a CVM no segundo estudo. Em adição, a PSE foi semelhante antes e depois da administração de diazepam. Esses dados sugerem que as maiores respostas neurocardiovasculares durante o exercício após a

administração de diazepam não foram uma consequência do aumento da atividade do comando central.

Além disso, uma vez que estudamos apenas indivíduos jovens, saudáveis e fisicamente ativos, nossos achados não devem ser extrapolados para outras populações, como sedentários, idosos ou pacientes com doenças cardiovasculares. Em adição, estudos prévios demonstraram que as respostas cardiovasculares ao exercício são influenciadas pela modalidade e intensidade do exercício, tamanho da massa muscular envolvida (Fisher *et al.*, 2013) e posição corporal do participante (Teixeira *et al.*, 2018a). Reconhecemos que, como utilizamos somente o exercício sem carga no primeiro estudo e o exercício isométrico de preensão manual isquêmico a 30% da CVM no segundo estudo, não podemos extrapolar nossas descobertas para o exercício de outros grupos musculares, diferentes tipos de contração muscular e outras intensidades. Além disso, o modo de ativação do metaborreflexo muscular, ou seja, durante ou após o exercício, parece desempenhar um papel determinante na mediação das respostas cardiovasculares (McNulty *et al.*, 2014). Portanto, nossos achados devem ser considerados como específicos ao modo utilizado para ativar o mecanorreflexo e metaborreflexo muscular.

7.2 Perspectivas clínicas

Os benzodiazepínicos são moduladores alostéricos positivos dos receptores GABA_A. A ligação dos benzodiazepínicos nos receptores GABA aumenta a condutância total de cloro promovendo uma hiperpolarização da célula, fazendo com que os neurônios sejam inibidos em uma maior intensidade (Wisden & Stephens, 1999; Tan *et al.*, 2010). Nesse sentido, a ação dos benzodiazepínicos é considerada um aprimoramento cooperativo do efeito inibitório dos receptores GABA_A. Benzodiazepínicos são comumente prescritos no tratamento de pacientes com distúrbio do sono, depressão e ansiedade (Wisden & Stephens, 1999; Tan *et al.*, 2010), pois os benzodiazepínicos induzem relaxamento e sonolência. No entanto, é importante destacar alguns efeitos colaterais desse medicamento como a redução da concentração, a dependência, a susceptibilidade à quedas e acidentes de carro, o aumento do risco alguns tipos de câncer e doença de Alzheimer, além de intensificar

os efeitos do álcool (Wisden & Stephens, 1999; Airagnes *et al.*, 2016). As descobertas da presente pesquisa, na qual 10 mg de diazepam promoveram, agudamente, uma resposta cronotrópica, pressórica e simpatoexcitatória significativamente maior durante o exercício (primeiro e segundo estudo), revelaram potencialmente outro efeito colateral dos benzodiazepínicos. De fato, um aumento exagerado na FC, PA e ANSM durante o exercício é associado a uma maior demanda do miocárdio e um maior risco de eventos cardiovasculares adversos durante o esforço físico (Kurl *et al.*, 2001; Thompson *et al.*, 2007). Além disso, uma resposta pressórica exagerada ao exercício é um forte preditor de mortalidade cardiovascular (Mundal *et al.*, 1996). Em seres humanos, evidências sólidas indicam que em várias doenças, incluindo diabetes, hipertensão e insuficiência cardíaca, o exercício físico é acompanhado por aumentos exagerados na FC, PA e ANSM (Smith *et al.*, 2005; Delaney *et al.*, 2010; Barbosa *et al.*, 2016; Holwerda *et al.*, 2016), o que aumenta o risco cardiovascular desses pacientes. Em geral, podemos especular que nesses pacientes, o diazepam pode promover um efeito sinérgico nas respostas neurocardiovasculares durante o exercício, o que deixaria o paciente ainda mais vulnerável, tornando assim a prescrição de exercício físico desafiadora nessas populações. No entanto, essa hipótese precisa ser testada diretamente em futuras investigações.

7.3 Perspectivas pedagógicas

Um outro aspecto importante da presente tese é a translação entre a pesquisa e o ensino (terceiro estudo). Para isso, foi utilizada uma manobra neurofisiológica proposta no início do século XX comumente referenciada como IPE. Durante essa manobra, todos os subprodutos da contração muscular ficam aprisionados na musculatura estimulando as fibras musculares aferentes que são sensíveis a estes metabólitos (predominantemente mediadas pelas fibras do tipo IV). Essa informação aferente é integrada no centro de controle cardiovascular, mais especificamente no NTS, que gera uma resposta reflexa diminuindo a atividade nervosa parassimpática para o coração e aumentando a atividade simpática para o coração e os vasos sanguíneos periféricos. Coletivamente, essas mudanças

autônômicas promovem um aumento do débito cardíaco e resistência vascular periférica, aumentando então a PA. No geral, apesar de ser bem aceito que o metaborreflexo muscular seja um dos principais mediadores das respostas cardiovasculares ao exercício, a IPE é amplamente utilizada em artigos científicos como a técnica padrão ouro para ativar o metaborreflexo muscular, entretanto, até onde sabemos, seu uso como uma ferramenta para o ensino de fisiologia para estudantes de graduação ainda não havia sido reportado.

A incorporação de aulas práticas ou atividades que estimulem o aprendizado ativo, em conjunto com as aulas expositivas tradicionais, tem demonstrado ser mais eficiente para a aprendizagem e retenção do conhecimento dos alunos em comparação com as aulas expositivas sozinhas (Gauci *et al.*, 2009; Carvalho & West, 2011; Schuijers *et al.*, 2013). Portanto, o terceiro estudo foi desenvolvido para examinar a possível eficácia de uma aula prática utilizando a ativação do metaborreflexo muscular como uma ferramenta simples para o ensino de fisiologia cardiovascular para estudantes de graduação. Ao final da aula prática, os alunos foram orientados a escrever um relatório em formato de artigo científico e responderam a um questionário sobre sua percepção em relação a essa experiência. Os principais resultados foram que: 1) a maioria dos alunos relatou que a aula prática melhorou sua compreensão sobre diversos aspectos do controle cardiovascular durante o exercício; 2) a atividade prática impactou de maneira positiva a percepção dos alunos sobre a importância do conteúdo da disciplina; e 3) a turma em que os alunos participaram da aula prática tendeu a ter maiores pontuações na avaliação escrita em comparação com a turma em que os alunos tiveram apenas a aula tradicional. Além disso, como os estudantes sentiram que a aula prática aumentou sua compreensão do conteúdo, é possível que a atividade tenha ampliado o desejo dos alunos de estudar o conteúdo fora da sala de aula.

A IPE é uma técnica simples de ser realizada e necessita de equipamentos de fácil manuseio que são comumente encontrados em laboratórios de fisiologia do exercício. No entanto, em nossa aula prática, incluímos a análise sanguínea para demonstrar o papel do lactato como um importante mediador da ativação do metaborreflexo muscular. Para isso, foi utilizado o método YSI (*Yellow Springs*) que é considerado o padrão ouro para avaliar o lactato sanguíneo, no entanto, aulas

futuras podem ser realizadas com um analisador de lactato portátil que é capaz de processar amostras de sangue de forma simples e rápida (Medbo *et al.*, 2000). Por outro lado, caso professores que queiram realizar essa aula prática em suas turmas não tenham acesso aos equipamentos ou não consigam realizar a coleta de sangue, incentivamos a realização desta aula de laboratório sem análise de lactato e, para demonstrar a importância do lactato sanguíneo como um mediador da ativação do metaborreflexo, recomendamos introduzir durante a aula tradicional o artigo clássico do Professor Paul Fadel em pacientes com doença de McArdle. Esses pacientes possuem deficiência no metabolismo glicolítico o que impede a produção de ácido láctico durante o exercício. Fadel *et al.* (2003) verificaram que pacientes com doença de McArdle não aumentam a ANSM e a PA durante o exercício e IPE, demonstrando que o lactato é fundamental para ativar o metaborreflexo muscular. Outra sugestão para futuras atividades laboratoriais é realizar o exercício sem a isquemia muscular ao final. Com isso, as variáveis hemodinâmicas aumentarão durante o exercício e retornarão rapidamente aos valores de repouso durante a recuperação (McNulty *et al.*, 2014).

Um ponto importante que deve ser considerado é a possível diferença entre homens e mulheres nas respostas cardiovasculares ao exercício. Está bem estabelecido na literatura que o controle cardiovascular é diferente entre homens e mulheres (Hart *et al.*, 2009; Hart *et al.*, 2011; Vianna *et al.*, 2012; Joyner *et al.*, 2015; Joyner *et al.*, 2016; Teixeira *et al.*, 2018c), devido, em parte, aos efeitos dos hormônios sexuais femininos (estrogênio e progesterona) no sistema cardiovascular (Mendelsohn & Karas, 1999). Recentemente, verificamos que a sensibilidade barorreflexa cardíaca e os índices da variabilidade da FC relacionados ao sistema nervoso parassimpático aumentaram durante a IPE em homens, mas não aumentaram (ou aumentaram menos) em mulheres (Samora *et al.*, 2018). Além disso, Notay *et al.* (2018) relataram que a diferença na CVM é um fator importante para as maiores respostas pressóricas durante o exercício em homens em comparação com as mulheres. Coletivamente, esses achados podem contribuir para as diferenças entre os sexos na regulação da PA durante o exercício. Curiosamente, em nossa aula prática, fomos capazes de demonstrar as diferenças entre homens e mulheres nas respostas cardiovasculares ao exercício e ativação do metaborreflexo

muscular, mesmo com um tamanho amostral muito pequeno, ou seja, quatro homens e quatro mulheres. No entanto, conforme destacado anteriormente, não realizamos análises estatísticas robustas para confirmar esses resultados.

Para finalizar, sugerimos algumas questões que podem ser inseridas durante as aulas para ampliar o conhecimento dos alunos sobre a importância do metaborreflexo muscular no controle cardiovascular durante o exercício. As respostas para cada questão podem ser encontradas e discutidas nos artigos que estão referenciados abaixo.

a) Qual é o efeito do barorreflexo arterial durante a IPE?

Referências: (Fisher *et al.*, 2008; Samora *et al.*, 2018).

b) Como a doença de Parkinson interfere nas respostas cardiovasculares ao exercício e ativação do metaborreflexo muscular?

Referência: (Sabino-Carvalho *et al.*, 2018).

c) Como a hipertensão arterial interfere nas respostas cardiovasculares ao exercício e ativação do metaborreflexo muscular?

Referência: (Delaney *et al.*, 2010).

d) Como a diabetes mellitus interfere nas respostas cardiovasculares durante o exercício e ativação do metaborreflexo muscular?

Referência: (Holwerda *et al.*, 2016).

e) Qual é o impacto da intensidade do exercício nas respostas cardiovasculares durante a ativação do metaborreflexo muscular?

Referência: (Fisher *et al.*, 2010).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, os achados dos dois primeiros estudos fornecem evidências de que os receptores GABA_A contribuem para as respostas cronotrópicas, neurais e pressóricas durante a ativação isolada do reflexo pressor do exercício em seres humanos (Teixeira *et al.*, 2018b; Teixeira *et al.*, 2019a). Além disso, o terceiro estudo demonstra que a utilização da IPE durante uma aula prática pode melhorar o aprendizado dos alunos e encorajar professores a demonstrar diversos aspectos do controle cardiovascular durante o exercício para alunos de graduação (Teixeira *et al.*, 2019b).

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrahams VC, Hilton SM & Zbrozyna A. (1960). Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defence reaction. *The Journal of physiology* **154**, 491-513.

Ainslie PN & Duffin J. (2009). Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **296**, R1473-1495.

Airagnes G, Pelissolo A, Lavallee M, Flament M & Limosin F. (2016). Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Current psychiatry reports* **18**, 89.

Alam M & Smirk FH. (1937). Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *The Journal of physiology* **89**, 372-383.

Alam M & Smirk FH. (1938). Observations in man on a pulse-accelerating reflex from the voluntary muscles of the legs. *The Journal of physiology* **92**, 167-177.

Antonino D, Teixeira AL, Maia-Lopes PM, Souza MC, Sabino-Carvalho JL, Murray AR, Deuchars J & Vianna LC. (2017). Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain stimulation* **10**, 875-881.

Bailey TW, Jin YH, Doyle MW, Smith SM & Andresen MC. (2006). Vasopressin inhibits glutamate release via two distinct modes in the brainstem. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **26**, 6131-6142.

- Bandler R & Carrive P. (1988). Integrated defence reaction elicited by excitatory amino acid microinjection in the midbrain periaqueductal grey region of the unrestrained cat. *Brain research* **439**, 95-106.
- Barbosa TC, Vianna LC, Fernandes IA, Prodel E, Rocha HN, Garcia VP, Rocha NG, Secher NH & Nobrega AC. (2016). Intrathecal fentanyl abolishes the exaggerated blood pressure response to cycling in hypertensive men. *The Journal of physiology* **594**, 715-725.
- Benjamin FB & Peyser L. (1964). Physiological effects of active and passive exercise. *Journal of applied physiology* **19**, 1212-1214.
- Bernard C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. JB Baillière et fils.
- Bian H, Bian Y, Li J, Li Y, Ma Y, Shao X & Xu J. (2018). Peer instruction in a physiology laboratory course in China. *Advances in physiology education* **42**, 449-453.
- Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrao CE & Krieger EM. (2000). Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **36**, 1018-1022.
- Campos Junior RR, Possas OS, Cravo SL, Lopes OU & Guertzenstein PG. (1994). Putative pathways involved in cardiovascular responses evoked from the caudal pressor area. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* **27**, 2467-2479.
- Cannon WB. (1939). *The wisdom of the body*. New York: WW Norton.

- Carvalho H & West CA. (2011). Voluntary participation in an active learning exercise leads to a better understanding of physiology. *Advances in physiology education* **35**, 53-58.
- Consolim-Colombo FM, Filho JA, Lopes HF, Sobrinho CR, Otto ME, Riccio GM, Mady C & Krieger EM. (2000). Decreased cardiopulmonary baroreflex sensitivity in Chagas' heart disease. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **36**, 1035-1039.
- Cooper SJ. (2008). From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite* **51**, 419-427.
- Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, Mathias CJ & Dolan RJ. (2000). Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *The Journal of physiology* **523 Pt 1**, 259-270.
- Delaney EP, Greaney JL, Edwards DG, Rose WC, Fadel PJ & Farquhar WB. (2010). Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **299**, H1318-1327.
- Dirks-Naylor AJ. (2016). An active learning exercise to facilitate understanding of nephron function: anatomy and physiology of renal transporters. *Advances in physiology education* **40**, 469-471.
- Doherty CJ, King TJ, Incognito AV, Lee JB, Shepherd AD, Cacoilo JA, Slysz JT, Burr JF & Millar PJ. (2019). Effects of dynamic arm and leg exercise on muscle sympathetic nerve activity and vascular conductance in the inactive leg. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*.
- Doyle AE. (1991). Sir Horace Smirk. Pioneer in drug treatment of hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **17**, 247-250.

- Drew RC, Blaha CA, Herr MD, Cui R & Sinoway LI. (2017). Muscle mechanoreflex activation via passive calf stretch causes renal vasoconstriction in healthy humans. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **312**, R956-r964.
- Duflath DL, Morris M & Michelini LC. (1997). Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarii. *The American journal of physiology* **273**, R1271-1282.
- Eldridge FL, Millhorn DE & Waldrop TG. (1981). Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science (New York, NY)* **211**, 844-846.
- Eskandari S, Willford SL & Anderson CM. (2017). Revised Ion/Substrate Coupling Stoichiometry of GABA Transporters. *Advances in neurobiology* **16**, 85-116.
- Fadel PJ. (2008). Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: rest and exercise. *Medicine and science in sports and exercise* **40**, 2055-2062.
- Fadel PJ. (2015). Reflex control of the circulation during exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* **25 Suppl 4**, 74-82.
- Fadel PJ & Raven PB. (2012). Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Experimental physiology* **97**, 39-50.
- Fadel PJ, Wang Z, Tuncel M, Watanabe H, Abbas A, Arbique D, Vongpatanasin W, Haley RW, Victor RG & Thomas GD. (2003). Reflex sympathetic activation during static exercise is severely impaired in patients with myophosphorylase deficiency. *The Journal of physiology* **548**, 983-993.

- Fagius J & Karhuvaara S. (1989). Sympathetic activity and blood pressure increases with bladder distension in humans. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **14**, 511-517.
- Fagraeus L & Linnarsson D. (1976). Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of muscular exercise. *Journal of applied physiology* **40**, 679-682.
- Farah VM, Moreira ED, Irigoyen MC & Krieger EM. (2001). Baroreflex depression persists in the early phase after hypertension reversal. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **280**, R1620-1626.
- Farmer DG, Dutschmann M, Paton JF, Pickering AE & McAllen RM. (2016). Brainstem sources of cardiac vagal tone and respiratory sinus arrhythmia. *The Journal of physiology* **594**, 7249-7265.
- Farmer MR, Ross HF, Chowdhary S, Osman F, Townend JN & Coote JH. (2003). GABAergic mechanisms involved in the vagally mediated heart rate response to muscle contraction as revealed by studies with benzodiazepines. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* **13**, 45-50.
- Feldberg W & Guertzenstein PG. (1976). Vasodepressor effects obtained by drugs acting on the ventral surface of the brain stem. *The Journal of physiology* **258**, 337-355.
- Feldberg W & Guertzenstein PG. (1986). Blood pressure effects of leptazol applied to the ventral surface of the brain stem of cats. *The Journal of physiology* **372**, 445-456.
- Fernandes IA, Rocha MP, Campos MO, Mattos JD, Mansur DE, Rocha HNM, Terra PAC, Garcia VP, Rocha NG, Secher NH & Nobrega ACL. (2018). Reduced

arterial vasodilatation in response to hypoxia impairs cerebral and peripheral oxygen delivery in hypertensive men. *The Journal of physiology* **596**, 1167-1179.

Fisher JP, Adlan AM, Shantsila A, Secher JF, Sorensen H & Secher NH. (2013). Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. *The Journal of physiology* **591**, 3777-3788.

Fisher JP, Fernandes IA, Barbosa TC, Prodel E, Coote JH, Nobrega AC & Vianna LC. (2015a). Diving and exercise: the interaction of trigeminal receptors and muscle metaboreceptors on muscle sympathetic nerve activity in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **308**, H367-375.

Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, Young CN, Secher NH & Fadel PJ. (2010). Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *The Journal of physiology* **588**, 1117-1127.

Fisher JP, Young CN & Fadel PJ. (2008). Effect of muscle metaboreflex activation on carotid-cardiac baroreflex function in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **294**, H2296-2304.

Fisher JP, Young CN & Fadel PJ. (2015b). Autonomic adjustments to exercise in humans. *Comprehensive Physiology* **5**, 475-512.

Forster HV, Haouzi P & Dempsey JA. (2012). Control of breathing during exercise. *Comprehensive Physiology* **2**, 743-777.

Franchini KG, Moreira ED, Ida F & Krieger EM. (1996). Alterations in the cardiovascular control by the chemoreflex and the baroreflex in old rats. *The American journal of physiology* **270**, R310-313.

- Fu Q, Sugiyama Y, Kamiya A, Shamsuzzaman AS & Mano T. (1998). Responses of muscle sympathetic nerve activity to lower body positive pressure. *The American journal of physiology* **275**, H1254-1259.
- Gauci SA, Dantas AM, Williams DA & Kemm RE. (2009). Promoting student-centered active learning in lectures with a personal response system. *Advances in physiology education* **33**, 60-71.
- Giordano R, Grottoli S, Brossa P, Pellegrino M, Destefanis S, Lanfranco F, Gianotti L, Ghigo E & Arvat E. (2003). Alprazolam (a benzodiazepine activating GABA receptor) reduces the neuroendocrine responses to insulin-induced hypoglycaemia in humans. *Clinical endocrinology* **59**, 314-320.
- Gladwell VF & Coote JH. (2002). Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *The Journal of physiology* **540**, 1095-1102.
- Goetz T, Arslan A, Wisden W & Wulff P. (2007). GABA(A) receptors: structure and function in the basal ganglia. *Progress in brain research* **160**, 21-41.
- Goldstein DS. (2019). How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **316**, R301-r317.
- Goodwin GM, McCloskey DI & Mitchell JH. (1972). Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *The Journal of physiology* **226**, 173-190.
- Greaney JL, Wenner MM & Farquhar WB. (2015). Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: role for purinergic receptors. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* **188**, 51-57.

- Guertzenstein PG. (1973). Blood pressure effects obtained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem. *The Journal of physiology* **229**, 395-408.
- Guertzenstein PG & Lopes OU. (1984). Cardiovascular responses evoked from the nicotine-sensitive area on the ventral surface of the medulla oblongata in the cat. *The Journal of physiology* **347**, 345-360.
- Guertzenstein PG & Silver A. (1974). Fall in blood pressure produced from discrete regions of the ventral surface of the medulla by glycine and lesions. *The Journal of physiology* **242**, 489-503.
- Hamner JW & Taylor JA. (2001). Automated quantification of sympathetic beat-by-beat activity, independent of signal quality. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **91**, 1199-1206.
- Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Eisenach J & Joyner MJ. (2011). Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the beta-adrenergic receptors. *The Journal of physiology* **589**, 5285-5297.
- Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Eisenach JH & Joyner MJ. (2009). Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **53**, 571-576.
- Hart EC, Head GA, Carter JR, Wallin BG, May CN, Hamza SM, Hall JE, Charkoudian N & Osborn JW. (2017). Recording sympathetic nerve activity in conscious humans and other mammals: guidelines and the road to standardization. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **312**, H1031-h1051.

- Hartwich D, Aldred S & Fisher JP. (2013). Influence of menstrual cycle phase on muscle metaboreflex control of cardiac baroreflex sensitivity, heart rate and blood pressure in humans. *Experimental physiology* **98**, 220-232.
- Hayes SG & Kaufman MP. (2001). Gadolinium attenuates exercise pressor reflex in cats. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **280**, H2153-2161.
- Hedrington MS, Farmerie S, Ertl AC, Wang Z, Tate DB & Davis SN. (2010). Effects of antecedent GABAA activation with alprazolam on counterregulatory responses to hypoglycemia in healthy humans. *Diabetes* **59**, 1074-1081.
- Hegarty-Craver M, Gilchrist KH, Propper CB, Lewis GF, DeFilipp SJ, Coffman JL & Willoughby MT. (2017). Automated respiratory sinus arrhythmia measurement: Demonstration using executive function assessment. *Behavior research methods*.
- Hodgson Y & Choate J. (2012). Continuous and noninvasive recording of cardiovascular parameters with the Finapres finger cuff enhances undergraduate student understanding of physiology. *Advances in physiology education* **36**, 20-26.
- Holwerda SW, Restaino RM, Manrique C, Lastra G, Fisher JP & Fadel PJ. (2016). Augmented pressor and sympathetic responses to skeletal muscle metaboreflex activation in type 2 diabetes patients. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **310**, H300-309.
- Houssiere A, Najem B, Cuyllits N, Cuypers S, Naeije R & van de Borne P. (2006). Hyperoxia enhances metaboreflex sensitivity during static exercise in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **291**, H210-215.

- Irigoyen MC, Moreira ED, Werner A, Ida F, Pires MD, Cestari IA & Krieger EM. (2000). Aging and baroreflex control of RSNA and heart rate in rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **279**, R1865-1871.
- Joyner MJ. (2006). Baroreceptor function during exercise: resetting the record. *Experimental physiology* **91**, 27-36.
- Joyner MJ, Barnes JN, Hart EC, Wallin BG & Charkoudian N. (2015). Neural control of the circulation: how sex and age differences interact in humans. *Comprehensive Physiology* **5**, 193-215.
- Joyner MJ, Wallin BG & Charkoudian N. (2016). Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Experimental physiology* **101**, 349-355.
- Junqueira LF, Jr. & Krieger EM. (1973). Circulatory responses of conscious rats to hemorrhage. Role of the baroreceptors. *Acta physiologica latino americana* **23**, 270-276.
- Junqueira LF, Jr. & Krieger EM. (1982). Baroreceptor function during natural sleep in rats with mild and severe renal hypertension. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* **15**, 251-257.
- Katayama K, Ishida K, Saito M, Koike T, Hirasawa A & Ogoh S. (2014). Enhanced muscle pump during mild dynamic leg exercise inhibits sympathetic vasomotor outflow. *Physiological reports* **2**.
- Katayama K & Saito M. (2019). Muscle sympathetic nerve activity during exercise. *The journal of physiological sciences : JPS* **69**, 589-598.

- Kaufman MP & Hayes SG. (2002). The exercise pressor reflex. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* **12**, 429-439.
- Keir DA, Duffin J, Millar PJ & Floras JS. (2019). Simultaneous assessment of central and peripheral chemoreflex regulation of muscle sympathetic nerve activity and ventilation in healthy young men. *The Journal of physiology* **597**, 3281-3296.
- King AB, Menon RS, Hachinski V & Cechetto DF. (1999). Human forebrain activation by visceral stimuli. *The Journal of comparative neurology* **413**, 572-582.
- Koike MK, Moreira ED, da Silva GJ, Consolim-Colombo FM, Ida F, Irigoyen MC & Krieger EM. (2006). Resetting of aortic baroreceptors in response to hypotension does not alter gain sensitivity. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* **33**, 679-684.
- Krieger EM. (1970). Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *The American journal of physiology* **218**, 486-490.
- Krieger EM. (1987). Aortic diastolic caliber changes as a determinant for complete aortic baroreceptor resetting. *Federation proceedings* **46**, 41-45.
- Krieger EM. (1988). Mechanisms of complete baroreceptor resetting in hypertension. *Drugs* **35 Suppl 6**, 98-103.
- Krieger EM. (1989). Arterial baroreceptor resetting in hypertension (the J. W. McCubbin memorial lecture). *Clinical and experimental pharmacology & physiology Supplement* **15**, 3-17.
- Krieger EM, Brenes JR, Salgado HC, Assan CJ & Salgado MC. (1977). Role of the baroreceptor reflex in the early phases after removing the renal artery

constriction in conscious renal hypertensive rats. *Acta physiologica latino americana* **27**, 49-58.

Krieger EM, Brum PC & Negrao CE. (1998). Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. *Biological research* **31**, 273-279.

Krieger EM, Da Silva GJ & Negrao CE. (2001). Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Annals of the New York Academy of Sciences* **940**, 338-347.

Krieger EM & Junqueira LF, Jr. (1983). The pattern of pressure changes during synchronized and desynchronized (REM) sleep as an index of baroreceptor function. *Chest* **83**, 322-325.

Krieger EM & Marseillan RF. (1966). Neural control in experimental renal hypertension. The role of baroreceptor and splanchnic fibers. *Acta physiologica latino americana* **16**, 343-352.

Krieger EM, Salgado HC & Michelini LC. (1982). Resetting of the baroreceptors. *International review of physiology* **26**, 119-146.

Krogh A & Lindhard J. (1913). The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *The Journal of physiology* **47**, 112-136.

Krogh A & Lindhard J. (1917). A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man. *The Journal of physiology* **51**, 182-201.

Kumar P & Prabhakar NR. (2012). Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Comprehensive Physiology* **2**, 141-219.

- Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J & Salonen JT. (2001). Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* **32**, 2036-2041.
- Lacerda JE, Campos RR, Araujo GC, Andreatta-Van Leyen S, Lopes OU & Guertzenstein PG. (2003). Cardiovascular responses to microinjections of GABA or anesthetics into the rostral ventrolateral medulla of conscious and anesthetized rats. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* **36**, 1269-1277.
- Leonard B, Mitchell JH, Mizuno M, Rube N, Saltin B & Secher NH. (1985). Partial neuromuscular blockade and cardiovascular responses to static exercise in man. *The Journal of physiology* **359**, 365-379.
- Mansur DE, Campos MO, Mattos JD, Paiva ACS, Rocha MP, Videira RLR, Macefield VG, Nobrega ACL & Fernandes IA. (2019). Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic responses to venous distension: does sex play a role? *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **316**, H734-h742.
- Mattos JD, Campos MO, Rocha MP, Mansur DE, Rocha HNM, Garcia VP, Batista G, Alvares TS, Oliveira GV, Souza MV, Videira RLR, Rocha NG, Secher NH, Nobrega ACL & Fernandes IA. (2019). Human brain blood flow and metabolism during isocapnic hyperoxia: the role of reactive oxygen species. *The Journal of physiology* **597**, 741-755.
- McNulty CL, Moody WE, Wagenmakers AJ & Fisher JP. (2014). Effect of muscle metaboreflex activation on central hemodynamics and cardiac function in humans. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* **39**, 861-870.

- Medbo JI, Mamen A, Holt Olsen O & Evertsen F. (2000). Examination of four different instruments for measuring blood lactate concentration. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* **60**, 367-380.
- Melcher A & Donald DE. (1981). Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *The American journal of physiology* **241**, H838-849.
- Mendelsohn ME & Karas RH. (1999). The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The New England journal of medicine* **340**, 1801-1811.
- Michelini LC. (2007). Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* **34**, 369-376.
- Michelini LC & Krieger EM. (1984). Importance of the time course of aortic diastolic calibre dilation for baroreceptor resetting in acute hypertension. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* **2**, S387-389.
- Michelini LC, O'Leary DS, Raven PB & Nobrega AC. (2015). Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **309**, H381-392.
- Mitchell JH. (1990). J.B. Wolfe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. *Medicine and science in sports and exercise* **22**, 141-154.
- Mitchell JH. (2013). Neural circulatory control during exercise: early insights. *Experimental physiology* **98**, 867-878.

- Mitchell JH. (2017). Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **312**, R851-r863.
- Mitchell JH, Kaufman MP & Iwamoto GA. (1983). The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annual review of physiology* **45**, 229-242.
- Mitchell JH, Reeves DR, Jr., Rogers HB, Secher NH & Victor RG. (1989). Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. *The Journal of physiology* **413**, 433-445.
- Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E & Erikssen J. (1996). Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **27**, 324-329.
- Noble D. (2008). Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology. *Experimental physiology* **93**, 16-26.
- Nobrega AC & Araujo CG. (1993). Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise. *Medicine and science in sports and exercise* **25**, 37-41.
- Nobrega AC, Williamson JW, Friedman DB, Araujo CG & Mitchell JH. (1994). Cardiovascular responses to active and passive cycling movements. *Medicine and science in sports and exercise* **26**, 709-714.
- Notarius CF, Millar PJ, Doherty CJ, Incognito AV, Haruki N, O'Donnell E & Floras JS. (2019). Microneurographic characterization of sympathetic responses during 1-leg exercise in young and middle-aged humans. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* **44**, 194-199.

- Notay K, Lee JB, Incognito AV, Seed JD, Arthurs AA & Millar PJ. (2018). Muscle Strength Influences Pressor Responses to Static Handgrip in Men and Women. *Medicine and science in sports and exercise* **50**, 778-784.
- Notay K, Seed JD, Incognito AV, Doherty CJ, Nardone M, Burns MJ & Millar PJ. (2016). Validity and reliability of measuring resting muscle sympathetic nerve activity using short sampling durations in healthy humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **121**, 1065-1073.
- Nowak M, Holm S, Biering-Sorensen F, Secher NH & Friberg L. (2005). "Central command" and insular activation during attempted foot lifting in paraplegic humans. *Human brain mapping* **25**, 259-265.
- Nurhayati Y & Boutcher SH. (1998). Cardiovascular response to passive cycle exercise. *Medicine and science in sports and exercise* **30**, 234-238.
- Oliveira RB, Vianna LC, Ricardo DR, de Almeida MB & Araujo CG. (2006). Influence of different respiratory maneuvers on exercise-induced cardiac vagal inhibition. *European journal of applied physiology* **97**, 607-612.
- Padilha JU & Krieger EM. (1987). Alteration in baroreceptor function in rats produces typical pressure changes during sleep. *Journal of cardiovascular pharmacology* **10 Suppl 12**, S194-198.
- Parati G, Di Rienzo M & Mancia G. (2000). How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *Journal of hypertension* **18**, 7-19.
- Possas OS, Campos RR, Jr., Cravo SL, Lopes OU & Guertzenstein PG. (1994). A fall in arterial blood pressure produced by inhibition of the caudalmost ventrolateral

medulla: the caudal pressor area. *Journal of the autonomic nervous system* **49**, 235-245.

Potts JT. (2001). Exercise and sensory integration. Role of the nucleus tractus solitarius. *Annals of the New York Academy of Sciences* **940**, 221-236.

Potts JT. (2002). Neural circuits controlling cardiorespiratory responses: baroreceptor and somatic afferents in the nucleus tractus solitarius. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* **29**, 103-111.

Potts JT. (2006). Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarius: implications for baroreflex resetting during exercise. *Experimental physiology* **91**, 59-72.

Potts JT, Paton JF, Mitchell JH, Garry MG, Kline G, Anguelov PT & Lee SM. (2003). Contraction-sensitive skeletal muscle afferents inhibit arterial baroreceptor signalling in the nucleus of the solitary tract: role of intrinsic GABA interneurons. *Neuroscience* **119**, 201-214.

Potts JT, Shi XR & Raven PB. (1993). Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans. *The American journal of physiology* **265**, H1928-1938.

Raven PB, Fadel PJ & Ogoh S. (2006). Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. *Experimental physiology* **91**, 37-49.

Raven PB, Young BE & Fadel PJ. (2019). Arterial Baroreflex Resetting During Exercise in Humans: Underlying Signaling Mechanisms. *Exercise and sport sciences reviews* **47**, 129-141.

- Ricardo DR, Silva BM, Vianna LC & Araujo CG. (2010). Cardiac vagal withdrawal and reactivation during repeated rest-exercise transitions. *European journal of applied physiology* **110**, 933-942.
- Richter L, de Graaf C, Sieghart W, Varagic Z, Morzinger M, de Esch IJ, Ecker GF & Ernst M. (2012). Diazepam-bound GABAA receptor models identify new benzodiazepine binding-site ligands. *Nature chemical biology* **8**, 455-464.
- Robertson RJ, Goss FL, Rutkowski J, Lenz B, Dixon C, Timmer J, Frazee K, Dube J & Andreacci J. (2003). Concurrent validation of the OMNI perceived exertion scale for resistance exercise. *Medicine and science in sports and exercise* **35**, 333-341.
- Rodriguez-Barbero A & Lopez-Novoa JM. (2008). Teaching integrative physiology using the quantitative circulatory physiology model and case discussion method: evaluation of the learning experience. *Advances in physiology education* **32**, 304-311.
- Rowell LB & O'Leary DS. (1990). Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **69**, 407-418.
- Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Daher M & Vianna LC. (2018). Blunted Cardiovascular Responses to Exercise in Parkinson's disease Patients: Role of the Muscle Metaboreflex. *Journal of neurophysiology* **120**, 1516-1524.
- Saito M, Tsukanaka A, Yanagihara D & Mano T. (1993). Muscle sympathetic nerve responses to graded leg cycling. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **75**, 663-667.

- Salgado HC & Krieger EM. (1978). Time course of baroreceptor resetting in short-term hypotension in the rat. *The American journal of physiology* **234**, H552-556.
- Salgado HC & Krieger EM. (1981). Baroreceptor resetting during pressure recovery from hypotension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **3**, li-147-150.
- Salgado HC & Krieger EM. (1988). Extent of baroreceptor resetting in response to sodium nitroprusside and verapamil. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* **11**, 1121-125.
- Samora M, Incognito AV & Vianna LC. (2019). Sex Differences in Blood Pressure Regulation during Ischemic Isometric Exercise: the Role of the beta-Adrenergic Receptors. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*.
- Samora M, Teixeira AL, Sabino-Carvalho JL & Vianna LC. (2018). Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women. *European journal of applied physiology*.
- Schuijers JA, McDonald SJ, Julien BL, Lexis LA, Thomas CJ, Chan S & Samiric T. (2013). The effectiveness of separating theory and practicum as a conduit to learning physiology. *Advances in physiology education* **37**, 153-156.
- Seals DR, Johnson DG & Fregosi RF. (1991). Hyperoxia lowers sympathetic activity at rest but not during exercise in humans. *The American journal of physiology* **260**, R873-878.
- Secher NH, Kjaer M & Galbo H. (1988). Arterial blood pressure at the onset of dynamic exercise in partially curarized man. *Acta physiologica Scandinavica* **133**, 233-237.

- Sieghart W. (2000). Unraveling the function of GABA(A) receptor subtypes. *Trends in pharmacological sciences* **21**, 411-413.
- Sigel E & Steinmann ME. (2012). Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *The Journal of biological chemistry* **287**, 40224-40231.
- Smith OA, Jr., Rushmer RF & Lasher EP. (1960). Similarity of cardiovascular responses to exercise and to diencephalic stimulation. *The American journal of physiology* **198**, 1139-1142.
- Smith SA, Mitchell JH & Garry MG. (2006). The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Experimental physiology* **91**, 89-102.
- Smith SA, Mitchell JH, Naseem RH & Garry MG. (2005). Mechanoreflex mediates the exaggerated exercise pressor reflex in heart failure. *Circulation* **112**, 2293-2300.
- Stebbins CL, Brown B, Levin D & Longhurst JC. (1988). Reflex effect of skeletal muscle mechanoreceptor stimulation on the cardiovascular system. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **65**, 1539-1547.
- Stenberg J, Astrand PO, Ekblom B, Royce J & Saltin B. (1967). Hemodynamic response to work with different muscle groups, sitting and supine. *Journal of applied physiology* **22**, 61-70.
- Stickland MK, Fuhr DP, Haykowsky MJ, Jones KE, Paterson DI, Ezekowitz JA & McMurtry MS. (2011). Carotid chemoreceptor modulation of blood flow during exercise in healthy humans. *The Journal of physiology* **589**, 6219-6230.
- Stickland MK, Miller JD, Smith CA & Dempsey JA. (2007). Carotid chemoreceptor modulation of regional blood flow distribution during exercise in health and chronic heart failure. *Circulation research* **100**, 1371-1378.

- Stickland MK, Morgan BJ & Dempsey JA. (2008). Carotid chemoreceptor modulation of sympathetic vasoconstrictor outflow during exercise in healthy humans. *The Journal of physiology* **586**, 1743-1754.
- Sundlof G & Wallin BG. (1978). Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. *The Journal of physiology* **278**, 525-532.
- Tan E & Dampney RA. (1983). Cardiovascular effects of stimulation of neurones within the 'defence area' of the hypothalamus and midbrain of the rabbit. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* **10**, 299-303.
- Tan KR, Brown M, Labouebe G, Yvon C, Creton C, Fritschy JM, Rudolph U & Luscher C. (2010). Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* **463**, 769-774.
- Task Force J. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* **93**, 1043-1065.
- Tedeschi G, Smith AT, Dhillon S & Richens A. (1983). Rate of entrance of benzodiazepines into the brain determined by eye movement recording. *British journal of clinical pharmacology* **15**, 103-107.
- Teixeira AL, Daher M, Souza MC, Ramos PS, Fisher JP & Vianna LC. (2018a). Sympathetically mediated cardiac responses to isolated muscle metaboreflex activation following exercise are modulated by body position in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **314**, H593-h602.

- Teixeira AL, Fernandes IA & Vianna LC. (2019a). GABA_A receptors modulate sympathetic vasomotor outflow and the pressor response to skeletal muscle metaboreflex activation in humans. *The Journal of physiology* **597**, 4139-4150.
- Teixeira AL, Ramos PS, Samora M, Sabino-Carvalho JL, Ricardo DR, Colombari E & Vianna LC. (2018b). GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **314**, H716-h723.
- Teixeira AL, Ramos PS, Vianna LC & Ricardo DR. (2015a). Effects of ovarian hormones and oral contraceptive pills on cardiac vagal withdrawal at the onset of dynamic exercise. *PloS one* **10**, e0119626.
- Teixeira AL, Ramos PS, Vianna LC & Ricardo DR. (2015b). Heart rate variability across the menstrual cycle in young women taking oral contraceptives. *Psychophysiology* **52**, 1451-1455.
- Teixeira AL, Ritti-Dias R, Antonino D, Bottaro M, Millar PJ & Vianna LC. (2018c). Sex Differences in Cardiac Baroreflex Sensitivity after Isometric Handgrip Exercise. *Medicine and science in sports and exercise* **50**, 770-777.
- Teixeira AL, Samora M & Sabino-Carvalho JL. (2018d). Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road? *The Journal of physiology* **596**, 1531-1532.
- Teixeira AL, Samora M & Vianna LC. (2019b). Muscle metaboreflex activation via postexercise ischemia as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students. *Advances in physiology education* **43**, 34-41.
- Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA, 3rd, Fulton JE, Gordon NF, Haskell WL, Link MS, Maron BJ, Mittleman MA, Pelliccia A, Wenger NK, Willich SN & Costa F. (2007). Exercise and acute cardiovascular

events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* **115**, 2358-2368.

Thornton JM, Guz A, Murphy K, Griffith AR, Pedersen DL, Kardos A, Leff A, Adams L, Casadei B & Paterson DJ. (2001). Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans. *The Journal of physiology* **533**, 823-836.

Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE & Wallin BG. (1979). Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiological reviews* **59**, 919-957.

Vianna LC, Fernandes IA, Barbosa TC, Teixeira AL & Nobrega ACL. (2018a). Capsaicin-based analgesic balm attenuates the skeletal muscle metaboreflex in healthy humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **125**, 362-368.

Vianna LC, Fernandes IA, Martinez DG, Teixeira AL, Silva BM, Fadel PJ & Nobrega ACL. (2018b). Water drinking enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in healthy young humans. *Experimental physiology* **103**, 1318-1325.

Vianna LC, Hart EC, Fairfax ST, Charkoudian N, Joyner MJ & Fadel PJ. (2012). Influence of age and sex on the pressor response following a spontaneous burst of muscle sympathetic nerve activity. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* **302**, H2419-2427.

Vianna LC, Oliveira RB, Ramos PS, Ricardo DR & Araujo CG. (2010). Effect of muscle mass on muscle mechanoreflex-mediated heart rate increase at the

onset of dynamic exercise. *European journal of applied physiology* **108**, 429-434.

Vianna LC, Ricardo DR & Araujo CG. (2008). Training-related changes in the R-R interval at the onset of passive movements in humans. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* **41**, 825-832.

Victor RG, Secher NH, Lyson T & Mitchell JH. (1995). Central command increases muscle sympathetic nerve activity during intense intermittent isometric exercise in humans. *Circulation research* **76**, 127-131.

Walgenbach SC & Donald DE. (1983a). Cardiopulmonary reflexes and arterial pressure during rest and exercise in dogs. *The American journal of physiology* **244**, H362-369.

Walgenbach SC & Donald DE. (1983b). Inhibition by carotid baroreflex of exercise-induced increases in arterial pressure. *Circulation research* **52**, 253-262.

Walgenbach SC & Shepherd JT. (1984). Role of arterial and cardiopulmonary mechanoreceptors in the regulation of arterial pressure during rest and exercise in conscious dogs. *Mayo Clinic proceedings* **59**, 467-475.

Walker JL, Abboud FM, Mark AL & Thames MD. (1980). Interaction of cardiopulmonary and somatic reflexes in humans. *The Journal of clinical investigation* **65**, 1491-1497.

Wang HJ, Wang W, Patel KP, Rozanski GJ & Zucker IH. (2013). Spinal cord GABA receptors modulate the exercise pressor reflex in decerebrate rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **305**, R42-49.

- Welch HG, Bonde-Petersen F, Graham T, Klausen K & Secher N. (1977). Effects of hyperoxia on leg blood flow and metabolism during exercise. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* **42**, 385-390.
- White DW & Raven PB. (2014). Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *The Journal of physiology* **592**, 2491-2500.
- Williamson JW, Fadel PJ & Mitchell JH. (2006). New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Experimental physiology* **91**, 51-58.
- Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB & Morgan WP. (2001). Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: cardiovascular responses and brain activation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **90**, 1392-1399.
- Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB & Morgan WP. (2002). Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **92**, 1317-1324.
- Williamson JW, Mitchell JH, Olesen HL, Raven PB & Secher NH. (1994). Reflex increase in blood pressure induced by leg compression in man. *The Journal of physiology* **475**, 351-357.
- Williamson JW, Nobrega AC, Winchester PK, Zim S & Mitchell JH. (1995). Instantaneous heart rate increase with dynamic exercise: central command and muscle-heart reflex contributions. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* **78**, 1273-1279.
- Wisden W & Stephens DN. (1999). Towards better benzodiazepines. *Nature* **401**, 751-752.

Xavier-Neto J, Moreira ED & Krieger EM. (1996). Viscoelastic mechanisms of aortic baroreceptor resetting to hypotension and to hypertension. *The American journal of physiology* **271**, H1407-1415.

Zubcevic J & Potts JT. (2010). Role of GABAergic neurones in the nucleus tractus solitarius in modulation of cardiovascular activity. *Experimental physiology* **95**, 909-918.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética (primeiro e segundo estudos)

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS E DA SAÚDE DE
JUIZ DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito de uma dose de um benzodiazepínico sobre as variáveis cardiovasculares durante o exercício

Pesquisador: PLÍNIO DOS SANTOS RAMOS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70101717.1.0000.5103

Instituição Proponente: SUPREMA-SOCIEDADE UNIVERSITARIA PARA O ENSINO MEDICO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.174.807

Situação do Parecer:

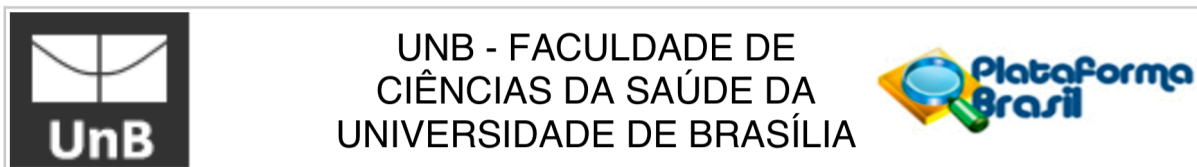
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 17 de Julho de 2017

Assinado por:
Soraida Sozzi Miguel
(Coordenador)

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética (terceiro estudo)

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Utilização da oclusão circulatória pós-exercício como estratégia de ensino para alunos de graduação em educação física sobre as respostas cardiovasculares durante o exercício

Pesquisador: Lauro Casqueiro Vianna

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 97916918.9.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Educação Física - UnB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.017.864

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 13 de Novembro de 2018

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador(a))

ANEXO C – Primeiro estudo publicado

Teixeira AL, Ramos PS, Samora M, Sabino-Carvalho JL, Ricardo DR, Colombari E, Vianna LC. GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314(4):H716-H723.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00557.2017>

Periódico: *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*

Fator de impacto (2018): 4,048

RESEARCH ARTICLE | *Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*

GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans

André L. Teixeira,¹ Plínio S. Ramos,^{1,2} Milena Samora,¹ Jeann L. Sabino-Carvalho,¹ Djalma R. Ricardo,² Eduardo Colombari,³ and Lauro C. Vianna¹

¹NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil; ²Maternity Hospital Therezinha de Jesus, Faculty of Health and Medical Sciences (SUPREMA), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil; and ³Department of Physiology and Pathology, School of Dentistry of Araraquara, São Paulo State University, UNESP, Araraquara, São Paulo, Brazil

Submitted 12 September 2017; accepted in final form 18 December 2017

Teixeira AL, Ramos PS, Samora M, Sabino-Carvalho JL, Ricardo DR, Colombari E, Vianna LC. GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 314: H716–H723, 2018. First published December 22, 2017; doi: 10.1152/ajpheart.00557.2017.—Previous studies have indicated that central GABAergic mechanisms are involved in the heart rate (HR) responses at the onset of exercise. On the basis of previous research that showed similar increases in HR during passive and active cycling, we reasoned that the GABAergic mechanisms involved in the HR responses at the exercise onset are primarily mediated by muscle mechanoreceptor afferents. Therefore, in this study, we sought to determine whether central GABA mechanisms are involved in the muscle mechanoreflex-mediated HR responses at the onset of exercise in humans. Twenty-eight healthy subjects (14 men and 14 women) aged between 18 and 35 yr randomly performed three bouts of 5-s passive and active cycling under placebo and after oral administration of diazepam (10 mg), a benzodiazepine that produces an enhancement in GABA_A activity. Beat-to-beat HR (electrocardiography) and arterial blood pressure (finger photoplethysmography) were continuously measured. Electromyography of the vastus lateralis was obtained to confirm no electrical activity during passive trials. HR increased from rest under placebo and further increased after administration of diazepam in both passive (change: 12 ± 1 vs. 17 ± 1 beats/min, *P* < 0.01) and active (change: 14 ± 1 vs. 18 ± 1 beats/min, *P* < 0.01) cycling. Arterial blood pressure increased from rest similarly during all conditions (*P* > 0.05). Importantly, no sex-related differences were found in any variables during experiments. These findings demonstrate, for the first time, that the GABAergic mechanisms significantly contribute to the muscle mechanoreflex-mediated HR responses at the onset of exercise in humans.

NEW & NOTEWORTHY We found that passive and voluntary cycling evokes similar increases in heart rate and that these responses were enhanced after diazepam administration, a benzodiazepine that enhances GABA_A activity. These findings suggest that the GABAergic system may contribute to the muscle mechanoreflex-mediated vagal withdrawal at the onset of exercise in humans.

autonomic nervous system; benzodiazepines; vagal withdrawal

Address for reprint requests and other correspondence: L. C. Vianna, NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, Univ. of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, DF 70910900, Brazil (e-mail: lcviana@unb.br).

INTRODUCTION

The cardiovascular response to exercise is governed by both central and peripheral mechanisms. It is well accepted that central signals from the higher brain associated with the volitional component of exercise (i.e., central command) (47, 62), peripheral signals arising from mechanically and metabolically sensitive afferents in contracting skeletal muscle (i.e., exercise pressor reflex) (28, 29, 36, 37, 52), and feedback from stretch receptors originating within the carotid and aortic arteries (i.e., arterial baroreflex) (13–15, 46, 48) are all established mechanisms.

During the transition from rest to exercise, the rapid heart rate (HR) increase is predominantly mediated by cardiac vagal withdrawal, supported by increased cardiac sympathetic activity after a few seconds (52, 63). It has been proposed that central command and muscle mechanoreflex (predominantly mediated by group III fibers in skeletal muscle) are primarily involved in mediating the cardiac vagal withdrawal during the rest-exercise transition, and the contribution of muscle metaboreflex (predominantly mediated by group IV fibers in skeletal muscle) on cardiovascular responses at the onset of exercise was believed to be minimal (21). Importantly, the possible neurotransmitters involved in the autonomic responses at the onset of exercise are not fully understood.

The inhibitory neurotransmitter GABA has a profound role on the central pathways involved in resting vagal control of the heart in animals (3, 10) and humans (19, 33). During exercise, Potts et al. (45) showed that electrically evoked muscular contraction inhibits arterial baroreceptor signaling within the nucleus of the tractus solitarius (NTS) via activation of GABAergic receptors in rats, suggesting that skeletal muscle afferents are a potential source of synaptic drive to GABAergic neurons within the NTS. Indeed, GABA activation in conscious rats induces pressor response and tachycardia (8, 31). However, the extent to which these findings can be extrapolated to humans remains unclear.

Benzodiazepines are positive allosteric modulators of GABA_A receptors. Binding of benzodiazepines promotes binding of GABA, which in turn increases total Cl⁻ conductance and then inhibits neurons to a greater degree (53, 64). Thus, the action of benzodiazepines is considered to be a cooperative enhancement of the effect of GABA and has been used to investigate the role of GABA at the GABA_A receptor level

ANEXO D – Segundo estudo publicado



Teixeira AL, Fernandes IA, Vianna LC. GABA_A receptors modulate sympathetic vasomotor outflow and the pressor response to skeletal muscle metaboreflex activation in humans. *J Physiol* 2019;597(16):4139-4150.

<https://doi.org/10.1113/JP277929>

Periódico: *The Journal of Physiology*

Fator de impacto (2018): 4,950

GABA_A receptors modulate sympathetic vasomotor outflow and the pressor response to skeletal muscle metaboreflex activation in humans

André L. Teixeira , Igor A. Fernandes  and Lauro C. Vianna 

NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Edited by: Harold Schultz & Beth Habecker

Key points

- The activation of the group III/IV skeletal muscle afferents is one of the principal mediators of cardiovascular responses to exercise; however, the neuronal circuitry mechanisms that are involved during the activation of group III/IV muscle afferents in humans remain unknown.
- Recently, we showed that GABAergic mechanisms are involved in the cardiac vagal withdrawal during the activation of mechanically sensitive (predominantly mediated by group III fibres) skeletal muscle afferents in humans.
- In the present study, we found that increases in muscle sympathetic nerve activity and mean blood pressure during isometric handgrip exercise and postexercise ischaemia were significantly greater after the oral administration of diazepam, a benzodiazepine that increases GABA_A activity, but not after placebo administration in young healthy subjects.
- These findings indicate for the first time that GABA_A receptors modulate sympathetic vasomotor outflow and the pressor responses to activation of metabolically sensitive (predominantly mediated by group IV fibres) skeletal muscle afferents in humans.

Abstract Animal studies have indicated that GABA_A receptors are involved in the neuronal circuitry of the group III/IV skeletal muscle afferent activation-induced neurocardiovascular responses to exercise. In the present study, we aimed to determine whether GABA_A receptors modulate the neurocardiovascular responses to activation of metabolically sensitive (predominantly mediated by group IV fibres) skeletal muscle afferents in humans. In a randomized, double-blinded, placebo-controlled and cross-over design, 17 healthy subjects (eight women) performed 2 min of ischaemic isometric handgrip exercise at 30% of the maximal voluntary contraction followed by 2 min of postexercise ischaemia (PEI). Muscle sympathetic nerve activity (MSNA), blood pressure (BP) and heart rate (HR) were continuously measured and trials were conducted before and 60 min after the oral administration of either placebo or diazepam (10 mg), a benzodiazepine that enhances GABA_A activity. At rest, MSNA was reduced, whereas HR

André L. Teixeira is currently undertaking his PhD with Dr Lauro Vianna at the University of Brasília, studying the neural control of the circulation during exercise, with a particular emphasis on GABAergic mechanisms. Prior to this, André undertook a Master of Science (Sport and Exercise Sciences) at Rio de Janeiro State University and a Bachelor of Science (Physical Education) at the Granbery Methodist Institute. The present study is part of his doctoral work and represents a collaborative effort with Dr Igor A. Fernandes.



ANEXO E – Terceiro estudo publicado

Teixeira AL, Samora M, Vianna LC. Muscle metaboreflex activation via postexercise ischemia as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students. *Adv Physiol Educ* 2019;43:34-41.

<https://doi.org/10.1152/advan.00174.2018>

Periódico: *Advances in Physiology Education*

Fator de impacto (2018): 2,287

HOW WE TEACH | *Classroom and Laboratory Research Projects*

Muscle metaboreflex activation via postexercise ischemia as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students

André L. Teixeira, Milena Samora, and Lauro C. Vianna

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

Submitted 25 September 2018; accepted in final form 12 November 2018

Teixeira AL, Samora M, Vianna LC. Muscle metaboreflex activation via postexercise ischemia as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students. *Adv Physiol Educ* 43: 34–41, 2019; doi:10.1152/advan.00174.2018.—The cardiovascular responses to exercise are mediated by several interactive neural mechanisms, including central command, arterial baroreflex, and skeletal muscle mechano- and metaboreflex. In humans, muscle metaboreflex activation can be isolated via postexercise ischemia (PEI), which increases sympathetic nerve activity and partially maintains the exercise-induced increase in arterial blood pressure. Here, we describe a practical laboratory class using PEI as a simple and useful technique to teach cardiovascular physiology. In an undergraduate exercise physiology class ($n = 47$), a traditional 4-h lecture was conducted discussing the neural control mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. Thereafter, eight students (4 men and 4 women) were selected to participate as a volunteer of a practical laboratory class. Each participant performed 90 s of isometric handgrip exercise at 40% of maximal voluntary contraction, followed by 3 min of PEI. Arterial blood pressure and heart rate were measured by digital monitors at rest and during isometric handgrip, PEI, and recovery. In addition, blood samples were collected from the tip of the exercising finger for blood lactate analyses. After the laboratory class, a survey was given to determine the perceptions of the students. The findings demonstrate that this laboratory class has proved to be highly popular with students, who self-reported a significant improvement in their understanding of several aspects of cardiovascular regulation during exercise.

exercise physiology; laboratory class; physiology education

INTRODUCTION

The cardiovascular response to exercise is influenced by several interactive neural mechanisms that evoke alterations in autonomic outflow, leading to changes in heart rate (HR), stroke volume, and total peripheral resistance that increases arterial blood pressure (BP) in an intensity-dependent manner (11, 12, 19). Central signals from the higher brain associated with the volitional component of exercise (i.e., central command) (42, 57), peripheral signals arising from mechanically and metabolically sensitive afferents fibers in contracting skeletal muscle (i.e., exercise pressor reflex) (27, 28, 33, 34, 50), and feedback from stretch receptors originating in the carotid and aortic arteries (i.e., arterial baroreflex) (10, 13, 14, 41, 43)

are all involved. Although all three neural mechanisms are relevant for cardiovascular regulation during exercise, considerable attention has been given to the exercise pressor reflex due to its importance determining the magnitude of sympathetic excitation during muscular effort (1–4, 17, 18, 28, 37, 40, 46, 47, 51, 54).

The sensory component of the exercise pressor reflex comprises group III and IV skeletal muscle afferents that respond to both mechanical (i.e., muscle mechanoreflex) and metabolic (i.e., muscle metaboreflex) stimuli (28). In humans, the muscle mechanoreflex can be activated by mechanical stretch (22) or passive movement (35, 52, 56); however, its effects on cardiovascular responses appear small and transient. On the other hand, Alam and Smirk (2) first reported that the increases in arterial BP observed during isometric handgrip (IHG) exercise were partially maintained when the circulation of blood through the working skeletal muscles was arrested by supra-systolic cuff occlusion just before the cessation of exercise. The classic work of Alam and Smirk employed a simple technique, commonly referred to as postexercise ischemia (PEI), to isolate the metabolic component of exercise pressor reflex (i.e., muscle metaboreflex). During this maneuver, metabolic by-products of muscle contraction, such as lactic acid, potassium, arachidonic acid products, and adenosine, are trapped and stimulate metabolically sensitive afferent fibers. Stimulation of these afferents results in an elevated arterial BP achieved by sympathetically mediated increases in systemic vasoconstriction and cardiac output (51). Overall, although it is well accepted that the skeletal muscle metaboreflex is one of the principal mediators of the cardiovascular response to exercise, PEI was widely used in scientific reports as a standard technique to isolate the skeletal muscle metaboreflex, but, to our knowledge, its use as a tool for teaching cardiovascular physiology for undergraduate students has not been previously reported.

Incorporation of active learning activities in conjunction with more traditional approaches to teaching in the classroom have proven to be more effective for student learning and retention compared with lecture alone (6, 21, 49). Therefore, this article describes a practical lesson methodology used in an undergraduate exercise physiology laboratory class that can guide teachers to demonstrate several aspects of cardiovascular regulation during exercise and report the perceptions of the students after the laboratory class. We hypothesized that our practical laboratory class will improve the students' perceptions of their understanding of the cardiovascular regulation during exercise.

Address for reprint requests and other correspondence: L. C. Vianna, NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Asa Norte, L4, Brasília, Federal District 70910900, Brazil (e-mail: lcviana@unb.br).

ANEXO F – Produções científicas durante o doutoramento (primeiro autor)

Teixeira AL, Padilla J, Vianna LC. Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress. *J Appl Physiol* 2017;123:49-54.

<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00001.2017>

Periódico: *Journal of Applied Physiology*

Fator de impacto (2018): 3,140

*Artigo selecionado para entrevista com os autores (*Podcast*).

<http://jappl.podbean.com/e/impaired-popliteal-artery-flow-mediated-dilation-caused-by-reduced-daily-physical-activity-is-prevented-by-increased-shear-stress/>

June 22, 2017 @ 12:18 pm

Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress

André L. Teixeira, Jaume Padilla, Lauro C. Vianna Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress *J Appl Physiol* 123:49-54, 2017, DOI: 10.1152/jappphysiol.00001.2017



[Like\(2\)](#) | [Share](#) | [Download\(301\)](#)



RESEARCH ARTICLE

Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress

André L. Teixeira,¹ Jaume Padilla,² and Lauro C. Vianna¹

¹Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil; and ²Department of Nutrition and Exercise Physiology, Dalton Cardiovascular Research Center, Department of Child Health, University of Missouri, Columbia, Missouri

Submitted 3 January 2017; accepted in final form 19 April 2017

Teixeira AL, Padilla J, Vianna LC. Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress. *J Appl Physiol* 123: 49–54, 2017. First published April 27, 2017; doi:10.1152/jappphysiol.00001.2017.—We recently showed that 5 days of reduced daily physical activity impair popliteal artery, but not brachial artery, flow-mediated dilation (FMD). However, the mechanisms by which physical inactivity causes leg vascular dysfunction are unclear. We reason that a reduction in leg blood flow-induced shear stress is a primary underlying mechanism by which reduced daily physical activity impairs popliteal artery FMD. Thus the purpose of this study was to determine whether increased leg blood flow and shear stress during inactivity prevent the reduction in popliteal artery FMD. Bilateral popliteal artery FMD measures were performed at baseline and after 5 days of a transition from high (>10,000 steps/day) to low levels (<5,000 steps/day) of physical activity in 13 healthy and physically active men [20 ± 2 (SD) yr]. During the inactive period, one foot was submerged in $\sim 42^\circ\text{C}$ water (i.e., heated leg) three times a day for 30 min each period, to increase blood flow and thus shear stress, whereas the contralateral leg remained dry and served as internal control (i.e., nonheated leg). During heating, popliteal artery mean shear rate was increased in the heated leg (change of $119.3 \pm 26.4\%$, $P < 0.01$) but slightly decreased in the nonheated leg (change of $-21.8 \pm 7.5\%$, $P = 0.03$). Popliteal artery FMD was impaired after 5 days of reduced daily physical activity in the control nonheated leg ($P < 0.01$) but was unchanged in the heated leg ($P = 0.34$). These results support the hypothesis that reduced leg blood flow-induced shear stress during physical inactivity is a key underlying mechanism mediating leg vascular dysfunction.

NEW & NOTEWORTHY We found that the impairment in popliteal artery flow-mediated dilation caused by physical inactivity can be prevented by increased shear stress. These findings indicate that reduced leg blood flow-induced shear stress during physical inactivity may be a key underlying mechanism mediating the detrimental leg vascular effects of physical inactivity. Heating the foot area may be used as a nonpharmacological therapy to combat inactivity-induced leg vascular dysfunction, especially in people who are unable or unwilling to be active.

physical inactivity; exercise; sedentary; flow-mediated dilation; shear stress

IT IS ESTIMATED THAT A SEDENTARY lifestyle contributes to 6–10% of all deaths from chronic diseases (5), which is equivalent to

Address for reprint requests and other correspondence: L. C. Vianna, NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, Univ. of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, Brazil (e-mail: lcviana@unb.br).

the number of deaths attributed to smoking (10). The impact of inactivity is especially profound in the cardiovascular system. Indeed, epidemiological data demonstrate that individuals who are most inactive have the highest risk for cardiovascular disease morbidity and mortality (4, 19). Despite the well-established relationship between inactivity and cardiovascular disease risk, there is a relative paucity of experimental data on the vascular effects of reduced daily physical activity. Furthermore, the mechanisms by which inactivity increases vascular burden remain largely unknown.

In an effort to evaluate the vascular effects of physical inactivity, we recently performed a study designed to emulate the degree of inactivity encountered in real life (6). Specifically, regularly active individuals meeting current guidelines of >10,000 steps/day were transitioned into a period of reduced activity (<5,000 steps/day) for 5 days. We found that reduced activity impaired popliteal artery flow-mediated dilation (FMD). Interestingly, brachial artery FMD was not affected by 5 days of reduced physical activity (6). The finding of decreased popliteal, but not brachial, artery FMD may be related to the fact that popliteal arteries, upon reduction of locomotion, were subjected to a greater decrease in blood flow and thus shear stress, relative to the brachial arteries. Because shear stress is an important stimulus for maintaining endothelial health (7, 11, 15, 20, 25, 35), it is plausible that with reduced activity, “knockdown” of shear stress in the legs is an underlying factor mediating the impairment in popliteal artery function. In this sense, the development of nonpharmacological therapies to combat inactivity-induced detrimental leg vascular effects is needed. In addition, the assessment of leg vascular function is important in light of studies demonstrating that the leg vasculature is highly susceptible to atherosclerosis, relative to other disease-resistant vasculatures such as the brachial artery (1, 13, 14, 32, 33).

It has been previously shown that local heating at 42°C is an effective stimulus for dilating the skin circulation, increasing limb blood flow and thus shear stress without producing major systemic cardiovascular effects (24, 26–28). Here, we reasoned that if reduced shear stress is indeed a primary mechanism by which reduced physical activity impairs popliteal artery FMD, an increase in leg blood flow and shear stress during inactivity would produce a vascular protective effect. Specifically, we examined whether preventing the sustained reduction in shear stress by intermittent foot heating during 5 days of reduced daily physical activity would abolish the detrimental effects of inactivity on popliteal artery FMD.

Teixeira AL, Ritti-Dias R, Antonino D, Bottaro M, Millar PJ, Vianna LC. Sex differences in cardiac baroreflex sensitivity following isometric handgrip exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50:770-777.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001487>

Periódico: *Medicine and Science in Sports and Exercise*

Fator de impacto (2018): 4,478

Sex Differences in Cardiac Baroreflex Sensitivity after Isometric Handgrip Exercise

ANDRÉ L. TEIXEIRA¹, RAPHAEL RITTI-DIAS², DIEGO ANTONINO¹, MARTIM BOTTARO¹, PHILIP J. MILLAR³, and LAURO C. VIANNA¹

¹NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, BRAZIL; ²Nove de Julho University, São Paulo, SP, BRAZIL; and ³Department of Human Health and Nutritional Sciences, University of Guelph, Guelph, Ontario, CANADA

ABSTRACT

TEIXEIRA, A. L., R. RITTI-DIAS, D. ANTONINO, M. BOTTARO, P. J. MILLAR, and L. C. VIANNA. Sex Differences in Cardiac Baroreflex Sensitivity after Isometric Handgrip Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 50, No. 4, pp. 770–777, 2018. **Purpose:** This study aimed to investigate potential sex-related differences on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (cBRS) after acute isometric handgrip (IHG) exercise. **Methods:** Twenty men (age, 23 ± 3 yr) and 20 women (age, 24 ± 4 yr) randomly performed four sets of 2-min IHG exercise (two sets for each limb) at 30% maximal voluntary contraction (experimental) or 3% maximal voluntary contraction (sham). Beat-to-beat heart rate (HR) and arterial blood pressure (BP) were monitored using finger photoplethysmography before and 10, 20, and 30 min after IHG. Spontaneous cBRS was assessed via the sequence technique and cardiac autonomic modulation via time- and frequency-domain HR variability. **Results:** After IHG, spontaneous cBRS increased during 10 min of recovery in men ($\Delta 13\% \pm 5\%$, $P = 0.03$ vs rest) and increased further in women ($\Delta 23\% \pm 4\%$, $P < 0.01$ vs rest; $P = 0.04$ vs men). During 20 and 30 min of recovery, cBRS returned to baseline in men but remained elevated in women. HR decreased 10 min after IHG in men (10 min: $\Delta -2 \pm 1$ bpm, $P < 0.01$ vs rest; 20 min: $\Delta -1 \pm 1$ bpm, $P = 0.39$ vs rest; 30 min: $\Delta 1 \pm 1$ bpm, $P = 0.31$ vs rest) and throughout recovery in women (10 min: $\Delta -5 \pm 1$ bpm, $P < 0.01$ vs rest; 20 min: $\Delta -3 \pm 1$ bpm, $P < 0.01$ vs rest; 30 min: $\Delta -2 \pm 1$ bpm, $P < 0.01$ vs rest). Systolic BP increased 10 min after IHG and remained elevated during 20 min and 30 min in men ($P < 0.05$). In women, systolic BP increased during 10 min ($P < 0.01$) and returned to baseline during 20 and 30 min of recovery. Time-domain HR variability (root mean square of successive differences) was increased during recovery in men and women ($P < 0.05$). Sham had no effect on any variables. **Conclusions:** Acute IHG exercise increases cBRS and cardiac vagal activity in healthy young subjects, but the magnitude and the time course of changes in cBRS differ between men and women. **Key Words:** STATIC EXERCISE, AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM, HEART RATE, BLOOD PRESSURE

Isometric handgrip (IHG) training (>4 wk) has been shown to reduce resting arterial blood pressure (BP) in both normotensive and hypertensive populations with a magnitude of effect larger than that reported previously with dynamic aerobic or resistance training (1–5). Given this accumulating body of evidence, the American Heart Association indicates that IHG training may be used as a potential alternative strategy to lower resting BP (class IIB, level of evidence C) (6). However, the mechanisms underlying these chronic adaptations remain largely unknown, although improvements in cardiac autonomic modulation have been reported (7,8).

Despite the potential benefits of IHG for BP management, relatively few studies have assessed the acute effects of IHG on BP control (9–12). This area of study could yield important mechanistic information given that chronic adaptations may result from temporal summation of acute responses (13). A single bout of IHG exercise, consisting of four 2-min isometric contractions at 30% of maximal voluntary effort, decreased systolic BP and improved cardiac parasympathetic modulation in older (primarily male) normotensive subjects (10,11). The latter observation suggests involvement of the autonomic nervous system but provides little insight into potential mechanisms. More recently, an acute bout of bilateral isometric leg exercise was reported similarly to lower BP and increase cardiac parasympathetic modulating in concert with increased sensitivity of arterial baroreflex control of heart rate (HR) in prehypertensive men (12).

The arterial baroreflex represents an important closed-loop, negative feedback control system involved in regulating BP (14). Mechanically sensitive receptors located in the carotid body and aortic arch relay information to the brainstem regarding beat-to-beat changes in BP (14). The resultant neural feedback provides critical information to modulate HR (cardiac baroreflex) or peripheral vasoconstrictor outflow (sympathetic baroreflex) to maintain pressure homeostasis at rest

Address for correspondence: Lauro C. Vianna, Ph.D., NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, Brazil; E-mail: lvianna@unb.br

Submitted for publication August 2017.

Accepted for publication November 2017.

0195-9131/18/5004-0770/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2017 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0000000000001487

Teixeira AL, Daher M, Souza MC, Ramos PS, Fisher JP, Vianna LC. Sympathetically-mediated cardiac responses to isolated muscle metaboreflex activation following exercise are modulated by body position in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314(3):H593-H602.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00576.2017>

Periódico: *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*

Fator de impacto (2018): 4,048

RESEARCH ARTICLE | Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology

Sympathetically mediated cardiac responses to isolated muscle metaboreflex activation following exercise are modulated by body position in humans

André L. Teixeira,¹ Mauricio Daher,^{1,2} Mayara C. Souza,¹ Plínio S. Ramos,^{1,3} James P. Fisher,⁴ and Lauro C. Vianna¹¹NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil; ²Institute of Cardiology of Federal District, Brasília, Distrito Federal, Brazil; ³Maternity Hospital Therezinha de Jesus, Faculty of Medical and Health Sciences-SUPREMA, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil; and ⁴School of Sport, Exercise and Rehabilitation Sciences, College of Life and Environmental Sciences, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

Submitted 20 September 2017; accepted in final form 8 December 2017

Teixeira AL, Daher M, Souza MC, Ramos PS, Fisher JP, Vianna LC. Sympathetically mediated cardiac responses to isolated muscle metaboreflex activation following exercise are modulated by body position in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 314: H593–H602, 2018. First published December 15, 2017; doi:10.1152/ajpheart.00576.2017.—Isolated muscle metaboreflex activation with posthandgrip exercise ischemia (PEI) increases sympathetic nerve activity and partially maintains the exercise-induced increase in blood pressure, but a smaller heart rate (HR) response occurs. The cardiopulmonary baroreceptors, mechanically sensitive receptors that respond to changes in central blood volume and pressure, are strongly associated with changes in body position and upon activation elicit reflex sympathoinhibition. Here, we tested the hypothesis that postural changes modulate the sympathetically mediated cardiac response to PEI in humans. Beat-to-beat HR (electrocardiography) and blood pressure (finger photoplethysmography) were continuously measured, and cardiac function was assessed by echocardiography in 13 healthy men (21 ± 3 yr). After a 15-min rest period, 90-s static handgrip at 40% maximum voluntary contraction was performed followed by 3 min of PEI. Four trials were randomly conducted during either seated or supine position with and without β_1 -adrenergic blockade (25 mg atenolol). During PEI under control conditions, HR remained elevated from baseline in the seated [change (Δ): 4 ± 1 beats/min] but not in the supine (change: -1 ± 1 beats/min) position. Similarly, stroke volume and cardiac output were increased from baseline in the seated ($\Delta 13.0 \pm 2.4$ ml and $\Delta 1.1 \pm 0.2$ l/min, respectively) but not in the supine ($\Delta 2.5 \pm 2.9$ ml and $\Delta 0.13 \pm 0.20$ l/min, respectively) position. During β_1 -adrenergic blockade, HR, stroke volume, and cardiac output remained unchanged in both conditions. We conclude that sympathetically mediated cardiac responses to PEI are influenced by changes in body position. These findings indicated that muscle metaboreflex and cardiopulmonary baroreflex have an interactive influence on the neural control of cardiovascular function in humans.

NEW & NOTEWORTHY In the present study, we demonstrated that muscle metaboreflex activation increases heart rate, stroke volume, and cardiac output in the seated position but not in the supine position and not after β_1 -adrenergic blockade. These findings indicate that sympathetically mediated cardiac responses to isolated muscle metaboreflex activation after exercise are modulated by central blood volume mobilization.

Address for reprint requests and other correspondence: L. C. Vianna, NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, Univ. of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília DF 70910900, Brazil (e-mail: lcviana@unb.br).

autonomic nervous system; blood pressure; cardiopulmonary baroreflex; exercise pressor reflex; heart rate

INTRODUCTION

Several neural mechanisms working in concert are responsible for evoking the autonomic adjustments to exercise and precisely control the concomitant cardiovascular and hemodynamic responses in an intensity-dependent manner (14, 15, 22). It is well accepted that central signals from the higher brain associated with the volitional component of exercise (i.e., central command) (48, 63), peripheral signals arising from mechanically and metabolically sensitive afferents in contracting skeletal muscle (i.e., exercise pressor reflex) (28, 29, 36, 37, 54), and feedback from stretch receptors originating in the carotid and aortic arteries (i.e., arterial baroreflex) (13, 16, 17, 47, 49) are all involved. Less appreciated, but also important, are low-pressure mechanically sensitive stretch receptors located in the heart, great veins, and blood vessels of the lungs that sense changes in central blood volume (CBV) and pressure (i.e., the cardiopulmonary baroreflex) (9, 16, 17, 21, 32).

The classic work of Alam and Smirk (1, 4) demonstrated that isolation of muscle metaboreflex by suprasystolic cuff occlusion after isometric handgrip (IHG) exercise, commonly referred to as postexercise ischemia (PEI), partially maintains exercise-induced increases in mean arterial pressure (MAP), whereas heart rate (HR) declines toward resting values. A less well-appreciated observation is that HR remains elevated during metaboreflex activation with PEI after leg exercise, suggesting that the limb or mass of exercising muscle also influences HR during PEI. Subsequently, several authors have ratified these results, and, consequently, the muscle metaboreflex was not considered to influence HR after IHG but believed to raise arterial blood pressure primarily via an increase in sympathetically mediated peripheral vasoconstriction (51). More recently, however, Fisher et al. (18, 20) found in humans that a robust muscle metaboreflex activation during PEI after IHG at 40% maximal voluntary contraction (MVC) elicits sympathetically mediated increases in HR, while it is still debated whether the muscle metaboreflex increases arterial blood pressure due to an increase in cardiac output (CO) (7, 10–12, 35) or an enhancement of total peripheral resistance

Teixeira AL, Samora M, Sabino-Carvalho JL. Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road? *J Physiol* 2018;596:1531-1532.

<https://doi.org/10.1113/JP275961>

Periódico: *The Journal of Physiology*

Fator de impacto (2018): 4,950

***Journal Club**

JOURNAL CLUB

Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road?André L. Teixeira , Milena Samora 
and Jeann L. Sabino-Carvalho NeuroVASQ–Integrative Physiology
Laboratory, Faculty of Physical Education,
University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Email: andre_teixeira@ymail.com

Edited by: Michael Hogan & John Osborn

The cardiovascular response to exercise is governed by both central and peripheral mechanisms that promote alterations in parasympathetic and sympathetic neural activities to the heart and blood vessels to meet the metabolic demands of working skeletal muscle in an intensity-dependent manner. There are at least three distinct neural mechanisms participating in this cardiovascular regulation: (1) central command, (2) the exercise pressor reflex, and (3) the arterial baroreflex. Central command is a feedforward mechanism that, through signals originating in higher brain centres, activates cardiovascular and somatomotor systems in parallel. The exercise pressor reflex is a feedback mechanism originating in skeletal muscle comprising group III and IV skeletal muscle afferents that respond to both mechanical and metabolic stimuli. The arterial baroreflex represents a closed-loop, negative feedback control system involved in regulating arterial blood pressure. Mechanically sensitive receptors located in the carotid body and aortic arch relay information to the brainstem regarding beat-to-beat changes in blood pressure. The resultant neural feedback provides critical information to modulate heart rate (cardiac baroreflex) or peripheral vasoconstrictor outflow (sympathetic baroreflex) in order to maintain pressure homeostasis at rest and in response to perturbations such as standing (Fisher *et al.* 2015).

Historically, the arterial baroreflex was believed to be ‘switched off’ or ‘over-ridden’ during exercise due to the linear relationship between heart rate and blood pressure that occurs during physical effort. However, in the 1980s, Donald’s group from

the Mayo Medical School found in animals that the open-loop stimulus–response relationship was shifted to operate around the prevailing arterial blood pressure of the exercise, without an alteration in the maximal gain or sensitivity of the reflex (Melcher & Donald, 1981). These results were confirmed later in humans by Raven’s group from the University of North Texas (Potts *et al.* 1993). Therefore, it is now well accepted that the arterial baroreflex remains functional during exercise by resetting to operate around the prevailing pressure elicited by exercise workload indicating that the arterial baroreflex plays a pivotal role in the neural control of cardiovascular responses during exercise. Despite extensive knowledge of the arterial baroreflex resetting during exercise, the primary mediator of this response remains controversial, since central command and/or exercise pressor reflex appears to play both independent and interactive roles (McIlveen *et al.* 2001).

To address this issue, Hureau and colleagues recently published in *The Journal of Physiology* an elegant comprehensive and integrative experiment to investigate the possible independent role of group III and IV muscle afferents in the carotid baroreflex control of cardiovascular responses during exercise (Hureau *et al.* 2018). In their investigation, healthy young men performed electrically evoked (absence of central command) and voluntary (requiring central command) isometric one-legged knee extension at 15% maximum voluntary contraction (50 s contraction and 10 s relaxation for 10 min) under control conditions and following lumbar intrathecal injection of a μ -opioid receptor agonist, fentanyl, which attenuated the central projection of group III/IV muscle afferents at the level of the dorsal horn in the spinal cord without affecting force production (i.e. there was no effect on central command). Spontaneous carotid baroreflex control of arterial blood pressure and heart rate were assessed by rapid application of neck pressure (+40 mmHg) and neck suction (–60 mmHg) to simulate a hypotensive and hypertensive stimulus to the carotid baroreceptors, respectively. The findings showed that spontaneous carotid baroreflex sensitivity was similar at rest and during both electrically

evoked and voluntary exercise independent of attenuation of group III/IV muscle afferents with fentanyl. As expected, under control conditions both electrically evoked and voluntary exercise resulted in a significant upward and rightward shift of the carotid baroreflex blood pressure and heart rate operating points. On the other hand, fentanyl injection attenuated the exercise-induced resetting of the operating point for arterial blood pressure and heart rate during both electrically evoked and voluntary exercise, indicating a reduced shift of the arterial baroreflex operating points with fentanyl and that these responses are independent of central command.

The study by Hureau and colleagues represents a challenging *in vivo* human integrative physiology study which used pharmacological and physiological approaches to test the hypothesis that group III/IV muscle afferent feedback has, independent of central command, a critical role in the resetting of the carotid baroreflex blood pressure and heart rate operating points during exercise. Although the findings strongly support the author’s initial hypothesis, certain aspects should be taken into consideration in interpreting the study’s findings. Firstly, the volunteers were young healthy and recreationally active men, limiting extrapolation of the results to other populations. For example, it is well known that the mechanisms regulating arterial blood pressure differ between men and women, and, as mentioned by the authors in the discussion, the conclusions may not be generalizable to women. In addition, diseased individuals such as hypertensive patients present an impairment in arterial baroreflex control of blood pressure and overactivity of the exercise pressor reflex leading to an exaggerated cardiovascular responses to exercise (Barbosa *et al.* 2016a) which may directly affect the resetting of the arterial baroreflex. Thus, the precise mechanisms responsible for the arterial baroreflex resetting during exercise in these population should be specifically assessed by further studies. Secondly, Hureau and colleagues have used isometric one-legged knee extension exercise at very low intensity (15% maximum voluntary contraction), and whether the results can be replicated during higher

Teixeira AL. Lifelong high-altitude hypoxia induces arterial baroreflex adaptations: new insights and future directions. *J Physiol* 2019;597:3253-3254.

<https://doi.org/10.1113/JP278174>


Periódico: *The Journal of Physiology*

Fator de impacto (2018): 4,950

***Journal Club**

JOURNAL CLUB

Lifelong high-altitude hypoxia induces arterial baroreflex adaptations: new insights and future directions

André L. Teixeira 
 Neuro VASQ – Integrative Physiology
 Laboratory, Faculty of Physical Education,
 University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Email: andre_teixeira@ymail.com

Edited by: Kim Barrett & Frank Powell

The arterial baroreflex control of blood pressure (BP) represents a fundamental negative feedback mechanism to maintain BP homeostasis. Unencapsulated, mechanically sensitive, free nerve endings located in the carotid sinus bifurcation and aortic arch relay afferent signals to the cardiovascular control areas in the brainstem regarding beat-to-beat oscillations in arterial BP. These afferent inputs elicit reflex changes in efferent parasympathetic and sympathetic activity to the heart and blood vessels modulating heart rate (cardiac baroreflex) and peripheral vasoconstrictor outflow (sympathetic baroreflex) in order to regulate arterial BP at rest and during cardiovascular stressors such as acute hypoxia (Fadel, 2008). Notably, high-altitude (HA) hypoxia elicits a robust increase in sympathetic outflow, which is significantly larger when compared with acute hypoxic exposure to a similar level. However, at present, the impact of long-term exposure to HA hypoxia on arterial baroreflex control of arterial BP remains poorly understood.

In a recent issue of *The Journal of Physiology*, Simpson *et al.* (2019) eloquently filled this important information gap by studying Lowlanders and native Highlanders (Sherpas) at low altitude (LA) and HA. The authors sought to characterize the possible adaptations on arterial baroreflex control of BP elicited by lifelong HA exposure in Highlanders and the impact of acclimatization at HA in Lowlanders. To this end, 14 Lowlanders (two women) and nine male Highlanders (Sherpas, living at > 3440 m) were studied on two separate occasions: pre-expedition, LA test (344 m for Lowlanders and 1400 m for Highlanders) and following gradual ascent to 5050 m. Importantly, LA measurements of Sherpas was conducted

> 4 days after descent from their resident altitude and the HA measures were conducted 10–14 and 10–20 days above 2860 m for Sherpas and Lowlanders, respectively. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was directly recorded, from the peroneal nerve, via microneurography. Cardiac and sympathetic baroreflex control of BP were assessed by bolus injection of the vasoactive drugs sodium nitroprusside and phenylephrine to lower and raise BP, respectively (i.e. modified Oxford test). In addition, to assess the possible contribution of peripheral chemoreflex, the modified Oxford test was also performed during acute hypoxia (breathing 11% oxygen) at LA and during acute hyperoxia (breathing 100% oxygen) at LA and HA. The main findings were as follows: (1) despite similar resting BP, Sherpas have a higher MSNA burst frequency at HA than Lowlanders at LA, but it was lower when compared to Lowlanders following ascent to HA; (2) the sensitivity (i.e. gain) of sympathetic baroreflex control of BP is preserved in Lowlanders at HA and is similar to that of Sherpa counterparts, although the operating point was reset upward; (3) Lowlanders at HA presented a decrease in cardiac baroreflex sensitivity compared to at LA, but it was similar to Highlanders at HA; and (4) manipulation of peripheral chemoreceptor drive at HA had minimal effect on arterial baroreflex control of BP in both Lowlanders and Highlanders. Collectively, these findings demonstrated for the first time that upward baroreflex resetting permits chronic activation of resting MSNA in Lowlanders following 10–20 days at HA and lifelong HA hypoxia probably induces beneficial arterial baroreflex adaptations in native Sherpas.

Overall, the study by Simpson and colleagues is well designed and uses challenging methodologies in an attempt to address an important question. However, like any comprehensive, mechanistically driven, hypothesis-based, human physiology study, certain issues should be taken into account in interpreting the study's findings. For example, 55% of native Highlanders were regular cigarette smokers and the Lowlander counterparts were non-smokers, which could directly influence the study results. In addition, it is well accepted that cardiovascular control is markedly different between

men and women and the lack of female participants (only two Lowlanders) suggest that the findings should be restricted to males. Moreover, the participants were ~30 years old and apparently healthy, limiting extrapolation of the results to other populations such as the elderly and/or those with disease, who are more susceptible to adverse cardiovascular events during sustained activation of the sympathetic nervous system. With this in mind, future investigations designed to examine the possible effects of sex, ageing and disease will advance our knowledge of the impact of HA exposure on arterial baroreflex control of BP.

It is also important to consider the possibility of hysteresis in arterial baroreflex control. Baroreflex sensitivity is greater during falling compared to rising BP in healthy young subjects and basal sympathetic outflow play an important role in the gain of the baroreflex to decreasing and increasing BP (Hart *et al.* 2011). In fact, individuals with high sympathetic drive at rest respond better to rising than falling BP, whereas individuals with low resting sympathetic drive respond better to falling than rising BP (Hart *et al.* 2011). Accordingly, because HA exposure induces robust sympathoexcitation, it would be interesting to gain further insight into how baroreflex function operates for upward and downward BP responses. Although the authors did not perform this separate analysis, it is necessary to draw attention to the observation that the same drug dosage used during the modified Oxford test in Lowlanders at LA and HA evoked different BP responses. Indeed, while the same amount of sodium nitroprusside evoked similar falls in arterial BP (LA: 15 ± 6 mmHg vs. HA: 15 ± 6 mmHg; $P = 0.78$), the same dosage of phenylephrine elicited a significantly smaller increase in BP at HA (LA: 19 ± 9 mmHg vs. HA: 11 ± 3 mmHg; $P = 0.02$). Thereby, the total BP changes during the modified Oxford test were significantly different between conditions (LA: 35 ± 11 mmHg vs. HA: 26 ± 8 mmHg; $P = 0.02$). The authors speculated that these differences could be attributable to a reduction in α -adrenergic receptor sensitivity at HA; this hypothesis needs to be directly tested in future studies. Whether differences in BP responses during

Teixeira AL, Vianna LC. Continuous aerobic and high-intensity interval exercise: which one produces greater post-exercise hypotension? *Int J Cardiovasc Sci* 2019;32:1-2.

<https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180104>

Periódico: *International Journal of Cardiovascular Sciences*

***Editorial**

EDITORIAL

Continuous Aerobic and High-Intensity Interval Exercise: Which one Produces greater Post-Exercise Hypotension?

André L. Teixeira and Lauro C. Vianna 

NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF - Brazil

Exercise training is a key recommendation for maintenance of a healthy life style. It is well established that regular physical exercise provides innumerable physiological and psychological benefits not only to young healthy subjects, but also individuals with diabetes, heart failure, Parkinson disease, multiple sclerosis, claudication, autonomic failure, hypertension, among others. A well-documented physiological response to exercise is called post-exercise hypotension (PEH), in which a single bout of exercise leads to a decrease in arterial blood pressure. The first study showing PEH was published in 1898 by Dr. L. Hill.¹ Thereafter, several authors confirmed these results showing that a single bout of exercise can reduce arterial blood pressure below pre-exercise values. However, one question that remains to be answered is which exercise modality produces greater PEH?

Previous studies have shown that continuous aerobic (CONT) exercise, high-intensity interval (HIIE) training, isometric exercise and resistance-based exercise can lead to a PEH.² Studies comparing CONT and HIIE showed that the magnitude of PEH was slightly superior following HIIE compared with CONT exercise.^{3,4} However, in these studies, the exercise protocols were not matched by volume. This is important because longer exercise duration and higher-intensity exercise results in greater decreases in arterial blood pressure and longer PEH duration when compared with a short bout of low-intensity exercise.^{5,6}

Keywords

Blood Pressure; Exercise Therapy; Hypertension/diagnosis; Hypertension/physiopathology; Hypertension/therapy, Physical Endurance; Time Factors; Treatment Outcome.

It is in this context that Boeno and colleagues,⁷ in the current issue of the International Journal of Cardiovascular Sciences, take an important step forward in comparing CONT and HIIE in terms of the magnitude of PEH. The authors aimed to evaluate PEH following a single bout of CONT or HIIE running adjusted by equivalent volumes in healthy subjects. In a randomized cross-over design, thirteen young, sedentary and normotensive men were exposed to either CONT or HIIE treadmill running. Participants performed exercise until the completion of 5 km in CONT (at 70% of maximal heart rate previously obtained during maximal cardiopulmonary exercise test) or HIIE training (1-min running at 90% followed by 1-min at 60% maximum heart rate). Hemodynamic variables (heart rate and arterial blood pressure) were measured at rest, immediately after and 60-min following exercise (every 5-min of recovery). The main finding of the study was that both CONT and HIIE, matched by volume, promoted PEH in a similar magnitude. However, the onset of PEH was slightly different between exercise modalities. Indeed, PEH started 15-min following HIIE and remained throughout the 60-minute period, whereas PEH was initiated at the 30th minute following CONT running and remained throughout the testing period. Overall, Boeno et al.⁷ provide exciting results on the effects of different running exercise modalities (i.e., CONT vs. HIIE) on acute blood pressure reduction following exercise.

The underlying mechanisms of PEH are not fully understood, but compelling evidence suggests that the central baroreflex pathway plays a key role in the development of PEH.^{3,4} The arterial baroreflex represents a closed-loop, negative feedback control system involved in the regulation of arterial blood pressure. Mechanically-sensitive receptors located in the carotid

Mailing Address: Lauro C. Vianna, PhD

NeuroVASQ - Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF - Brazil.
E-mail: lcviana@unb.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20180104

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

Vianna LC, **Teixeira AL**, Santos TS, Rodrigues GD, Bezerra LA, Soares PP, Oliveira RJ. Symbolic dynamics of heart rate variability in Parkinson's disease patients with orthostatic hypotension. *Int J Cardiol* 2016;225:144-146.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.091>

Periódico: *International Journal of Cardiology*

Fator de impacto (2018): 3,471



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Correspondence

Symbolic dynamics of heart rate variability in Parkinson's disease patients with orthostatic hypotension

Lauro C. Vianna^{a,*}, André L. Teixeira^a, Tácio S. Santos^a, Gabriel D. Rodrigues^b, Lidia A. Bezerra^a, Pedro P. Soares^b, Ricardo J. Oliveira^a^a Faculty of Physical Education, University of Brasília, DF, Brazil^b Department of Physiology and Pharmacology, Fluminense Federal University, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 April 2016

Received in revised form 23 July 2016

Accepted 24 September 2016

Available online 28 September 2016

Keywords:

Parkinson's disease

Blood pressure

Autonomic function

Orthostatic stress

Dear Editor,

Orthostatic hypotension (OH) is a non-motor feature of Parkinson's disease (PD) that can have a significant impact on quality of life, particularly during various daily activities. Unfortunately the underlying mechanisms that are potentially contributing to OH in PD patients are not fully understood, but previous studies have indicated that the cardiovascular autonomic dysfunction is an important player. Recently, Nakamura et al. [1] demonstrated that OH was clearly apparent in PD patients with a more severe loss of cardiac sympathetic innervation. However, no study has evaluated the sympathovagal balance in response to orthostatic stress in PD patients with and without OH. Thus, the present study was undertaken to test the hypothesis that PD patients with OH have impairment in cardiac autonomic modulation in response to active standing when compared to PD patients without OH and healthy subjects.

After informed consent and all procedure approval, oscillometric blood pressure (BP – Microlife 3BTO-A) and beat-to-beat heart rate (HR – RS800cx, Polar®, EUA) were measured at supine rest (5-min) and during active standing (5-min) in six PD patients with OH (PD + OH, 1 female) and six PD patients without OH (PD – OH, 3 females). OH was defined by drop in systolic (SBP) and/or diastolic

(DBP) BP ≥ 20 or 10 mm Hg within 3 min after standing up [2]. In addition, an age-matched control group without PD was included (N = 8, 5 females).

Symbolic dynamics, a recently introduced index of HR variability (HRV), was used to determine the prevalence of sympathetic or parasympathetic cardiac modulation [3]. Briefly, consecutive RR interval sequences of at least 300 beats were selected. The full range of the sequences was divided into 6 levels (from 0 to 5), and patterns of length L = 3 were constructed. The Shannon entropy of the pattern distributions was calculated to evaluate the complexity of the pattern distribution. All possible patterns were classified into 3 families: a) patterns with no variation (0V; all 3 symbols were equal); b) patterns with 1 variation (1V; 2 consequent symbols were equal and the remaining symbol was different); and c) patterns with 2 variations (2V; all symbols were different from the previous one). The percentages of the patterns 0V and 2V were calculated as a predominance of sympathetic and parasympathetic cardiac autonomic modulation, respectively [3]. In addition, the following frequency domain variables were measured: low-frequency power (LF) (0.04–0.15 Hz) and high-frequency (HF) power (0.15–0.4 Hz). Total power and the normalized units were calculated. The ratio of LF to HF (LF/HF) was also calculated as a measure of sympathovagal balance [4].

The Shapiro–Wilk normality test was used to confirm the distribution of the data. A three (groups) by two (supine vs. orthostatic) repeated measures ANOVA was used to compare variables and Tukey post hoc test when necessary. The one-way ANOVA was used to compare delta of change between groups. An independent sample t-test was used to verify differences between PD groups in descriptive data. Values are present as mean \pm SE and the significance level adopted was $P < 0.05$.

At supine rest, there were no significant differences in any autonomic or hemodynamic variables between groups ($P > 0.05$). On standing, SBP and DBP fell only in the PD + OH group ($P < 0.05$), while DBP significantly increase in the PD – OH group and had a tendency to increase in the control group ($P = 0.08$; Table 1). The HR increased in PD – OH patients and further increased in the control group, but was unchanged in PD + OH patients (Fig. 1A). In PD – OH patients and healthy controls, standing was accompanied by a significant increase in LF/HF ratio, while no change was found in PD + OH patients (control: $+3.9 \pm 2$; PD – OH: $+5.3 \pm 2$; PD + OH: -1.1 ± 1 ; $F = 4.089$, $P = 0.036$; Fig. 1B).

* Corresponding author at: NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, Brazil.
E-mail address: lcvianna@unb.br (L.C. Vianna).

Antonino D*, **Teixeira AL***, Maia-Lopes PM, Souza MC, Sabino-Carvalho JL, Murray AR, Deuchars J, Vianna LC. Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Stimul* 2017;10:875-881.

[https://doi.org/ 10.1016/j.brs.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.006)

Periódico: *Brain Stimulation*

Fator de impacto (2018): 6,919

*Primeira autoria dividida.



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation>

Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial



Diego Antonino^{a,1}, André L. Teixeira^{a,1}, Paulo M. Maia-Lopes^a, Mayara C. Souza^a, Jeann L. Sabino-Carvalho^a, Aaron R. Murray^b, Jim Deuchars^b, Lauro C. Vianna^{a,*}

^a Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

^b School of Biomedical Sciences, University of Leeds, Leeds LS2 9JT, UK

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 January 2017

Received in revised form

9 May 2017

Accepted 17 May 2017

Available online 19 May 2017

Keywords:

Baroreflex

Autonomic nervous system

Sympathetic nervous system

Neuromodulation

ABSTRACT

Background: Despite positive outcomes of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) via the auricular branch of the vagus nerve (ABVN), the mechanisms underlying these outcomes remain unclear. Additionally, previous studies have not been controlled the possible placebo effects of tVNS.

Objective: To test the hypothesis that tVNS acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (cBRS) and autonomic modulation, and that these effects are specific to stimulation of ABVN.

Methods: Thirteen healthy men (23±1yrs) were randomized across three experimental visits. In active tVNS, electrodes were placed on the tragus of the ear and electrical current was applied by using a Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation device. A time-control visit was performed with the electrodes placed on tragus, but no current was applied (sham-T). Additionally, to avoid a placebo effect, another sham protocol was performed with same electrical current of the active visit, but the electrodes were placed on the ear lobe (an area without cutaneous nerve endings from the vagus – tLS). Beat-to-beat heart rate (HR) and blood pressure (BP) were monitored at rest, during stimulation (active, sham-T and tLS) and recovery. cBRS was measured via sequence technique. Both HR (HRV) and BP variability (BPV) were also measured.

Results: Arterial BP and BPV were not affected by any active or sham protocols ($P > 0.05$). Resting HR and LF/HF ratio of HRV decreased ($\Delta -3.4 \pm 1\%$ and $\Delta -15 \pm 12\%$, $P < 0.05$, respectively) and cBRS increased ($\Delta 24 \pm 8\%$, $P < 0.05$) during active tVNS, but were unchanged during both sham protocols.

Conclusion: tVNS acutely improves cBRS and autonomic modulation in healthy young men.

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

It is well established that some diseases are accompanied by severe cardiac autonomic dysfunction characterized by sustained excessive sympathetic outflow and parasympathetic withdrawal (e.g. hypertension, diabetes, heart failure, coronary artery disease, obesity) [1–4]. Given the significant financial costs associated with the development of novel pharmaceutical drugs, there is increasing interest in non-pharmacological alternatives.

Electrical vagus nerve stimulation (VNS) has been approved for use in treatment-resistant patients with epilepsy and major depressive disorder and has been further suggested as a potential treatment for a broad range of conditions including Alzheimer's disease, heart failure, inflammation, chronic pain, diabetes, tinnitus and obesity [5–12]. However, VNS requires an invasive surgical procedure for electrode implantation and has been associated with adverse side-effects such as dysphonia, vocal hoarseness and dyspnea [13,14]. As such, this limits the application of VNS to patients who are treatment-resistant to all existing pharmacological approaches. Given these considerations, non-invasive transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) via the auricular branch of the vagus nerve (ABVN) has been developed, with similar efficacy to the invasive technique [15] and beneficial outcomes for patients

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

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

¹ Authors equally contributed.

Vianna LC, Fernandes IA, Barbosa TC, **Teixeira AL**, Nóbrega ACL. Capsaicin-based analgesic balm attenuates the skeletal muscle metaboreflex in healthy humans. *J Appl Physiol* 2018;125:362-368.

<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00038.2018>

Periódico: *Journal of Applied Physiology*

Fator de impacto (2018): 3,140

*Artigo recomendado no *F1000Prime*

<https://f1000.com/prime/733114597>

RESEARCH ARTICLE

Capsaicin-based analgesic balm attenuates the skeletal muscle metaboreflex in healthy humans

Lauro C. Vianna,¹ Igor A. Fernandes,^{1,2} Thales C. Barbosa,³ André L. Teixeira,¹ and Antonio C. L. Nóbrega²

¹NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Federal District, Brazil; ²Department of Physiology and Pharmacology, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil; and ³Department of Kinesiology, University of Texas at Arlington, Arlington, Texas

Submitted 12 January 2018; accepted in final form 20 April 2018

Vianna LC, Fernandes IA, Barbosa TC, Teixeira AL, Nóbrega AC. Capsaicin-based analgesic balm attenuates the skeletal muscle metaboreflex in healthy humans. *J Appl Physiol* 125: 362–368, 2018. First published April 26, 2018; doi:10.1152/jappphysiol.00038.2018.—The exercise pressor reflex (EPR) is comprised of group III and IV skeletal muscle afferents and is one of the principal mediators of the cardiovascular response to exercise. In animals, capsaicin-based analgesic balm (CAP) attenuates the pressor response to muscle contraction, indicating the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptor (localized on the group IV afferent neuron) as an important mediator of the EPR. However, whether these findings can be extrapolated to humans remains unknown. Here, we tested the hypothesis that CAP would attenuate blood pressure (BP) and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) responses to isolated muscle metaboreflex activation in healthy men. MSNA (microneurography) and beat-to-beat heart rate (HR, by electrocardiography), and BP (finger photoplethysmography) were continuously measured in eight healthy males (23 ± 5 yr) at rest, during isometric handgrip exercise, and during postexercise ischemia (PEI). Trials were performed before and 30 and 60 min after the topical application of CAP (0.1%, CAPZASIN-HP) over the volar forearm of the subject's exercising arm. Isometric exercise evoked increases in mean BP ($\Delta 32 \pm 4$ mmHg) and MSNA ($\Delta 26 \pm 5$ bursts/min; $\Delta 19 \pm 5$ bursts/100 heart beats). The increases in BP during handgrip were not affected by CAP, but the increase in MSNA was lower after 60 min of CAP application. During PEI, the increases in BP and MSNA were all significantly less than those before CAP (all $P < 0.05$). In conclusion, CAP attenuated BP and sympathetic responses evoked by PEI in humans. These data provide evidence that transient receptor potential vanilloid 1 receptors potentially contribute to the EPR in humans, via its metabolic component.

NEW & NOTEWORTHY We found that topical application of capsaicin-based analgesic balm attenuates arterial blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during isolated muscle metaboreflex activation following isometric handgrip exercise in healthy humans. These findings suggest that the transient receptor potential vanilloid 1 may contribute to the exercise pressor reflex in humans via its metabolic component.

blood pressure; exercise pressor reflex; muscle sympathetic nerve activity; vanilloid receptor subtype 1

Address for reprint requests and other correspondence: L. C. Vianna, NeuroVASQ - Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, Brazil (e-mail: lcviana@unb.br).

INTRODUCTION

Cardiovascular and hemodynamic adjustments to exercise are mediated by alterations in parasympathetic and sympathetic neural activities (8, 21, 36). These changes in autonomic outflow are governed by several neural mechanisms including the central command, the exercise pressor reflex (EPR), and the arterial baroreflex. Central command is a feedforward mechanism that, through signals originating in higher brain centers, activates cardiovascular and somatomotor systems in parallel (45, 59). The EPR is a feedback peripheral neural drive originating in skeletal muscle (31, 32, 37, 38, 52). The arterial baroreflex provides further modulation via tonically active baroreceptors located in the carotid and aortic arteries (13, 16, 17, 44, 46). As such, the alterations in autonomic outflow during physical efforts are carefully controlled by these neural inputs, leading to changes in heart rate (HR), stroke volume, and total peripheral resistance that evoke increases in arterial blood pressure (BP) in an intensity-dependent manner (14, 15, 21). Importantly, although all three neural mechanisms are relevant for cardiovascular regulation during exercise, considerable attention has been given to the EPR due to its importance in determining the magnitude of sympathoexcitation during exercise (6, 21, 31, 32).

The sensory component of the EPR comprises group III and IV skeletal muscle afferents that respond to both mechanical (i.e., muscle mechanoreflex) and metabolic (i.e., muscle metaboreflex) stimuli (32). In humans, the muscle mechanoreflex can be activated by mechanical stretch (10, 24) or passive movement (43, 54, 57, 58); however, its effects on cardiovascular responses appear small and transient. In contrast, muscle metaboreceptors are paramount in generating the reflex increases in sympathetic outflow during exercise in normal physiological states (18, 20, 21, 32, 48). The isolation of muscle metaboreflex can be evoked in humans by means of circulatory arrest of the active limb just before the cessation of exercise commonly referred to as postexercise ischemia (PEI). During this maneuver, metabolic by-products of muscle contraction are trapped and stimulate metabolically sensitive afferents fibers (21, 32, 48). Stimulation of these afferents results in an elevated BP achieved in part by sympathetically mediated increases in systemic vasoconstriction, with elevations in cardiac output playing a minor role (18, 20, 48, 53). Overall, although it is well established that the EPR is one of the principal mediators of the cardiovascular response to ex-

Sabino-Carvalho JL, **Teixeira AL**, Samora M, Daher M, Vianna LC. Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex. *J Neurophysiol* 2018;120:1516-1524.

<https://doi.org/10.1152/jn.00308.2018>

Periódico: *Journal of Neurophysiology*

Fator de impacto (2018): 2,614

RESEARCH ARTICLE | *Nervous System Pathophysiology*

Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex

Jeann L. Sabino-Carvalho, André L. Teixeira, Milena Samora, Maurício Daher, and Lauro C. Vianna

NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil

Submitted 8 May 2018; accepted in final form 25 June 2018

Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Daher M, Vianna LC. Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex. *J Neurophysiol* 120: 1516–1524, 2018. First published June 27, 2018; doi:10.1152/jn.00308.2018.—Patients with Parkinson's disease (PD) exhibit attenuated cardiovascular responses to exercise. The underlying mechanisms that are potentially contributing to these impairments are not fully understood. Therefore, we sought to test the hypothesis that patients with PD exhibit blunted cardiovascular responses to isolated muscle metaboreflex activation following exercise. For this, mean blood pressure, cardiac output, and total peripheral resistance were measured using finger photoplethysmography and the Modelflow method in 11 patients with PD [66 ± 2 yr; Hoehn and Yahr score: 2 ± 1 a.u.; time since diagnosis: 7 ± 1 yr; means \pm SD] and 9 age-matched controls (66 ± 3 yr). Measurements were obtained at rest, during isometric handgrip exercise performed at 40% maximal voluntary contraction, and during postexercise ischemia. Also, a cold pressor test was assessed to confirm that blunted cardiovascular responses were specific to exercise and not representative of generalized sympathetic responsiveness. Changes in mean blood pressure were attenuated in patients with PD during handgrip (PD: $\Delta 25 \pm 2$ mmHg vs. controls: $\Delta 31 \pm 3$ mmHg; $P < 0.05$), and these group differences remained during postexercise ischemia ($\Delta 17 \pm 1$ mmHg vs. $\Delta 26 \pm 1$ mmHg, respectively; $P < 0.01$). Additionally, changes in total peripheral resistance were attenuated during exercise and postexercise ischemia, indicating blunted reflex vasoconstriction in patients with PD. Responses to cold pressor test did not differ between groups, suggesting no group differences in generalized sympathetic responsiveness. Our results support the concept that attenuated cardiovascular responses to exercise observed in patients with PD are, at least in part, explained by an altered skeletal muscle metaboreflex.

NEW & NOTEWORTHY Patients with Parkinson's disease (PD) presented blunted cardiovascular responses to exercise. We showed that cardiovascular response evoked by the metabolic component of the exercise pressor reflex is blunted in patients with PD. Furthermore, patients with PD presented similar pressor response during the cold pressor test compared with age-matched controls. Altogether, our results support the hypothesis that attenuated cardiovascular responses to exercise observed in patients with PD are mediated by an altered skeletal muscle metaboreflex.

blood pressure regulation; exercise pressor reflex; Parkinson's disease; sympathetic nervous system

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder (Alves et al. 2008; Hirsch et al. 2016; Kluger et al. 2016). It is characterized by accumulation of intracellular α -synuclein protein (Braak and Braak 2000; Calo et al. 2016), which causes dysfunction of dopamine-producing neurons of the central nervous system (Braak and Braak 2000). The motor function abnormalities associated with PD are well known, but patients with PD also experience nonmotor symptoms that can precede the onset of motor dysfunctions (Pont-Sunyer et al. 2015), such as those produced by autonomic or cardiovascular system dysfunction (Goldstein et al. 2005; Vianna et al. 2016). Taken together, these impairments greatly impact patient-perceived quality of life (Kluger et al. 2016; Merola et al. 2018; Wolters 2009).

Studies conducted in patients with PD showed blunted cardiovascular responses to exercise when compared with healthy controls (Kanegusuku et al. 2016; Ludin et al. 1987; Mavrommati et al. 2017; Nakamura et al. 2010; Strano et al. 2016; Werner et al. 2006). This abnormality was observed irrespective of type (i.e., aerobic or strength) or intensity of exercise (Kanegusuku et al. 2016; Ludin et al. 1987; Mavrommati et al. 2017; Nakamura et al. 2010; Strano et al. 2016; Werner et al. 2006). Nonetheless, the underlying pathophysiologic mechanisms that potentially contribute to these blunted responses in patients with PD are still not fully understood. This becomes important because exercise is frequently employed as a coping resource to manage quality of life, motor function, physical capacity, fatigue perception, and disease progression of PD (Allen et al. 2017; David et al. 2016; Kelly et al. 2014; Krumpolec et al. 2017; Santos et al. 2016; Silva-Batista et al. 2018; Silveira et al. 2018; Zhou et al. 2017). Importantly, the abnormal responses to exercise could make exercise prescription more difficult to be managed to some patients with PD. This is because an altered cardiovascular response to exercise has been associated with an increased risk for adverse cardiovascular event in disease population (Sadoul et al. 1997). Additionally, if the mechanisms of this cardiovas-

Address for reprint requests and other correspondence: L. C. Vianna, NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Asa Norte, L4, Brasília DF 70910900, Brazil (e-mail: lcvianna@unb.br).

Vianna LC, Fernandes IA, Martinez DG, **Teixeira AL**, Silva BM, Fadel PJ, Nóbrega ACL. Water drinking enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in healthy young humans. *Exp Physiol* 2018;103:1318-1325.

<https://doi.org/10.1113/EP087095>

Periódico: *Experimental Physiology*

Fator de impacto (2018): 2,624

Received: 3 May 2018 | Accepted: 26 July 2018

DOI: 10.1113/EP087095

RESEARCH PAPER

WILEY  Experimental Physiology

Water drinking enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in healthy young humans

Lauro C. Vianna¹  | Igor A. Fernandes^{1,2}  | Daniel G. Martinez³  |André L. Teixeira¹  | Bruno M. Silva⁴ | Paul J. Fadel⁵  | Antonio C. L. Nóbrega² ¹NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil²Department of Physiology and Pharmacology, Fluminense Federal University, Niterói, RJ, Brazil³Research Unit for Cardiovascular and Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil⁴Department of Physiology, Federal University of Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo, SP, Brazil⁵Department of Kinesiology, University of Texas at Arlington, Arlington, TX, USA**Correspondence**Lauro C. Vianna, NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, Brazil.
Email: lcviana@unb.br**Funding information**

This study was supported by grants and scholarships from the Brazilian National Council of Scientific and Technological Development (CNPq), the Foundation for Research Support of Federal District (FAPDF) and Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education (CAPES).

Edited by: Michael Tipton

Abstract

Water drinking increases muscle sympathetic nerve activity (MSNA), which is accompanied by a profound pressor response in patients with impaired arterial baroreflex function and in older populations, but not in healthy young subjects. We tested the hypothesis that an enhancement in the gain of arterial baroreflex control of MSNA contributes to the maintenance of arterial blood pressure after water drinking in healthy young subjects. The MSNA, arterial blood pressure and heart rate were measured in 10 healthy men (24 ± 2 years old; mean \pm SD) before and for 60 min after ingestion of 500 ml of bottled water or saline solution. Weighted linear regression analysis between MSNA and diastolic blood pressure was used to determine the gain (i.e. sensitivity) of arterial baroreflex control of MSNA. After water drinking, MSNA was significantly elevated within 15 min and remained above baseline for up to 60 min [e.g. 21 ± 10 bursts (100 heart beats)⁻¹ mmHg⁻¹ at baseline versus 35 ± 14 bursts (100 heart beats)⁻¹ mmHg⁻¹ at 30 min; $P < 0.01$], whereas mean arterial blood pressure (e.g. 87 ± 7 mmHg at baseline versus 89 ± 7 mmHg at 30 min; $P = 0.34$) and heart rate were unchanged. The arterial baroreflex–MSNA gain for bursts incidence was increased and remained elevated throughout the protocol [e.g. -2.25 ± 0.99 bursts (100 heart beats)⁻¹ mmHg⁻¹ at baseline versus -4.32 ± 1.53 bursts (100 heart beats)⁻¹ mmHg⁻¹ at 30 min; $P < 0.01$]. Importantly, saline intake had no effect on arterial baroreflex–MSNA gain or any neurocardiovascular variables. These findings demonstrate that water drinking enhances the gain of arterial baroreflex control of MSNA in healthy young men, which may contribute to buffering the pressor response after water drinking, probably via osmosensitive mechanisms.

KEYWORDS

blood pressure, hydration, osmoreceptors

1 | INTRODUCTION

Animal and human studies have demonstrated that water drinking may elicit a pressor response (May & Jordan, 2011). Jordan, Shannon, Grogan, Biaggioni, and Robertson (1999) were the first to demonstrate a potent pressor response (increase of up to 33 mmHg in systolic blood pressure) after water intake in patients with severe orthostatic hypotension (i.e. patients with autonomic failure). Thereafter, they observed that the magnitude of the pressor response was attenuated in healthy elderly subjects and completely abolished in young healthy subjects after water intake (Jordan et al., 1999, 2000; Schroeder et al., 2002; Scott, Greenwood, Gilbey, Stoker, & Mary, 2001). The reason for the blunted pressor response after water drinking in healthy young

subjects is not fully understood, but previous authors suggested that the arterial baroreflex might play a role. This idea is supported by animal experiments, in which mice with intact baroreflexes did not respond to water intake (McHugh et al., 2010). In contrast, water elicited a substantial increase in arterial blood pressure after interruption of the afferent baroreflex arc by sinoaortic denervation (McHugh et al., 2010).

In humans, water drinking increases efferent sympathetic outflow in the absence of a pressor response in young healthy subjects (Scott et al., 2001), suggesting that baroreflex function is preserved; however, to our knowledge, this has not been tested directly. In contrast, in patients with autonomic failure and in hypertensive and healthy older adults, water intake induces sympathoexcitation,

© 2018 The Authors. Experimental Physiology © 2018 The Physiological Society

1318 | wileyonlinelibrary.com/journal/eph

Experimental Physiology, 2018;103:1318–1325.

Samora M, **Teixeira AL**, Sabino-Carvalho JL, Vianna LC. Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women. *Eur J Appl Physiol* 2019;119:103-11.

<https://doi.org/10.1007/s00421-018-4004-y>

Periódico: *European Journal of Applied Physiology*

Fator de impacto (2018): 3,055



Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women

Milena Samora¹ · André L. Teixeira¹ · Jeann L. Sabino-Carvalho¹ · Lauro C. Vianna¹

Received: 9 March 2018 / Accepted: 1 October 2018 / Published online: 6 October 2018
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose To investigate the effect of isolated muscle metaboreflex activation on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity (cBRS), and to characterize the potential sex-related differences in this interaction in young healthy subjects.

Methods 40 volunteers (20 men and 20 women, age: 22 ± 0.4 year) were recruited. After 5-min rest period, the subjects performed 90 s of isometric handgrip exercise at 40% of maximal voluntary contraction followed by 3 min of post-exercise ischemia (PEI). Beat-to-beat heart rate and arterial blood pressure were continuously measured by finger photoplethysmography. Spontaneous cBRS was assessed using the sequence technique and heart rate variability was measured in time (RMSSD—standard deviation of the RR intervals) and frequency domains (LF—low and HF—high frequency power).

Results Resting cBRS was similar between men and women. During PEI, cBRS was increased in men ($\Delta 3.0 \pm 1.1$ ms mmHg⁻¹, $P = 0.03$) but was unchanged in women ($\Delta -0.04 \pm 1.0$ ms mmHg⁻¹, $P = 0.97$). In addition, RMSSD and HF power of heart rate variability increased in women ($\Delta 7.4 \pm 2.6$ ms, $P = 0.02$; $\Delta 373.4 \pm 197.3$ ms²; $P = 0.04$, respectively) and further increased in men ($\Delta 26.4 \pm 7.1$ ms, $P < 0.01$; $\Delta 1874.9 \pm 756.2$ ms²; $P = 0.02$, respectively). Arterial blood pressure increased from rest during handgrip exercise and remained elevated during PEI in both groups, however, these responses were attenuated in women.

Conclusions These findings allow us to suggest a sex-related difference in spontaneous cBRS elicited by isolated muscle metaboreflex activation in healthy humans.

Keyword Exercise pressor reflex · Autonomic nervous system · Heart rate · Blood pressure · Sex differences

Abbreviations

ANOVA	Analyses of variance	LF	Low frequency
BMI	Body mass index	MBP	Mean blood pressure
BSA	Body surface area	MVC	Maximal voluntary contraction
cBRS	Cardiac baroreflex sensitivity	NK1-R	Neurokinin-1 receptor
CI	Cardiac index	NTS	Nucleus tractus solitaries
CO	Cardiac output	PEI	Post-exercise ischemia
DBP	Diastolic blood pressure	RMSSD	Root of the mean of the sum of successive differences
HF	High frequency	SBP	Systolic blood pressure
HR	Heart rate	SV	Stroke volume
HRV	Heart rate variability	TVC	Total vascular conductance
ICC	Intraclass correlation coefficient	TVCI	Vascular conductance index
IHG	Isometric handgrip	VLF	Very low frequency

Communicated by Massimo Pagani.

✉ Lauro C. Vianna
 lvianna@unb.br

¹ NeuroVASQ-Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília, DF, Brazil

Introduction

Several neural mechanisms are responsible for regulating autonomic adjustments during exercise and through complex interactions control the cardiovascular and hemodynamic changes. These cardiovascular responses are mediated by

Sabino-Carvalho JL, Samora M, **Teixeira AL**, Daher M, Vianna LC. Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson`s disease. *Exp Physiol* 2019;104:793-799.

<https://doi.org/10.1113/EP087620>

Periódico: *Experimental Physiology*

Fator de impacto (2018): 2,624

Received: 29 January 2019 | Accepted: 8 March 2019

DOI: 10.1111/EP087620

SHORT COMMUNICATION

Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease

Jeann L. Sabino-Carvalho  | Milena Samora  | André L. Teixeira  |
Mauricio Daher | Lauro C. Vianna 

NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Correspondence

Lauro C. Vianna, NeuroVASQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Asa Norte, L4, Brasília/DF, 70910900, Brazil.

Email: lcviana@unb.br

Funding information

American Physiological Society, Grant/Award Number: None; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; CNPq, Grant/Award Numbers: 307686/2016-7, 431740/2018-6

This work was partly supported by an American Physiological Society Arthur C. Guyton Award for Excellence in Integrative Physiology (to L.C.V.). J.L.S.-C., A.L.T. and M.S. receive scholarship support from Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES; Finance Code 001). L.C.V. receives research support from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; grant: 307686/2016-7 and 431740/2018-6).
Edited by: Michael White

Abstract

Physical exercise has been used as coping strategy for Parkinson's disease (PD). Thus, a better understanding of circulatory responses to exercise in this population is warranted. During the onset of isometric handgrip (IHG) exercise there is an increase in blood pressure (BP) and a reduction in the total peripheral resistance (TPR) in young subjects. This immediate reduction of TPR is thought to be mediated by a cholinergic mechanism. Given that PD also affects cholinergic neurons, we hypothesized that patients with PD would present blunted circulatory responses at the onset of IHG exercise. Mean BP, stroke volume, heart rate, cardiac output and TPR were measured during performance of 20 s of IHG at 40% maximal voluntary contraction in 12 patients with PD (66 ± 2 years old, 171 ± 7 cm, 74 ± 7 kg), 11 older subjects (65 ± 9 years old, 171 ± 7 cm, 74 ± 10 kg) and 10 young subjects (21 ± 1 years old, 178 ± 6 cm, 79 ± 9 kg). Isometric handgrip elicited an augmented BP increase in patients with PD and older subjects at 10 and 20 s compared with young subjects. However, the BP augmentation was lower at 20 s in patients with PD. The IHG-induced reduction in TPR was attenuated in patients with PD and older subjects compared with young subjects. Our results show that the circulatory responses at the onset of IHG are impaired in patients with PD and older subjects. Overall, these findings suggest that the cholinergic mechanism might be compromised with ageing.

KEYWORDS

acetylcholine, blood pressure, exercise, vascular resistance

1 | INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is becoming increasingly prevalent among older people and is currently the second most common neurodegenerative disorder (Alves, Forsaa, Pedersen, Dreetz Gjerstad, & Larsen, 2008; Hirsch, Jette, Frolkis, Steeves, & Pringsheim, 2016). Parkinson's disease is characterized by dysfunction of dopamine-producing neurons (Braak & Braak, 2000) and cholinergic neurons (Müller & Bohnen, 2013) of the CNS, which causes motor and non-motor dysfunction (Braak & Braak, 2000; Calo, Wegrzynowicz, Santivanez-Perez, & Grazia Spillantini, 2016). There is an increasing interest in non-motor dysfunction presented by patients with PD. Studies have shown that patients with PD experience non-motor impairments, such as cardiovascular and autonomic dysfunction

(Goldstein et al., 2005; Sabino-Carvalho, Teixeira, Samora, Daher, & Vianna, 2018; Vianna et al., 2016), which can precede the onset of motor dysfunction (Pont-Sunyer et al., 2015). Recently, we have demonstrated that patients with PD present a blunted increase in arterial blood pressure (BP) during isometric handgrip (IHG) exercise, and this impaired response is partly explained by a selective impairment in the metabolic component of the exercise pressor reflex (EPR) (Sabino-Carvalho et al., 2018). Given that exercise has been used as a coping strategy for disease progression, a better understanding of the responses to exercise could have great impact on the patients' quality of life (Merola et al., 2018).

The onset of IHG exercise is marked by a concomitant increase in BP and a reduction in the total peripheral resistance (TPR) (Lind, Taylor, Humphreys, Kennelly, & Donald, 1964). This initial

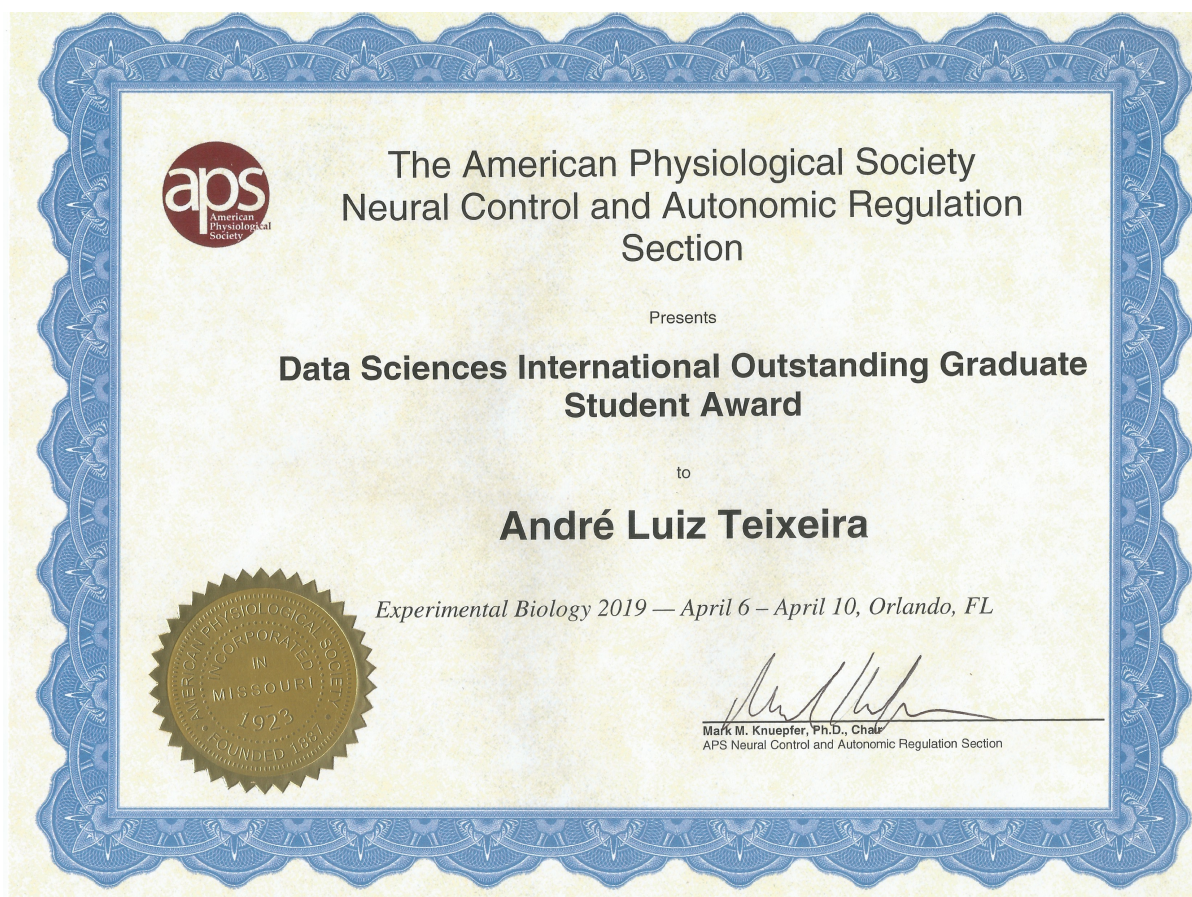
© 2019 The Authors. Experimental Physiology © 2019 The Physiological Society

Experimental Physiology, 2019, 1–7.

wileyonlinelibrary.com/journal/eph | 1

ANEXO H – Premiações recebidas durante o doutoramento

2019 – DSI Outstanding Graduate Student Award, The American Physiological Society, Neural Control and Autonomic Regulation Section.



2019 – Pan-American Congress Travel Award, The American Physiological Society.

2019 PANAM Congress Travel Award letter

De: Esther Samuel (ESamuel@the-aps.org)

Para: andre_teixeira@ymail.com

Data: quarta-feira, 23 de janeiro de 2019 20:39 BRST



6120 Executive Blvd., Suite 600 • Rockville, Maryland 20852-4911 USA • t: 301.634.7164 • f: 301.634.7241 • webmaster@the-aps.org • the-aps.org

January 23, 2019

Mr. André Teixeira
University of Brasília
Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education
Asa Norte
Brasília, 70910900
Brazil

Dear Mr. Teixeira:

I am pleased to inform you that the American Physiological Society has approved your application for the 2019 Pan-American Congress Travel Award. The Society has allocated \$1000 for you to attend the 2019 PANAM Congress for Physiological Sciences scheduled for May 27th – June 3rd in Havana, Cuba. More information on the Congress can be found at <http://www.panam2019.com/>.

The award funds will be reimbursed after the Pan-Am Congress. You will need to submit receipts providing evidence that you have attended the Congress. It is anticipated that you will need to send copies of your registration, airline, and hotel receipts. In addition, you will be asked to complete a survey designed to assess your opinions about the Congress. The survey link and reimbursement form will be distributed to you in advance of the Congress.

Congratulations on your selection as a travel award recipient for the 2nd Pan American Congress! I hope to see you in Havana.

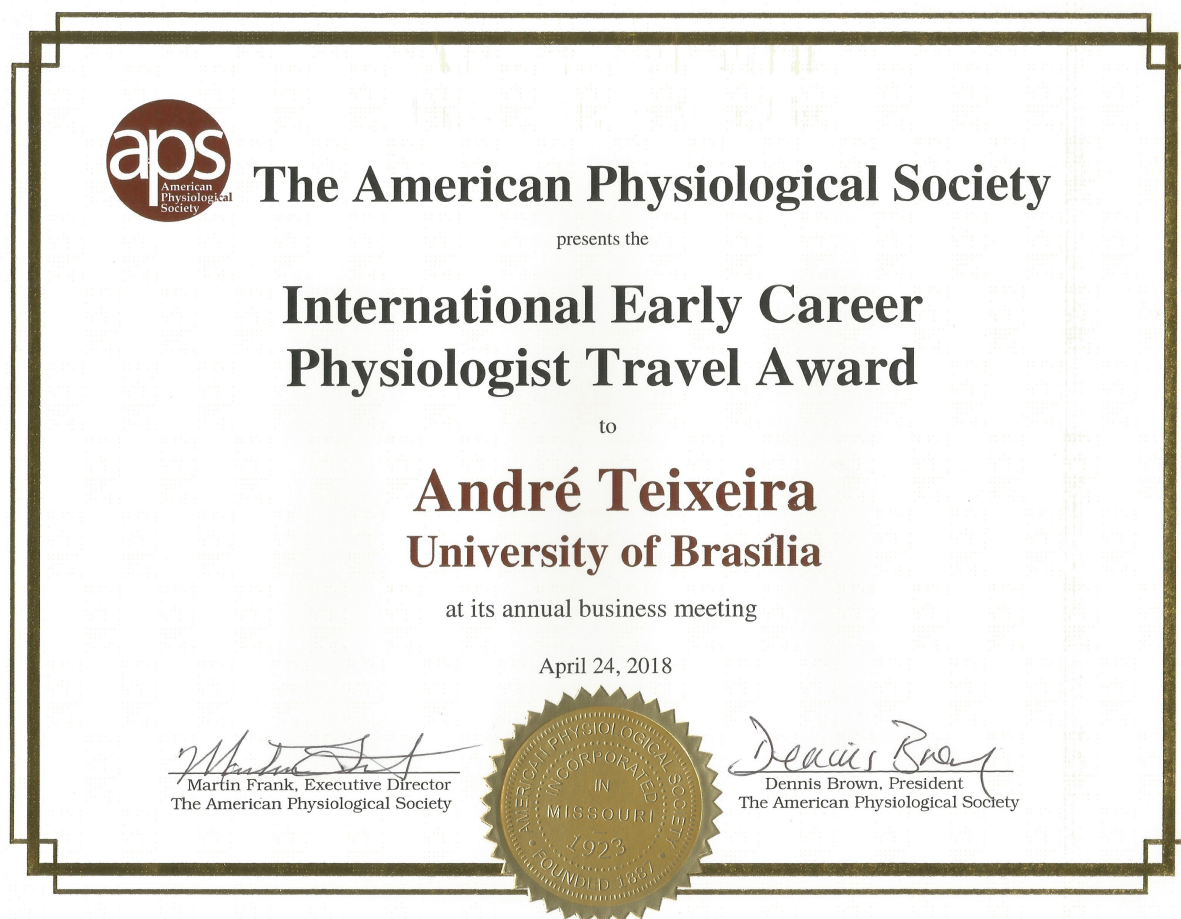
Sincerely,

Scott Steen, FASAE, CAE
Executive Director

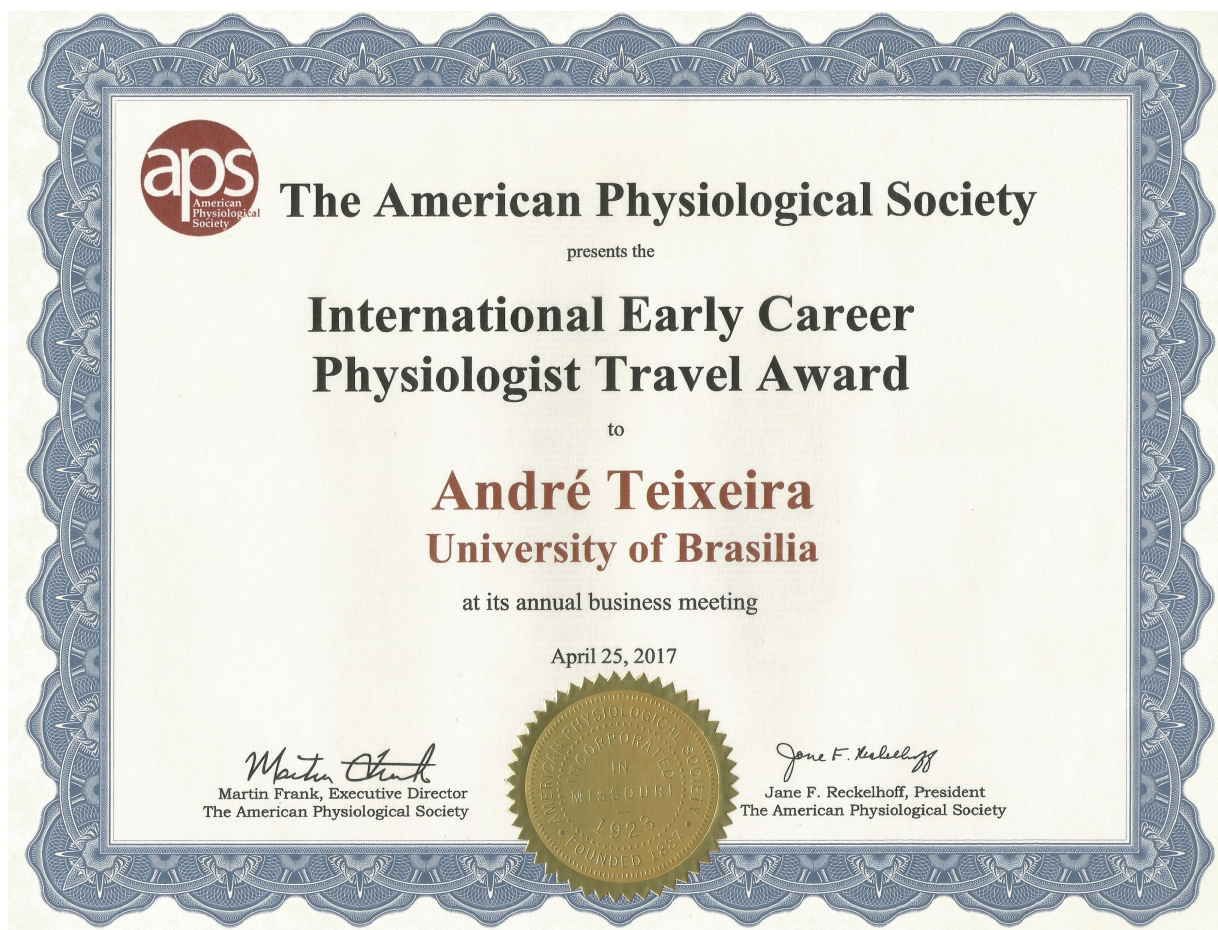
2019 – Menção Honrosa na categoria Tema Livre Oral no XXIII Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP).



2018 – International Early Career Physiologist, The American Physiological Society.



2017 – International Early Career Physiologist, The American Physiological Society.



2017 – International Union of Physiological Sciences (IUPS) Congress Travel Award, The American Physiological Society.

Assunto: 2017 IUPS Congress Travel Award Letter

De: ESamuel@the-aps.org

Para: andre_teixeira@ymail.com

Data: quinta-feira, 1 de junho de 2017 10:58:09 BRT



The American Physiological Society

9650 Rockville Pike • Bethesda, Maryland 20814-3991 USA • TEL: 301.634.7164 • FAX: 301.634.7241

www.the-aps.org • webmaster@the-aps.org • [facebook.com/AmericanPhysiologicalSociety](https://www.facebook.com/AmericanPhysiologicalSociety) • twitter.com/APSPHysiol

June 1, 2017

André Teixeira

University of Brasília

Department of Faculty of Physical Education

shin ca5 bl d3 205, lago norte

Brasília, 71503505

Brazil

Dear Mr. Teixeira:

I am pleased to inform you that International Physiology Committee and the Council of the American Physiological Society have approved your application for the IUPS 2017 Congress scheduled for August 1-5, 2017 in Rio de Janeiro, Brazil. The Society has allocated \$750 for you to attend the XXXVIII International Congress of Physiological Sciences. We urge you to register for the Congress at <http://iups2017.com>, if you have not already done so.

The award funds will be provided after the IUPS Congress. You will need to submit receipts providing evidence that you have attended the Congress. It is anticipated that you will need to send copies of your congress registration, airline, and hotel receipts. In addition, you will be asked to complete a survey designed to assess your opinions about the Congress. The survey link will be distributed to you in advance of the Congress.

Congratulations on your selection as a travel award recipient for the IUPS 2017 Congress. We hope to see you in Rio!

Sincerely yours,

A

Martin Frank, Ph.D.

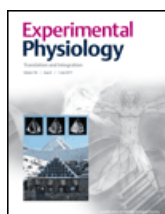
ANEXO I – Permissão para reprodução de figuras

Rightslink® by Copyright Clearance Center

02/07/19 14:23



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Neural circulatory control during exercise: early insights

Author: Jere H. Mitchell

Publication: Experimental Physiology

Publisher: John Wiley and Sons

Date: Feb 11, 2013

© 2013 The Author. Experimental Physiology © 2013 The Physiological Society

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:

3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4620890040191
License date	Jul 02, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Experimental Physiology
Licensed Content Title	Neural circulatory control during exercise: early insights
Licensed Content Author	Jere H. Mitchell
Licensed Content Date	Feb 11, 2013
Licensed Content Volume	98
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	12
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	3
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1, Figure 2, Figure 6
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work

Author: A. Krogh, J. Lindhard

Publication: Journal of Physiology

Publisher: John Wiley and Sons

Date: Oct 17, 1913

© 1913 The Physiological Society

Logged in as:
Andre Teixeira

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4617211244994
License date	Jun 27, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work
Licensed Content Author	A. Krogh, J. Lindhard
Licensed Content Date	Oct 17, 1913
Licensed Content Volume	47
Licensed Content Issue	1-2
Licensed Content Pages	25
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Original Wiley figure/table number(s)	Table 1 and Figure 6
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD



RightsLink®

[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex

Author: Lisete C. Michelini, Donal S. O'Leary, Peter B. Raven, et al

Publication: Am J Physiol- Heart and Circulatory Physiology

Publisher: The American Physiological Society

Date: Aug 1, 2015

Copyright © 2015, The American Physiological Society

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:
3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Andre L Teixeira ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your order details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License number	Reference confirmation email for license number
License date	Aug, 02 2019
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Am J Physiol- Heart and Circulatory Physiology
Licensed Content Title	Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex
Licensed Content Author	Lisete C. Michelini, Donal S. O'Leary, Peter B. Raven, et al
Licensed Content Date	Aug 1, 2015
Licensed Content Volume	309
Licensed Content Issue	3
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	author
Readers being charged a fee for this work	No
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	yes
Number of languages	1
Languages	Portuguese
World Rights	no
Order reference number	
Title	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABA _A e uma proposta de intervenção pedagógica
Institution name	n/a
Expected presentation date	Aug 2019
Portions	Figure 4
Specific Languages	Portuguese



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited

Author: Daniel W. White, Peter B. Raven

Publication: Journal of Physiology

Publisher: John Wiley and Sons

Date: May 21, 2014

© 2014 The Authors. The Journal of Physiology © 2014 The Physiological Society

Logged in as:

Andre Teixeira

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4617230609210
License date	Jun 27, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited
Licensed Content Author	Daniel W. White, Peter B. Raven
Licensed Content Date	May 21, 2014
Licensed Content Volume	592
Licensed Content Issue	12
Licensed Content Pages	10
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 4
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


WILEY

Book: Comprehensive Physiology
Chapter: Autonomic Adjustments to Exercise in Humans
Author: James P. Fisher, Colin N. Young, Paul J. Fadel
Publisher: John Wiley and Sons
Date: Mar 16, 2015

Logged in as:
 Andre Teixeira
 Account #:
 3001475932

[LOGOUT](#)

Copyright © 2015 American Physiological Society. All rights reserved.

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4620811337060
License date	Jul 02, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Wiley Books
Licensed Content Title	Autonomic Adjustments to Exercise in Humans
Licensed Content Author	James P. Fisher, Colin N. Young, Paul J. Fadel
Licensed Content Date	Mar 16, 2015
Licensed Content Pages	38
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABA _A e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Arterial Baroreflex Control of the Peripheral Vasculature in Humans: Rest and Exercise

Author: PAUL FADEL

Publication: Medicine & Science in Sports & Exercise

Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.

Date: Dec 1, 2008

Copyright © 2008, ©2008The American College of Sports Medicine

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:

3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

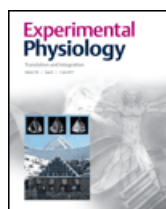
Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4630250928802
License date	Jul 15, 2019
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Medicine & Science in Sports & Exercise
Licensed Content Title	Arterial Baroreflex Control of the Peripheral Vasculature in Humans: Rest and Exercise
Licensed Content Author	PAUL FADEL
Licensed Content Date	Dec 1, 2008
Licensed Content Volume	40
Licensed Content Issue	12
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual
Portion	Figures/table/illustration
Number of figures/tables/illustrations	1
Figures/tables/illustrations used	Figure 1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Estimated size(pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Total	0.00 USD



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective
Author: Peter B. Raven, Paul J. Fadel, Shigehiko Ogoh
Publication: Experimental Physiology
Publisher: John Wiley and Sons
Date: Dec 20, 2005
 © 2006 The Physiological Society

Logged in as:
 Andre Teixeira
 Account #:
 3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4630251057251
License date	Jul 15, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Experimental Physiology
Licensed Content Title	Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective
Licensed Content Author	Peter B. Raven, Paul J. Fadel, Shigehiko Ogoh
Licensed Content Date	Dec 20, 2005
Licensed Content Volume	91
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	13
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 3
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension

Author: G. M. Goodwin, D. I. McCloskey, J. H. Mitchell

Publication: Journal of Physiology

Publisher: John Wiley and Sons

Date: Oct 1, 1972

© 1972 The Physiological Society

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:

3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4620361205993
License date	Jul 01, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension
Licensed Content Author	G. M. Goodwin, D. I. McCloskey, J. H. Mitchell
Licensed Content Date	Oct 1, 1972
Licensed Content Volume	226
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	18
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	4
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1, Figure 2, Figure 5, Figure 7
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man.

Author: J H Mitchell, D R Reeves, H B Rogers, et al

Publication: Journal of Physiology

Publisher: John Wiley and Sons

Date: Jun 1, 1989

© 1989 The Physiological Society

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:

3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4630251348139
License date	Jul 15, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man.
Licensed Content Author	J H Mitchell, D R Reeves, H B Rogers, et al
Licensed Content Date	Jun 1, 1989
Licensed Content Volume	413
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	13
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1, Figure 4
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Publisher Tax ID	EU826007151



RightsLink®

[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis

Author: J. W. Williamson, R. McColl, D. Mathews, et al

Publication: Journal of Applied Physiology

Publisher: The American Physiological Society

Date: Mar 1, 2002

Copyright © 2002, The American Physiological Society

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:

3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Andre L Teixeira ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your order details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License number	Reference confirmation email for license number
License date	Aug, 02 2019
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Applied Physiology
Licensed Content Title	Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis
Licensed Content Author	J. W. Williamson, R. McColl, D. Mathews, et al
Licensed Content Date	Mar 1, 2002
Licensed Content Volume	92
Licensed Content Issue	3
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	non-profit academic/educational
Readers being charged a fee for this work	No
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	no
World Rights	no
Order reference number	
Title	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABA _A e uma proposta de intervenção pedagógica
Institution name	n/a
Expected presentation date	Aug 2019
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Billing Type	Invoice



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans

Author: H. D. Critchley, D. R. Corfield, M. P. Chandler, et al

Publication: Journal of Physiology

Publisher: John Wiley and Sons

Date: Aug 13, 2004

Logged in as:
Andre Teixeira
Account #:
3001475932

[LOGOUT](#)

© 2000 The Journal of Physiology © 2000 The Physiological Society

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4621971006164
License date	Jul 04, 2019
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans
Licensed Content Author	H. D. Critchley, D. R. Corfield, M. P. Chandler, et al
Licensed Content Date	Aug 13, 2004
Licensed Content Volume	523
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	12
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 4
Will you be translating?	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Expected size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Sir Horace Smirk. Pioneer in drug treatment of hypertension.

Author: A E Doyle

Publication: Hypertension

Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.

Date: Feb 1, 1991

Copyright © 1991, Wolters Kluwer Health

Logged in as:
Andre Teixeira

Account #:
3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4620930830482
License date	Jul 02, 2019
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Hypertension
Licensed Content Title	Sir Horace Smirk. Pioneer in drug treatment of hypertension.
Licensed Content Author	A E Doyle
Licensed Content Date	Feb 1, 1991
Licensed Content Volume	17
Licensed Content Issue	2
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual
Portion	Figures/table/illustration
Number of figures/tables/illustrations	1
Figures/tables/illustrations used	Figure 1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Estimated size(pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Total	0.00 USD

[ORDER MORE](#)
[CLOSE WINDOW](#)



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise
Author: ANTONIO L. NÓBREGA and CLAUDIO S. ARAÚJO
Publication: Medicine & Science in Sports & Exercise
Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.
Date: Jan 1, 1993

Logged in as:
 Andre Teixeira
 Account #:
 3001475932

[LOGOUT](#)

Copyright © 1993, ©1993The American College of Sports Medicine

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and Wolters Kluwer Health, Inc. ("Wolters Kluwer Health, Inc.") consists of your license details and the terms and conditions provided by Wolters Kluwer Health, Inc. and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4630260421032
License date	Jul 15, 2019
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Medicine & Science in Sports & Exercise
Licensed Content Title	Heart rate transient at the onset of active and passive dynamic exercise
Licensed Content Author	ANTONIO L. NÓBREGA and CLAUDIO S. ARAÚJO
Licensed Content Date	Jan 1, 1993
Licensed Content Volume	25
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Individual
Portion	Figures/table/illustration
Number of figures/tables/illustrations	2
Figures/tables/illustrations used	Figure 1, Figure 3
Author of this Wolters Kluwer article	No
Title of your thesis / dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Estimated size(pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Total	0.00 USD



RightsLink®

[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors

Author: Jere H. Mitchell

Publication: Am J Physiol-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology

Publisher: The American Physiological Society

Date: Jun 1, 2017

Copyright © 2017, The American Physiological Society

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:
3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

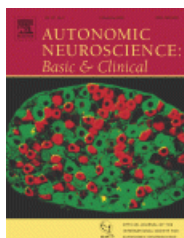
Thank you for your order.

This Agreement between Andre L Teixeira ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your order details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

License number	Reference confirmation email for license number
License date	Aug, 02 2019
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Am J Physiol-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology
Licensed Content Title	Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors
Licensed Content Author	Jere H. Mitchell
Licensed Content Date	Jun 1, 2017
Licensed Content Volume	312
Licensed Content Issue	6
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	author
Readers being charged a fee for this work	No
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	1
Will you be translating?	no
World Rights	no
Order reference number	
Title	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Institution name	n/a
Expected presentation date	Aug 2019
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil Attn: Mr. Andre Teixeira
Billing Type	Invoice



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: Role for purinergic receptors

Author: Jody L. Greaney, Megan M. Wenner, William B. Farquhar

Publication: Autonomic Neuroscience

Publisher: Elsevier

Date: March 2015

Copyright © 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:

3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4630260739102
License date	Jul 15, 2019
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Autonomic Neuroscience
Licensed Content Title	Exaggerated increases in blood pressure during isometric muscle contraction in hypertension: Role for purinergic receptors
Licensed Content Author	Jody L. Greaney, Megan M. Wenner, William B. Farquhar
Licensed Content Date	Mar 1, 2015
Licensed Content Volume	188
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	7
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Figure 1
Title of your thesis/dissertation	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABA _A e uma proposta de intervenção pedagógica
Expected completion date	Aug 2019
Estimated size (number of pages)	120
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123 Brazil



RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)


Title: Diazepam-bound GABAA receptor models identify new benzodiazepine binding-site ligands

Author: Lars Richter, Chris de Graaf, Werner Sieghart, Zdravko Varagic, Martina Mörzinger et al.

Publication: Nature Chemical Biology

Publisher: Springer Nature

Date: Mar 25, 2012

Copyright © 2012, Springer Nature

Logged in as:

Andre Teixeira

Account #:

3001475932

[LOGOUT](#)

Order Completed

Thank you for your order.

This Agreement between Mr. Andre Teixeira ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

Your confirmation email will contain your order number for future reference.

[printable details](#)

License Number	4630260944284
License date	Jul 15, 2019
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Chemical Biology
Licensed Content Title	Diazepam-bound GABAA receptor models identify new benzodiazepine binding-site ligands
Licensed Content Author	Lars Richter, Chris de Graaf, Werner Sieghart, Zdravko Varagic, Martina Mörzinger et al.
Licensed Content Date	Mar 25, 2012
Licensed Content Volume	8
Licensed Content Issue	5
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
High-res required	no
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	Controle neural da circulação durante o exercício em seres humanos: a contribuição dos receptores GABAa e uma proposta de intervenção pedagógica
Institution name	n/a
Expected presentation date	Aug 2019
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Andre Teixeira SGAN 912, módulo C, bl. i, apt. 214 Brasília, DF 70790-123