UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Recuperação da Frequência Cardíaca Pós-Exercício: Mecanismos Reguladores em Normotensos e Hipertensos

Tiago Peçanha de Oliveira

São Paulo
2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Recuperação da Frequência Cardíaca Pós-Exercício: Mecanismos Reguladores em Normotensos e Hipertensos

Tiago Peçanha de Oliveira

São Paulo
2016

TIAGO PEÇANHA DE OLIVEIRA

Recuperação da Frequência Cardíaca Pós-Exercício: Mecanismos Reguladores em Normotensos e Hipertensos

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração:
Biodinâmica do Movimento Humano

Orientadora: Profa.
Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz

Coorientador: Prof.
Dr. David Andrew Low

São Paulo

2016

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: OLIVEIRA, Tiago Peçanha de

Título: Recuperação da Frequência Cardíaca Pós-Exercício: Mecanismos Reguladores em Normotensos e Hipertensos

Tese apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data:___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

Prof. Dr.:_____

Instituição:_____Julgamento:_____

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me abençoar e me dar saúde durante esse processo.

Aos meus pais, Sérgio e Adriana, pelo amor e incentivo incondicionais. Esta tese é fruto de todo carinho, suporte e alegria que vocês têm me dado. Agradeço também a minha irmã, Paula, pelo companheirismo e atenção sempre demonstrados. Amo vocês.

À Marcelle, meu amor, por me aconselhar, me dar suporte nos bons e maus momentos, e por ter me acompanhado de tão perto durante todo esse processo. Não teria sido possível chegar até aqui sem você, logo essa tese é sua também. Te amo! Estendo esses agradecimentos aos meus sogros, Alcéia e Wilton, e ao meu cunhado, Caio, por serem sempre muito gentis e receptivos comigo.

Às minhas avós, Marylda e Iracilda, por me inspirarem a ser uma pessoa melhor, e por serem exemplos de experiência e sabedoria. Aos meus tios e tias, primos e primas, pelo carinho e suporte.

Á minha orientadora, profª Cláudia Forjaz, por acreditar em mim e neste projeto, e por me dar todo o suporte e incentivo durante o meu doutorado. Sua dedicação diária é uma inspiração pra mim.

Ao professor David Low, e aos demais colegas do Research Institute for Sport and Exercise Sciences, da LJMU pelo suporte dado durante o meu doutorado sanduíche em Liverpool, Reino Unido.

Aos professores membros da banca, por contribuírem para o enriquecimento deste trabalho.

Á Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, pelo atendimento aos voluntários. Em especial ao Dr. Décio Mion, Dr. Giovânio Vieira da Silva e à Dra. Andrea Pio de Abreu.

Aos professores Taís Tinucci, Patrícia Brum, Raphael Ritti Dias, Lisete Michelini, Paulo Ramires, Maria Urbana Rondon, Alexandre

Okano, Antônio Cláudio Lucas da Nóbrega, e outros professores, que direta ou indiretamente, contribuíram para esse trabalho.

Ao prof. Rômulo Bertuzzi e seus alunos do LADESP (Patrícia, Marcos, Carlos Rafaell, Kleiner), por me darem todo o suporte necessário para as análises do lactato e da eletromiografia.

Aos amigos do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora, Aluisio, Hélcio, Andréia, Dinoélia, Bruno Modesto, João, Roberto, Júlio, Rafael Rezende, Teresa, Gabriel Cucato e Marcel. Em especial ao Leandro, Rafael Fecchio, Patrícia e Natan, que me auxiliaram diretamente com a coleta/análise dos dados desta tese. A amizade de vocês foi fundamental para mim durante todo esse período.

Ao Luiz Riani, pelo auxílio com a condução dos testes ergoespirométricos, sempre com bom humor e muita competência.

Aos funcionários da Escola de Educação Física e Esporte da USP, Ilza, Márcio, Mariana, Catarina, Alcina, Garcia, Shirley, por todo o suporte administrativo.

Aos voluntários desse estudo, pois sem eles nada disso seria possível.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2013/04997-0; 2013/05519-4 e 2015/15466-0) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (PROEX e Demanda Social), pelo fomento desta pesquisa.

A todos os amigos que a vida generosamente tem me dado, Emílio, Gabriela, Enéas, Rhenan, Ruan, Francine, Mário, Felipe, Marco Antônio, Fabricio, Rafael Madeira, Ana Carolina Amaral, Douglas Pedro, Edson Rezende, Marcelo, Antônio, e tantos outros.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a minha formação e para a realização desta tese, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

OLIVEIRA, T. P. **Recuperação da frequência cardíaca pós-exercício: mecanismos reguladores em normotensos e hipertensos**. 2016. 136 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo. 2016.

A recuperação da frequência cardíaca pós-exercício (RecFC) é determinada pela reativação vagal e retirada simpática. Essas respostas, por sua vez, são reguladas pela ação integrada dos diversos mecanismos de controle cardiovascular, como o comando central, o mecanorreflexo muscular, o metaborreflexo muscular e a termorregulação. Na hipertensão arterial sistêmica (HAS) ocorre redução da RecFC, refletindo a presença de disfunção autonômica e sugerindo prejuízos nos mecanismos de controle cardiovascular, que precisam ser investigados. Dessa forma, esta tese visou avaliar e comparar a influência dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC e sua regulação autonômica em normotensos (NT) e hipertensos nunca-tratados (HT). Para tanto, 23 homens HT (45±8 anos; 142±8/96±3 mmHg) e 25 NT (43±8 anos; 114±4/77±2 mmHg) realizaram, de forma aleatória, 5 sessões experimentais compostas de: período pré-exercício, 30 min de exercício em cicloergômetro (70% do VO_{2pico}) e 5 min de recuperação. A recuperação diferiu entre as sessões, seguindo os protocolos: a) recuperação inativa (RI) - ausência de movimento; b) recuperação ativa (RA) - manutenção do movimento pelo próprio voluntário; c) recuperação passiva (RP) - manutenção do movimento por força externa; d) recuperação com oclusão (RO) - ausência de movimento e oclusão total da circulação da coxa; e e) recuperação com resfriamento (RR) - ausência de movimento e resfriamento por ventilação. A atividade eletrocardiográfica, a respiração e a pressão arterial foram continuamente registradas. A RecFC foi avaliada por meio do cálculo dos índices: a) RecFC30s, RecFC60s, RecFC300s: i.e., redução da FC após 30s, 60s e 300s de recuperação; b) constante de tempo de curta duração da RecFC (T30) e; c) constante de tempo de longa duração da RecFC (RecFCt). A comparação da RecFC entre RA e RP permitiu avaliar a influência do comando central sobre a RecFC. A RecFC foi mais lenta na RA em comparação à RP (RecFC30s = 11±6 vs. 13±7 bpm, $p<0,01$), não havendo diferença entre os grupos nessa resposta. A comparação de RP e RI foi utilizada para avaliar o mecanorreflexo. A RecFC foi mais lenta na RP em comparação à RI (T30 = 351±167 vs. 267±128 s, $p<0,01$) e esse efeito foi maior no grupo HT (+160±154 vs. +32±147 s, $p=0,03$). A comparação de RI e RO foi utilizada para avaliar o metaborreflexo. A RecFC foi mais lenta na RO que na RI (RecFC300s = 25±14 vs. 37±10 bpm, $p<0,01$), e esse efeito foi maior nos HT (-16±11 vs. -8±15 bpm, $p=0,05$). Por fim, a comparação de RI e RR foi utilizada para avaliar a termorregulação. A RecFC foi mais rápida na RR em comparação à RI (RecFC300s = 39±12 vs. 37±10 bpm, $p<0,01$), não havendo diferença entre os grupos nessa resposta. Conclui-se, que a RecFC é influenciada pela atuação do comando central, mecanorreflexo muscular, metaborreflexo muscular e termorregulação. Em adição, a redução na RecFC na HAS está relacionada, pelo menos em parte, à maior sensibilidade do mecanorreflexo e do metaborreflexo musculares.

Palavras-chave: Exercício, Sistema Nervoso Autônomo, Comando Central, Metaborreflexo, Mecanorreflexo, Termorregulação

ABSTRACT

OLIVEIRA, T. P. **Heart rate recovery after exercise: regulatory mechanisms in normotensives and hypertensives**. 2016. 136 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2016.

Post-exercise heart rate recovery (HRR) is determined by vagal reactivation and sympathetic withdrawal. These responses are regulated by the integrated action of several cardiovascular control mechanisms, such as central command, muscle mechanoreflex, muscle metaboreflex and thermoregulation. The reduction in HRR occurs in hypertension, which indicates the presence of autonomic dysfunction and suggests impairments of the cardiovascular control mechanisms that need to be studied. Thus, this thesis assessed and compared the influence of the cardiovascular control mechanisms on HRR and its autonomic regulation in normotensives (NT) and never-treated hypertensives (HT). For this purpose, 23 HT (45±8 years; 142±8/96±3 mmHg) and 25 NT (43±8 years; 114±4/77±2 mmHg) men performed, in a random order, 5 experimental sessions composed by: pre-exercise period, 30 min of cycle ergometer exercise (70% VO_{2peak}) and 5 min of recovery. The recovery was different between the sessions, as follow: a) inactive recovery (IR) – absence of movement; b) active recovery (AR) – maintenance of movement by the own voluntary; c) passive recovery (PR) – maintenance of movement by an external force; d) occlusion recovery (OR) – absence of movement and total circulatory occlusion of hips' circulation; and e) cooling recovery (CR) – absence of movement and cooling using a fan. Electrocardiographic activity, respiration and blood pressure were continuously registered. HRR was assessed by the calculation of the following indices: a) HRR30s, HRR60s and HRR300s: i.e. heart rate reduction after 30s, 60s and 300s of recovery; b) short-term time-constant of HRR (T30); and c) long-term time-constant of HRR (HRRt). The comparison of HRR between AR and PR allowed the assessment of the central command influence on HRR. HRR was slower in AR in comparison with PR (HRR30s = 11±6 vs. 13±7 bpm, $p<0.01$), and there were no difference between the groups in this response. The comparison of HRR between PR and IR allowed the assessment of the mechanoreflex influence on HRR. HRR was slower in PR in comparison with IR (T30 = 351±167 vs. 267±128 s, $p<0.01$), and this effect was greater in the HT (+160±154 vs. +32±147 s, $p=0.03$). The comparison of HRR between OR and IR allowed the assessment of the metaboreflex influence on HRR. HRR was slower in OR in comparison with IR (HRR300s = 25±14 vs. 37±10 bpm, $p<0.01$), and this effect was greater in the HT (-16±11 vs. -8±15 bpm, $p=0,05$). Finally, the comparison of HRR between IR and CR allowed the assessment of the thermoregulation influence on HRR. HRR was accelerated in CR in comparison with IR (HRR300s = 39±12 vs. 37±10 bpm, $p<0.01$), and there were no difference between the groups in this response. In conclusion: HRR is influenced by the action of central command, muscle mechanoreflex, muscle metaboreflex and thermoregulation. In addition, the reduction in HRR in hypertension is, at least in part, related to a greater sensitivity of the muscle mechanoreflex and metaboreflex.

Keywords: Exercise, Autonomic Nervous System, Central Command, Metaboreflex, Mechanoreflex, Thermoregulation

LISTA DE FIGURAS

Página

FIGURA 1 – Comportamento exponencial e fases da recuperação da frequência cardíaca pós-exercício **25**

FIGURA 2 – Métodos de avaliação da recuperação da frequência cardíaca Pós-Exercício **27**

FIGURA 3 – Mecanismos de controle cardiovascular e regulação da frequência cardíaca durante o exercício físico **37**

FIGURA 4 – Modelo integrado do papel dos mecanismos de controle cardiovascular na regulação da Recuperação da Frequência Cardíaca no período pós-exercício **40**

FIGURA 5 – Bicicleta do tipo Tandem (painel A) acoplada ao ciclo-simulador estacionário (painel B) **53**

FIGURA 6 – Protocolos de recuperação do estudo **55**

FIGURA 7 – Resumo do protocolo experimental **56**

FIGURA 8 – Fluxograma do estudo **64**

FIGURA 9 – Índices da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) medidos após as sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **69**

FIGURA 10 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **70**

FIGURA 11 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) medidas pré-exercício (Pre-Ex) e na recuperação pós-exercício (Rec) nas sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **71**

FIGURA 12 – Índices da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) obtidos após as sessões passiva e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **73**

FIGURA 13 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões passiva e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **74**

FIGURA 14 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) medidas pré-exercício (Pre-Ex) e na recuperação pós-exercício (Rec) das sessões passiva e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **75**

FIGURA 15 – Índices da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) medidos nas sessões oclusão e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **77**

FIGURA 16 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões oclusão e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **78**

FIGURA 17 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) medidas pré-exercício (Pre-EX) e na recuperação pós-exercício (Rec) nas sessões oclusão e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **79**

FIGURA 18 – Índices da recuperação da frequência Cardíaca (RecFC) nas sessões inativa e resfriamento nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **81**

FIGURA 19 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões inativa e resfriamento, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **82**

FIGURA 20 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBRrec) medidas pré-exercício (Pre-Ex) e na recuperação pós-exercício (Rec) das sessões inativa e resfriamento, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **83**

FIGURA 21 – Ativação eletromiográfica nas sessões $inativa_{adicional}$, $passiva_{adicional}$ e $ativa_{adicional}$ **85**

LISTA DE TABELAS

Página

TABELA 1 – Características gerais da amostra **65**

TABELA 2 – Respostas ao teste ergométrico nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **66**

TABELA 3 – Variáveis cardiovasculares, autonômicas, metabólicas e de temperatura medidas pré-exercício em todas as sessões experimentais nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **67**

TABELA 4 – Variáveis cardiovasculares, metabólicas e de temperatura, medidas durante o exercício, em todas as sessões experimentais, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT)..... **68**

TABELA 5 – Concentração de lactato [La], percepção de esforço (PSE) e temperatura central (T_c) medidas na recuperação das sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT)..... **72**

TABELA 6 – Concentração de lactato [La] e temperatura central (T_c) medidas na recuperação, nas sessões passiva e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **76**

TABELA 7 – Concentração de lactato [La], temperatura central (Tc) e percepção de dor (DOR) medidas na recuperação nas sessões oclusão e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **80**

TABELA 8 – Concentração de lactato [La] e temperatura central (Tc) medida na recuperação, nas sessões resfriamento e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT) **84**

TABELA 9 – Comparação da frequência cardíaca (FC) medida durante o exercício, e da percepção de dor (DOR) e índices de recuperação de FC medidos após o exercício nas sessões oclusão$_{adicional}$, oclusão e inativa **86**

LISTA DE QUADROS

Página

QUADRO 1 – Classificação da hipertensão arterial de acordo com a medida obtida em consultório **42**

QUADRO 2 – Resumo do racional do estudo **61**

QUADRO 3 – Principais resultados da comparação entre as sessões ativa e passiva e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT) **89**

QUADRO 4 – Principais resultados da comparação entre as sessões passiva e inativa e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT) **94**

QUADRO 5 – Principais resultados da comparação entre as sessões oclusão e inativa e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT) **99**

QUADRO 6 – Principais resultados da comparação entre as sessões inativa e resfriamento e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT) **105**

LISTA DE ANEXOS

Página

ANEXO 1 – Comitê de Ética da Escola de Educação Física e Esporte **135**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

[La]	concentração de lactato
AF	comp. de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca
BF	comp. de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca
DOR	percepção de dor
ECG	sinal eletrocardiográfico
EMG	sinal eletromiográfico
FC	frequência cardíaca
FC_{pico}	frequência cardíaca pico
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HT	grupo hipertenso
iEMG	sinal eletromiográfico integrado
IMC	índice de massa corporal
IRR	intervalos RR
NT	grupo normotenso
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PSE	percepção subjetiva de esforço
RecFC	recuperação da frequência cardíaca pós-exercício
RecFC30s	recuperação da frequência cardíaca medida após 30s de recuperação
RecFC60s	recuperação da frequência cardíaca medida após 60s de recuperação
RecFC300s	recuperação da frequência cardíaca medida após 300s de recuperação
RecFCt	constante de tempo de longa duração da RecFC
RMS	raiz média quadrática residual
RMSSD	raiz média quadrática da diferença entre iRR sucessivos
SBR	sensibilidade barorreflexa
T30	constante de tempo de curta duração da RecFC
T_c	temperatura central
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VO_2	consumo de oxigênio
VO_{2pico}	consumo de oxigênio pico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 18
2 OBJETIVOS 22
2.1 Geral 22
2.2 Específicos 22
3 REVISÃO DE LITERATURA 23
3.1 Recuperação da Frequência Cardíaca 23
3.1.1 Fases da Recuperação da Frequência Cardíaca 24
3.1.2 Determinantes Autonômicos da Recuperação da Frequência Cardíaca 24
3.1.3 Métodos de Avaliação da Recuperação da Frequência Cardíaca 26
3.1.4 Papel dos Mecanismos de Controle Cardiovascular na Recuperação da Frequência Cardíaca 27
3.1.4.1 Comando Central 28
3.1.4.2 Mecanorreflexo Muscular 29
3.1.4.3 Metaborreflexo Muscular 31
3.1.4.4 Termorregulação 32
3.1.4.5 Barorreflexo Arterial 34
3.1.4.6 Integração dos Mecanismos de Controle Cardiovascular na Resposta da Frequência Cardíaca Durante o Exercício 36
3.1.4.7 Papel dos Mecanismos de Controle Cardiovascular na Regulação da Recuperação da Frequência Cardíaca 37
3.1.5 Implicação Clínica da Recuperação da Frequência Cardíaca 40
3.2 Hipertensão Arterial Sistêmica 41
3.2.1 Disfunção Autonômica na Hipertensão Arterial Sistêmica 43
3.2.2 Recuperação da Frequência Cardíaca na Hipertensão Arterial 45
3.2.2.1 Determinantes da Redução da Recuperação da Frequência Cardíaca de Hipertensos 46
3.3 Sumário da Revisão 49
4 METODOLOGIA 50
4.1 Casuística 50
4.2 Procedimentos Preliminares 50
4.2.1 Anamnese e Avaliação Antropométrica 50
4.2.2 Diagnóstico de Hipertensão Arterial 51
4.2.3 Avaliação Clínica 51
4.2.4 Teste de Esforço Cardiopulmonar 52
4.3 Sessões Experimentais 54

4.4 Procedimentos Experimentais e de Análise....56
4.4.1 Frequência Cardíaca....56
4.4.2 Respiração....56
4.4.3 Pressão Arterial Fotopletismográfica....57
4.4.4 Recuperação da Frequência Cardíaca....57
4.4.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca: Pré-exercício....58
4.4.6 Variabilidade da Frequência Cardíaca: Recuperação....59
4.4.7 Sensibilidade Barorreflexa Espontânea....59
4.4.8 Pressão Arterial Auscultatória....59
4.4.9 Concentração de Lactato Sanguíneo....60
4.4.10 Percepção Subjetiva de Esforço....60
4.4.11 Temperatura Central....60
4.4.12 Percepção de Dor....60
4.5 Análises do Estudo....61
4.6 Análise Estatística....62
4.7 Estudos Adicionais....62
4.7.1 Estudo 1 – Avaliação da ativação eletromiográfica nas recuperações inativa, passiva e ativa....62
4.7.2 Estudo 2 – Avaliação efeito da dor produzida pela manobra de oclusão na recuperação da frequência cardíaca....63
5 RESULTADOS....64
5.1 Amostra....64
5.2 Respostas ao teste máximo....65
5.3 Respostas às sessões experimentais....66
5.3.1 Pré-Exercício....66
5.3.2 Exercício....67
5.4 Resultados principais....69
5.4.1 Influência do Comando Central na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis....69
5.4.2 Influência do Mecanorreflexo na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis....73
5.4.3 Influência do Metaborreflexo na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis....77
5.4.4 Influência da Termorregulação na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis....81
5.5 Estudos Adicionais....85
5.5.1 Estudo 1 – Ativação eletromiográfica nas recuperações inativa, passiva e ativa....85

5.5.2 Estudo 2 – Efeito da dor produzida pela manobra de oclusão na recuperação da frequência cardíaca 86
6 DISCUSSÃO 87
6.1 Função Autonômica e Recuperação da Frequência Cardíaca em Normotensos e Hipertensos 87
6.2 Efeito dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos 88
6.2.1 Efeito do comando central sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos 88
6.2.2 Efeito do mecanorreflexo sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos 93
6.2.3 Efeito do metaborreflexo sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos 98
6.2.4 Efeito da termorregulação sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos 104
6.3 Modelo dos efeitos dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos, e os efeitos da hipertensão. 109
6.4 Limitações 111
7 CONCLUSÃO 113
8 REFERÊNCIAS 114
ANEXOS 135

1 INTRODUÇÃO

A recuperação da frequência cardíaca pós-exercício (RecFC) é um método simples e não-invasivo de avaliação da função autonômica cardíaca após uma condição de estresse físico (COOTE, 2010; IMAI et al., 1994; PECANHA; SILVA-JUNIOR; FORJAZ, 2014; PERINI et al., 1989). Estudos metodológicos e com bloqueio autonômico seletivo têm demonstrado que a curva da RecFC apresenta uma cinética exponencial, que pode ser dividida em duas fases com significados fisiológicos distintos. A fase rápida corresponde ao período inicial da RecFC (i.e. cerca de 60-120 s iniciais) e é determinada, predominantemente, pela reativação da atividade vagal cardíaca, que havia sido suprimida durante o exercício (ARAI et al., 1989; IMAI et al., 1994; KANNANKERIL et al., 2004). A fase lenta inicia-se posteriormente à rápida e perdura até que a frequência cardíaca (FC) retorne a seus valores pré-exercício. Nessa fase, a RecFC é determinada pela redução da atividade simpática que estava elevada durante o exercício (PERINI et al., 1989) e pela continuação da reativação vagal (IMAI et al., 1994). É importante destacar, todavia, que a regulação autonômica pós-exercício resulta da ação integrada de diversos mecanismos de controle cardiovascular, centrais e periféricos, tais como o comando central, o mecanorreflexo muscular, o metaborreflexo muscular e a termorregulação (FISHER et al., 2013; ROWELL, 1974; ROWELL; SHEPHERD, 1996; WILLIAMSON; FADEL; MITCHELL, 2006).

O comando central é um mecanismo com origem em áreas superiores do cérebro, cujos sinais descendentes são capazes de ativar paralelamente áreas motoras e áreas medulares de integração cardiovascular, influenciando as respostas cardiovasculares ao exercício (GOODWIN; MCCLOSKEY; MITCHELL, 1972). A ativação do comando central envolve a intenção de realização do movimento e gera respostas cardiovasculares antes mesmo do início do exercício (i.e. resposta antecipatória ao exercício). Durante o exercício, a magnitude de ativação do comando central se relaciona à percepção de esforço da tarefa (WILLIAMSON et al., 2006). Assim, a realização voluntária de um exercício ativa o comando central antes e durante sua realização, gerando aumento da FC (WILLIAMSON et al., 2006; WILLIAMSON et al., 2002). Além disso, durante a execução do movimento, o mecanorreflexo e o metaborreflexo musculares, denominados “aferentes musculares III e IV” ou “reflexo pressor do exercício”, também são ativados (O'LEARY et al.,

2007; ROWELL; SHEPHERD, 1996). Para isso, as alterações mecânicas no comprimento da fibra muscular durante as contrações estimulam receptores de estiramento no músculo e nos tendões (i.e. mecanorreceptores), o que resulta em elevação da FC (i.e. ativação mecanorreflexa) (GLADWELL; COOTE, 2002; GLADWELL et al., 2005). Em complemento, subprodutos do metabolismo muscular (ADP + Pi, H+, Lactato, K+), liberados principalmente em situações de exercício intenso, interagem com receptores químicos presentes no espaço intersticial no músculo esquelético (i.e. metaborreceptores) elevando a FC (i.e. ativação metaborreflexa) (FISHER et al., 2013; O'LEARY, 1993). Por fim, a contração muscular libera calor, o que estimula receptores presentes no hipotálamo e na pele (i.e. termorreceptores), que desencadeiam respostas para a perda de calor, como aumento da transpiração e do fluxo sanguíneo e da condutância vascular da pele (CRANDALL; GONZALEZ-ALONSO, 2010; SALTIN; HERMANSEN, 1966). Essas respostas termorregulatórias são acompanhadas por uma série de ajustes cardiovasculares, dentre os quais se destaca o aumento da FC (CRANDALL; GONZALEZ-ALONSO, 2010). É importante destacar que as respostas de FC supracitadas são desencadeadas pela redução da ativação vagal e aumento da ativação simpática cardíacas (WHITE; RAVEN, 2014), e são moduladas pela ação do barorreflexo arterial, cujo ponto de ajuste se modifica durante o exercício, com redução de sua sensibilidade, de modo a permitir o aumento paralelo da FC e pressão arterial (PA) (FADEL, PAUL J.; RAVEN, 2012; OGOH et al., 2005).

Os mecanismos de controle do sistema nervoso autonômico e da FC também podem ser responsáveis pelas respostas da FC após o término do exercício e, portanto, pela RecFC. Nesse sentido, supõe-se que imediatamente após o exercício físico, a interrupção dos estímulos provenientes do comando central e dos mecanorreceptores promova a reativação vagal, levando à redução rápida da FC no início da recuperação (fase rápida da RecFC). Em adição, na medida em que a recuperação prossegue, a remoção dos metabólitos produzidos durante o exercício e a liberação gradual de calor do corpo para o ambiente desestimulam, gradativamente, o metaborreflexo e os mecanismos termorregulatórios, colaborando com a continuação da reativação vagal e a retirada da ativação simpática cardíaca, o que promove a redução lenta da FC (fase lenta da RecFC) (PECANHA et al., 2014). Essas respostas integradas também devem ser moduladas pela redução da PA pós-exercício e pela progressiva reativação barorreflexa. É importante realçar, no

entanto, que esse modelo de regulação da RecFC é teórico, sendo necessária sua devida comprovação científica.

A RecFC está reduzida em diversas doenças crônico-degenerativas, tais como a doença arterial coronariana (LIPINSKI; VETROVEC; FROELICHER, 2004; MORSHEDI-MEIBODI et al., 2002), a insuficiência cardíaca (RACINE et al., 2003), o diabetes (JAE et al., 2009), a síndrome metabólica (SPIES et al., 2005) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (ANENI et al., 2014; BEST et al., 2014; ERDOGAN et al., 2011). Além disso, a redução da RecFC se associa a um pior prognóstico e maior risco de mortalidade por todas as causas (COLE et al., 1999; COLE et al., 2000; LAUER, 2009; NISHIME et al., 2000; VIVEKANANTHAN et al., 2003) e, em especial, por causas cardiovasculares (ARENA et al., 2010; CHENG et al., 2003; JOUVEN et al., 2005; MORA et al., 2003). É possível supor que a redução da RecFC nessas doenças reflita a presença de disfunção autonômica e sugira a presença de alteração no funcionamento de um ou vários dos mecanismos de controle cardiovascular supracitados. As alterações desses mecanismos, no entanto, foram pouco estudadas nessas doenças, embora seu conhecimento possa auxiliar na prevenção e tratamento.

Dentre as doenças citadas, esta tese investigou a HAS, que se trata de uma doença com alta prevalência (WHO, 2002) e baixos níveis de controle (ONG et al., 2007). Ela se caracteriza pela manutenção de níveis de PA acima dos valores considerados normais, o que leva a lesões em diversos órgãos, incluindo o coração e vasos (CHOBANIAN et al., 2003). Dessa forma, a HAS caracteriza-se como um importante fator de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (LEWINGTON et al., 2002), que são, em conjunto, a principal causa de morte no Brasil (BRASIL, 2011) e na maior parte do mundo (GO et al., 2013; WHO, 2014).

Diversos fatores etiológicos estão presentes na instalação e no desenvolvimento da HAS (FOLKOW, 1989; HALL; GUYTON; BRANDS, 1996; HARRISON, 2014; MAYET; HUGHES, 2003). Dentre eles, o papel do sistema nervoso autônomo tem sido amplamente discutido (GRASSI, 2013; GRASSI et al., 2014; GRASSI; MARK; ESLER, 2015; MANCIA; GRASSI, 2013;2014). Estudos avaliando a função autonômica cardíaca e vascular de hipertensos têm demonstrado a presença de disfunção autonômica, caracterizada, notadamente, por redução da atividade vagal cardíaca e aumento da atividade simpática cardíaca e vascular (LOPES et al., 2000; MCCRORY; KLEIN; ROSENTHAL, 1982; PAL et al., 2011;

SINGH et al., 1998). Esse desequilíbrio autonômico também tem sido associado à severidade da doença (GRASSI et al., 1998; SERAVALLE et al., 2011), à presença de lesões de órgãos-alvo (MANCIA et al., 1997; MANCIA; PARATI, 2003) e ao aparecimento de comorbidades, como a apneia do sono, a obesidade, a resistência à insulina e a síndrome metabólica (HUGGETT et al., 2004; KALIL; HAYNES, 2012).

A disfunção autonômica na HAS se reflete em redução da RecFC, que é caracterizada por redução da reativação vagal e da retirada simpática cardíacas pós-exercício (ANENI et al., 2014; BEST et al., 2014; ERDOGAN et al., 2011). De forma interessante, a redução na RecFC já pode ser observada antes mesmo do surgimento da HAS e se associa à progressão da doença, visto que indivíduos pré-hipertensos apresentam RecFC reduzida em comparação aos normotensos (ERDOGAN et al., 2011) e essa redução é ainda maior em indivíduos com HAS estabelecida (ANENI et al., 2014) e em hipertensos idosos (BEST et al., 2014). Esses dados são particularmente importantes, tendo em vista a já citada associação entre RecFC e risco de mortalidade, que também é observada em hipertensos (ARENA et al., 2010; CHENG et al., 2003; COLE et al., 1999; COLE et al., 2000; JOUVEN et al., 2005; LAUER, 2009; MORA et al., 2003; NISHIME et al., 2000; VIVEKANANTHAN et al., 2003). Entretanto, embora a diminuição da RecFC já tenha sido estudada na HAS, as prováveis alterações dos mecanismos de controle cardiovascular que determinam a RecFC não foram investigadas.

Dessa forma, torna-se importante verificar quais mecanismos autonômicos e de controle cardiovascular são responsáveis pela redução na RecFC observada na HAS. Como indivíduos hipertensos parecem apresentar, em situações não relacionadas à recuperação do exercício, respostas cardiovasculares exacerbadas à ativação do comando central (FALKNER et al., 1979; LIANG et al., 2016), do mecanorreflexo (LEAL et al., 2012; LEAL et al., 2008; MIZUNO et al., 2011b), do metaborreflexo (LEAL et al., 2008; MIZUNO et al., 2011a) e da termorregulação (RIBEIRO et al., 2004), a hipótese deste estudo é que todos esses mecanismos estarão prejudicados em hipertensos quando comparados a normotensos, gerando uma menor RecFC tanto na fase rápida quando na fase lenta da recuperação, o que refletirá uma reativação vagal e retirada simpática mais lentas após o exercício nos hipertensos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

O objetivo geral deste estudo foi avaliar e comparar a influência dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC e seus determinantes autonômicos em normotensos e hipertensos.

2.2 Específicos

1. Avaliar a comparar o papel da ativação do comando central sobre a RecFC e sua regulação autonômica em normotensos e hipertensos
2. Avaliar a comparar o papel da ativação do mecanorreflexo sobre a RecFC e sua regulação autonômica em normotensos e hipertensos
3. Avaliar a comparar o papel da ativação do metaborreflexo sobre a RecFC e sua regulação autonômica em normotensos e hipertensos
4. Avaliar a comparar o papel da ativação da termorregulação sobre a RecFC e sua regulação autonômica em normotensos e hipertensos

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Recuperação da Frequência Cardíaca

O término do exercício físico caracteriza-se por um período de instabilidade dos sistemas que regulam as funções corporais. Nesse momento, a maquinaria mobilizada para promover as adequadas respostas circulatórias ao exercício físico deve se reajustar ao funcionamento basal. Este reajuste ocorre de maneira ordenada e progressiva, de modo que a FC no período pós-exercício apresenta um comportamento específico. Dessa forma, a avaliação da RecFC sempre despertou a curiosidade de diversos pesquisadores e tem sido muito utilizada nos dias atuais para avaliar a função autonômica cardíaca e predizer risco cardiovascular.

As primeiras investigações sobre RecFC vinculadas à base de dados *Medline* datam do final da década de 40 (HERXHEIMER, 1948). Outros estudos foram conduzidos nas décadas de 60 e 70 (RAMSEY et al., 1970; WASKIEWICZ, 1968) e, nesse período, a possibilidade de obtenção de uma variável que permitisse avaliar a redução do trabalho cardíaco pós-exercício conduziu o interesse dos estudos por algum tempo. A partir do estudo de Savin et al. (1982), a aplicação da RecFC na avaliação de mecanismos de regulação autonômica começou a ser enfatizada. O referido estudo avaliou o comportamento de redução da FC pós-exercício em situações de bloqueios farmacológicos, estabelecendo que a avaliação da RecFC permitiria inferir a modulação autonômica cardíaca pós-esforço. Posteriormente, outros estudos, utilizando outros métodos, também investigaram a dinâmica de RecFC e contribuíram para a consolidação do conhecimento vigente sobre esse tópico. Dentre tais estudos, destacam-se os de Perini et al. (1989), Arai et al. (1989), Imai et al. (1994), Pierpont et al. (2000), Kannankeril et al. (2004) e Goldberger et al. (2014), que descreveram a cinética de redução da FC pós-exercício por meio de uma função exponencial, dividindo essa redução em duas fases, rápida e lenta, e estabeleceram os determinantes autonômicos subjacentes a cada fase. Finalmente, a partir do final da década de 90, uma série de estudos populacionais demonstraram que a redução da RecFC é um importante preditor de mortalidade geral ou por causas cardiovasculares (ARENA et al., 2010; CHENG et al., 2003; COLE et al., 1999; COLE et al., 2000; JOHNSON, N. P.; GOLDBERGER, 2012; JOUVEN et al., 2005; LIPINSKI et al., 2004; MORA et al., 2003; VIVEKANANTHAN et al., 2003), fato esse que tem impulsionado os estudos sobre essa variável nos dias atuais.

3.1.1 Fases da Recuperação da Frequência Cardíaca

Como dito no tópico anterior, a RecFC é comumente dividida em duas fases (Figura 1). A fase rápida, que compreende, em média, os primeiros 2 minutos pós-exercício, caracteriza-se por ser o período no qual há uma redução abrupta e rápida da FC (COOTE, 2010; IMAI et al., 1994). A fase lenta, por sua vez, compreende o período posterior à fase rápida (após o segundo minuto), até o momento em que a FC atinge seus valores de repouso pré-exercício (BUCHHEIT et al., 2007; COOTE, 2010; PERINI et al., 1989). Essa divisão da RecFC em duas fases não é meramente didática, uma vez que revela a ação subjacente das alças autonômicas sobre a regulação da FC no período de recuperação.

3.1.2 Determinantes Autonômicos da Recuperação da Frequência Cardíaca

Estudos têm demonstrado que o padrão bifásico de queda da FC pós-exercício é determinado pela ação sincronizada das alças vagais e simpáticas no nodo sinoatrial. Como dito anteriormente, o estudo de Savin et al. (1982) foi pioneiro em investigar, por meio de bloqueio farmacológico, a atuação seletiva dos ramos simpático e parassimpático sobre o ritmo cardíaco pós-exercício. Assim, através da administração de propranolol (bloqueador simpático) e atropina (bloqueador parssimpático), tais autores sugeriram que nos primeiros instantes pós-exercício (i.e. fase rápida), o principal mecanismo responsável pela redução da FC seria a retirada do tônus simpático e, nos instantes posteriores (i.e. fase lenta), haveria a reativação do tônus vagal. No entanto, resultados diferentes foram observados nos estudos posteriores de Arai et al. (1989), Imai et al. (1994), Kannankeril et al. (2004), Perini et al. (1989) e Goldberger et al. (2014). No primeiro desses estudos (ARAI et al., 1989), foi realizada a análise espectral da variabilidade da FC (VFC) durante e após o exercício físico dinâmico, sendo observada supressão da modulação vagal cardíaca durante o esforço e súbita reativação dessa modulação na fase rápida da recuperação. O papel do controle vagal na RecFC imediatamente após o exercício foi confirmado por Imai et al. (1994) em um estudo com bloqueio farmacológico. A partir da utilização de atropina, esses autores observaram efeito marcante da reativação vagal cardíaca na RecFC nos primeiros 30s pós-exercício. O bloqueio da atividade simpática cardíaca, por sua vez, não produziu qualquer efeito sobre a

RecFC nesse período, sugerindo que a retirada simpática não contribui para a RecFC na fase rápida da recuperação. Resultados semelhantes foram observados por Kannankeril et al. (2004), que observaram efeito marcante da atividade parassimpática na RecFC no primeiro minuto após um exercício máximo, havendo uma estabilização desse efeito a partir desse ponto. Quanto à participação simpática na RecFC, Perini et al. (1989) verificaram manutenção ou mesmo elevação da atividade simpática (avaliada por meio dos valores de noradrenalina plasmática) no primeiro minuto pós-exercício moderado ou intenso, a despeito da significativa RecFC nesse período. Ainda nesse estudo, os autores verificaram redução da noradrenalina plasmática a partir do 2º minuto de recuperação (i.e. fase lenta) e essa redução acompanhou a RecFC nesta fase. De maneira similar, Goldberger et al. (2014) também relataram manutenção de um alto tônus simpático nos primeiros 2 minutos de recuperação, com queda importante desse tônus a partir desse ponto. Em conjunto, os resultados dos estudos mencionados embasam o modelo teórico vigente sobre os determinantes autonômicos da RecFC. Nesse modelo, a RecFC em sua fase rápida é promovida, predominantemente, pela reativação vagal e na fase lenta, é determinada pela continuidade da reativação vagal e também pela retirada simpática (Figura 1).

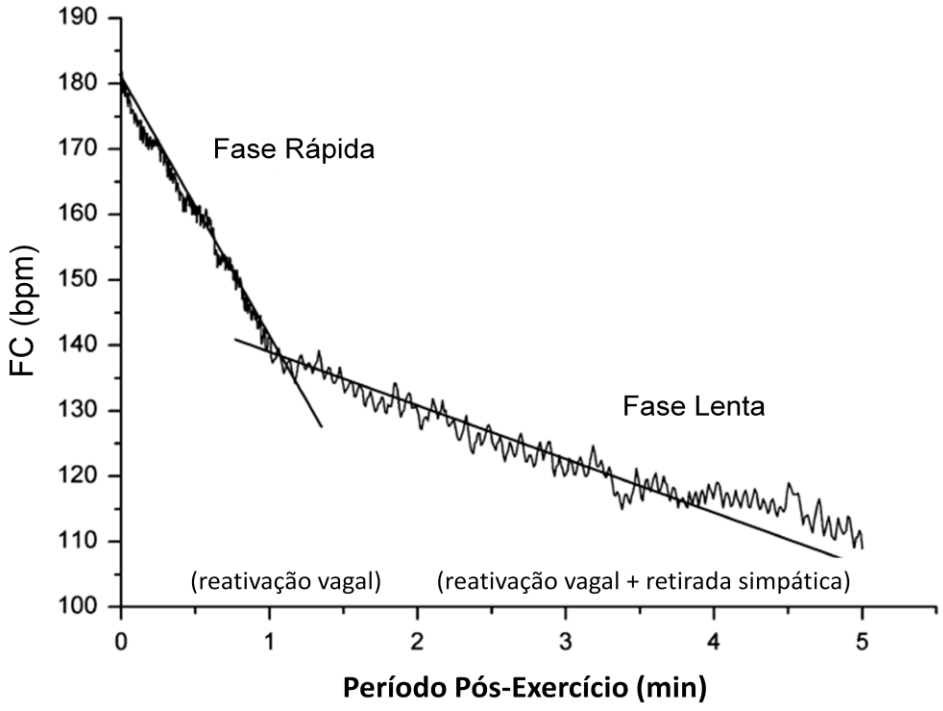

Figura 1 - Comportamento exponencial e fases da recuperação da frequência cardíaca pós-exercício. Adaptado de Peçanha et al. (PECANHA et al., 2014)

3.1.3 Métodos de Avaliação da Recuperação da Frequência Cardíaca

Diversos índices têm sido propostos para avaliar a RecFC durante todo o seu período de redução (Figura 2), sendo que o significado fisiológico de cada índice depende, majoritariamente, de qual fase da recuperação está sendo avaliada. Nesse sentido, os índices que avaliam, exclusivamente, a fase rápida, são considerados marcadores da reativação parassimpática, enquanto que os que incluem as fases rápida e lenta são considerados marcadores de reativação parassimpática e retirada simpática.

Dentre os índices que avaliam a redução rápida da FC, destacam-se:

a. os deltas (diferenças) de RecFC, quantificados a partir da redução absoluta (em batimentos por minuto) ou relativa (em percentual da FC máxima) da FC após 30 (RecFC30s), 60 (RecFC60s) ou 120 segundos (RecFC120s) de recuperação em relação ao valor máximo de FC atingido durante o exercício;
b. o índice T30, proposto por Imai et al. (1994), que avalia a constante de tempo de decaimento da FC após ajuste linear do logaritmo da FC nos primeiros 30s pós-exercício.

Quanto aos índices que avaliam a RecFC em todo o seu período de redução, destacam-se:

a) o delta (diferença) de redução da FC após 300 segundos (RecFC300s) em relação ao valor máximo atingido no exercício, ou mesmo após períodos maiores que 300 s;
b) o cálculo da constante de tempo de decaimento da FC após ajuste monoexponencial da curva da RecFC durante 300 ou 600 s (i.e. RecFCt) (PERINI et al., 1989).

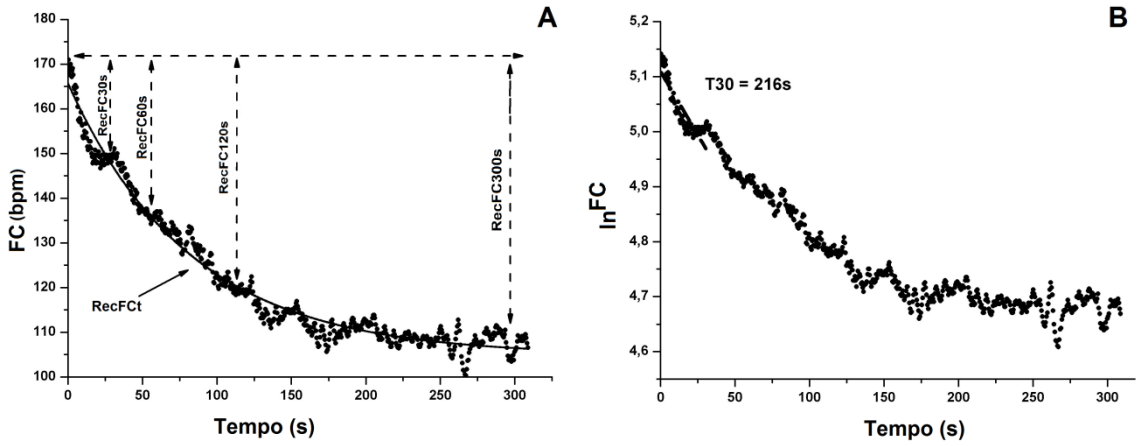

Figura 2 – Métodos de avaliação da recuperação da frequência cardíaca pós-exercício. Painel A: RecFC30'' = redução absoluta da frequência cardíaca (FC) após 30 segundos de recuperação em relação ao valor máximo de FC atingido durante o exercício; RecFC60s = redução absoluta da FC após 60 s de recuperação em relação ao valor máximo de FC atingido durante o exercício; RecFC120s = redução absoluta da FC após 120 s de recuperação em relação ao valor máximo de FC atingido durante o exercício; RecFC300s = redução absoluta da FC após 300 s de recuperação em relação ao valor máximo de FC atingido durante o exercício; RecFCt = constante de tempo de decaimento da FC após ajuste exponencial da curva da FC nos 300 s de recuperação. Painel B: T30 = constante de tempo de decaimento da FC após ajuste linear do logaritmo da FC nos primeiros 30 segundos de recuperação. Adaptado de Peçanha et al. (2014).

3.1.4 Papel dos Mecanismos de Controle Cardiovascular na Recuperação da Frequência Cardíaca

O balanço simpatovagal que promove a RecFC em suas fases rápida e lenta é, no entanto, o produto final da atuação de uma série de mecanismos de regulação cardiovascular – centrais e periféricos – cujas aferências e eferências são integradas no centro de controle cardiovascular no bulbo; promovendo as respostas supracitadas.

Diversos mecanismos controlam a FC durante o exercício e, dentre eles, destacam-se: 1) comando central; 2) mecanorreflexo muscular, 3) metaborreflexo muscular; 4) termorregulação; e 5) barorreflexo arterial (ROWELL; SHEPHERD, 1996). De acordo com o conceito estabelecido por Nóbrega (NOBREGA, A. C. L., 1994), os quatro primeiros são considerados mecanismos de ativação, pois respondem aos estímulos específicos do exercício (i.e. componente voluntário, componente mecânico, componente metabólico e componente térmico, respectivamente) e geram as respostas da FC ao exercício. Por outro lado, o barorreflexo é considerado um mecanismo modulador, pois não gera a resposta da FC ao exercício, mas modula o efeito dos mecanismos de ativação sobre essa resposta.

Esses mecanismos devem também estar envolvidos na RecFC e, recentemente, publicamos uma revisão, na qual propusemos um modelo teórico que integra todos esses mecanismos na regulação da RecFC (PECANHA et al., 2014). No entanto, antes de apresentá-lo, faz-se necessária uma revisão sobre o funcionamento de tais mecanismos e seus papeis no aumento da FC durante o exercício.

3.1.4.1 Comando Central

Informações provenientes de áreas motoras do cérebro são capazes de excitar, de maneira integrada e paralela, a musculatura esquelética e os centros autonômicos cardiovasculares e respiratórios, promovendo uma série de respostas, dentre as quais, a elevação da FC (GOODWIN et al., 1972; ROWELL; SHEPHERD, 1996). Esta via, denominada “comando central”, está relacionada ao componente intencional do exercício e à percepção de esforço, servindo como um mecanismo de controle *feedforward* (de pré-alimentação) importante na regulação da circulação durante o esforço (GOODWIN et al., 1972; WILLIAMSON et al., 2006).

Diversas investigações têm sido conduzidas com o objetivo de verificar o papel do comando central na resposta da FC durante o exercício físico. Estudos com a realização de exercício físico sob bloqueio muscular (estratégia que promove aumento da atuação do comando central, dado o maior influxo neural necessário para a realização da tarefa) têm observado maior elevação da FC durante o exercício nessa condição em comparação à condição sem bloqueio (GALBO; KJAER; SECHER, 1987; LEONARD et al., 1985; MITCHELL et al., 1989), demonstrando o papel do comendo central na regulação da FC durante o exercício.

Outro método utilizado para avaliar a influência do comando central nas respostas cardiovasculares ao exercício é a realização de exercício imaginado, com a técnica de hipnose (WILLIAMSON et al., 2006; WILLIAMSON et al., 2001;2002). Williamson et al. (2002) utilizaram essa técnica associada ao exercício de *handgrip* (preensão de mãos). Nesse estudo, os voluntários realizaram o exercício real ou o exercício imaginário no *handgrip* e como resultado observou-se que os indivíduos hipnotizados apresentaram elevação significante tanto da FC quanto da percepção de esforço na condição de exercício imaginado, a despeito da ausência de contração muscular. Resultados semelhantes foram encontrados por Williamson et

al. (2001), que verificaram que a sugestão hipnótica de que os voluntários estariam subindo uma ladeira quando, na verdade, estavam realizando um exercício de carga constante no plano, promoveu aumento da FC e da percepção de esforço mesmo sem alteração na ativação da musculatura esquelética. Nesses estudos, foi observado ainda que a manipulação hipnótica promoveu aumento do fluxo sanguíneo cerebral nas regiões do córtex cingulado anterior e córtex insular, demonstrando que essas estruturas são importantes na modulação da resposta cardiovascular ao esforço.

Por fim, outra técnica bastante utilizada para se avaliar a contribuição do comando central na resposta cardiovascular ao exercício é a comparação entre movimentação ativa (realizada pelo próprio executante e, portanto com envolvimento do comando central) e passiva (realizada por outra pessoa e, portanto, sem comando central do executante). Os estudos com esse tipo de protocolo têm demonstrado maior aumento da FC no exercício com contração ativa que na passiva, sugerindo o envolvimento do comando central no controle da FC durante o exercício (NOBREGA, A. C. et al., 1994; WILLIAMSON et al., 1997).

3.1.4.2 Mecanorreflexo Muscular

Além de ser controlada centralmente, a atividade cardiovascular também é regulada de maneira reflexa a partir de aferências originadas no músculo ativo. A musculatura esquelética é inervada por cinco tipos de nervos sensoriais (Ia, Ib, II, III e IV). Dentre tais nervos, os do tipo III e IV são fundamentais para a adequada resposta circulatória durante o exercício. Os nervos sensoriais do tipo III possuem terminações nervosas que são, predominantemente, sensíveis as alterações mecânicas (alongamento, contração ou pressão), sendo denominados, por este motivo, de mecanorreceptores (ROWELL; O'LEARY, 1990).

Já no início do exercício, a contração muscular estimula esses mecanorreceptores musculares, gerando, dentre outras respostas, elevação da FC (ROWELL; SHEPHERD, 1996). De fato, a estimulação elétrica direta do nervo aferente desses receptores (MITCHELL et al., 1968) ou da musculatura esquelética (BULL et al., 1989; HOLLANDER; BOUMAN, 1975; HULTMAN; SJOHOLM, 1982; MCMAHON; MCWILLIAM, 1992) tem sido utilizada para demonstrar o papel do mecanorreflexo nas respostas cardiovasculares ao exercício. Em seu estudo,

McMahon et al. (1992) estimularam a raiz nervosa lombar de gatos descerebrados e observaram, dentre outras respostas, elevação da FC. Resultado similar foi observado no estudo de Hollander et al. (1975) com seres humanos, no qual os autores realizaram estimulação elétrica do músculo do antebraço e observaram elevação da FC semelhante à observada com a contração voluntária desse músculo. De maneira interessante, em ambos os estudos, a utilização de atropina impediu a elevação da FC, indicando que essa resposta é mediada, predominantemente, pela retirada da atividade parassimpática sobre o coração. Deve-se destacar, no entanto, que a realização de estimulação elétrica apresenta algumas limitações, visto que as descargas elétricas empregadas não se assemelham, necessariamente, aos estímulos fisiológicos naturais do exercício. Além disso, a estimulação elétrica também pode ativar nervos aferentes sensoriais de outros grupos (I, II e IV), impedindo que as respostas observadas sejam atribuídas, exclusivamente, à atuação mecanorreflexa.

A realização de movimentação passiva (movimento conduzido por uma segunda pessoa) tem sido utilizada como um estímulo aos mecanorreceptores, próximo ao gerado na condição fisiológica de exercício e, portanto, essa técnica tem sido utilizada para avaliar a influência mecanorreflexa na FC durante o exercício (GLADWELL; COOTE, 2002; GLADWELL et al., 2005; NOBREGA, A. C.; ARAUJO, 1993). Nesse sentido, Nóbrega et al. (1993) observaram respostas similares de FC ao teste de exercício de 4 s realizado com movimentação ativa (voluntária) e passiva (involuntária). Essa resposta cardioaceleradora também foi verificada por Gladwell e Coote (2002) durante a realização de alongamento passivo sustentado do músculo tríceps sural, comprovando a função exercida pelo mecanorreflexo na resposta da FC ao exercício. O papel predominante da atuação vagal nas respostas mecanorreflexas durante o exercício também foi confirmado utilizando-se o método de movimentação passiva. Nesta linha, Gladwell et al. (2005) verificaram que a resposta da FC ao alongamento passivo do músculo tríceps sural era menor em situações de redução da atividade vagal, seja através de bloqueio farmacológico ou da execução de um exercício de *handgrip*.

3.1.4.3 Metaborreflexo Muscular

Da mesma forma que os nervos sensoriais do tipo III respondem às alterações mecânicas da fibra muscular, os nervos do tipo IV possuem terminações nervosas que respondem, principalmente, às alterações químicas e ao aumento na concentração de metabólitos na musculatura e no espaço intersticial (ex: modificação no pH, H+, lactato, potássio, ADP, Pi), que ocorrem durante o exercício (ROWELL; SHEPHERD, 1996). Por esse motivo, essas terminações têm sido denominadas de metaborreceptores (BOUSHEL, 2010).

Na medida em que a intensidade do exercício aumenta, a isquemia parcial que ocorre na musculatura esquelética, a redução do pH local e o acúmulo de metabólitos decorrente da contração muscular, estimulam esses metaborreceptores, promovendo uma série de respostas cardiovasculares, que incluem: elevação da PA, da resistência vascular periférica e da FC (BONDE-PETERSEN et al., 1978; FISHER et al., 2013; O'LEARY, 1993; ROWELL; SHEPHERD, 1996). Diversos metabólitos são capazes de estimular a resposta metaborreflexa durante o exercício e, por isso, a dosagem dessas substâncias tem sido utilizada para avaliar a atuação desse mecanismo na regulação cardiovascular. Thimm et al. (1984) demonstraram que a infusão de ácido lático no suprimento arterial da musculatura de membros inferiores de ratos promove elevação reflexa da FC. Respostas semelhantes foram observadas por Rybicki et al. (1984) e Pan et al. (1993) após a infusão de potássio e bradicinina, respectivamente, também em modelo animal. Outros metabólitos capazes de ativar as respostas metaborreflexas cardiovasculares incluem o citrato (TALLARIDA et al., 1983), o fosfato desprotonado (BOUSHEL et al., 1998), adenosina (MACLEAN et al., 1997), o ATP (CALBET et al., 2006) e o ácido araquidônico (ROTTO; KAUFMAN, 1988).

O método mais utilizado para avaliar as respostas metaborreflexas ao exercício em seres humanos é a oclusão circulatória pós-exercício (BONDE-PETERSEN et al., 1978; BULL et al., 1989; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009; VICTOR et al., 1988). Essa técnica impede a lavagem (retirada) dos metabólitos produzidos pelo exercício e presentes na musculatura esquelética, mantendo a estimulação dos metaborreceptores musculares. Estudos têm demonstrado elevação (ou manutenção) da PA, resistência vascular periférica e atividade simpática muscular durante a oclusão circulatória pós-exercício, no entanto

o efeito desse mecanismo sobre a FC ainda é incerto (BONDE-PETERSEN et al., 1978; BULL et al., 1989; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009; VICTOR et al., 1988). A maior parte dos estudos demonstra retorno da FC pós-exercício similar em condições com ou sem oclusão circulatória (BULL et al., 1989; CUI et al., 2001; FISHER et al., 2010; FISHER; YOUNG; FADEL, 2008; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009), sugerindo ausência de influência metaborreflexa nas respostas da FC ao exercício. No entanto, a maior parte desses estudos, foi realizada com o exercício de contração muscular estática da musculatura do antebraço (BULL et al., 1989; CUI et al., 2001; FISHER et al., 2010; FISHER et al., 2008; RONDON et al., 2006; VICTOR et al., 1988), o que implica em produção metabólica limitada. Especula-se que a influência metaborreflexa na FC ocorra apenas quando uma maior massa muscular é exercitada e ocluída (BONDE-PETERSEN et al., 1978; FISHER et al., 2013; ROWELL; SHEPHERD, 1996). Corroborando essa especulação, Bonde-Petersen et al. (1978) realizaram a oclusão circulatória da musculatura da coxa após um exercício de membros inferiores em cicloergômetro e observaram, dentre outras respostas, manutenção da FC elevada no período de recuperação, sugerindo a atuação metaborreflexa também na elevação da FC. Estudos mais recentes têm demonstrado resultados semelhantes a esse (FISHER et al., 2010; HARTWICH; ALDRED; FISHER, 2013; HARTWICH et al., 2011).

Diferentemente da estimulação mecanorreflexa, no entanto, a resposta cardioaceleradora da estimulação metaborreflexa parece se dar por vias simpáticas. Isso foi devidamente demonstrado por Fisher et al. (2013), que realizaram a oclusão parcial da musculatura de membros inferiores de seres humanos durante um exercício em cicloergômetro e observaram que a maior FC durante a oclusão circulatória (i.e. maior ativação metaborreflexa) era atenuada com o uso de um betabloqueador, mas não se alterava com o bloqueio parassimpático. Esse estudo confirmou o que havia sido previamente apresentado por O'Leary (1993) em um estudo com cachorros.

3.1.4.4 Termorregulação

A realização do exercício físico promove elevação do metabolismo celular e do consumo de oxigênio nos tecidos ativos, aumentando, portanto, a produção de

calor (MCARDLE; KATCH; KATCH, 2010). A temperatura do músculo ativo se eleva instantaneamente no início do exercício dinâmico e, na medida em que o exercício continua, dependendo de sua intensidade, essa temperatura continua se elevando e pode atingir 40ºC (SALTIN; HERMANSEN, 1966). A temperatura muscular elevada aumenta, por condução, a temperatura do sangue venoso que passa pela musculatura, o que transmite esse calor para todo o corpo, aumentando a temperatura interna do organismo (CRANDALL; GONZALEZ-ALONSO, 2010). O aumento da temperatura corporal estimula os termorreceptores presentes na pele e no sistema nervoso central, desencadeando diversos ajustes fisiológicos para evitar a elevação exagerada da temperatura interna durante o exercício (CRANDALL; GONZALEZ-ALONSO, 2010).

Dentre as modificações fisiológicas necessárias para o ajuste termorregulatório durante o exercício está o redirecionamento do sangue do centro do corpo para a superfície. Isso ocorre a partir da dilatação da árvore vascular da pele (CRANDALL; GONZALEZ-ALONSO, 2010), o que favorece a perda de calor para o meio ambiente por condução e convecção (MCARDLE et al., 2010). No entanto, essa nova configuração hemodinâmica reduz o volume de sangue central e a pré-carga, desativando os receptores cardiopulmonares, que respondem com aumento da FC.

Dando suporte à hipótese de influência do controle termorregulatório na elevação da FC durante o exercício, Arngrímsson et al. (2003) compararam as respostas da FC durante o exercício submáximo realizado em 25, 35, 40 e 45 ºC e observaram aumento progressivo da FC e da temperatura interna na medida em que a temperatura do ambiente era mais elevada. Resultados semelhantes foram observados por Gonzalez-Alonso et al. (1999) e Pearson et al. (2011), que verificaram que o aumento da FC induzido pelo calor acompanha o aumento da temperatura interna, o aumento do fluxo sanguíneo da pele e a redução do volume sistólico.

Outro método que pode ser utilizado para avaliar os efeitos da termorregulação nas respostas cardiovasculares é a aplicação de estratégias de resfriamento que atenuem o impacto termorregulatório do exercício. A realização de exercícios com aplicação de gelo no corpo (HASEGAWA et al., 2005), em imersão direta em água fria (DRESSENDORFER et al., 1976) ou mesmo sob efeito de ventilação externa (HIRATA et al., 1987) atenua as respostas da FC durante o

exercício, confirmando o papel da termorregulação nessas respostas. No entanto, a imersão em água fria ou aplicação de gelo podem desencadear respostas autonômicas conflitantes (SHATTOCK; TIPTON, 2012) e importante vasoconstrição (MAWHINNEY et al., 2013), e a imersão em água fria pode ainda promover alterações cardiovasculares devido à pressão hidrostática e não à termorregulação (PENDERGAST et al., 2015). Portanto, a utilização de ventilação externa representa um estímulo fisiológico interessante para manipular o impacto termorregulatório do exercício.

A influência da termorregulação sobre a FC parece ocorrer por vias simpáticas. Brenner et al. (1997) verificaram maior atividade simpática, avaliada pela análise espectral da VFC e pela liberação de noradrenalina plasmática, durante um exercício realizado em um ambiente quente (40º C) em comparação ao exercício em ambiente termoneutro (23ºC). Resultados semelhantes foram relatados por Parkin et al. (1999) que observaram maior concentração de adrenalina plasmática no exercício realizado em ambiente quente que termoneutro. Por fim, Pearson et al. (2011) verificaram maior concentração plasmática de noradrenalina em um protocolo de exercício realizado sob condição de estresse térmico em comparação ao exercício em normotermia.

3.1.4.5 Barorreflexo Arterial

Os estudos revisados nos tópicos anteriores demonstram o funcionamento dos mecanismos de controle cardiovascular na regulação da resposta da FC durante o esforço físico. É importante destacar, no entanto, que além de promover aumento da FC, esses mecanismos também elevam a PA (GLADWELL; COOTE, 2002; IELLAMO et al., 1999; WILLIAMSON et al., 2001). Essa resposta de elevação conjunta da PA e da FC durante o esforço sempre desafiou cientistas, pois se acreditava que a elevação da PA induzida pelo exercício deveria, via ativação barorreflexa arterial, promover bradicardia reflexa, ou seja, redução da FC. Dessa forma, essa ausência de bradicardia fez com que os cientistas, inicialmente, postulassem que o barorreflexo arterial estivesse inibido durante o exercício (LUDBROOK; GRAHAM, 1985; PICKERING et al., 1972). No entanto, estudos posteriores demonstraram que o barorreflexo não perde sua atuação durante o esforço físico, mas sim reajusta o seu ponto de operação para os valores mais

elevados de PA durante o exercício (PAPELIER et al., 1994; POTTS; SHI; RAVEN, 1993; SHERIFF et al., 1990). De maneira interessante, os estudos também demonstram que esse reajuste barorreflexo acompanha o aumento de intensidade do exercício, possibilitando um ajuste fino das respostas de PA e FC momento-a-momento (FADEL, P. J. et al., 2001; NORTON; BOUSHEL et al., 1999; OGOH et al., 2003; OGOH et al., 2005). Além da alteração do ponto de ajuste, a sensibilidade barorreflexa (SBR) também está reduzida em intensidades mais altas de exercício, sobretudo quando se considera a sensibilidade medida no ponto de operação do reflexo, tal como a medida pela análise da sensibilidade barorreflexa espontânea (HARTWICH et al., 2011; IELLAMO et al., 1997; OGOH et al., 2005; SALA-MERCADO et al., 2010; SALA-MERCADO et al., 2007). Esse reajuste do barorreflexo e a redução concomitante da SBR permitem a elevação conjunta da PA e FC durante o exercício físico.

Dessa forma, as ações dos mecanismos de controle cardiovascular citados anteriormente sobre a FC durante o exercício são moduladas pelo controle barorreflexo. De maneira interessante, uma série de evidências tem demonstrado que o comando central, o mecanorreflexo, o metaborreflexo e a termorregulação possuem um papel importante no reajuste barorreflexo durante o exercício (CRANDALL; ZHANG; LEVINE, 2000; GALLAGHER et al., 2006; HARTWICH et al., 2011; IELLAMO et al., 1997; NORTON; GALLAGHER et al., 1999). A esse respeito, Gallagher et al. (2006) promoveram bloqueio neuromuscular para aumentar a ativação do comando central durante o esforço e observaram maior reajuste barorreflexo e aumento da FC nessa situação em comparação à realização de exercício sem bloqueio neuromuscular. Iellamo et al. (1997), por sua vez, realizaram extensão do joelho induzida por estimulação elétrica (manobra para ativar o mecanorreflexo) e verificaram reajuste e redução da SBR nessa condição. Da mesma forma, Hartwich et al. (2011) realizaram exercício com redução parcial de fluxo sanguíneo (manobra ativadora do metaborreflexo) e verificaram maior redução da SBR e aumento da FC nessa condição em comparação ao exercício sem restrição de fluxo. Por fim, há escassez de informação a respeito do papel da termorregulação sobre as respostas barorreflexas durante o exercício. No entanto, a realização de aquecimento passivo promove reajuste barorreflexo similar ao exercício físico (CRANDALL et al., 2000), e um estudo com exercício físico prolongado de carga constante demonstrou reajuste barorreflexo progressivo ao

longo do exercício, o que sugere que o aumento da temperatura promovido pelo exercício, provavelmente, exerce um efeito sobre esse reajuste (NORTON; GALLAGHER et al., 1999).

3.1.4.6 Integração dos Mecanismos de Controle Cardiovascular na Resposta da Frequência Cardíaca Durante o Exercício

É importante destacar que a atuação dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a FC ocorre de maneira integrada e sincrônica; de modo que a resposta final da FC durante o exercício físico reflete o resultado de múltiplas interações entre esses mecanismos. Baseado em estudos prévios (FADEL, PAUL J.; RAVEN, 2012; FISHER et al., 2013; FISHER et al., 2010; NOBREGA, A. C.; ARAUJO, 1993; WILLIAMSON et al., 2006), é possível sugerir um modelo de integração dos mecanismos cardiovasculares nas respostas da FC ao exercício. Desta forma, sugere-se que a simples intenção de realizar o exercício promove ativação das vias centrais da regulação cardiovascular (i.e. comando central) (WILLIAMSON et al., 2002), promovendo retirada vagal e elevação da FC antecipatória ao esforço. Com o início do exercício, essas respostas centrais são moduladas de acordo com a percepção de esforço da tarefa e continuam influenciando a elevação da FC (WILLIAMSON et al., 2001). No entanto, além desse mecanismo central, a realização da contração muscular estimula as terminações nervosas sensíveis às alterações mecânicas (i.e. mecanorreflexo), que auxiliam na retirada vagal e no aumento da FC (GLADWELL et al., 2005; NOBREGA, A. C.; ARAUJO, 1993). Na medida em que o exercício se intensifica e prolonga, os subprodutos do metabolismo muscular se acumulam e estimulam os receptores químicos na fibra muscular (i.e. metaborreflexo), promovendo aumento da FC via continuação da retirada vagal e elevação da ativação simpática (FISHER et al., 2013; FISHER et al., 2010). Além disso, a elevação da temperatura corporal durante o exercício estimula os mecanismos de regulação térmica, que contribuem para a elevação da FC por meio de uma maior ativação simpática (PEARSON et al., 2011). Tal como mencionado, a ação desses mecanismos sobre a FC é modulada pela ação barorreflexa (Figura 3).

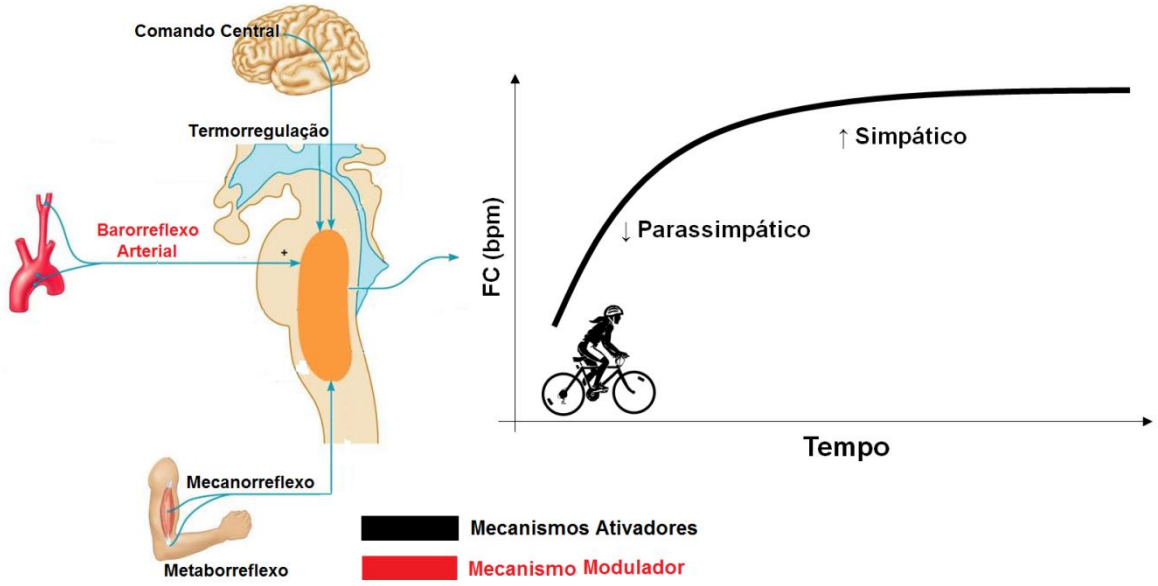

Figura 3 - Mecanismos de controle cardiovascular e regulação da frequência cardíaca durante o exercício físico.

3.1.4.7 Papel dos Mecanismos de Controle Cardiovascular na Regulação da Recuperação da Frequência Cardíaca

O papel dos mecanismos de controle cardiovascular no comportamento da RecFC ainda foi pouco estudado. No entanto, por indução, especula-se que a desativação dos mecanismos anteriormente ativados durante o exercício também regule a resposta da RecFC. Portanto, a descrição dos eventos mecânicos e fisiológicos que ocorrem no período pós-exercício e a revisão de alguns estudos isolados permitem inferir a atuação de tais mecanismos na RecFC em sua fase rápida e lenta.

O término do exercício físico caracteriza-se pela cessação imediata de dois importantes mecanismos reguladores da FC, o comando central e o mecanorreflexo (COOTE, 2010). Dessa forma, sugere-se que esses mecanismos sejam responsáveis pela reativação do controle parassimpático, que ocorre imediatamente após o término do exercício, explicando, portanto, a fase rápida da RecFC (IMAI et al., 1994). Demonstrando o papel do comando central na recuperação, Carter et al. (1999) observaram que no primeiro minuto pós-exercício, um protocolo de recuperação ativa (manutenção da ação de comando central e mecanorreceptores) produziu menor queda da FC do que um protocolo de recuperação passiva (movimento realizado por uma outra pessoa - manutenção apenas da ação dos

mecanorreceptores), indicando que a interrupção dos estímulos oriundos do córtex cerebral (comando central) colabora de maneira importante para a fase rapída da RecFC. Shibasaki et al. (2004), por sua vez, observaram menor RecFC na condição de recuperação passiva (movimento realizado por uma outra pessoa - manutenção apenas da ação dos mecanorreceptores) em comparação à recuperação inativa (ausência de movimento - cessação da ação de comando central e mecanorreceptores) já no primeiro minuto pós-exercício; demonstrando, portanto, que a desativação do mecanorreflexo também contribui para a fase rápida da RecFC.

Na medida em que a recuperação prossegue, os fatores químicos produzidos pela contração muscular vão sendo removidos (BUCHHEIT et al., 2010; FUKUBA et al., 1992) e, consequentemente, ocorre desativação do metaborreflexo, o que pode repercutir na redução da FC. Corroborando o exposto, Buchheit et al. (2010) e Al Haddad et al. (2012) observaram relação direta entre a RecFC e o pH sanguíneo pós-exercício. Essa dinâmica, no entanto, não ocorre imediatamente após o término do exercício, já que diversos estudos (BALDARI et al., 2004; FREUND; ZOULOUMIAN, 1981; TAOUTAOU et al., 1996; WASSERMAN et al., 1985) tem demonstrado que a remoção dos metabólitos relacionados à resposta metaborreflexa, só se inicia alguns minutos após o término do esforço, enquanto que a redução da FC se inicia imediatamente após o exercício. Por esse motivo, o metaborreflexo deve influenciar, principalmente, a fase lenta da RecFC e, consequentemente, deve agir predominantemente sobre a retirada simpática. Corroborando o exposto, Fisher et al. (2013) observaram o papel predominante do tônus simpático sobre o comportamento da FC durante a manobra de oclusão circulatória pós-exercício (i.e. manobra para ativar o metaborreflexo).

Outro fator importante para explicar a RecFC em sua fase lenta é o controle termorregulatório pós-exercício. Durante a recuperação, a perda de calor por evaporação (suor) encontra-se marcadamente reduzida (WILSON et al., 2004), o que faz com que a temperatura corporal permaneça elevada por um longo período (JOURNEAY; CARTER; KENNY, 2006). Nessa fase, o resfriamento do organismo ocorre, principalmente, por condução e convecção (JOURNEAY et al., 2006), o que implica na necessidade de se manter o fluxo sanguíneo da pele elevado para que ocorra a troca de calor com o ambiente. Assim, essa vasodilatação cutânea mantida no período pós-exercício continua a promover diminuição do volume sanguíneo

central e da pré-carga, mantendo a atividade simpática cardíaca e a FC elevadas (CARTER et al., 1999; CRANDALL et al., 2000). Além disso, a manutenção da temperatura elevada no período pós-exercício, possivelmente, mantém a atividade simpática elevada por algum tempo, via interações centrais (CRANDALL, 2008). Na medida em que a temperatura corporal vai retornando a seus valores normais, esse mecanismo vai sendo desativado e a atividade simpática vai diminuindo, permitindo o retorno lento da FC a seus valores pré-exercício. Dando suporte ao papel da termorregulação na RecFC, Franklin et al. (1993) observaram maior FC pós-exercício (i.e. menor RecFC) em uma condição de recuperação em ambiente quente em comparação à recuperação em ambiente termoneutro. Resultados similares foram demonstrados por Leicht et al. (2009) que verificaram menor FC (i.e. maior RecFC) com a utilização de um protocolo de resfriamento pós-exercício em comparação à condição sem resfriamento.

Por fim, destaca-se que a PA e o controle barorreflexo também parecem exercer efeito sobre a RecFC. O'Leary et al. (1993) observaram aumento da atividade vagal e rápida RecFC em resposta a um protocolo que manteve a PA elevada no período pós-exercício. Da mesma forma, episódios de hipotensão são acompanhados por aumentos reflexos da FC via barorreflexo para evitar a hipotensão sintomática e, dessa forma, reduções expressivas da PA pós-exercício podem resultar em menor RecFC (HALLIWILL et al., 2014). No entanto, essas são situações especiais, pois numa situação típica de recuperação pós-exercício (recuperação inativa na posição sentada), a PA diminui e atinge os valores próximos aos de repouso em poucos minutos (CARTER et al., 1999). Em resposta a essa queda da PA, a FC deveria, via ativação barorreflexa, manter-se elevada, levando a uma menor RecFC. No entanto, no início da recuperação, o barorreflexo ainda se encontra ajustado à condição de exercício, retornando a sua atuação basal na medida em que a recuperação prossegue (NIEMELA et al., 2008). Por analogia, esse retorno da ação barorreflexa deve acompanhar a cessação/redução da atuação dos mecanismos de controle cardiovascular e, por consequência, a RecFC também deve ser influenciada pela ação desses mecanismos sobre o controle barorreflexo.

A Figura 4 apresenta um modelo esquemático para o funcionamento dos mecanismos citados e o possível papel deles no comportamento de RecFC. No entanto, esse modelo é teórico, necessitando de comprovação científica.

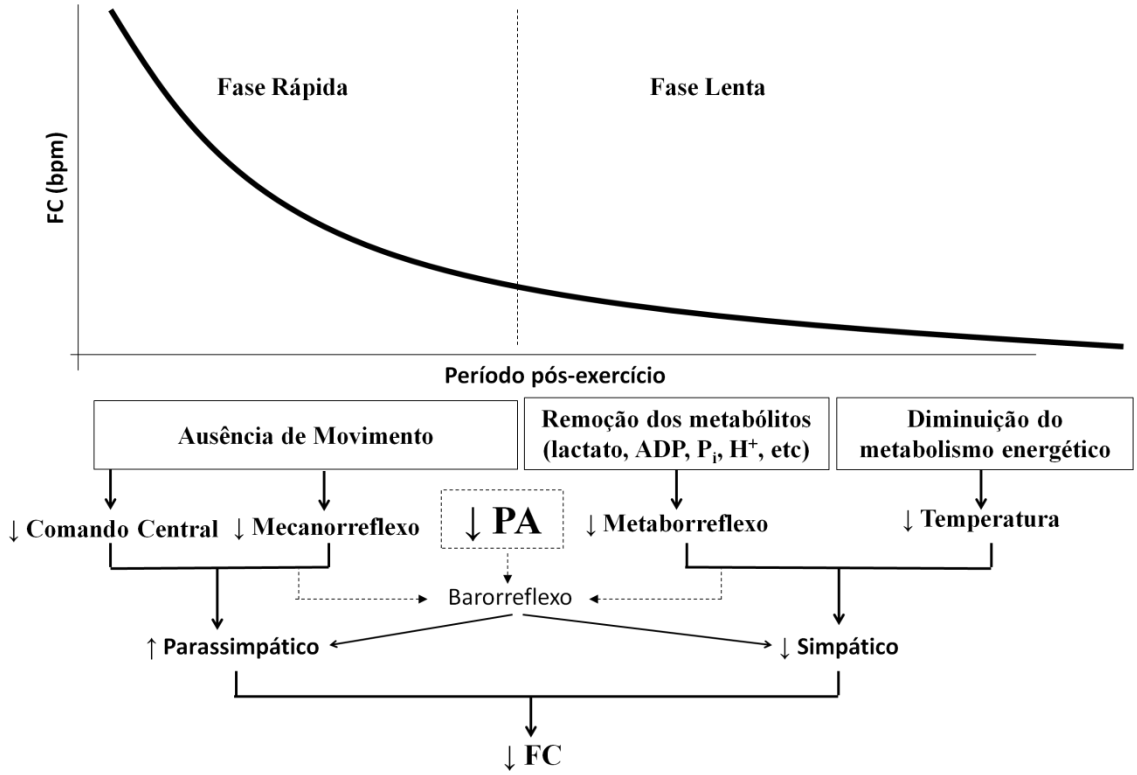

Figura 4 – Modelo integrado do papel dos mecanismos de controle cardiovascular na regulação da Recuperação da Frequência Cardíaca no período pós-exercício.

3.1.5 Implicação Clínica da Recuperação da Frequência Cardíaca

A redução na RecFC reflete a presença de disfunção autonômica e sugere mau funcionamento dos mecanismos de controle cardiovascular, o que indica que ela pode ser uma potencial ferramenta para avaliar a disfunção desses mecanismos em diferentes quadros clínicos. Diversos estudos têm relatado valores reduzidos de RecFC em indivíduos com doenças crônico-degenerativas, tais como doença arterial coronariana (LIPINSKI et al., 2004; MORSHEDI-MEIBODI et al., 2002), insuficiência cardíaca (RACINE et al., 2003), diabetes (JAE et al., 2009) e HAS (ANENI et al., 2014; BEST et al., 2014; ERDOGAN et al., 2011; KIM, D. J. et al., 2015). Além disso, em várias dessas doenças, existe uma associação positiva entre o grau de redução da RecFC e a gravidade da doença (ANENI et al., 2014; GUAZZI; MYERS; ANN PEBERDY et al., 2010; GUAZZI; MYERS; PEBERDY et al., 2010; HUANG et al., 2004), sugerindo que esse índice também pode ser usado para avaliar o prognóstico do paciente. Nesse sentido, o potencial preditivo de mortalidade da RecFC tem sido observado em diferentes estudos (COLE et al., 1999; COLE et al., 2000; DIAZ et al., 2001; LAUER, 2011; NISHIME et al., 2000; VIVEKANANTHAN

et al., 2003). Uma busca na base de dados *Pubmed*, utilizando os termos "*heart rate recovery*" e "*mortality*", encontrou 227 estudos que apresentam associação desses termos. Dentre eles, destaca-se uma série de estudos conduzidos por pesquisadores da Clínica de Cleveland, realizados no final da década de 90 e início deste século, que atestaram o papel preditor de mortalidade da RecFC (COLE et al., 1999; COLE et al., 2000; DIAZ et al., 2001; LAUER, 2003; LAUER; FROELICHER, 2002; NISHIME et al., 2000; WATANABE et al., 2001). Esses achados popularizaram o uso da RecFC na prática clínica e impuseram a necessidade de mais conhecimentos científicos sobre ela e seus mecanismos, tanto na população saudável quanto em portadores de doenças crônicas, dentre as quais esta tese abordou a HAS.

3.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS é uma doença crônico-degenerativa multifatorial, de alta prevalência e prognóstico desfavorável. É caracterizada pela manutenção da PA em níveis elevados e, geralmente, se associa a alterações metabólicas, tais como obesidade, dislipidemia e resistência à insulina (CARRETERO; OPARIL, 2000; REAVEN, 2011). Cronicamente, a HAS leva a alterações estruturais e funcionais de diversos órgãos, como encéfalo, coração, rins e vasos sanguíneos (i.e. órgãos-alvo), promovendo aumento no risco cardiovascular (CHOBANIAN et al., 2003).

De acordo com as 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016), a HAS deve ser diagnosticada pela medida da PA de consultório, a partir da média de duas ou mais medidas realizadas em cada braço, em pelo menos dois dias distintos. Em caso de diferença nos valores da PA entre os braços, deve-se considerar o braço com o maior valor médio de PA para o diagnóstico da HAS. Os valores de PA para o diagnóstico e classificação da HAS estão presentes no Quadro 1.

Quadro 1 – Classificação da pressão arterial de acordo com a medida obtida em consultório.

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121 – 139	81 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
*** Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial.**		

Adaptado da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016).

Dados da Organização Mundial da Saúde indicam que, cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo são hipertensas, e esse número deve aumentar em cerca de 50% até o ano de 2025 (WHO, 2002). No Brasil, dados do VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) indicam prevalência média de 24,3% de HAS nas capitais brasileiras (BRASIL, 2013). No entanto, esse número é subestimado, visto que o inquérito telefônico utilizado no VIGITEL não é capaz de identificar indivíduos hipertensos que desconhecem serem portadores da HAS. De fato, estudos populacionais com a medida da PA apontam prevalências entre 22,3 e 43,9% de HAS em diferentes cidades brasileiras (CESARINO et al., 2008; MALACHIAS et al., 2016; ROSARIO et al., 2009).

A alta prevalência de HAS no Brasil e no mundo está intimamente relacionada à alta morbimortalidade cardiovascular da população, visto que a HAS é um importante fator de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, como a doença arterial coronariana, a insuficiência cardíaca, a doença renal crônica, entre outras (CARRETERO; OPARIL, 2000; CHOBANIAN et al., 2003). Essas doenças medeiam o desenvolvimento do infarto agudo do miocárdio e do acidente vascular encefálico que são, em conjunto, a principal causa de morte no Brasil (MALACHIAS et al., 2016), e em diversas partes do mundo (LOPEZ et al., 2006). Assim, faz-se necessário o entendimento dos fatores associados e das bases fisiopatológicas do desenvolvimento da HAS.

A HAS essencial ou primária – HAS cuja causa específica não é identificável – é o tipo mais comum de HAS, afetando cerca de 90% dos pacientes. Diversos fatores de risco estão relacionados à HAS essencial, como a idade, gênero e etnia; consumo de sal e de álcool; excesso de peso e obesidade e; sedentarismo (MALACHIAS et al., 2016). Assim, a prevalência de HAS aumenta com o envelhecimento, é maior em homens do que em mulheres (apenas até a 5ª década de vida) e em negros do que em brancos (MALACHIAS et al., 2016). Quanto às questões alimentares, a ingestão excessiva de sal e o consumo excessivo e prolongado de álcool estão entre os principais fatores promotores da HAS (MALACHIAS et al., 2016). Em relação ao excesso de peso, tanto a presença de obesidade central quanto o aumento no índice de massa corporal (IMC) elevam, sensivelmente, o risco de HAS (MALACHIAS et al., 2016). Por fim, a inatividade física também se relaciona à maior prevalência de HAS, visto que indivíduos sedentários possuem chance 30% maior de desenvolver HAS em comparação a indivíduos ativos (FAGARD, 2005).

Quanto aos fatores fisiopatológicos presentes na HAS, eles são múltiplos, incluindo: alteração na natriurese pressórica; secreção elevada de renina, resultando em produção exagerada de angiotensina II e aldosterona; aumento do tônus vascular; disfunção na produção de hormônios e substâncias vasodilatadores; aumento da secreção de agentes vasoconstritores; aumento do estresse oxidativo; alteração na função imune; elevação da atividade simpática muscular e renal; e alteração no balanço autonômico cardíaco (JOHNSON, R. J. et al., 2008; OPARIL; ZAMAN; CALHOUN, 2003; SCHLAICH et al., 2004). Dentre essas alterações, esta tese abordou a disfunção autonômica.

3.2.1 Disfunção Autonômica na Hipertensão Arterial Sistêmica

A disfunção autonômica na HAS é um tópico promissor de pesquisa que tem sido bastante investigado nos últimos anos (GRASSI, 2013; GRASSI et al., 2014; GRASSI et al., 2015; MANCIA; GRASSI, 2013;2014; PAL et al., 2012; SERAVALLE et al., 2011). Pagani et al. (2001), em um artigo de revisão, destacaram que a HAS essencial é caracterizada por diminuição da modulação vagal cardíaca e elevação da modulação simpática cardíaca e vasomotora. Outros estudos também observaram elevação da atividade simpática muscular (SCHLAICH et al., 2004); do

spillover de noradrenalina sistêmico, cardíaco e renal (SCHLAICH et al., 2004); além de diminuição da sensibilidade barorreflexa (LATERZA et al., 2007) e redução da VFC (SINGH et al., 1998) em hipertensos quando comparados a normotensos.

De maneira interessante, alguns estudos têm identificado que a disfunção autonômica pode preceder o desenvolvimento da HAS e, por esse motivo, estaria relacionada à gênese dessa doença. Singh et al. (1998) observaram na coorte de Framingham, que a banda de baixa frequência da VFC (indicador de modulação predominantemente simpática) é um preditor independente de HAS em homens normotensos. McCrory et al. (1982), por sua vez, observaram elevação nas concentrações plasmáticas de catecolaminas em indivíduos normotensos que possuíam um irmão hipertenso e também em hipertensos limítrofes. De maneira similar, Pal et al. (2012) encontraram valores reduzidos de VFC em pré-hipertensos em comparação a normotensos e Lopes et al. (2000) observaram maiores valores de PA e redução da SBR em filhos de hipertensos em comparação aos filhos de normotensos.

Outra linha de investigação tem associado a disfunção autonômica às complicações presentes na HAS. Nesse sentido, Grassi et al. (1998) verificaram aumento progressivo da atividade simpática periférica e redução gradual da SBR com a elevação da gravidade da HAS. De maneira similar, Seravalle et al. (2011) observaram elevação da atividade simpática em hipertensos resistentes (aqueles cujos níveis de PA não estão controlados mesmo com a utilização de 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos) em comparação a hipertensos não-resistentes. Esses fatores refletem a perda da eficiência dos mecanismos reguladores da PA com o avançar da doença, levando ao aumento da variabilidade da PA, que está associado ao aumento das lesões de órgãos-alvo (FLORAS et al., 1988). Corroborando o exposto, estudos têm demonstrado piora da função autonômica em hipertensos que apresentam hipertrofia ventricular esquerda (GRASSI et al., 2009), disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (GRASSI et al., 2009), insuficiência cardíaca (GRASSI et al., 2003), redução da filtração glomerular (MELILLO et al., 2012) e lesões vasculares (MELILLO et al., 2012). A disfunção autonômica também se relaciona ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas em hipertensos (GILLMAN et al., 1993), mesmo após ajuste para a idade, o gênero, a tolerância à glicose e o uso de medicamentos anti-hipertensivos (GERRITSEN et al., 2001).

Os estudos apresentados, portanto, indicam duas possíveis atuações do sistema nervoso autônomo no quadro da HAS, relacionando-o tanto ao surgimento quanto à progressão e complicações da doença.

3.2.2 Recuperação da Frequência Cardíaca na Hipertensão Arterial

Refletindo a presença da disfunção autonômica na HAS, os indivíduos hipertensos apresentam redução da RecFC e essa redução parece preceder o aparecimento da doença. A esse respeito, Prasad et al. (2014) avaliaram a RecFC após um teste de esforço máximo em 10.418 normotensos saudáveis. Após um seguimento de 6 anos, observaram que a ocorrência de HAS foi significantemente maior naqueles indivíduos que apresentaram menor RecFC na linha de base (apenas no modelo 1 da análise multivariada). No mesmo sentido, Erdogan et al. (2011) e Aneni et al (2014) observaram redução na RecFC em indivíduos pré-hipertensos em comparação aos normotensos.

Além disso, assim como ocorre com outros índices autonômicos, a redução na RecFC não só se relaciona à gênese da HAS, mas também parece acompanhar a evolução da doença. Em um estudo recente, Aneni et al. (2014) verificaram redução progressiva da RecFC de acordo com a gravidade da HAS, e Best et al. (2014) observaram RecFC ainda mais reduzida em hipertensos idosos. Okutucu et al. (2010) e Polonia et al. (2006), por sua vez, demonstraram que a RecFC após o teste de esforço máximo estava ainda mais reduzida em hipertensos que não apresentam queda noturna da PA (i.e. non-dippers) e que, sabidamente, apresentam mais lesões de órgãos-alvo (BIRKENHAGER; VAN DEN MEIRACKER, 2007), comorbidades (BIRKENHAGER; VAN DEN MEIRACKER, 2007; SUZUKI et al., 1996) e maior risco de mortalidade cardiovascular (BEN-DOV et al., 2007).

Deve-se destacar ainda, que além de indicar a presença de disfunção autonômica e de se relacionar tanto à gênese quanto ao desenvolvimento da HAS, a RecFC também é um preditor independente de mortalidade na população em geral, incluindo hipertensos, tal como demonstrado por diversos estudos observacionais de base populacional (CHENG et al., 2003; COLE et al., 1999; COLE et al., 2000; JOUVEN et al., 2005; MORA et al., 2003; NISHIME et al., 2000). Esse fator, portanto, pode explicar, pelo menos em parte, os riscos cardiovasculares aumentados em hipertensos, independentemente dos valores médios de PA.

Os estudos apresentados demonstram a importância de um melhor entendimento sobre os mecanismos que regulam a RecFC e os motivos que condicionam a redução da RecFC observada na HAS.

3.2.2.1 Determinantes da Redução da Recuperação da Frequência Cardíaca de Hipertensos

Como determinado anteriormente, estudos recentes têm demonstrado que a RecFC está reduzida na HAS. A análise mais aprofundada desses estudos permite inferir a respeito dos determinantes autonômicos por trás dessa redução. Erdogan et al. (2011) e Kim et al. (2015) observaram redução na RecFC60s pós-exercício máximo em hipertensos em comparação aos normotensos. Utilizando um protocolo similar, Aneni et al. (2014) observaram redução na RecFC120s de hipertensos em comparação aos normotensos. Tais resultados foram corroborados por Best et al. (2014), que relataram redução na RecFC60s e RecFC120s em hipertensos idosos em comparação aos normotensos. Esses dados demonstram uma redução da RecFC em sua fase rápida nos hipertensos, o que indica uma redução da reativação vagal nesse grupo. De maneira interessante, no entanto, Best et al. (2014) não observaram diferenças entre hipertensos e normotensos na RecFC medida a partir de 2 minutos de recuperação, mas verificaram maior RecFCt nos hipertensos. Embora de forma menos evidente, esses dados sugerem redução da RecFC em sua fase lenta nos hipertensos, o que indica retirada simpática mais lenta nesse grupo em comparação aos normotensos. Dessa forma, indivíduos hipertensos apresentam redução da reativação vagal e parecem apresentar diminuição da retirada simpática pós-exercício, o que leva à menor RecFC observada nessa população.

No entanto, tal como discutido anteriormente, as respostas autonômicas pós-exercício são apenas o produto final da atuação integrada dos mecanismos de controle cardiovascular. Desta forma, a supramencionada redução na RecFC nos hipertensos sugere alteração desses mecanismos. No entanto, a presente revisão de literatura não encontrou nenhum estudo que tenha investigado o papel dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC em hipertensos. Informações a respeito da atuação desses mecanismos em situações não relacionadas ao exercício podem, no entanto, ajudar na formulação de hipóteses.

Quanto ao papel do comando central nas respostas cardiovasculares em hipertensos, Liang et al. (2016), em um estudo recente, observaram ativação simpática exacerbada após a estimulação da região locomotora do mesencéfalo (i.e. região associada ao comando central) em ratos hipertensos em comparação aos normotensos. Utilizando outro método comumente empregado para avaliar as respostas relacionadas à ativação do comando central, Langewitz et al. (1994) observaram maior FC e menor atividade vagal durante um protocolo de estresse mental (desafio aritmético) em adultos hipertensos em comparação a seus pares normotensos, e Falkner et al. (1979) observaram respostas semelhantes em adolescentes hipertensos.

Os papéis do mecanorreflexo e metaborreflexo musculares nas respostas cardiovasculares em hipertensos têm sido investigados, ora de maneira separada, ora em conjunto. Nesse sentido, Leal et al. (2008) avaliaram o papel isolado do mecanorreflexo nas respostas cardiovasculares em ratos normotensos e hipertensos por meio de alongamento passivo dos músculos gastrocnêmio e sóleo. Utilizando tal protocolo, esses autores observaram maior resposta de FC e de ativação simpática nos ratos hipertensos em comparação aos normotensos. Resultados similares foram observados por outros estudos (LEAL et al., 2012; MIZUNO et al., 2011b), utilizando o mesmo protocolo para ativar o mecanorreflexo. De maneira interessante, Mizuno et al. (2011b) ainda observaram que essa resposta aumentada da FC ao alongamento passivo em hipertensos era bloqueada pela ação do gandolínio (inibidor farmacológico do mecanorreflexo). Para avaliar papel isolado do metaborreflexo nas respostas cardiovasculares, Leal et al. (2008) realizaram a infusão de doses graduais de capsaicina (estimulador metaborreflexo) na artéria da musculatura de membro inferior de ratos normotensos e hipertensos, observando maior elevação da ativação simpática e FC no segundo grupo. Resultados semelhantes foram observados por Mizuno et al. (2011a), que ainda verificaram que a utilização da capsazepina (i.e. inibidor fármacológico do metaborreflexo) bloqueou a ativação simpática exagerada resultante da ativação metaborreflexa nos hipertensos. Outros estudos com seres humanos também têm reportado ativação metaborreflexa exagerada em hipertensos (CHOI et al., 2013; DELANEY et al., 2010; GREANEY et al., 2014; SAUSEN et al., 2009), embora haja estudos indicando resultados opostos (RONDON et al., 2006; SALA-MERCADO et al., 2013). Por fim, tal como mencionado acima, alguns estudos têm avaliado o papel em

conjunto do mecanorreflexo e metaborreflexo musculares sobre as respostas cardiovasculares. Smith et al. (2006) observaram resposta exagerada da FC após realização de contração involuntária dos músculos gastrocnêmio e sóleo de ratos normotensos e hipertensos decerebrados, por meio da estimulação elétrica da raiz ventral lombar. Por sua vez, Barbosa et al. (2016) verificaram, recentemente, que as respostas exageradas de FC durante o exercício dinâmico em cicloergômetro de hipertensos são abolidas após injeção lombar de fentanil (atenuador do mecanorreflexo e metaborreflexo musculares).

Quanto ao papel da termorregulação nas respostas cardiovasculares em hipertensos, estudos têm demonstrado uma menor capacidade de vasodilatação cutânea (CARBERRY; SHEPHERD; JOHNSON, 1992; KENNEY; KAMON; BUSKIRK, 1984) e maior aumento da temperatura interna (CAMPOS et al., 2014; DRUMMOND et al., 2016) em resposta ao estresse térmico em hipertensos em comparação a normotensos. Teoricamente, esse aumento na temperatura interna pode levar a um aumento exacerbado da FC (ARNGRIMSSON et al., 2003; GONZALEZ-ALONSO et al., 1999; PEARSON et al., 2011), embora isso ainda não tenha sido investigado em hipertensos. Entretanto, há evidências de que para um mesmo aumento de temperatura promovido pela realização de um exercício submáximo em ambiente quente e úmido, indivíduos hipertensos apresentam maiores respostas da FC do que os normotensos (RIBEIRO et al., 2004).

Coletivamente, os achados apresentados acima indicam a presença de respostas exageradas da FC à estimulação do comando central, do mecanorreflexo muscular, do metaborreflexo muscular e da termorregulação. Esses achados permitem a elaboração de um modelo teórico, no qual a menor redução na RecFC observada em hipertensos pode ser explicada por um desequilíbrio autonômico causado pela exacerbação do funcionamento desses mecanismos. Segundo tal modelo, a maior ativação do comando central, mecanorreflexo, metaborreflexo e termorregulação no período de recuperação pós-exercício na HAS retardariam a reativação vagal e a retirada simpática, resultando na redução da RecFC. A ação exacerbada desses mecanismos na HAS também, possivelmente, retardaria o retorno da SBR às suas condições pré-exercício, o que também poderia influenciar a RecFC nessa população. No entanto, não há na literatura nenhum estudo que tenha investigado e comparado o papel dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC em normotensos e hipertensos.

3.3 Sumário da Revisão

A análise da RecFC é um método simples e não-invasivo de avaliação do controle autonômico cardíaco em uma situação de estresse físico. A curva da RecFC apresenta duas fases com significados fisiológicos distintos. A fase rápida reflete a reativação do controle vagal, e a fase lenta, a continuação da reativação vagal e a retirada da atividade simpática. Essa reposta autonômica pós-exercício reflete a atuação integrada de diversos mecanismos de controle cardiovascular, dentre os quais destacam-se o comando central, o mecanorreflexo muscular, o metaborreflexo muscular e a termorregulação. Reduções na RecFC, portanto, sugerem mau funcionamento desses mecanismos. Essa redução tem sido verificada em diversas doenças crônico-degenerativas, como na HAS, em que a redução da RecFC se relaciona tanto à gênese quanto ao desenvolvimento da doença. Apesar da redução da RecFC estar demonstrada na HAS, os mecanismos de controle cardiovascular relacionados a essa redução não estão claros. Nesse sentido, a exacerbação na atuação desses mecanismos nessa doença pode explicar a queda reduzida RecFC após o exercício em hipertensos, mas essa hipótese precisa ser testada. Assim, o presente estudo pretendeu contribuir para o entendimento dessa problemática, avaliando e comparando esses mecanismos em hipertensos e normotensos.

4 METODOLOGIA

4.1 Casuística

A amostra do presente estudo foi composta por homens normotensos e hipertensos com idade entre 30 e 60 anos. Os voluntários foram recrutados por meio de anúncios espalhados pelo Campus da Universidade de São Paulo e postados em redes sociais, além da divulgação em campanhas de prevenção e tratamento da HAS. O grupo hipertenso (HT) foi composto por pacientes diagnosticados com HAS essencial, no estágio 1 da doença, sem lesão de órgãos-alvo, e que nunca tivessem utilizado terapia medicamentosa anti-hipertensiva. O grupo normotenso (NT) foi composto por indivíduos com níveis de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg e diastólica (PAD) < 80 mmHg, pareados pela idade e IMC aos hipertensos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (ANEXO I), sob o protocolo de pesquisa número: 281.905/2013. Além disso, ele foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos: (http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5nw65z/).

4.2 Procedimentos Preliminares

4.2.1 Anamnese e Avaliação Antropométrica

Os voluntários que se enquadraram nas características iniciais do estudo foram convidados a comparecer ao Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da USP. Nessa primeira visita, eles foram instruídos em relação aos aspectos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A seguir, responderam um questionário com o objetivo de conhecer suas características pessoais e clínicas (nome, idade, endereço, hábitos de atividade física, uso de medicamentos, presença de alguma doença ou fator de risco conhecido e antecedentes familiares). Por fim, a massa corporal (kg) e a estatura (m) foram medidas em uma balança com régua antropométrica devidamente calibrada (Welmy, 110, São Paulo, Brasil). O IMC, expresso em kg/m^2, foi calculado pelo quociente entre massa corporal (kg) e o quadrado da estatura (m^2).

Foram excluídos do estudo, os voluntários que apresentaram doença cardíaca ou metabólica ou que tivessem problemas osteomioarticulares que

impedissem a execução de exercício físico; os que fumavam ou tinham parado de fumar há menos de 6 meses; os que utilizavam medicações passíveis de alterar a resposta cardiovascular ao exercício físico; os que realizavam exercício físico mais do que duas vezes na semana; e os que apresentavam obesidade grau 2 ou superior, ou seja, um IMC ≥ 35kg/m^2 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

4.2.2 Diagnóstico de Hipertensão Arterial

Para o diagnóstico de HAS, os voluntários foram orientados a comparecer ao laboratório utilizando blusa de manga larga e a não ingerir café, chá, refrigerantes de cola, álcool ou qualquer outro estimulante do sistema nervoso central, nem realizar exercícios físicos no dia da avaliação. A PA dos voluntários foi medida em ambos os membros superiores, após cinco minutos de repouso com o voluntário na posição sentada, utilizando o método auscultatório (com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio) e considerando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação dos valores de PAS e PAD, respectivamente. Foram realizadas três medidas da PA em cada braço e esse procedimento foi repetido em duas visitas ao laboratório em dias distintos. Para o diagnóstico, foi calculada a média dos seis valores medidos em cada braço e considerada para análise, a média obtida no braço de maior PA. Foram incluídos no estudo, como HT, os voluntários com valores de PAS e/ou PAD iguais ou superiores a 140 ou 90 mmHg e inferiores a 160 e 100 mmHg, respectivamente. Foram incluídos como NT, os voluntários com valores de PAS e PAD inferiores a 120 e 80 mmHg, respectivamente. Esse procedimento diagnóstico seguiu as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016) e o Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (CHOBANIAN et al., 2003).

4.2.3 Avaliação Clínica

Os voluntários hipertensos foram submetidos à rotina de investigação da Liga de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o objetivo de avaliar a presença de comprometimento de órgãos-alvo, excluir causas de HAS secundária, diagnosticar a presença de outros fatores de risco cardiovascular e afastar possíveis doenças

sistêmicas. Nos voluntários normotensos foi investigada apenas a presença de fatores de risco cardiovasculares por meio de anamnese.

Foram realizados os seguintes exames nos voluntários hipertensos: a) hematológico e bioquímico sanguíneo após jejum de 12 h, incluindo hemograma, ureia, creatinina, potássio, ácido úrico, glicemia, cálcio, fósforo, colesterol total, HDL–colesterol, LDL–colesterol, triglicérides, hormônio estimulante da tireoide (TSH), triiodotironina (T3), tiroxina (T4), tiroxina livre (T4L); e b) eletrocardiograma de repouso pelo método clássico.

Foram excluídos do estudo, os voluntários que apresentaram HAS secundária, lesões de órgãos-alvo e outras doenças sistêmicas. Quanto aos fatores de risco, foram excluídos os voluntários com diabetes, segundo o critério da Organização Mundial de Saúde, ou seja, glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl ou em uso de antidiabéticos orais ou insulina (ADA, 2003).

4.2.4 Teste de Esforço Cardiopulmonar

Para a realização do teste de esforço cardiopulmonar, os voluntários foram orientados a comparecer ao laboratório utilizando roupas apropriadas para atividade física; fazer uma refeição leve duas horas antes; não ingerir café, chá, refrigerantes cola, álcool ou qualquer outro estimulante da atividade nervosa central nas últimas 12 horas e a não realizar exercícios físicos nas 24 h anteriores ao teste.

O teste foi precedido pela execução de um eletrocardiograma de repouso (Cardioperfect, MD) com o registro simultâneo das 12 derivações padrão (D1, D2, D3, aVL, aVF, aVR, V1, V2, V3, V4, V5, V6). O teste foi realizado em bicicleta do tipo Tandem, devidamente acoplada a um ciclo-simulador estacionário (Computrainer, ProLab 3D, RaceMate® Inc. EUA) (Figura 5). Foi aplicado um protocolo escalonado, com carga inicial de 50 W e incrementos de 20 W a cada 3 minutos até a exaustão. Após o teste, os voluntários permaneceram em recuperação ativa, durante 5 minutos, na carga de 50 W.

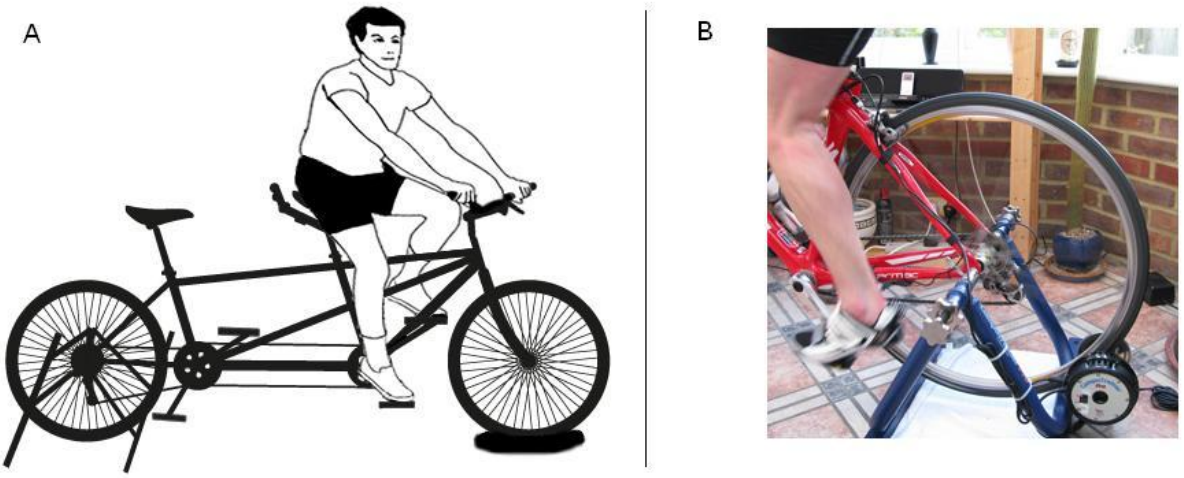

Figura 5 – Bicicleta do tipo Tandem (painel A) acoplada ao ciclo-simulador estacionário (painel B).

Durante o teste, a onda eletrocardiográfica foi continuamente monitorizada por um eletrocardiógrafo (Medgraphics, Cardio Perfect, Minnesota, Estados Unidos), os parâmetros respiratórios foram obtidos por meio de um analisador metabólico (Medgraphics, CPX/D ULTIMA, Minnesota, Estados Unidos), a FC foi registrada batimento-a-batimento por meio do cardiofrequencímetro Polar RS800cx (Polar Electro, Helsinque, Finlândia), e a PA foi medida a cada 2 minutos pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Os critérios adotados para a interrupção dos testes foram: cansaço físico intenso ou problemas de saúde que impedissem a continuidade do teste, como, por exemplo, PAS maior que 260 mmHg e/ou PAD maior que 120 ou 140 mmHg para normotensos e hipertensos, respectivamente, e/ou alterações eletrocardiográficas relacionadas a doenças cardiovasculares, seguindo-se as recomendações das III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico (SBC, 2010). A análise da condição de saúde dos voluntários foi feita por um médico com base no exame clínico e na análise dos eletrocardiogramas de repouso e exercício. Foram excluídos, os voluntários que apresentavam alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas sugestivas de problemas cardiovasculares (SBC, 2010).

O maior valor de VO_2 registrado ao final do teste (média de 30 s) foi denominado como VO_{2pico}. Esse parâmetro foi utilizado como índice de aptidão aeróbica dos voluntários e também foi utilizado para a prescrição do exercício das sessões experimentais. O maior valor de FC atingido durante o teste foi denominado

FC_{pico}. A partir dos valores de FC_{pico} e de recuperação, foi calculada a RecFC por meio de diversos índices detalhados na seção 4.4.4.

4.3 Sessões Experimentais

As sessões experimentais foram conduzidas em um laboratório com temperatura controlada entre 20-22º C. Foram realizadas cinco sessões, em dias distintos, no mesmo horário do dia (período da manhã) e com intervalo mínimo de 48h entre elas. A ordem de realização das sessões foi sorteada para cada voluntário.

Os voluntários foram instruídos a comparecer ao laboratório em jejum, tendo ingerido a pílula de temperatura (CorTemp® Wireless Ingestible Temperature Sensor, HQInc., Palmetto, Estados Unidos) (BYRNE; LIM, 2007), pelo menos, 2 horas antes da sessão. Ao chegar ao laboratório, os voluntários alimentavam-se de duas barras de cereais (25 g cada) e 50 ml de suco. Foi respeitado um intervalo de 30 minutos entre a ingestão do alimento e o início da sessão experimental.

As sessões foram compostas por: 1) período pré-exercício de 20 minutos na posição sentada; 2) 30 minutos de exercício em cicloergômetro (bicicleta modelo Tandem + Computrainer®, Racer Mate, Seattle, Estados Unidos) em 70% do VO_{2pico} e 60 rpm; 3) 5 minutos de recuperação.

A recuperação diferiu entre as 5 sessões, de acordo com os seguintes protocolos (Figura 6):

a) recuperação inativa, caracterizada por ausência de movimento, sem oclusão circulatória e sem resfriamento;
b) recuperação ativa, caracterizada por manutenção do padrão de movimento do exercício (60 rpm) contra uma resistência zero estipulada pelo cicloergômetro, realizada pelo próprio voluntário, sem oclusão circulatória e sem resfriamento;
c) recuperação passiva, caracterizada por manutenção do padrão de movimento do exercício (60 rpm), porém realizada passivamente por um outro indivíduo sentado no segundo banco do cicloergômetro, sem oclusão circulatória e sem resfriamento;
d) recuperação com oclusão, caracterizada por ausência de movimento, com oclusão circulatória total de membros inferiores e sem resfriamento;

e) recuperação com resfriamento, caracterizada por ausência de movimento, sem oclusão circulatória, com resfriamento por ventilação.

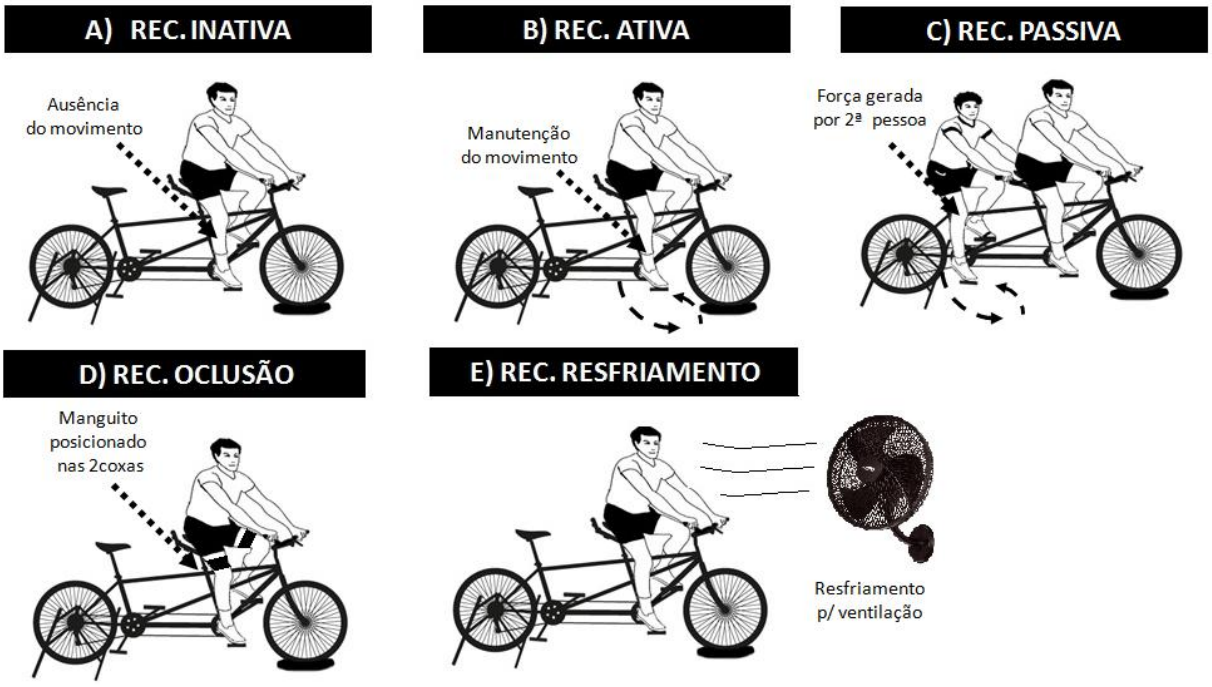

Figura 6 – Protocolos de recuperação do estudo.

O protocolo de medidas utilizado nas sessões experimentais está apresentado na Figura 7. Em todas as sessões, o sinal eletrocardiográfico (ECG), os movimentos respiratórios, a PA fotopletismográfica e a temperatura central (T_c) foram registrados no período pré-exercício, do décimo ao trigésimo minutos de exercício e durante os cinco minutos de recuperação. Ao final do período pré-exercício, a PA auscultatória foi medida em triplicata e, ao final do exercício, foi realizada uma medida adicional da PA auscultatória. Coletas de sangue no lóbulo da orelha para análise da concentração de lactato ([La]) foram realizadas ao final do período pré-exercício, no último minuto do exercício, e 1 minuto após o término da recuperação. O VO_2 foi avaliado do décimo ao trigésimo minuto de exercício. A percepção subjetiva de esforço (PSE) foi avaliada nos minutos cinco, quinze e vinte e cinco de exercício em todas as sessões, e ao final da recuperação, nas sessões passiva e ativa. A percepção de dor (DOR) foi avaliada imediatamente após o término da recuperação nas sessões recuperação inativa e com oclusão.

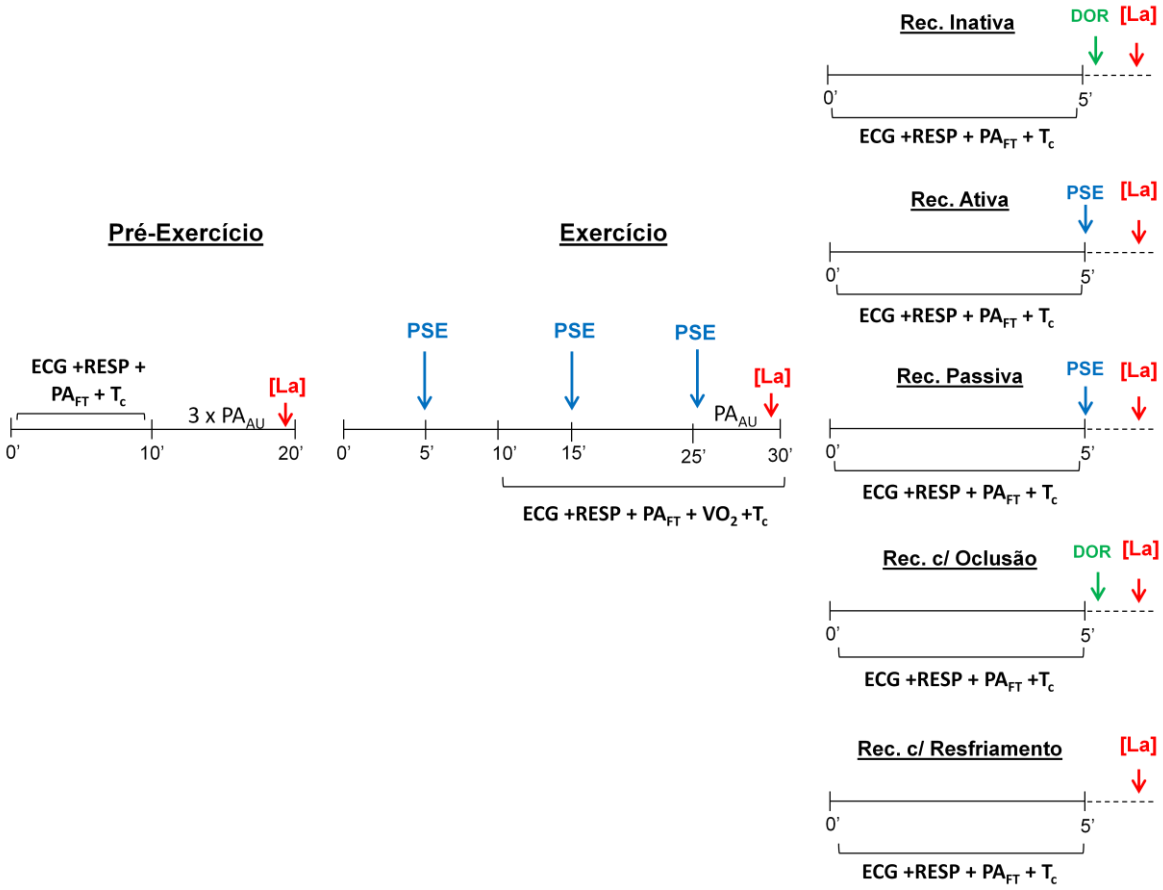

Figura 7 – Resumo do protocolo experimental. ECG = eletrocardiograma, RESP = respiração, PA_{FT} = pressão arterial fotopletismográfica, T_c = temperatura central, PA_{AU} = pressão arterial auscultatória, [La] = concentração de lactato, PSE = percepção de esforço, VO_2 = consumo de oxigênio, DOR = percepção de dor.

4.4 Procedimentos Experimentais e de Análise

4.4.1 Frequência Cardíaca

A FC foi monitorada por um eletrocardiógrafo (EMG System, EMG-230, São Paulo, Brasil). O traçado eletrocardiográfico foi digitalizado e gravado em microcomputador através do programa WINDAQ (DI720, Akron, Estados Unidos) com frequência de amostragem de 500 Hz para posterior avaliação da RecFC e da VFC.

4.4.2 Respiração

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória piezoelétrica (Pneumotrace 2, UFI, Morro Bay, Estados Unidos) posicionada no tórax do voluntário. O sinal respiratório obtido foi amplificado (BioAmplifier, 2121/1-R, UFI,

Morro Bay, Estados Unidos), digitalizado e gravado em microcomputador através do programa WINDAQ (DI720, Akron, Estados Unidos) com frequência de amostragem de 500 Hz para posterior realização da análise espectral da VFC.

4.4.3 Pressão Arterial Fotopletismográfica

A PA batimento a batimento foi medida pela técnica fotopletismográfica. Para tanto, um manguito inflável de tamanho apropriado foi posicionado no dedo médio no braço não dominante do voluntário e foi acoplado a um monitor automático que obteve medidas da PA batimento a batimento (Finometer, Finapres Medical System, Arnhem, Países Baixos). A onda da PA foi digitalizada e gravada em microcomputador através do programa WINDAQ (DI720, Akron, Estados Unidos) com frequência de amostragem de 500 Hz para posterior realização da análise da PAS e da SBR.

4.4.4 Recuperação da Frequência Cardíaca

A RecFC foi avaliada a partir dos seguintes índices:

a) RecFC30s, calculado pela subtração do valor da FC 30 s pós-exercício do valor máximo atingido durante o exercício;
b) RecFC60s, calculado pela subtração do valor da FC 60 s pós-exercício do valor máximo atingido durante o exercício;
c) T30, calculado pela recíproca negativa da inclinação da reta de regressão linear do logaritmo da FC nos primeiros 30s de recuperação;
d) RecFC300s, calculado pela subtração do valor da FC 300 s pós-exercício do valor máximo atingido durante o exercício;
e) RecFCt, calculado pela constante de tempo de decaimento da FC, após ajuste exponencial de primeira ordem da curva da FC nos primeiros cinco minutos de recuperação.

Os três primeiros índices refletem a fase rápida da RecFC e avaliam, predominantemente, a reativação vagal pós-exercício. Os outros índices refletem a fase lenta de RecFC e refletem a reativação vagal e retirada simpática cardíacas.

4.4.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca: Pré-exercício

A VFC de pré-exercício foi analisada por meio da técnica de análise espectral. Para isso, o sinal respiratório e as ondas eletrocardiográfica e de PA, obtidos no software WINDAQ (DI720, Akron, Estados Unidos), foram analisados pelo programa HeartScope II (A.M.P.S LLC, Nova York, Estados Unidos), que, inicialmente, elaborou as séries temporais dos intervalos RR (iRR), dos valores da respiração e das PAS e PAD. Posteriormente, em períodos estacionários de 300 batimentos, esses sinais foram decompostos pelo método autorregressivo, em seus componentes de baixa e de alta frequências, utilizando-se o recurso de Levinson-Durbin. A ordem do modelo foi escolhida de acordo com o critério de Akaike (MALLIANI et al., 1991). Dessa forma, foi possível calcular o poder espectral total e quantificar a frequência central e o poder de cada banda relevante do espectro. Essa análise seguiu as recomendações do “Task Force” de Análise Espectral da VFC (TASK-FORCE, 1996). Para se avaliar a relação das variabilidades da FC e da respiração foi analisada a coerência entre os 2 sinais nas frequências dos picos de alta e baixa frequências. Foram considerados picos de alta frequência, aqueles obtidos entre 0,15 e 0,4 Hz e que tinham coerência maior que 0,5 entre as variabilidades da FC e da respiração. Na ocorrência de mais de um pico com essas características, os poderes espectrais foram somados e o valor final foi definido como o poder da banda de alta frequência. Foram considerados picos de baixa frequência, aqueles observados entre 0,04 e 0,15 Hz e sem coerência com a respiração. No caso de mais de um pico apresentar essas condições, os poderes espectrais desses picos foram somados para definir a banda de baixa frequência.

O poder de cada componente espectral foi calculado em termos absoluto e normalizado. O processo de normalização de cada banda de frequência foi realizado dividindo-se o valor da banda pelo valor total do espectro, do qual foi subtraído o valor da banda de muito baixa frequência (menor que 0,04 Hz). O resultado foi, então, multiplicado por 100. Para a interpretação dos resultados, todas as variáveis foram consideradas. Os valores absolutos e normalizados da banda de alta frequência da VFC (AF_{RR}) foram considerados como indicativos da modulação parassimpática cardíaca, enquanto o valor normalizado da VFC na banda de baixa frequência (BF_{RR}) foi interpretado como decorrente, principalmente, da modulação

simpática para o coração. A razão entre as bandas de alta e baixa frequência (BF/AF_{RR}) foi considerada como o balanço simpatovagal cardíaco.

4.4.6 Variabilidade da Frequência Cardíaca: Recuperação

A VFC durante os 5 minutos de recuperação pós-exercício foi analisada no domínio do tempo por meio do cálculo dos índices RMS (raiz média quadrática residual) e RMSSD (raiz média quadrática da diferença entre os intervalos RR sucessivos) expressos em médias de 30s durante toda a recuperação (GOLDBERGER et al., 2006). O índice RMS avalia o resíduo na curva de iRR após ajuste linear dos sucessivos trechos da recuperação, sendo considerado um índice que quantifica a reativação vagal e a retirada simpática cardíacas (NG et al., 2009). Já o índice RMSSD avalia as variações batimento a batimento da FC que ocorrem na recuperação, sendo considerado um índice que quantifica a reativação vagal cardíaca pós-exercício (GOLDBERGER et al., 2006).

4.4.7 Sensibilidade Barorreflexa Espontânea

A SBR espontânea foi analisada no período pré-exercício e na recuperação, por meio do método sequencial (BERTINIERI et al., 1985). Para isso, foi utilizado o programa HeartScope II (A.M.P.S LLC, Nova York, Estados Unidos), que selecionou sequências de 3 ou mais batimentos consecutivos com mudanças de PAS (de pelo menos 1mmHg) e dos IRR (de pelo menos 4ms) no mesmo sentido. Em cada uma dessas sequências, foi calculada a reta de regressão linear e só foram aceitas como relacionadas ao controle barorreflexo, aquelas com coeficiente de correlação $\geq$ 0,8. Para cada sequência válida, foi calculada a inclinação da reta de regressão linear, e a SBR foi calculada pelo valor médio de todas as inclinações.

4.4.8 Pressão Arterial Auscultatória

A medida auscultatória da PA foi realizada no braço direito do voluntário utilizando-se uma coluna de mercúrio e empregando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação dos valores de PAS e PAD, respectivamente.

4.4.9 Concentração de Lactato Sanguíneo

Para análise da [La], 25 µL de sangue capilar foram retirados do lóbulo da orelha direita dos voluntários e transferidos para microtubos contendo fluoreto de sódio (1%). Em seguida, essas amostras foram centrifugadas a 5000 rpm em 4º C, durante 5 minutos. As concentrações plasmáticas de [La] foram determinadas através de reações enzimáticas colorimétricas em um espectrofotômetro (comprimento de onda 546 nm, EON, Biotek instruments, Winooski, Estados Unidos).

4.4.10 Percepção Subjetiva de Esforço

A percepção subjetiva de esforço (PSE) foi avaliada utilizando-se a escala de Borg 6-20 (BORG, 1970), a partir da seguinte pergunta: “Qual número nessa escala melhor descreve a intensidade do esforço que você está sentindo agora?”. A PSE do exercício foi calculada por meio da média entre os valores referidos nos minutos 5, 15 e 25. A PSE também foi avaliada ao final das sessões com recuperação passiva e recuperação ativa.

4.4.11 Temperatura Central

A temperatura central (T_c) foi avaliada a partir da temperatura intestinal (CorTemp® Wireless Ingestible Temperature Sensor, HQInc., Palmetto, Estados Unidos). Para isso, as informações de temperatura obtidas pela pílula de temperatura foram enviadas por telemetria para uma antena receptora e gravadas utilizando um coletor de dados em intervalos de 10 s (BYRNE; LIM, 2007; LIM; BYRNE; LEE, 2008). As temperaturas medidas nos períodos pré-exercício, exercício e recuperação foram expressas por meio da média obtida durante cada um desses períodos.

4.4.12 Percepção de Dor

A DOR foi avaliada pela Escala de Estimativa Numérica de 0-10 (Numeric Rating Scale – NRS) (KAHL; CLELAND, 2005), com a seguinte pergunta: “De zero a dez, sendo que zero representa ausência de dor e dez representa a maior dor

possível, qual foi o nível de dor na sua perna durante a realização da oclusão?”. Para garantir que a dor reportada de fato representava uma resposta à manobra realizada e não ao exercício prévio, a DOR também foi avaliada no quinto minuto de recuperação na sessão recuperação inativa.

4.5 Análises do Estudo

Para avaliar o papel de cada um dos mecanismos de controle cardiovascular na RecFC e nas demais variáveis, nos HT e NT, como estipulado nos objetivos específicos dessa tese, foram realizadas comparações da RecFC nas sessões experimentais duas a duas. Assim, para avaliar a influência:

A) do comando central na RecFC, foram comparadas as respostas entre as sessões recuperação ativa (comando central presente) e passiva (comando central ausente);
B) do mecanorreflexo na RecFC, foram comparadas as respostas entre as sessões recuperação passiva (mecanorreflexo presente) e inativa (mecanorreflexo ausente);
C) do metaborreflexo na RecFC, foram comparadas as sessões recuperação oclusão (metaborreflexo aumentado) e inativa (metaborreflexo reduzido);
D) da termorregulação na RecFC, foram comparadas as respostas entre as sessões resfriamento (termorregulação reduzida) e inativa (termorregulação aumentada).

O quadro 2 apresenta o resumo desse racional, incluindo a resposta esperada de todos os mecanismos em todas as sessões.

Quadro 2 – Resumo do racional do estudo

Sessão	Comando Central	Mecanorreflexo	Metaborreflexo	Termorregulação
Inativa	Ausente	**Ausente**	**Reduzido**	**Aumentada**
Passiva	**Ausente**	**Presente**	Reduzido	Aumentada
Ativa	**Presente**	Presente	Reduzido	Aumentada
Oclusão	Ausente	Ausente	**Aumentado**	Aumentada
Resfriamento	Ausente	Ausente	Reduzido	**Reduzida**

Resumo do racional do estudo. Em cada coluna, as linhas em negrito destacam as sessões que foram comparadas para cada mecanismo.

4.6 Análise Estatística

Os dados do presente estudo foram apresentados em média ± desvio padrão. Os testes estatísticos foram realizados no software Statistica (v. 8.0, StatSoft, Inc., USA). Inicialmente foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para a avaliação da normalidade da distribuição dos dados. Como os índices, BF e AF (unidades absolutas), BF/AF_{RR}, RMS e RMSSD não apresentaram distribuição normal, eles foram transformados logaritmicamente o que resultou em distribuição normal. Para a comparação das características dos grupos NT e HT, foi utilizado o teste t para medidas não repetidas. Para a comparação dos índices de RecFC e das demais variáveis dependentes entre os grupos e as sessões experimentais duas a duas, foi utilizada a análise de variância ANOVA de 2 ou 3 fatores, tendo como fator não repetido o grupo (NT e HT) e repetidos, a sessão (duas a duas) e o tempo. Quando necessário, foi empregado o teste de Newman Keuls como post-hoc. Para todos os testes, o nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão.

4.7 Estudos Adicionais

Para garantir alguns pressupostos metodológicos das sessões experimentais, realizamos dois estudos adicionais.

4.7.1 Estudo 1 – Avaliação da ativação eletromiográfica nas recuperações inativa, passiva e ativa

Para verificar o grau de ativação muscular (marcador de ativação do comando central) nas recuperações inativa, passiva e ativa, 6 voluntários que participaram do estudo principal (3 NT e 3 HT) foram convidados a retornar ao laboratório para realizar três sessões de exercício de curta duração (5 minutos) e mesma intensidade relativa das sessões principais (i.e. 70% VO_2pico), com subsequente realização de 5 minutos recuperação inativa, passiva e ativa ($inativa_{adicional}$, $passiva_{adicional}$ e $ativa_{adicional}$; ordem aleatória). Durante todo o protocolo, o sinal eletromiográfico (EMG) do músculo vasto lateral foi registrado através de um eletromiógrafo MyoTraceTM 400 (Noraxon, Scottdale, Arizona, Estados Unidos). A ativação

muscular foi determinada usando o envelope RMS (i.e. *raiz média quadrática da amplitude do sinal EMG*) calculado para cada dado, utilizando um janelamento com dimensão de 50 ms. O período de ativação foi considerado quando o sinal foi maior que 15% da atividade máxima registrada durante cada impulso por, no mínimo, 100 ms. Para cada impulso, foi calculado o sinal EMG integrado (iEMG), definido como a área da EMG em função da curva de tempo, dividido pelo período de ativação. A média da iEMG foi calculada para o minuto final do exercício e a cada minuto durante a recuperação e foi expressa em valores percentuais em relação à ativação do exercício. A iEMG das sessões $passiva_{adicional}$, $inativa_{adicional}$ e $ativa_{adicional}$ foram comparadas por meio de uma Anova de 2 fatores com medidas repetidas (sessão vs. tempo).

4.7.2 Estudo 2 – Avaliação efeito da dor produzida pela manobra de oclusão na recuperação da frequência cardíaca

Para diferenciar o potencial efeito da dor produzida pela oclusão nas respostas cardiovasculares, 9 voluntários que participaram do estudo principal (5 HT e 4 NT) foram convidados a retornar ao laboratório para realizar uma sessão adicional de exercício de curta duração (5 minutos) e mesma intensidade relativa das sessões principais (i.e. 70% VO_2pico), com subsequente realização de oclusão circulatória realizada com a mesma pressão de oclusão utilizada na sessão oclusão do estudo principal. Essa sessão adicional ($oclusão_{adicional}$) foi planejada para gerar o mesmo nível de dor da sessão oclusão principal, com menor estímulo metabólico devido à menor duração. Dessa forma, nessa sessão, a DOR foi avaliada no final da recuperação. Além disso, a FC foi registrada durante todo o protocolo (exercício + oclusão) e a RecFC foi avaliada por meio dos índices RecFC60s e RecFC300s. Essas respostas foram comparadas com as respostas obtidas nas sessões oclusão principal e inativa principal pela Anova para de 1 fator para medidas repetidas, com $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Amostra

Sessenta e sete voluntários assinaram o Termo de Consentimento. Desses, após a realização dos procedimentos preliminares, 12 foram excluídos por não apresentarem os critérios definidos para o estudo. Desta forma, 55 voluntários foram selecionados para participar do estudo. Desses, 5 desistiram de participar por falta de tempo, 1 foi excluído por apresentar arritmia em repouso e 1 foi excluído por iniciar o tratamento medicamentoso antes do final do estudo. Assim, 48 voluntários completaram o estudo, sendo 25 NT e 23 HT (Figura 8). As características desses voluntários estão apresentadas na Tabela 1.

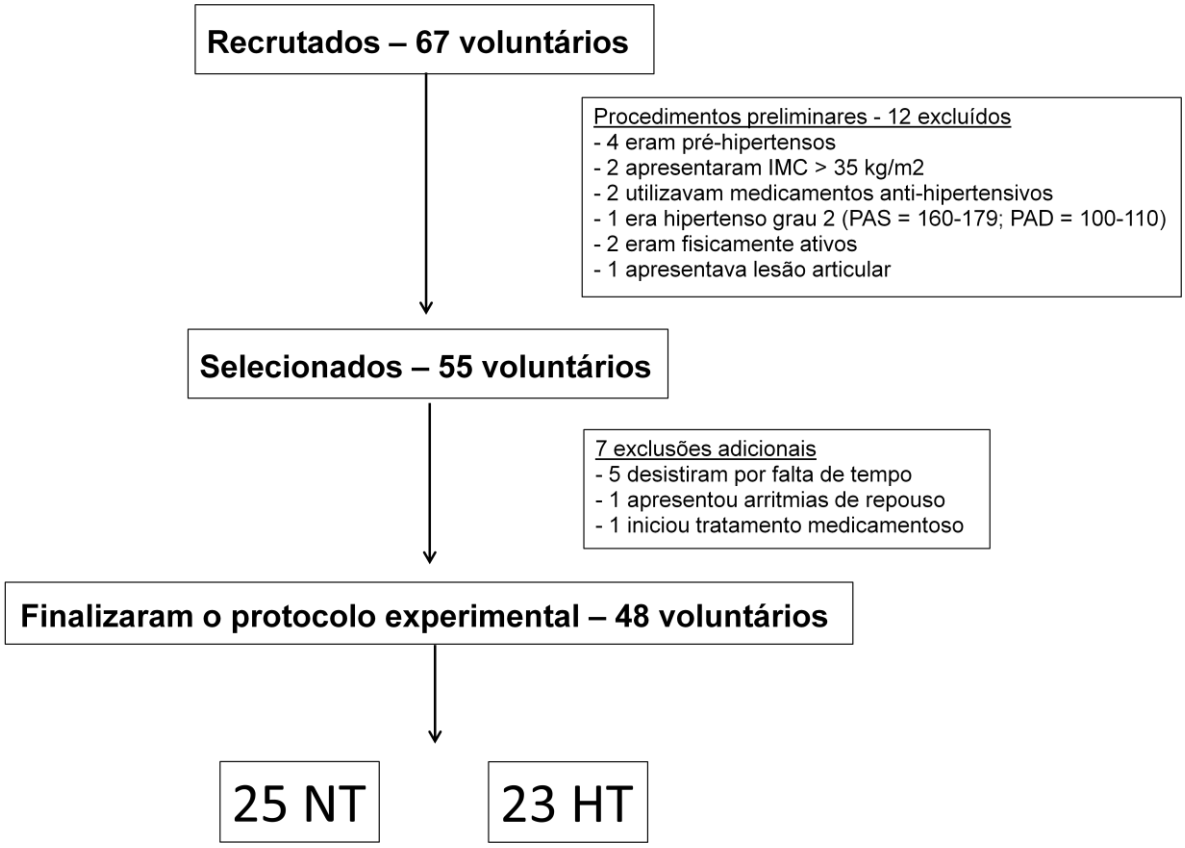

Figura 8 – Fluxograma do estudo

Tabela 1. Características gerais dos normotensos (NT) e hipertensos (HT)

	NT (n = 25)	**HT (n = 23)**
Idade (anos)	43 ± 8	45 ± 8
Massa Corporal (kg)	86,5 ± 10,4	91,5 ± 14,9
Estatura (m)	1,74 ± 0,06	1,76 ± 0,07
IMC (kg/m^2)	28,6 ± 2,7	29,4 ± 3,6
PAS (mmHg)	114 ± 4	142 ± 8 †
PAD (mmHg)	77 ± 2	96 ± 3 †
FC (bpm)	63 ± 7	68 ± 10 †

Dados = média ± desvio padrão. IMC= índice de massa corporal, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, FC= frequência cardíaca. † Diferente de NT ($p < 0,05$)

Os voluntários selecionados preencheram os critérios de inclusão do estudo. Os grupos foram semelhantes quanto à idade e IMC, mas as PAS, PAD e FC foram significantemente maiores no grupo HT (Tabela 1).

5.2 Respostas ao teste máximo

Os dados obtidos no teste máximo estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Respostas ao teste ergoespirométrico nos normotensos (NT) e hipertensos (HT)

	NT (n = 25)	HT (n = 23)
Pré-teste		
FC (bpm)	71 ± 8	76 ± 10
PAS (mmHg)	123 ± 13	142 ± 10 †
PAD (mmHg)	81 ± 8	96 ± 10 †
Pico de Esforço		
FC_{pico} (bpm)	169 ± 11	169 ± 16
VO_{2pico} ($ml.kg^{-1}.min^{-1}$)	26,6 ± 4,2	25,1 ± 4,4
PAS (mmHg)	197 ± 20	227 ± 20 †
PAD (mmHg)	77 ± 14	94 ± 12 †
Carga pico (Watts)	156 ± 21	156 ± 22
Recuperação		
RecFC30'' (bpm)	13 ± 8	9 ± 3 †
RecFC60'' (bpm)	23 ± 3	18 ± 6 †
T30 (s)	404 ± 212	565 ± 231 †
RecFC300'' (bpm)	50 ± 9	43 ± 10 †
RecFCt (s)	106 ± 37	112 ± 29

Dados = média ± desvio padrão. FC = frequência cardíaca, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, VO_2 = consumo de oxigênio, RecFC30'' – redução da frequência cardíaca 30 s pós-exercício; RecFC60'' – redução da frequência cardíaca 60s pós-exercício; RecFC300'' – redução da frequência cardíaca 300s pós-exercício; T30 – constante de tempo de curta duração da RecFC; RecFCt – constante de tempo de longa duração da RecFC, após ajuste exponencial. † Diferente de NT ($p < 0,05$)

Não houve diferença entre os grupos HT e NT na FC pré-teste, porém os valores de PAS e PAD pré-teste se mostraram mais altos no grupo HT em comparação ao NT. Da mesma forma, não houve diferença entre os grupos na FC_{pico}, VO_{2pico} e carga pico obtidos no teste ergoespirométrico, mas os valores de PAS e PAD no pico do exercício também se mostraram mais altos no grupo HT em comparação ao NT. Por fim, a avaliação da RecFC revelou menor RecFC30'', RecFC60'', RecFC300' e maior T30 no grupo HT em comparação ao NT.

5.3 Respostas às sessões experimentais

5.3.1 Pré-Exercício

A Tabela 3 apresenta as variáveis cardiovasculares, autonômicas, metabólicas e de temperatura medidas no período pré-exercício nos grupos HT e NT antes das 5 sessões experimentais.

Tabela 3. Variáveis cardiovasculares, autonômicas, metabólicas e de temperatura medidas pré-exercício em todas as sessões experimentais nos normotensos (NT) e hipertensos (HT).

	NT (n = 25)					HT (n = 23)				
	I	**P**	**A**	**O**	**R**	**I**	**P**	**A**	**O**	**R**
FC (bpm)	64±8	64±9	64±8	64±8	65±8	71±8†	71±9†	72±8†	70±8†	71±8†
PAS (mmHg)	114±6	114±6	113±6	114±6	113±5	142±11†	140±9†	142±8†	141±8†	139±11†
PAD (mmHg)	76±4	75±4	75±4	75±5	75±4	91±5†	93±5†	94±9†	95±5†	92±5†
T_c (ºC)	36,9±0,4	37,0±0,3	36,9±0,3	37,0±0,3	37,0±0,3	36,9±0,3	37,0±06	37,0±0,3	37,0±0,3	36,8±0,2
[La] (mmMol)	1,5±0,5	1,6±0,3	1,5±0,6	1,7±0,5	1,6±0,5	1,5±0,5	1,4±0,6	1,5±0,5	1,5±0,6	1,6±0,6
BF_{RR} (ms^2)	6,2±1,1	6,2±1,4	6,2±1,2	6,1±1,2	6,3±1,3	6,4±1,2	6,1±1,5	6,3±1,4	6,5±1,3	6,5±1,2
BF_{RR} (un)	47±22	49±23	51±20	45±21	52±22	65,±21†	61±21†	66±22†	65±22†	65±21†
AF_{RR} (ms^2)	6,2±1,2	6,3±1,3	6,1±1,2	6,3±1,2	6,2±1,3	5,4±1,6†	5,5±1,7†	5,3±1,4†	5,6±1,6†	5,6±1,6†
AF_{RR} (un)	53±23	50±23	48±20	54±22	46±22	33±20†	37±21†	32±22†	34±22†	34±21†
BF/AF_{RR} (log)	-0,1±1,1	-0,0±1,1	0,1±0,9	-0,2±1,0	0,2±1,0	1,0±1,4†	0,6±1,0†	1,0±1,3†	0,8±1,1†	0,9±1,3†
SBR (ms/mmHg)	12,4±6,0	13,7±7,2	12,7±6,6	12,5±6,4	13,3±7,3	8,4±5,0†	9,0±6,3†	8,3±5,2†	8,9±6,0†	8,0±4,4†

Dados = média ± desvio padrão. I = Recuperação Inativa, P = Recuperação Passiva, A = Recuperação Ativa, O = Recuperação Oclusão, R = Recuperação Resfriamento. FC = frequência cardíaca, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, T_c = temperatura central, [La] = concentração sanguínea de lactato. BF_{RR} = banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca, AF_{RR} = banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca, BF/AF_{RR} = balanço simpatovagal, SBR = sensibilidade barorreflexa espontânea. † diferente do NT ($p < 0,05$).

Independentemente da sessão, a FC, PAS, PAD foram maiores nos HT que nos NT ($p < 0,05$ para efeito principal do fator grupo nessas variáveis). Quanto às variáveis autonômicas, os valores de BF_{RR} (unidades normalizadas) e BF/AF foram maiores e os de AF (unidades absolutas e normalizadas) e SBR menores nos HT em comparação aos NT ($p < 0,05$ para efeito principal do fator grupo nessas variáveis). Não houve diferenças na [La] nem na T_c entre os grupos. Deve-se destacar que, dentro de cada grupo, não houve diferença entre as sessões para nenhuma das variáveis avaliadas.

5.3.2 Exercício

A tabela 4 apresenta as variáveis cardiovasculares, metabólicas e de temperatura medidas durante o exercício nas 5 sessões experimentais nos grupos HT e NT.

Tabela 4. Variáveis cardiovasculares, metabólicas e de temperatura, medidas durante o exercício, em todas as sessões experimentais, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT).

	NT (n = 25)					HT (n = 23)				
	I	**P**	**A**	**O**	**R**	**I**	**P**	**A**	**O**	**R**
FC (bpm)	128±13	127±11	126± 10	129±12	129±12	130±13	130±14	132±13	128±14	129±13
FC (%pico)	76±6	76±5	75±5	77±6	77±5	77±7	77±7	78±7	76±8	77±6
VO_2 ($ml/kg/min^{-1}$)	17,3±2,4	16,9±2,3	17,4±2,5	17,4±2,6	17,7±2,6	16,4± 3,1	16,4±2,5	16,7±3,3	16,7±2,5	16,4±3,3
VO_2 (% pico)	71±4	69±4	71±5	71±6	72±6	69±5	69±4	70±6	70±7	69±6
PAS (mmHg)	159± 17	157±13	155 ±10	159±10	158±12	178±19†	178±17†	176±17†	182±21†	180±18†
PAD (mmHg)	69±8	71±9	72±9	73±7	71±7	83±7†	81±10†	82±10†	83±9†	81±10†
PSE (6-20)	13±1	13±2	13±2	13±2	13±2	13±2	13±1	12±2	13±1	13±3
T_c (ºC)	37,2±0,3	37,3±0,4	37,3±0,3	37,3±0,3	37,4±0,4	37,4±0,3	37,5±0,6	37,4±0,3	37,3±0,2	37,2±0,2
[La] (mmMol)	3,3±1,4	3,5±1,3	3,2±1,3	3,6±1,3	3,6±1,4	3,3±2,1	3,1±1,7	3,3±1,9	3,4±2,1	3,3±1,9

Dados = média ± desvio padrão. I = Recuperação Inativa, P = Recuperação Passiva, A = Recuperação Ativa, O = Recuperação Oclusão, R = Recuperação Resfriamento. FC = frequência cardíaca, VO_2 = consumo de oxigênio, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, PSE = percepção de esforço, T_c = temperatura interna, [La] = concentração sanguínea de lactato. † diferente do NT ($p < 0,05$).

Independentemente da sessão, os valores de PAS e PAD durante o exercício foram maiores no grupo HT que no NT ($p < 0,05$ para efeito principal do fator grupo). A FC, VO_2, PSE, T_c e [La], entretanto, não diferiram entre os grupos. Destaca-se ainda que as variáveis medidas no exercício não apresentaram diferenças entre as sessões em nenhum dos grupos. A intensidade do exercício em todas as sessões experimentais foi de aproximadamente 70% do VO_{2pico}.

5.4 Resultados principais

5.4.1 Influência do Comando Central na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis

A Figura 9 apresenta os índices de RecFC medidos após as sessões ativa e passiva, nos grupos NT e HT.

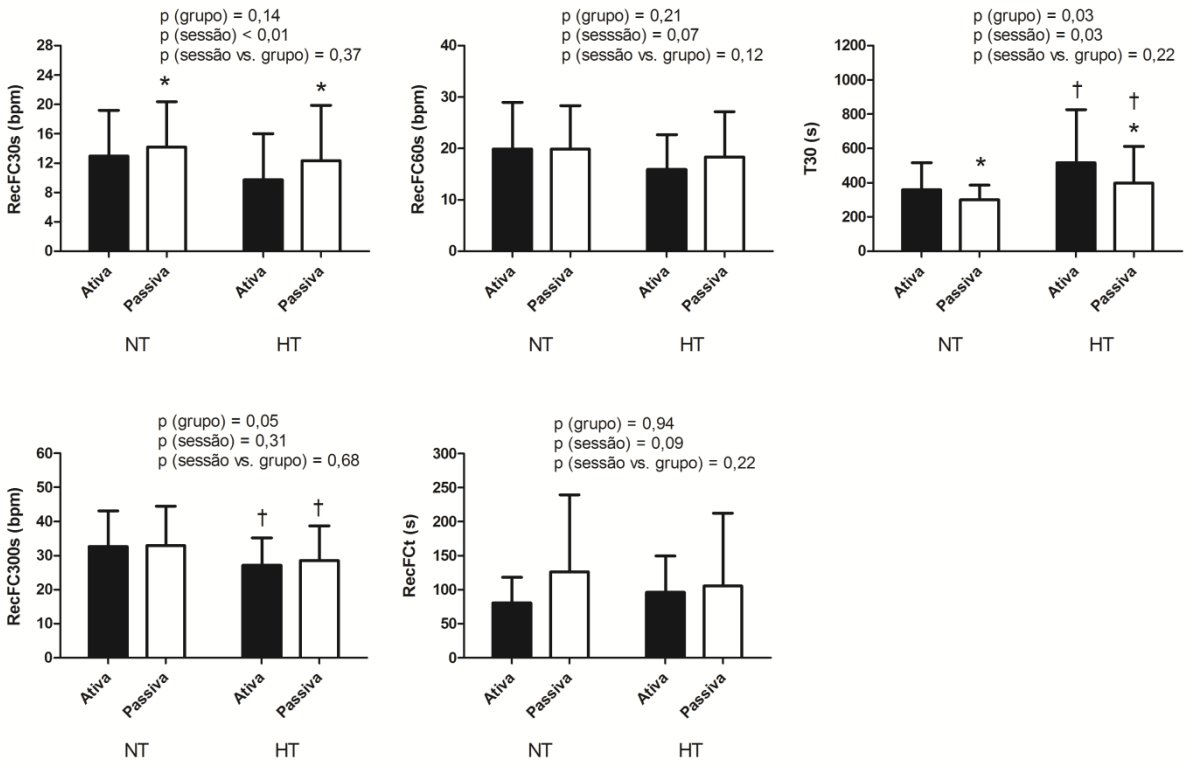

Figura 9 – Índices da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) medidos após as sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RecFC30'' – redução da frequência cardíaca 30 s pós-exercício; RecFC60'' – redução da frequência cardíaca 60s pós-exercício; RecFC300'' – redução da frequência cardíaca 300s pós-exercício; T30 – constante de tempo de curta duração da RecFC; RecFCt – constante de tempo de longa duração da RecFC, após ajuste exponencial. * p ≤ 0,05 vs. ativa; † p ≤ 0,05 vs. NT.

Não houve interação sessão vs. grupo para nenhum dos índices de RecFC na comparação entre as sessões ativa e passiva. Independentemente do grupo, os valores de RecFC30s se mostraram aumentados e os de T30 reduzidos na sessão passiva em comparação à sessão ativa ($p < 0,01$ e $p = 0,03$ para o efeito principal do fator sessão, respectivamente). Além disso, independentemente da sessão, os valores de T30 estavam aumentados e os de RecFC300s reduzidos nos HT em comparação aos NT ($p = 0,03$ e $p = 0,05$ para o efeito principal do fator grupo, respectivamente).

Os índices de VFC medidos após as sessões ativa e passiva estão apresentados na Figura 10.

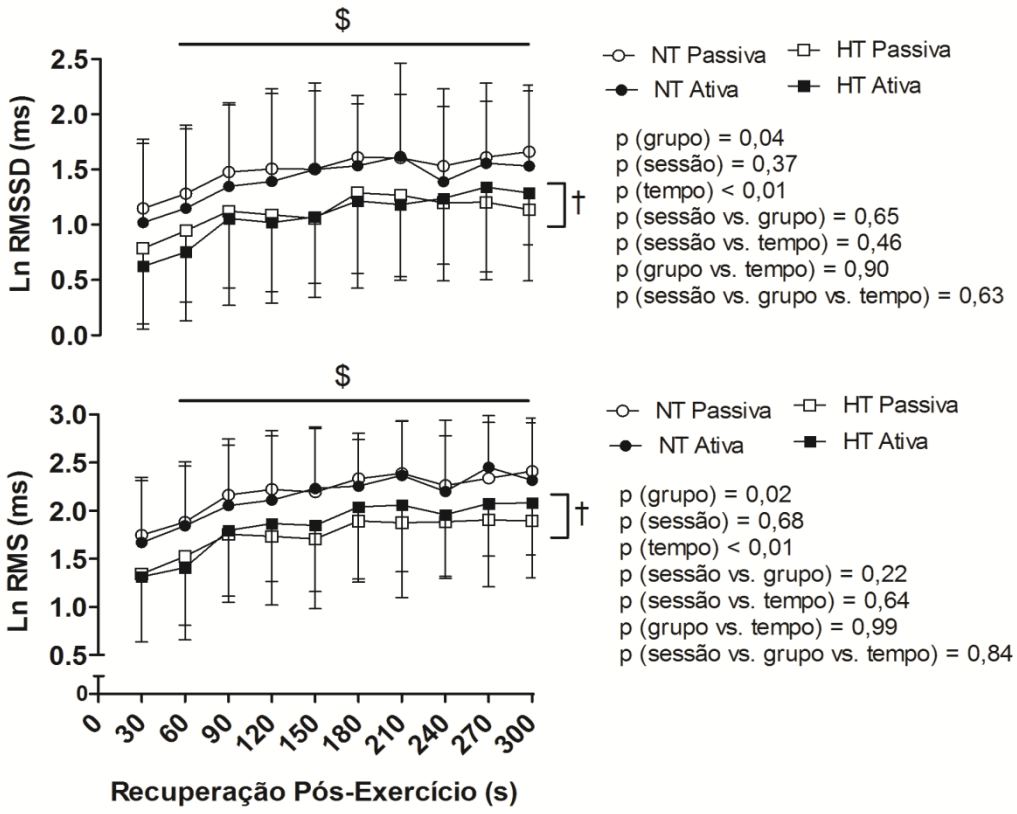

Figura 10 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RMS – raiz média quadrática dos resíduos da curva de intervalos RR após ajuste linear. RMSSD – raiz média quadrática da diferença entre os intervalos RR sucessivos. NT Ativa – grupo NT e recuperação ativa, NT Passiva – grupo NT e recuperação passiva, HT Ativa – grupo HT e recuperação ativa, HT Passiva – grupo HT e recuperação passiva. † $p \leq 0,05$ vs. NT; \$ $p \leq 0,05$ vs. 30s.

Independentemente do tempo e da sessão, os índices RMSSD e RMS se mostraram aumentados nos NT em comparação aos HT ($p = 0,04$ e $p = 0,02$ para o efeito principal do fator grupo, respectivamente). Além disso, independente da sessão e do grupo, os índices RMSSD e RMS estavam maiores de 60 a 300s de recuperação em comparação aos 30s ($p < 0,01$ para efeito principal do fator tempo).

A Figura 11 apresenta a PAS e a SBR medidas pré-exercício e no período de recuperação nos NT e HT.

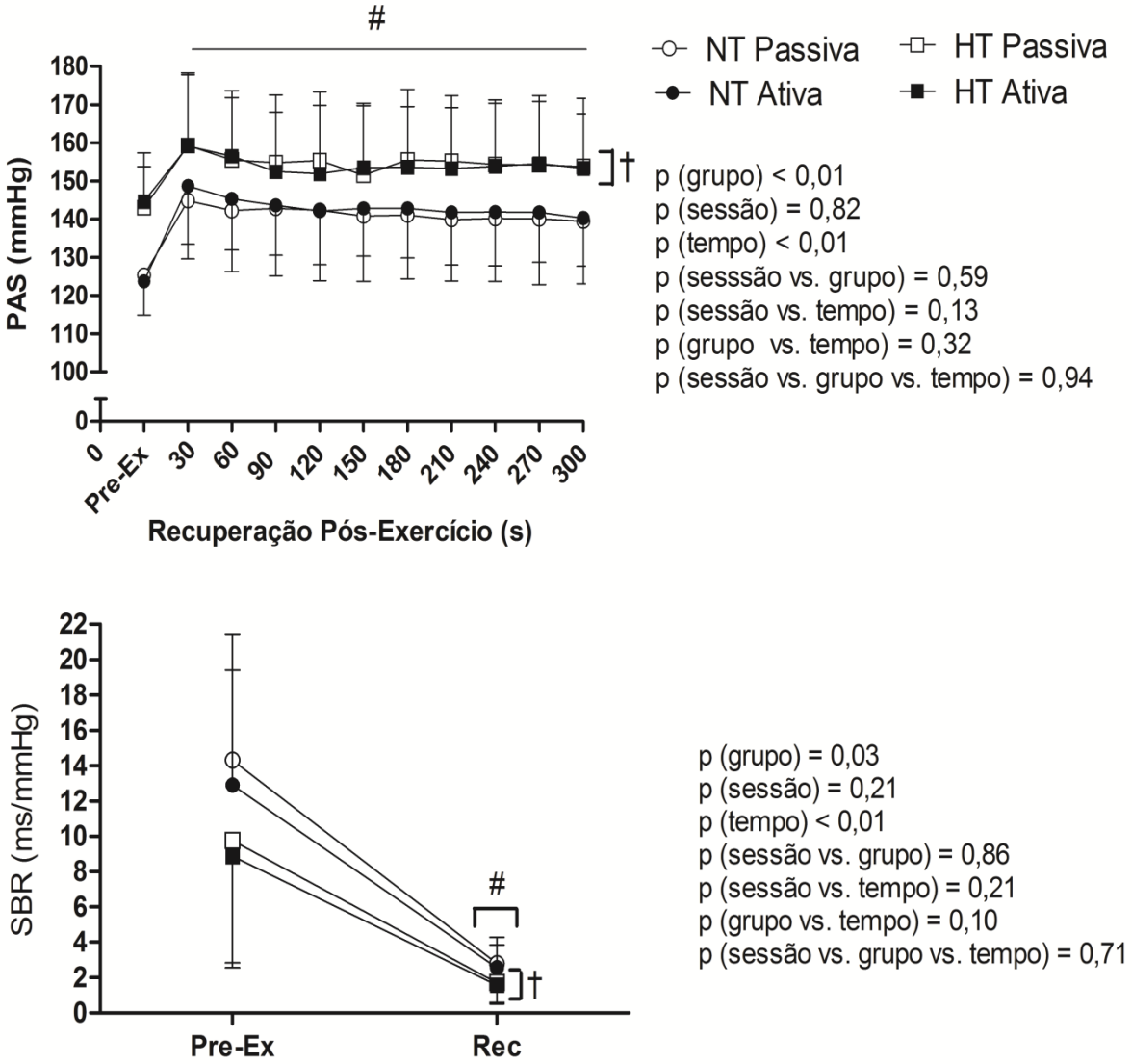

Figura 11 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) medidas pré-exercício (Pre-Ex) e na recuperação pós-exercício (Rec) nas sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. NT Ativa – grupo NT e recuperação ativa, NT Passiva – grupo NT e recuperação passiva, HT Ativa – grupo HT e recuperação ativa, HT Passiva – grupo HT e recuperação passiva. † $p \leq 0,05$ vs. NT. # $p \leq 0,05$ vs. Pre-Ex.

Não houve interação sessão vs. tempo, nem sessão vs. tempo vs. grupo para as respostas da PAS e SBR nas sessões ativa e passiva. Independentemente da sessão e do tempo, a PAS se mostrou aumentada e a SBR diminuída no grupo HT em comparação ao NT ($p < 0,01$ e $p = 0,03$ para o efeito principal de grupo, respectivamente). Além disso, independentemente do grupo e da sessão, a PAS se mostrou aumentada e a SBR diminuída na recuperação em comparação ao pré-exercício ($p < 0,01$ e $p < 0,01$ para o efeito principal de tempo, respectivamente).

As respostas da [La], PSE e T_c medidas nas sessões ativa e passiva nos HT e NT estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Concentração de lactato [La], percepção de esforço (PSE) e temperatura central (T_c) medidas na recuperação das sessões ativa e passiva nos normotensos (NT) e hipertensos (HT).

	NT		HT				
	Ativa	**Passiva**	**Ativa**	**Passiva**	**P (grupo)**	**p (sessão)**	**p (sessão x grupo)**
[La] (mmMol/l)	2,6±1,2	2,7±1,1	2,5±1,6	2,7±1,7	0,97	0,38	0,42
PSE (6-20)	9 ± 3	8 ± 2*	9 ± 3	8 ± 1*	0,46	0,03	0,68
T_c (ºC)	37,6 ± 0,3	37,6 ± 0,3	37,7 ± 0,5	37,6 ± 0,3	0,76	0,10	0,10

Dados = média ± desvio padrão. * p ≤ 0,05 vs. ativa.

Não houve diferença da [La] e T_c na recuperação entre as sessões ativa e passiva e os grupos. Por outro lado, a PSE na recuperação estava aumentada na sessão ativa em comparação à passiva (p = 0,03 para o efeito do fator principal sessão) e não houve diferença entre grupos nessa resposta.

5.4.2 Influência do Mecanorreflexo na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis

A Figura 12 apresenta os índices de RecFC medidos após as sessões passiva e inativa, nos grupos NT e HT.

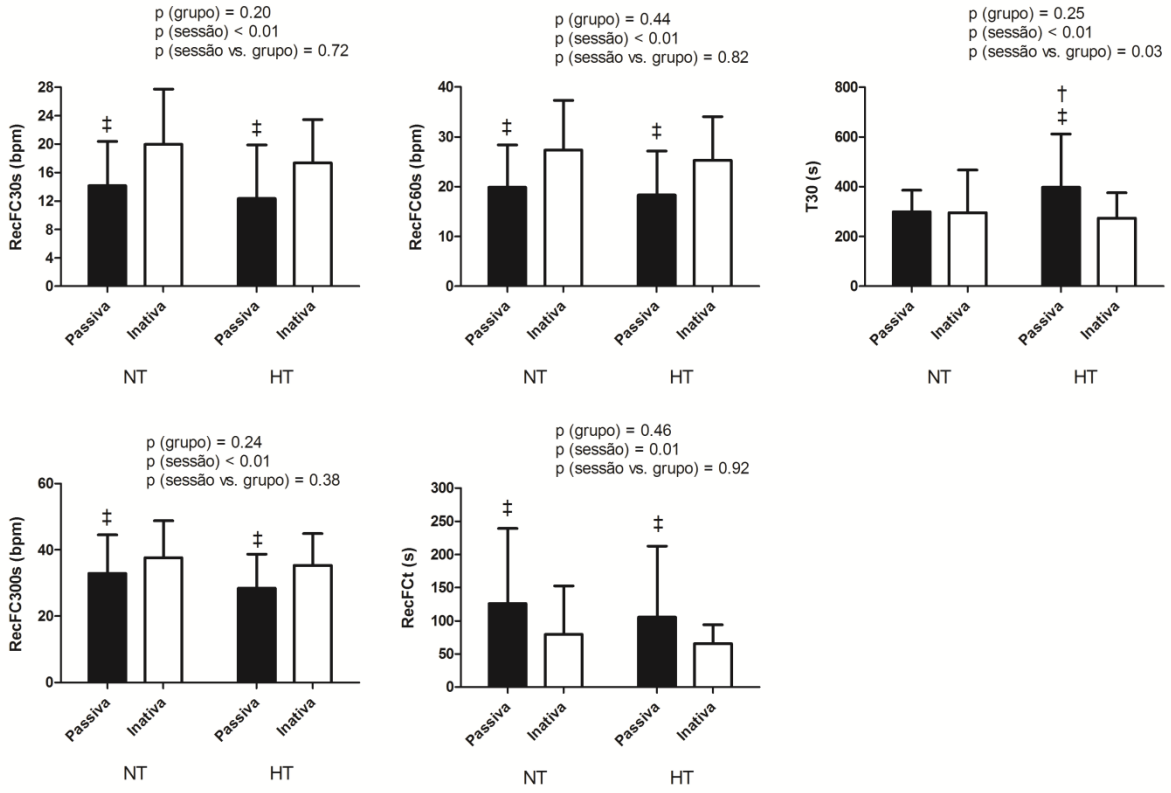

Figura 12 – Índices da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) obtidos após as sessões passiva e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RecFC30'' – redução da frequência cardíaca 30 s pós-exercício; RecFC60'' – redução da frequência cardíaca 60s pós-exercício; RecFC300'' – redução da frequência cardíaca 300s pós-exercício; T30 – constante de tempo de curta duração da RecFC; RecFCt – constante de tempo de longa duração da RecFC, após ajuste exponencial. ‡ $p \leq 0,05$ vs. inativa; † $p \leq 0,05$ vs. NT.

O índice T30 se mostrou aumentado na sessão passiva no grupo HT em comparação à sessão inativa no mesmo grupo, e também em comparação à sessão passiva do grupo NT ($p = 0,03$ para a interação sessão vs. grupo). Além disso, independentemente do grupo, os índices RecFC30s, RecFC60s, RecFC300s estavam reduzidos, e o índice HRRt estava aumentado, na sessão passiva em comparação à sessão inativa ($p \leq 0,01$ para o efeito principal de sessão para todas as comparações).

Os índices de VFC medidos após as sessões inativa e passiva estão apresentados na Figura 13.

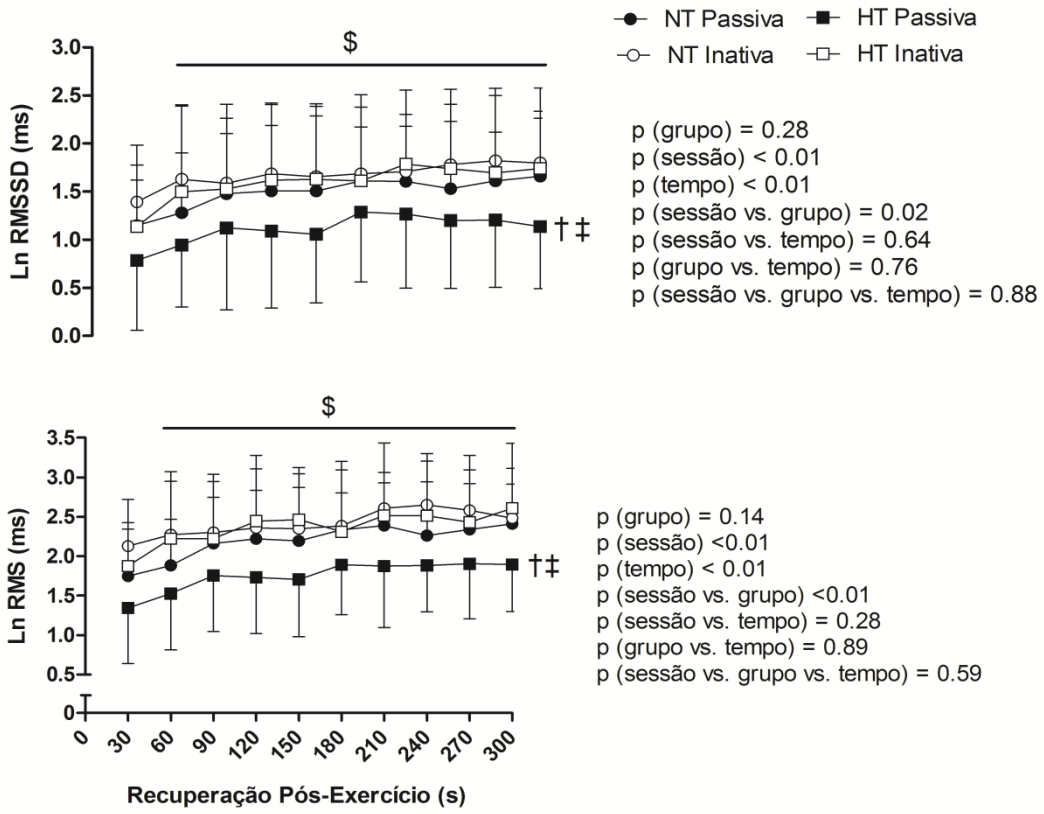

Figura 13 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões passiva e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RMS – raiz média quadrática dos resíduos da curva de intervalos RR após ajuste linear. RMSSD – raiz média quadrática da diferença entre os intervalos RR sucessivos. NT Passiva – grupo NT e recuperação passiva, NT Inativa – grupo NT e recuperação inativa, HT Passiva – grupo HT e recuperação passiva, HT Inativa – grupo HT e recuperação inativa. ‡ p ≤ 0,05 vs. inativa; † p ≤ 0,05 vs. NT; $ p ≤ 0,05 vs. 30s.

Independentemente do tempo, os valores de RMSSD e RMS estavam reduzidos na sessão passiva no grupo HT em comparação à sessão inativa do mesmo grupo, e também em comparação à sessão passiva do grupo NT ($p = 0,02$ e $p < 0,01$ para a interação sessão vs. grupo, respectivamente). Além disso, independente da sessão e do grupo, os índices RMSSD e RMS estavam maiores de 60 a 300s de recuperação em comparação aos 30s ($p < 0,01$ para efeito principal do fator tempo).

A Figura 14 apresenta a PAS e a SBR medidas pré-exercício e no período de recuperação nos NT e HT.

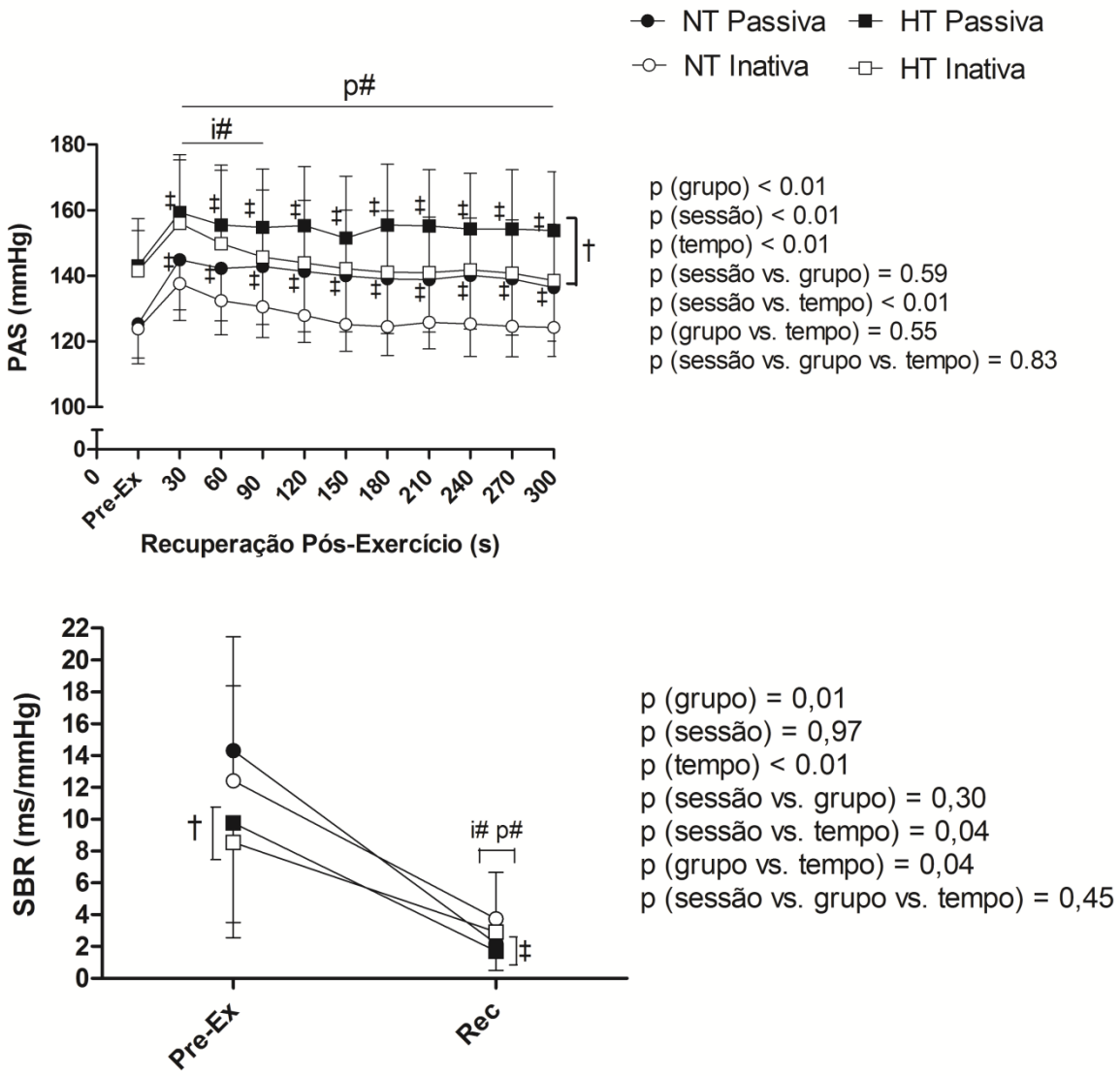

Figura 14 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) medidas pré-exercício (Pre-Ex) e na recuperação pós-exercício (Rec) das sessões passiva e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. NT Passiva – grupo NT e recuperação passiva, NT Inativa – grupo NT e recuperação inativa, HT Passiva – grupo HT e recuperação passiva, HT inativa – grupo HT e recuperação inativa. † p ≤ 0,05 vs. NT; ‡ p ≤ 0,05 vs. inativa. i# p ≤ 0,05 vs. Pre-Ex na sessão inativa. p# p ≤ 0,05 vs. Pre-Ex na sessão passiva.

Independentemente do grupo, em comparação ao pré-exercício, na sessão inativa, a PAS estava aumentada nos 90 s iniciais da recuperação e, na sessão passiva, ela permaneceu aumentada durante toda a recuperação (0 - 300 s) ($p < 0,01$ para a interação sessão vs. tempo). Além disso, independentemente do grupo, a PAS estava aumentada na sessão passiva em comparação inativa durante toda a recuperação ($p < 0,01$ para a interação sessão vs. tempo). Por fim, independentemente da sessão e do tempo, a PAS se mostrou aumentada no grupo HT em comparação ao NT ($p < 0,01$ para o efeito principal de grupo).

Quanto à SBR, independentemente do grupo, em ambas as sessões a SBR estava reduzida no período de recuperação em relação ao pré-exercício, mas essa redução foi maior na sessão passiva (p = 0,04 para a interação sessão vs. tempo). Além disso, independentemente da sessão, a SBR estava reduzida nos HT em comparação aos NT no período pré-exercício (p = 0,04 para a interação grupo vs tempo).

A Tabela 6 apresenta a [La] e a T_c medidas na recuperação nas sessões passiva e inativa nos NT e HT.

Tabela 6. Concentração de lactato [La] e temperatura central (T_c) medidas na recuperação, nas sessões passiva e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT).

	NT		**HT**				
	Passiva	**Inativa**	**Passiva**	**Inativa**	**P (grupo)**	**p (sessão)**	**p (sessão x grupo)**
[La] (mmMol/l)	2,7±1,1	2,6±1,1	2,6±1,6	2,5±1,1	0,71	0,70	0,87
T_c (ºC)	37,6 ± 0,3	37,6 ± 0,3	37,6 ± 0,3	37,7 ± 0,5	0,24	0,71	0,28

Dados = média ± desvio padrão.

Não houve diferença da [La] e T_c entre as sessões e grupos.

5.4.3 Influência do Metaborreflexo na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis

A Figura 15 apresenta os índices de RecFC medidos após as sessões oclusão e inativa, nos grupos NT e HT.

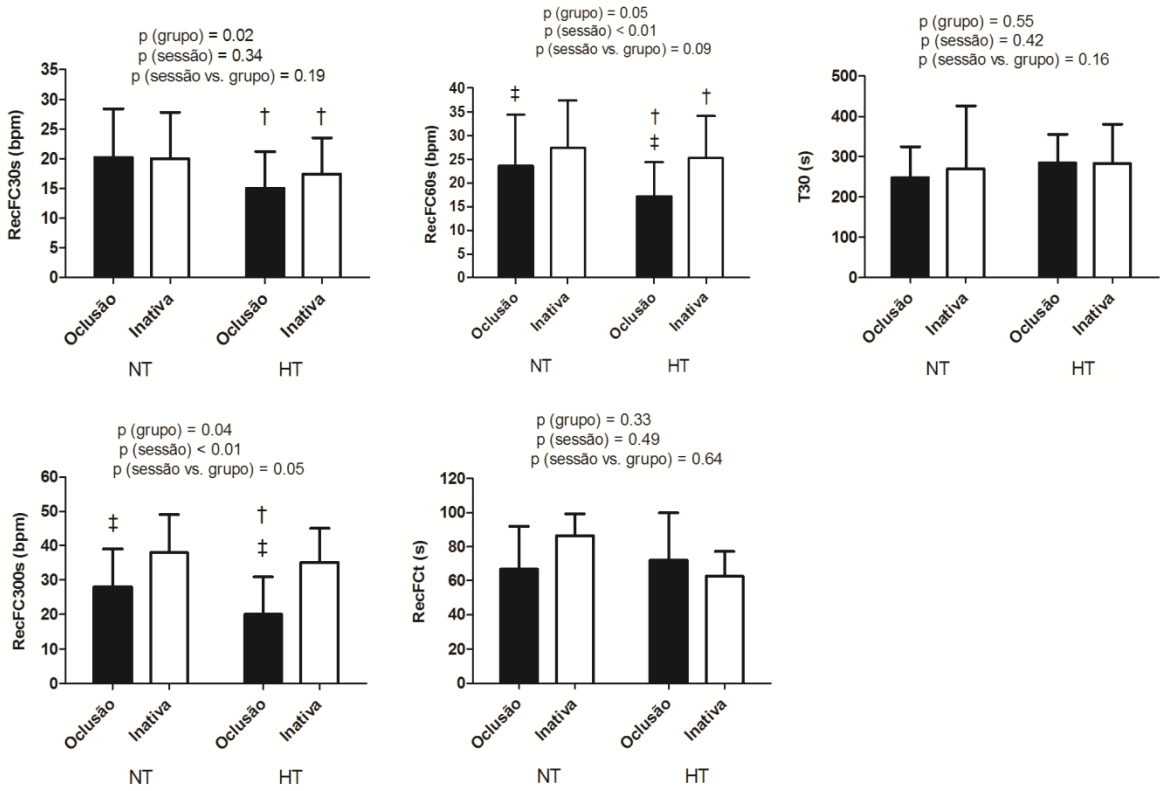

Figura 15 – Índices da recuperação da frequência cardíaca (RecFC) medidos nas sessões oclusão e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RecFC30'' – redução da frequência cardíaca 30 s pós-exercício; RecFC60'' – redução da frequência cardíaca 60s pós-exercício; RecFC300'' – redução da frequência cardíaca 300s pós-exercício; T30 – constante de tempo de curta duração da RecFC; RecFCt – constante de tempo de longa duração da RecFC, após ajuste exponencial. ‡ $p \leq 0,05$ vs. inativa; † $p \leq 0,05$ vs. NT.

Independentemente do grupo, o índice RecFC60s estava reduzido na sessão oclusão em comparação à sessão inativa ($p < 0,01$ para o efeito principal do fator sessão). Além disso, independentemente da sessão, os índices RecFC30s e RecFC60s estavam reduzidos no grupo HT em comparação ao grupo NT ($p = 0,02$ e 0,05 para o efeito principal do fator grupo, respectivamente). Por fim, nos dois grupos, o índice RecFC300s estava reduzido na sessão de oclusão em relação à inativa e essa redução foi maior no grupo HT ($p = 0,05$ para a interação sessão vs. grupo).

Os índices de VFC medidos após as sessões oclusão e inativa estão apresentados na Figura 16.

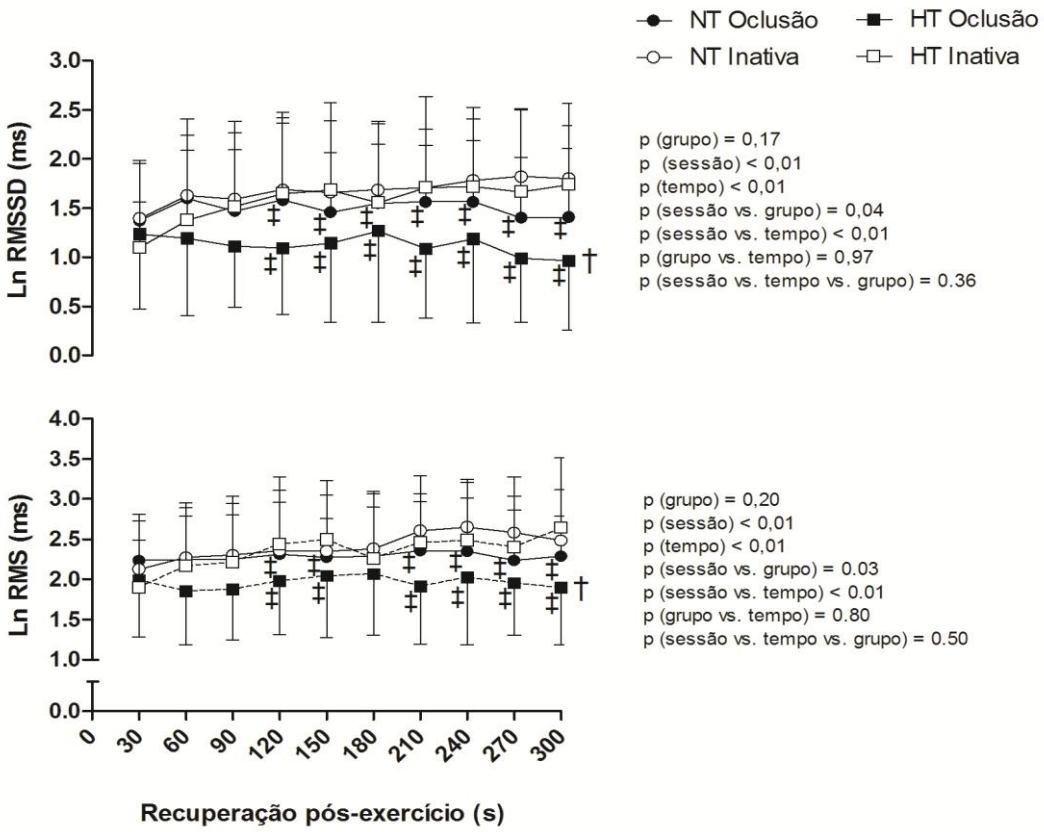

Figura 16 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões oclusão e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RMS – raiz média quadrática dos resíduos da curva de intervalos RR após ajuste linear. RMSSD – raiz média quadrática da diferença entre os intervalos RR sucessivos. NT Oclusão – grupo NT e recuperação com oclusão, NT Inativa – grupo NT e recuperação inativa, HT Oclusão – grupo HT e recuperação com oclusão, HT Inativa – grupo HT e recuperação inativa. ‡ $p \leq 0,05$ vs. inativa; † $p \leq 0,05$ vs. NT.

Em ambos os grupos, o RMSSD e RMS estavam significativamente reduzidos na sessão oclusão em comparação à sessão inativa entre 120 e 300 s (exceto aos 180 s no RMS) de recuperação ($p < 0,01$ para a interação sessão vs. tempo para ambos os índices). Além disso, na sessão oclusão, o RMSSD e o RMS estavam mais reduzidos do grupo HT em comparação ao NT ($p = 0,04$ e $0,03$ para a interação sessão vs. grupo, respectivamente).

A Figura 17 apresenta a PAS e SBR medidas pré-exercício e no período de recuperação das sessões inativa e oclusão nos NT e HT.

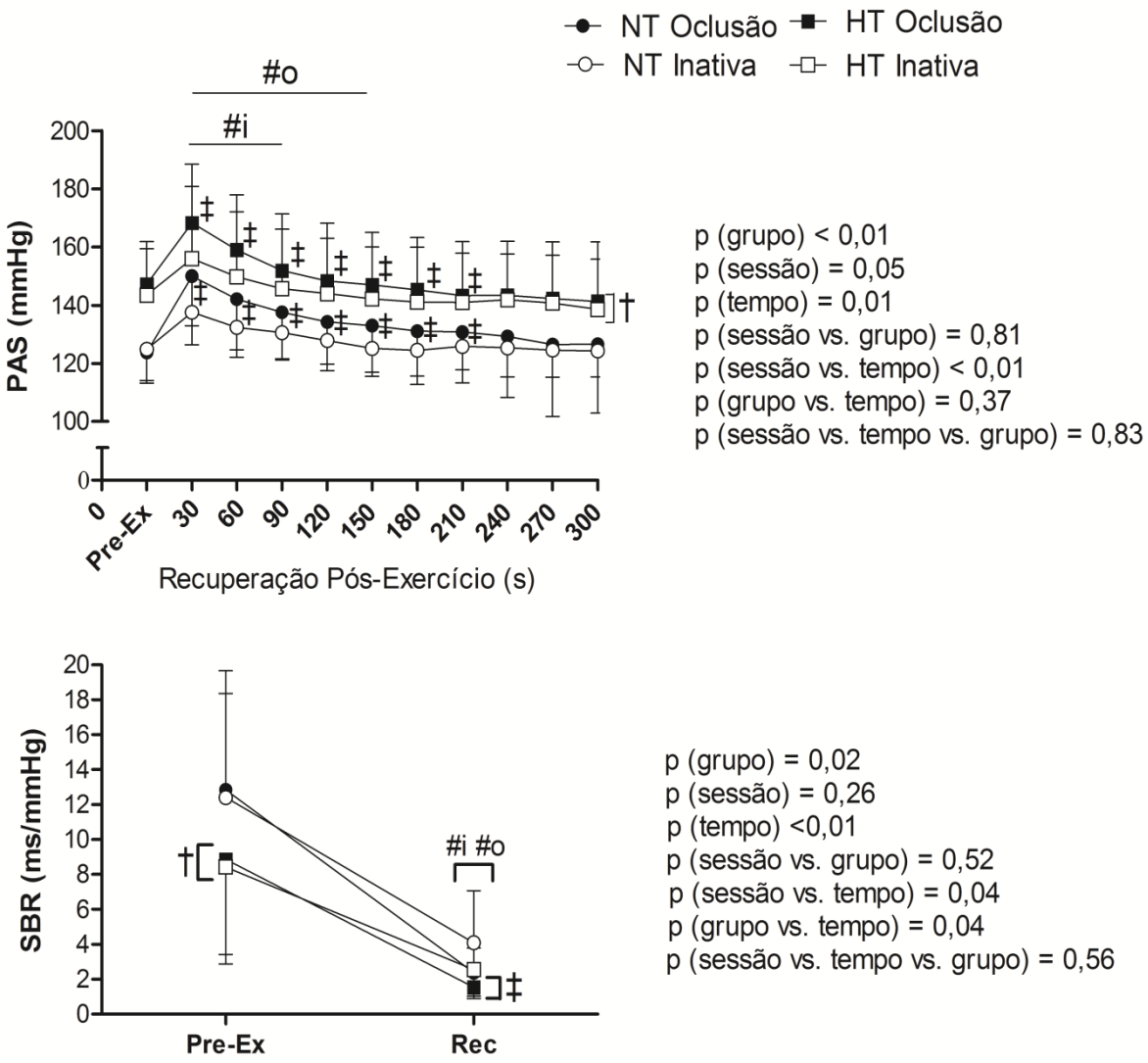

Figura 17 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBR) medidas pré-exercício (Pre-EX) e na recuperação pós-exercício (Rec) nas sessões oclusão e inativa nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. NT Oclusão – grupo NT e recuperação com oclusão, NT Inativa – grupo NT e recuperação inativa, HT Oclusão – grupo HT e recuperação com oclusão, HT inativa – grupo HT e recuperação inativa. † p ≤ 0,05 vs. NT; ‡ p ≤ 0,05 vs. inativa. i# p ≤ 0,05 vs. Pre-Ex na sessão inativa. o# p ≤ 0,05 vs. Pre-Ex na sessão oclusão.

Independentemente do grupo, em comparação ao pré-exercício, a PAS se mostrou aumentada na sessão inativa nos 90 s iniciais da recuperação e, na sessão oclusão, nos 150 s iniciais da recuperação. Além disso, a PAS estava aumentada na sessão oclusão em comparação à inativa durante os 210 s iniciais ($p < 0,01$ para a interação sessão vs. tempo). Por fim, independentemente da sessão e do tempo, a PAS se mostrou aumentada no grupo HT em comparação ao NT ($p < 0,01$ para o fator principal grupo).

Quanto à SBR, independentemente do grupo, em ambas as sessões, a SBR estava reduzida no período de recuperação em relação ao pré-exercício, mas essa redução foi maior na sessão oclusão (p = 0,04 para a interação sessão vs. tempo). Além disso, independentemente da sessão, a SBR se mostrou reduzida nos HT em comparação aos NT no período pré-exercício (p = 0,04 para a interação grupo vs tempo).

A Tabela 7 apresenta a [La], a T_c e a DOR medidas na recuperação nas sessões oclusão e inativa nos NT e HT.

Tabela 7. Concentração de lactato [La], temperatura central (T_c) e percepção de dor (DOR) medidas na recuperação nas sessões oclusão e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT).

	NT		**HT**				
	Oclusão	**Inativa**	**Oclusão**	**Inativa**	**P (grupo)**	**p (sessão)**	**p (sessão x grupo)**
[La] (mmMol/l)	3,0±1,1‡	2,6±1,1	2,8±1,6‡	2,5±1,1	0,67	0,02	0,59
T_c (ºC)	37,6 ± 0,3	37,6 ± 0,3	37,6 ± 0,3	37,7 ± 0,5	0,90	0,52	0,32
DOR (0-10)	6 ± 2‡	1 ± 2	5 ± 2‡	1 ± 2	0,69	< 0,01	0,22

Dados = média ± desvio padrão. ‡ p ≤ 0,05 vs. inativa.

Independentemente do grupo, a [La] e a DOR estavam aumentadas no período de recuperação na sessão oclusão em comparação à sessão inativa (p = 0,02 e p < 0,01 para o efeito principal do fator sessão, respectivamente). Não houve diferença da T_c na recuperação entre as sessões e os grupos.

5.4.4 Influência da Termorregulação na Recuperação da Frequência Cardíaca, Regulação Autonômica Cardíaca e Demais Variáveis

A Figura 18 apresenta os índices de RecFC medidos após as sessões inativa e resfriamento, nos grupos NT e HT.

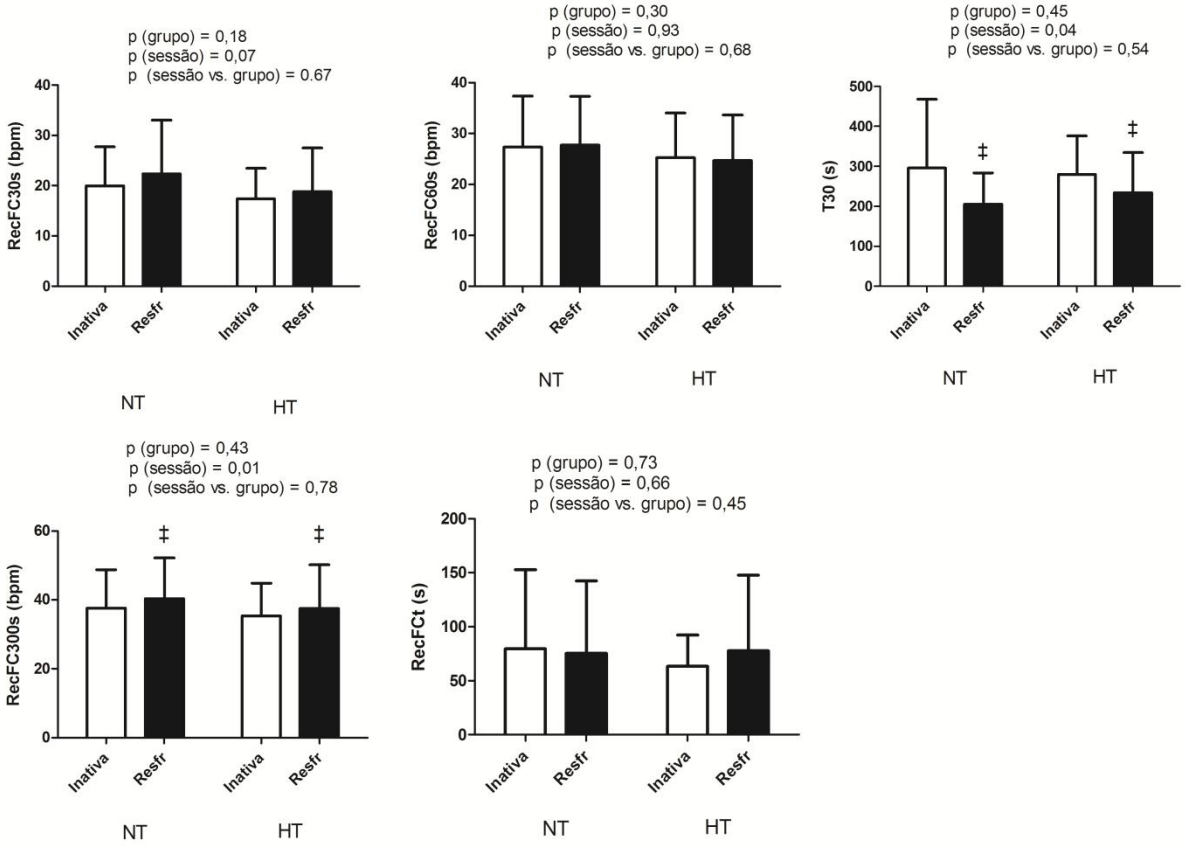

Figura 18 – Índices da recuperação da frequência Cardíaca (RecFC) nas sessões inativa e resfriamento nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RecFC30'' – redução da frequência cardíaca 30 s pós-exercício; RecFC60'' – redução da frequência cardíaca 60s pós-exercício; RecFC300'' – redução da frequência cardíaca 300s pós-exercício; T30 – constante de tempo de curta duração da RecFC; RecFCt – constante de tempo de longa duração da RecFC, após ajuste exponencial. ‡ $p \leq 0,05$ vs. inativa.

Não houve interação grupo vs. sessão para nenhuma das variáveis. No entanto, independentemente do grupo, o índice T30 estava reduzido e o HRR300s aumentado na sessão resfriamento em comparação à sessão inativa ($p = 0,04$ e $p < 0,01$ para o efeito principal do fator sessão, respectivamente).

Os índices de VFC medidos após as sessões inativa e resfriamento estão apresentados na Figura 19.

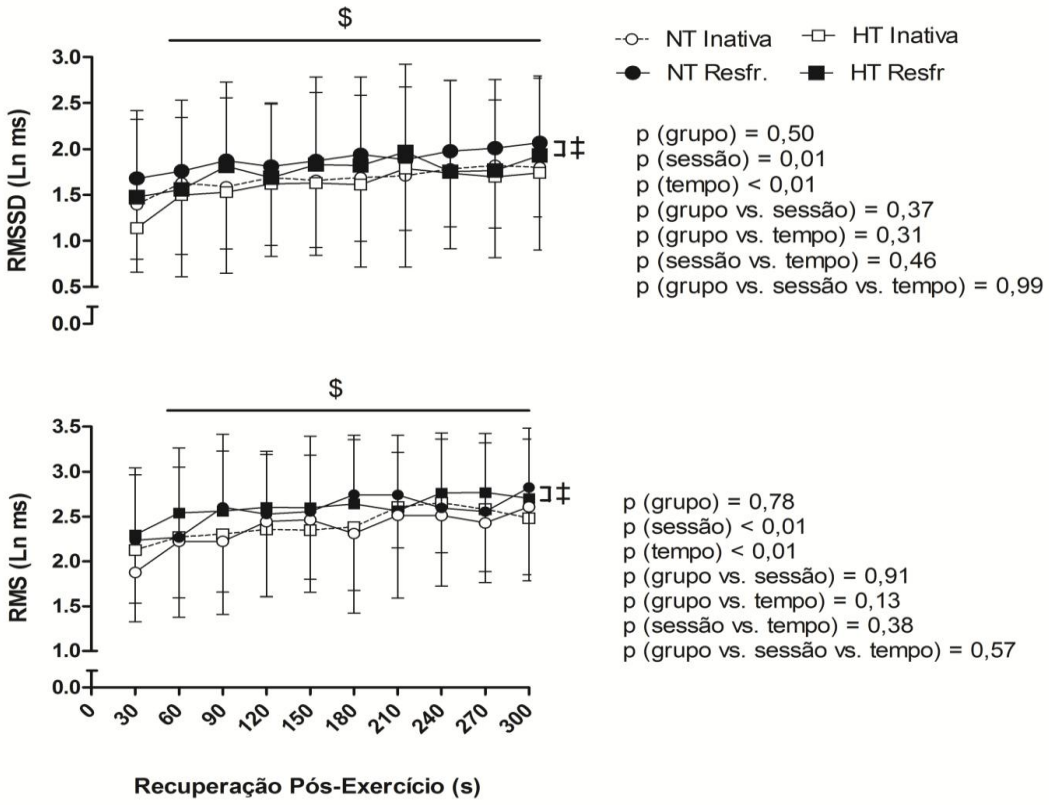

Figura 19 – Índices de variabilidade da frequência cardíaca medidos após as sessões inativa e resfriamento, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. RMS – raiz média quadrática dos resíduos da curva de intervalos RR após ajuste linear. RMSSD – raiz média quadrática da diferença entre os intervalos RR sucessivos. NT Oclusão – grupo NT e recuperação com oclusão, NT Inativa – grupo NT e recuperação inativa, HT Oclusão – grupo HT e recuperação com oclusão, HT Inativa – grupo HT e recuperação inativa. ‡ p ≤ 0,05 vs. inativa; $ p ≤ 0,05 vs. 30s.

Não houve interação entre os fatores sessão, grupo e tempo nas respostas da VFC pós-exercício. No entanto, independentemente do grupo e do tempo, os índices RMSSD e RMS estavam aumentados na sessão resfriamento em comparação à sessão inativa (p = 0,01 e p < 0,01 para o efeito principal do fator sessão, respectivamente). Além disso, independente da sessão e do grupo, os índices RMSSD e RMS se mostraram aumentados de 60 a 300s de recuperação em comparação aos 30s (p < 0,01 para efeito principal do fator tempo).

A Figura 20 apresenta a PAS e SBR medidas pré-exercício e no período de recuperação das sessões inativa e oclusão nos NT e HT.

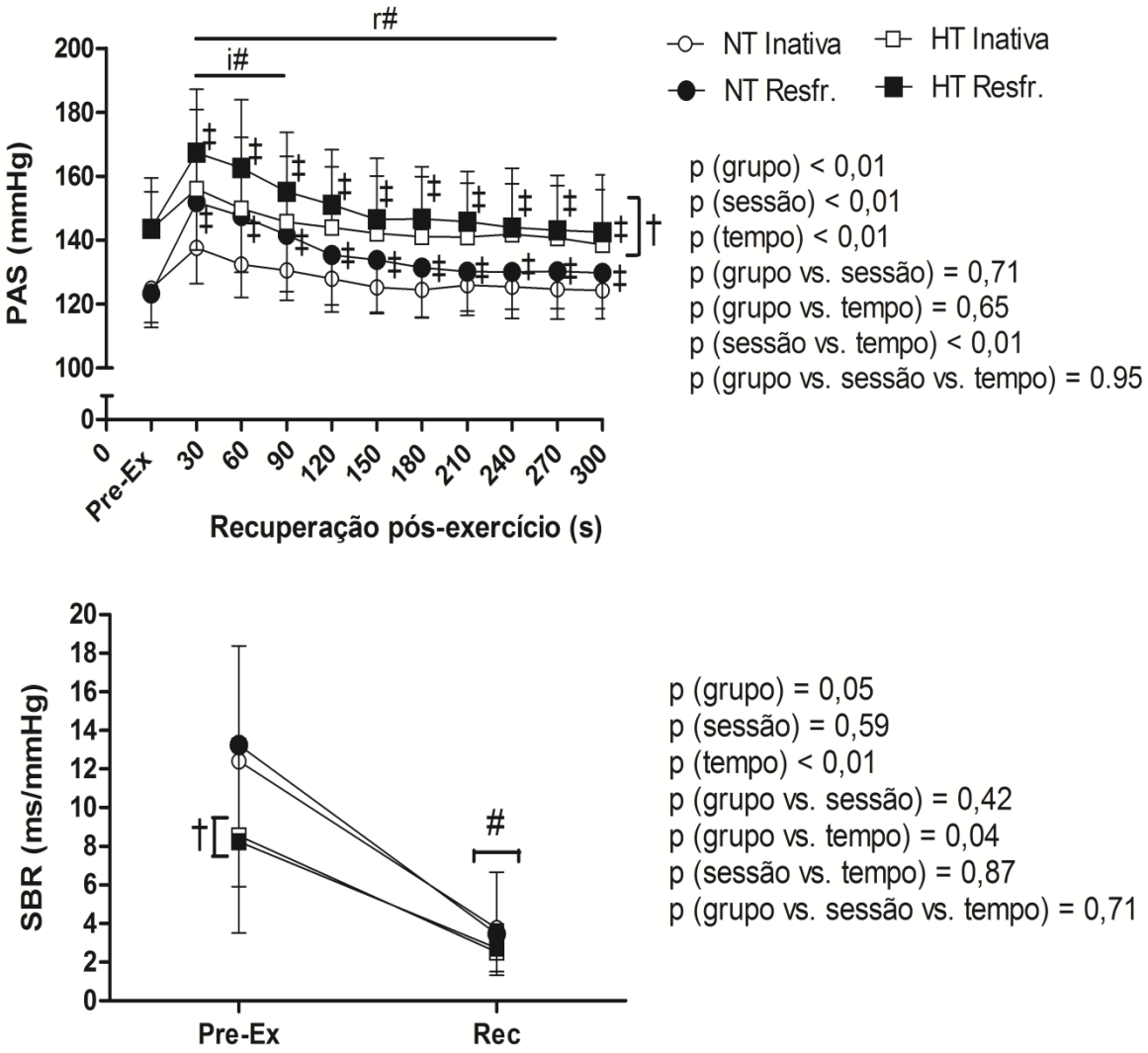

Figura 20 – Pressão arterial sistólica (PAS) e sensibilidade barorreflexa (SBRrec) medidas pré-exercício (Pre-Ex) e na recuperação pós-exercício (Rec) das sessões inativa e resfriamento, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT). Dados = média ± desvio padrão. NT Resfr. – grupo NT e recuperação com resfriamento, NT Inativa – grupo NT e recuperação inativa, HT Resfr – grupo HT e recuperação com resfriamento, HT inativa – grupo HT e recuperação inativa. † $p \leq 0,05$ vs. NT; i# $p \leq 0,05$ vs. Pre-Ex na sessão inativa; r# $p \leq 0,05$ vs. Pre-Ex na sessão resfriamento; # $p \leq 0,05$ vs. Pre-Ex.

Independentemente do grupo, em comparação ao pré-exercício, na sessão inativa a PAS se mostrou aumentada nos 90 s iniciais e, na sessão resfriamento, esteve aumentada nos 270 s iniciais da recuperação. Além disso, a PAS foi maior na sessão resfriamento em comparação inativa durante toda a recuperação ($p < 0,01$ para interação sessão vs. tempo). Por fim, independentemente da sessão e do tempo, a PAS se mostrou aumentada no grupo HT em comparação ao NT ($p < 0,01$ para o efeito principal do fator grupo).

Independentemente da sessão, a SBR estava reduzida nos HT em comparação aos NT no período pré-exercício (p = 0,04 para a interação grupo vs tempo). Além disso, independentemente da sessão, em ambos os grupos, a SBR diminuiu na recuperação em comparação ao pré-exercício (p = 0,04 para a interação grupo vs tempo), ficando semelhante entre os grupos na recuperação.

A Tabela 8 apresenta a [La] e a T_c medidas na recuperação nas sessões resfriamento e inativa nos NT e HT.

Tabela 8. Concentração de lactato [La] e temperatura central (T_c) medida na recuperação, nas sessões resfriamento e inativa, nos normotensos (NT) e hipertensos (HT).

	NT		**HT**				
	Resfr.	**Inativa**	**Resfr.**	**Inativa**	**P (grupo)**	**p (sessão)**	**p (sessão x grupo)**
[La] (mmMol/l)	2,8±1,2	2,6±1,1	2,6±1,5	2,5±1,1	0,67	0,32	0,42
T_c (ºC)	37,6 ± 0,3	37,6 ± 0,3	37,6 ± 0,3	37,7 ± 0,5	0,80	0,55	0,12

Dados = média ± desvio padrão.

Não houve diferença da [La] e da T_c na recuperação entre as sessões e grupos.

5.5 Estudos Adicionais

5.5.1 Estudo 1 – Ativação eletromiográfica nas recuperações inativa, passiva e ativa

A Figura 21 apresenta a iEMG nas sessões $inativa_{adicional}$, $passiva_{adicional}$ e $ativa_{adicional}$.

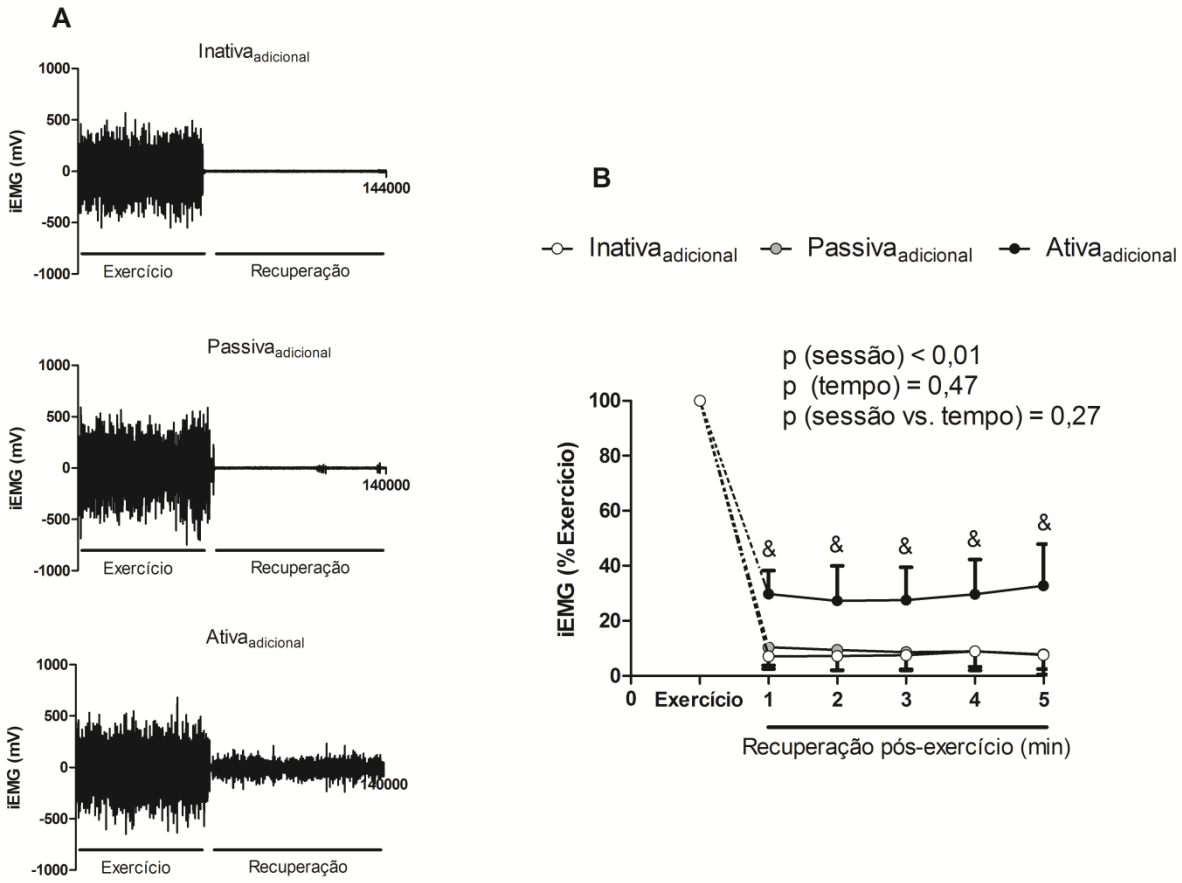

Figura 21 – Ativação eletromiográfica (iEMG) avaliada nas sessões $inativa_{adicional}$, $passiva_{adicional}$ e $ativa_{adicional}$. Painel A – Dados brutos de um voluntário representativo da amostra. Painel B – Valores médios de iEMG nos 6 voluntários que realizaram esse protocolo adicional. Dados = média ± desvio padrão. & $p \leq 0,05$ vs. $inativa_{adicional}$ e $passiva_{adicional}$.

A análise qualitativa do traçado eletromiográfico no período de recuperação (Figura 21A) demonstrou reduzido sinal iEMG nas sessões $inativa_{adicional}$ e $passiva_{adicional}$ e presença de sinal efetivo de iEMG na sessão $ativa_{adicional}$. De fato, foi observado efeito principal da sessão ($p < 0,01$), de modo que durante toda a recuperação, a iEMG estava aumentada na sessão $ativa_{adicional}$ em comparação as demais sessões, e estava semelhante nas sessões $inativa_{adicional}$ e $passiva_{adicional}$.

5.5.2 Estudo 2 – Efeito da dor produzida pela manobra de oclusão na recuperação da frequência cardíaca

A Tabela 9 apresenta os dados de FC durante o exercício, e de DOR, RecFC60s e RecFC30s na recuperação nas sessões oclusão$_{adicional}$, oclusão e inativa.

Tabela 9 – Comparação da frequência cardíaca (FC) medida durante o exercício, e da percepção de dor (DOR) e índices de recuperação de FC medidos após o exercício nas sessões oclusão$_{adicional}$, oclusão e inativa.

	Oclusão$_{adicional}$	**Oclusão**	**Inativa**	**p**
Exercício				
FC (bpm)	127 ± 11	126 ± 9	127 ± 7	0,91
Recuperação				
DOR	6 ± 1 ‡	6 ± 2 ‡	2 ± 3	< 0,01
RecFC60s	30 ± 6	22 ± 11 ¥ ‡	34 ± 12	0,01
RecFC300s	40 ± 16	23 ± 13 ¥ ‡	38 ± 8	0,01

Dados = média ± desvio padrão. RecFC60'' – redução da frequência cardíaca 60s pós-exercício; RecFC300'' – redução da frequência cardíaca 300s pós-exercício. ¥ p ≤ 0,05 vs. oclusão$_{adicional}$, ‡ p ≤ 0,05 vs. inativa.

Não houve diferenças na FC entre as sessões. A DOR foi semelhante entre as sessões oclusão$_{adicional}$ e oclusão e maior nessas duas sessões em relação à sessão inativa. Por fim, a RecFC60s e RecFC300s foram semelhantes entre as sessões oclusão$_{adicional}$ e inativa e, em ambas as sessões, foram maiores do que na sessão oclusão.

6 DISCUSSÃO

Como descrito anteriormente, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a influência dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC e seus determinantes autonômicos em NT e HT, partindo-se do pressuposto de que os indivíduos hipertensos possuem disfunção autonômica e redução da RecFC. Em conformidade, a discussão será apresentada, inicialmente, comentando-se sobre a presença de disfunção autonômica e redução da RecFC nos hipertensos, seguindo-se da discussão do efeito de cada mecanismo específico: comando central, mecanorreflexo, metaborreflexo e termorregulação.

6.1 Função Autonômica e Recuperação da Frequência Cardíaca em Normotensos e Hipertensos

O principal resultado deste estudo em relação a este tópico foi a confirmação da presença de disfunção autonômica e RecFC mais lenta nos HT.

Nesse sentido, as medidas obtidas no período pré-exercício das sessões experimentais revelaram maior FC, BF (unidades normalizadas) e BF/AF_{RR}, e menor AF (unidades absolutas e normalizadas) e SBR no grupo HT em comparação ao NT. Apesar de alguma controvérsia na literatura (GOLDSTEIN et al., 2011; MOAK et al., 2007; RAHMAN et al., 2011), de acordo com o Task Force de avaliação da VFC (TASK-FORCE, 1996), o aumento do BF caracteriza aumento da modulação simpática cardíaca, enquanto que a redução do AF caracteriza redução da modulação parassimpática cardíaca, e o aumento da razão BF/AF define aumento do balanço simpatovagal cardíaco. Adicionalmente, a menor SBR revela um pior controle da pressão arterial no grupo HT (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008). Esse padrão de disfunção autonômica tem sido amplamente demonstrado na HAS (GRASSI et al., 2014; GRASSI et al., 1998; LATERZA et al., 2007; MANCIA; GRASSI, 2013;2014; PAGANI; LUCINI, 2001; SCHLAICH et al., 2004), se associando a uma piora do prognóstico da doença (ANENI et al., 2014; FLORAS et al., 1988; GRASSI et al., 1998; SERAVALLE et al., 2011) e ao aumento do risco de mortalidade (GERRITSEN et al., 2001; GILLMAN et al., 1993). Dessa forma, esses achados confirmam a disfunção autonômica na amostra de HT.

Considerando-se a RecFC, as medidas obtidas após o teste máximo, que é a condição utilizada na prática clínica para identificar redução da RecFC (COLE et al.,

1999; GUAZZI et al., 2012; PECANHA et al., 2014; SHETLER et al., 2001), revelaram menor RecFC30s, RecFC60s, RecFC300s e maior T30 nos HT em comparação aos NT. Esses resultados demonstram RecFC reduzida nos HT, tanto em sua fase rápida quanto na lenta; indicando, portanto, reativação vagal e retirada simpática cardíacas mais lentas após o exercício na HAS. De fato, estudos prévios já verificaram redução da RecFC em HT (ANENI et al., 2014; BEST et al., 2014; ERDOGAN et al., 2011), o que da mesma forma que na disfunção autonômica basal, se associa a pior prognóstico (OKUTUCU et al., 2010; POLONIA et al., 2006) e maior risco de mortalidade (COLE et al., 1999; NISHIME et al., 2000; VIVEKANANTHAN et al., 2003). Esses resultados, portanto, corroboram os anteriores e demonstram a redução da RecFC na amostra estudada.

Em conjunto, os resultados discutidos anteriormente confirmam a premissa do estudo quanto a presença de disfunção autonômica e redução da RecFC nos HT, o que reforça a importância da investigação dos mecanismos subjacentes a essas alterações nos HT.

6.2 Efeito dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos

6.2.1 Efeito do comando central sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos

Para avaliar o papel do comando central, este estudo comparou a RecFC entre as sessões ativa (movimento voluntário, comando central ativado) e passiva (movimento realizado por outra pessoa, comando central desativado). Os principais resultados relacionados a essa comparação estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 - Principais resultados da comparação entre as sessões ativa e passiva e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT)

Variável	HT vs. NT	Ativa vs. Passiva	Resposta Diferente Entre NT e HT
RecFC30s	HT = NT	Ativa < Passiva	-
T30	HT > NT	Ativa > Passiva	-
RecFC60s	HT = NT	Ativa = Passiva	-
RecFC300s	HT < NT	Ativa = Passiva	-
RecFCt	HT = NT	Ativa = Passiva	-
RMS	HT < NT	Ativa = Passiva	-
RMSSD	HT < NT	Ativa = Passiva	-
PAS	HT > NT	Ativa = Passiva	-
SBR	HT < NT	Ativa = Passiva	-
[La]	HT = NT	Ativa = Passiva	-
T_c	HT = NT	Ativa = Passiva	-
PSE	HT = NT	Ativa > Passiva	-

Os principais achados desse estudo em relação ao papel do comando central foram que: i) a ativação desse mecanismo no período de recuperação retardou a RecFC apenas em sua fase rápida, indicando importante papel do comando central na reativação vagal cardíaca; e ii) como não houve diferenças nas respostas a essa ativação entre NT e HT, não há exacerbação do efeito do comando central sobre a RecFC na HAS.

Comparando-se os protocolos empregados nas sessões ativa e passiva, a única característica que diferiu entre elas foi a realização voluntária do movimento no período da recuperação na sessão ativa. Nessa sessão, os próprios voluntários realizaram o movimento, enquanto que na sessão passiva o movimento foi gerado por outra pessoa sentada no segundo banco da bicicleta. Essa comparação entre movimento ativo e passivo para a avaliação do comando central tem sido amplamente utilizada na literatura (CARTER et al., 1999; NOBREGA, A. C.; ARAUJO, 1993; NOBREGA, A. C. L., 1994; WILLIAMSON et al., 1995). Uma das vantagens desse protocolo é o fato dele permitir verificar o papel do comando central numa condição real de exercício físico, o que não ocorre com outros protocolos, tais como as técnicas de hipnose, estimulação elétrica de áreas motoras do cérebro ou

protocolos de estresse mental (ex: teste de cores ou testes aritméticos). No entanto, poder-se-ia sugerir que, no protocolo de recuperação passiva, a contração voluntária não estava totalmente suprimida, uma vez que a realização do movimento passivo poderia se acompanhar de ativação muscular residual, deflagrada para coordenar ou frear o movimento. Para excluir essa possibilidade, foi realizado o estudo adicional 1, que avaliou a iEMG do músculo vasto lateral nas recuperações $inativa_{adicional}$, $passiva_{adicional}$ e $ativa_{adicional}$, tendo sido observada ativação iEMG significativa apenas na recuperação $ativa_{adicional}$. Esse resultado juntamente com a maior PSE observada na recuperação da sessão ativa em comparação à passiva, no estudo principal, indicam que o protocolo empregado para avaliar o comando central foi eficiente em produzir condições distintas de ativação do comando central entre as sessões. Cabe ressaltar, que excetuando-se essas diferenças entre as sessões, o impacto mecânico, metabólico e térmico foram semelhantes, visto que as recuperações das sessões ativa e passiva foram realizadas com a mesma carga e velocidade, e apresentaram respostas de [La] e T_c semelhantes, o que indica o estímulo semelhante do mecanorreflexo, metaborreflexo e termorregulação. Dessa forma, as diferenças observadas entre essas sessões podem ser atribuídas, especificamente, ao efeito do comando central.

A RecFC foi mais lenta na sessão ativa em comparação à passiva apenas nos 30 s iniciais (T30 e RecFC30s diferentes entre as sessões, sem diferenças nos demais índices de RecFC e VFC pós-exercício). Esses dados demonstram que a ativação do comando central atrasa a RecFC, sobretudo em sua fase rápida, o que indica que esse mecanismo age, predominantemente, sobre a reativação vagal cardíaca que ocorre nesse período, tendo pouco impacto sobre a retirada simpática. Utilizando um protocolo similar ao do presente estudo, Carter et al. (1999) também verificaram RecFC mais lenta durante a recuperação ativa em comparação a passiva. No entanto, diferentemente do presente estudo, esses autores observaram RecFC mais lenta durante todos os 5 minutos de recuperação, sugerindo influência do comando central também sobre a retirada simpática. Diferenças entre os protocolos de exercício utilizados podem ajudar a explicar os diferentes resultados, uma vez que no estudo de Carter et al. (1999), o exercício teve duração de apenas 3 minutos em 60% da FC máxima e, nesse tipo de exercício, a ativação simpática está possivelmente minimizada, não sendo possível inferir sua atuação na recuperação a partir da RecFC. Corroborando os achados do presente estudo, Mitchell et al. (1989)

também demonstraram importante papel do comando central no controle vagal cardíaco. Nesse estudo, os voluntários realizaram o exercício estático de preensão manual sob efeito de bloqueio muscular parcial (estratégia para aumentar o comando central), sendo observado aumento importante da FC nessa condição. De maneira interessante, esse aumento foi inibido pela aplicação de atropina (bloqueador parassimpático), mas não sofreu qualquer efeito do bloqueio com propranolol (bloqueador simpático). Os resultados do presente estudo, portanto, confirmam essa relação entre comando central e controle vagal no período da recuperação, demonstrando que a desativação do comando central acelera a reativação vagal nos instantes imediatos pós-exercício.

De acordo com alguns autores, a PA e o controle barorreflexo modulam a resposta autonômica e, consequentemente, a RecFC (BUCHHEIT; AL HADDAD et al., 2009; COOTE, 2010; HALLIWILL et al., 2014; NIEMELA et al., 2008; O'LEARY, 1993). Por esse motivo, o presente estudo verificou o efeito do comando central sobre as respostas de PA e SBR. Tal como demonstrado na literatura (CARTER et al., 1999; NIEMELA et al., 2008), a PAS estava aumentada e a SBR reduzida no período de recuperação em relação ao pré-exercício. No entanto, não houve diferenças nesses comportamentos entre as sessões ativa e passiva. Dessa forma, sugere-se que os efeitos da ativação do comando central sobre a RecFC não são modulados por alterações na PAS e SBR. A ausência de efeito do comando central sobre a PAS pós-exercício corrobora os achados de Carter et al. (1999), que também não observaram diferenças entre recuperação ativa e passiva no comportamento da PA pós-exercício. Nesse estudo, embora a recuperação ativa tenha produzido maiores valores de FC no período pós-exercício, ela promoveu menor resistência vascular periférica, de modo que a PA média foi semelhante nas duas sessões. Quanto à relação entre o comando central e o controle barorreflexo, os estudos em geral têm demonstrado que a ativação do comando central, seja por meio de estimulação de regiões motoras do cérebro ou por bloqueio neuromuscular, afeta o reajuste barorreflexo durante o exercício (GALLAGHER et al., 2006; MCILVEEN; HAYES; KAUFMAN, 2001; OGOH et al., 2002; QUERRY et al., 2001). No entanto, há ainda dúvidas se esse reajuste vem acompanhado ou não de redução na SBR. Nesse sentido, a maior parte dos estudos observou manutenção da SBR durante a ativação do comando central (GALLAGHER et al., 2006; MCILVEEN et al., 2001; OGOH et al., 2002; QUERRY et al., 2001), enquanto

outros relataram diminuição (KOMINE et al., 2003; MATSUKAWA, KANJI et al., 2016). Diferenças entre os protocolos de exercício e métodos de avaliação da SBR podem explicar os diferentes resultados, de modo que mais estudos são necessários para esclarecer o papel do comando central na SBR durante e após o exercício físico. No presente estudo, os resultados apontam para ausência de efeito da ativação do comando central sobre a SBR pós-exercício aeróbico.

Tendo demonstrado o efeito do comando central sobre a RecFC e dada a potencial alteração desse mecanismo nos HT (FALKNER et al., 1979; LANGEWITZ et al., 1994; LIANG et al., 2016), o que foi comprovado nesse protocolo pelo maior T30 e menor RecFC300s, além de menor RMSSD e RMS nos HT em comparação aos NT, a hipótese do presente estudo foi que as diferenças entre recuperação ativa e passiva seriam mais pronunciadas nos HT, o que indicaria a exacerbação do comando central no período da recuperação nesse grupo. No entanto, diferentemente do previsto, as diferenças encontradas nos índices de RecFC e VFC entre as sessões ativa e passiva não foram modificadas pela presença de HAS, uma vez que não houve interação significante entre grupo e sessão para nenhuma variável. Pelo nosso conhecimento, não há na literatura nenhum estudo que tenha investigado o papel do comando central sobre as respostas autonômicas cardíacas pós-exercício em hipertensos. Tal como apresentado anteriormente, os estudos nesse campo foram conduzidos em condições distintas às do presente estudo, muitas vezes envolvendo estímulos diferentes do exercício, tais como o estresse mental ou em modelo animal. Nesse sentido, os estudos de Langewitz et al. (1994) e Falkner et al. (1979) verificaram respostas exageradas da FC a um protocolo de estresse mental (teste aritmético) em hipertensos e filhos de hipertensos, respectivamente. É importante destacar que apesar de avaliar um aspecto central do controle autonômico, os testes de estresse mental não caracterizam, necessariamente, um estímulo gerado pelo comando central, cujo conceito está associado à ativação paralela de áreas motoras e cardiovasculares do cérebro (GOODWIN et al., 1972). Utilizando um modelo experimental mais apropriado para avaliar o comando central, Liang et al. (2016) avaliaram as respostas cardiovasculares durante estimulação elétrica da região mesencefálica de ratos normotensos e hipertensos paralisados, observando maior resposta simpática nos ratos hipertensos. No entanto, é importante destacar novamente que a realização de estimulação elétrica de áreas motoras no cérebro não representa o funcionamento

do comando central em condição de exercício, de modo que é possível que os resultados encontrados por Liang et al. (2016) tenham decorrido da aplicação de um estímulo suprafisiológico. Dessa forma, os resultados do presente estudo contrastam os da literatura ao indicar que voluntários hipertensos não-medicados não apresentam exacerbação do comando central no controle da RecFC após um exercício dinâmico.

As respostas da PAS e SBR frente à ativação do comando central também não foram diferentes entre NT e HT (não houve interação grupo vs. sessão significante), apesar dos HT apresentarem maiores valores de PAS e menor SBR, como esperado. Pelo nosso conhecimento não há dados na literatura sobre os efeitos da ativação do comando central na SBR de hipertensos. No entanto, a ausência de exacerbação da ação desse comando sobre o comportamento da PAS nos HT diverge dos estudos prévios que relataram maior resposta da PA nesse grupo (FALKNER et al., 1979; LANGEWITZ et al., 1994; LIANG et al., 2016). No entanto, tal como discutido anteriormente, esses estudos empregaram modelos de estimulação do comando central diferentes do presente estudo, o que pode ajudar a explicar a discrepância encontrada. Dessa forma, conclui-se que, assim como para a RecFC e VFC, indivíduos hipertensos não apresentam exacerbação da ação do comando central no controle da PAS e SBR pós-exercício.

6.2.2 Efeito do mecanorreflexo sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos

Para avaliar o papel do mecanorreflexo, este estudo comparou a RecFC entre as sessões passiva (movimento realizado por outra pessoa, mecanorreflexo ativado) e inativa (sem movimento, mecanorreflexo desativado). Os principais resultados relacionado a essa comparação estão apresentados no Quadro 4.

Quadro 4 - Principais resultados da comparação entre as sessões passiva e inativa e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT)

Variável	HT vs. NT	Passiva vs. Inativa	Resposta Diferente Entre NT e HT
RecFC30s	HT = NT	Passiva < Inativa	-
T30			Passiva > Inativa só nos HT
RecFC60s	HT = NT	Passiva < Inativa	-
RecFC300s	HT = NT	Passiva < Inativa	-
RecFCt	HT = NT	Passiva > Inativa	-
RMS			Passiva < Inativa só nos HT
RMSSD			Passiva < Inativa só nos HT
PAS	HT > NT	Passiva > Inativa (na rec)	-
SBR	HT < NT (no pré)	Passiva < Inativa (na rec)	-
[La]	HT = NT	Passiva = Inativa	-
T_c	HT = NT	Passiva = Inativa	-

Os principais achados desse estudo em relação ao papel do mecanorreflexo foram que: i) a ativação desse mecanismo no período de recuperação retardou a RecFC em suas fases rápida e lenta, sugerindo seu papel tanto na reativação vagal quanto na retirada simpática cardíacas.; e ii) o retardo na RecFC induzido pelo mecanorreflexo foi mais pronunciado nos hipertensos, o que sugere que a exacerbação da ação desse mecanismo pode ajudar a explicar a redução da RecFC na HAS.

Para avaliar o papel do mecanorreflexo, este estudo comparou as sessões passiva e inativa. A realização de movimento passivo para avaliação do mecanorreflexo tem sido bastante utilizada na literatura (GLADWELL; COOTE, 2002; GLADWELL et al., 2005; IVES et al., 2016; VIANNA et al., 2010), e tal como mencionado anteriormente, uma das grandes vantagens desse protocolo é reproduzir uma condição típica de exercício físico, o que não ocorre em outros protocolos, tais como estimulação elétrica da fibra muscular ou injeção lombar de opioides. No presente estudo, a única característica que diferiu as sessões passiva e inativa foi a presença involuntária (passiva) ou ausência (inativa) de movimento no

período de recuperação. Excetuando-se essa diferença, essas sessões foram semelhantes quanto à ativação do comando central, visto que em nenhuma delas havia movimento voluntário e a ativação iEMG foi semelhante entre as sessões $passiva_{adicional}$ e $inativa_{adicional}$ no estudo adicional 1. Além disso, os impactos metabólico e térmico também foram semelhantes, visto que as respostas de [La] e T_c não diferiram entre as sessões passiva e inativa no estudo principal. Dessa forma, as diferenças observadas entre as sessões passiva e inativa podem ser atribuídas, especificamente, ao efeito do mecanorreflexo.

Em relação à RecFC, independentemente do grupo analisado, NT e HT, foram observados menores valores de RecFC30, RecFC60s e RecFC300s, e maior valor de RecFCt na sessão passiva em comparação à inativa. Essas respostas indicam que o mecanorreflexo influencia a RecFC durante toda a recuperação, tanto na fase rápida quanto na lenta, o que sugere que ele pode agir tanto sobre a reativação vagal quanto na retirada simpática pós-exercício. A relação entre mecanorreflexo e controle vagal cardíaco tem sido demonstrada na literatura (GLADWELL; COOTE, 2002; GLADWELL et al., 2005; MCMAHON; MCWILLIAM, 1992). Gladwell et al. (2002) observaram aumento da FC e redução da modulação vagal cardíaca medida pela VFC durante o alongamento passivo do músculo tríceps sural. Outro estudo posterior do mesmo grupo (GLADWELL et al., 2005) confirmou o papel do mecanorreflexo no controle vagal cardíaco ao verificar que o aumento da FC durante o alongamento passivo do músculo tríceps sural era atenuado pelo bloqueio parassimpático com glicopirrolato. Menos informações existem a respeito do papel do mecanorreflexo sobre o controle simpático cardíaco. No entanto, alguns estudos com modelo animal têm demonstrado que a ativação do mecanorreflexo por meio do alongamento passivo do tendão calcâneo promove aumento da atividade simpática cardíaca (MATSUKAWA, K. et al., 1994; TSUCHIMOCHI et al., 2009). Portanto, os resultados do presente estudo corroboram e estendem os achados anteriores, ao demonstrar que a ativação mecanorreflexa no período da recuperação retarda a RecFC em suas fases rápida e lenta, sugerindo efeito sobre a reativação vagal e a retirada simpática.

Em função do papel que a PA e o controle barorreflexo podem exercer sobre a RecFC (BUCHHEIT; AL HADDAD et al., 2009; HALLIWILL et al., 2014; NIEMELA et al., 2008; O'LEARY, 1993), este estudo também comparou as respostas dessas variáveis entre as sessões passiva e inativa. De maneira interessante, os valores de

PAS foram maiores na sessão passiva em comparação à inativa durante toda a recuperação, o que deveria, via ação barorreflexa, promover maior redução da FC (i.e. maior RecFC) na sessão passiva do que na sessão inativa, ou seja, o oposto do que foi observado. No entanto, em ambas as sessões, a SBR diminuiu na recuperação em comparação ao pré-exercício e essa redução foi mais acentuada na sessão passiva, resultando em menor SBR na recuperação dessa sessão em comparação à inativa. Essa menor SBR na recuperação da sessão passiva, provavelmente, inibiu uma maior RecFC a despeito de uma maior PAS nessa sessão. De fato, estudos prévios já haviam demonstrado o papel do mecanorreflexo no ajuste barorreflexo durante o exercício (DREW; BELL; WHITE, 2008; IELLAMO et al., 1997). Iellamo et al. (1997) verificaram redução da SBR induzida por estimulação elétrica durante um protocolo de extensão de joelho. Resultados similares foram encontrados por Drew et al. (2008), que utilizaram alongamento passivo da panturrilha em homens saudáveis e observaram redução progressiva da SBR na medida em que a tensão do músculo aumentava (i.e. maior ativação mecanorreflexa). Os resultados do presente estudo, portanto, confirmam o papel do mecanorreflexo sobre a SBR, estendendo essa relação para o período pós-exercício. Dessa forma, é possível sugerir que, pelo menos parte dos efeitos do mecanorreflexo sobre a RecFC pode envolver a redução da SBR no período do recuperação pós-exercício, inibindo a resposta bradicárdica reflexa à manutenção de valores elevados de PAS nesse período.

Tendo visto os efeitos do mecanorreflexo sobre a RecFC e a potencial alteração desse mecanismo na HAS (BARBOSA et al., 2016; GREANEY et al., 2015; LEAL et al., 2012; LEAL et al., 2008; MIZUNO et al., 2011b), a hipótese do presente estudo era que as diferenças na RecFC e demais variáveis entre as sessões passiva e inativa estariam mais evidenciadas nos hipertensos, o que indicaria exacerbação da ação do mecanorreflexo nesse grupo. Os resultados encontrados em algumas variáveis foram ao encontro dessa hipótese, uma vez que foi observado maior T30 e menor RMS e RMSSD na sessão passiva em relação à inativa apenas nos hipertensos (interação grupo vs. sessão significante). Esse resultado indica que a exacerbação do mecanorreflexo nos HT atrasa a RecFC por meio de uma redução da reativação vagal e, possivelmente, também por um atraso na retirada simpática. Essa exacerbação do mecanorreflexo na HAS tem sido relatada na literatura em condições experimentais distintas às do presente estudo e,

principalmente, em modelo experimental. Nesse sentido, em uma série de estudos de um mesmo grupo (LEAL et al., 2012; LEAL et al., 2008; MIZUNO et al., 2011b) foram demonstradas respostas exageradas da FC em ratos hipertensos durante a estimulação mecanorreflexa induzida por meio de alongamento passivo. A validade do protocolo de alongamento passivo para avaliação do mecanorreflexo foi comprovada por Mizuno et al. (2011b) através da aplicação de gandolínio (fármaco inibidor do mecanorreflexo). Nesse estudo, os autores observaram que esse bloqueio atenuava as respostas cardiovasculares provocadas pela ativação do mecanorreflexo em hipertensos, igualando-as às dos normotensos. A presente revisão de literatura não encontrou nenhum estudo com seres humanos que tenha avaliado o efeito isolado do mecanorreflexo sobre as respostas cardiovasculares em hipertensos. No entanto, algumas evidências dão suporte à exacerbação desse mecanismo na HAS. Greaney et al. (2015) avaliaram as respostas cardiovasculares nos primeiros 30 s do exercício de preensão manual em NT e HT, observando maiores respostas de FC nos HT. Barbosa et al. (2016) avaliaram as respostas cardiovasculares ao exercício dinâmico em NT e HT com ou sem injeção intratecal de fentanil (i.e. agonista do receptor opióide, utilizado para atenuar as aferências musculares), e observaram respostas exacerbadas da FC nos HT, mas a aplicação do fentanil aboliu essa resposta. Apesar de ambos os estudos citados não avaliarem as respostas isoladas do mecanorreflexo, a análise em conjunto e as evidências existentes em modelo animal sugerem o papel importante desse mecanismo nas respostas exacerbadas de FC na HAS. Os resultados do presente estudo reforçam essa relação e indicam que a disfunção mecanorreflexa da HAS deve ser, em parte, responsável pela redução da RecFC nessa população.

De maneira interessante, apesar dos efeitos da ativação mecanorreflexa sobre a RecFC se relacionarem a alterações da PAS e SBR, como discutido anteriormente, o presente estudo não encontrou diferenças entre NT e HT no comportamento da PAS e SBR entre as sessões passiva e inativa. Dessa forma, é possível sugerir que as diferenças entre essas populações nas respostas da RecFC produzidas pelo mecanorreflexo são independentes das respostas hemodinâmicas e da regulação barorreflexa. A esse respeito, Potts (2006) sugere que estímulos periféricos da musculatura esquelética podem ativar neurônios simpáticos pré-motores no bulbo ventrolateral rostral, ativando vias simpáticas, e inibindo os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, levando às

respostas cardioaceleradoras, independentemente da ação do barorreflexo. De fato, estudos com modelo experimental têm demonstrado excitabilidade aumentada no bulbo ventrolateral rostral de ratos HT (CHAN; CHAN; WONG, 1991; ITO et al., 2000; MATSUURA et al., 2002), o que se relaciona ao aumento da atividade simpática na HAS (FISHER; PATON, 2012; KUMAGAI et al., 2012). Dessa forma, é possível especular que o atraso da RecFC induzida pelo mecanorreflexo nos indivíduos HT ocorra em função da exacerbação dessa via de regulação autonômica independente do barorreflexo. No entanto, mais estudos são necessários para investigar esses mecanismos.

6.2.3 Efeito do metaborreflexo sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos

Para avaliar o papel do metaborreflexo, este estudo comparou a RecFC entre as sessões inativa (sem movimento e sem restrição de fluxo, metaborreflexo desativado) e oclusão (sem movimento e com oclusão do fluxo sanguíneo, metaborreflexo ativado). Os principais resultados relacionado a essa comparação estão apresentados no quadro 5.

Quadro 5 - Principais resultados da comparação entre as sessões oclusão e inativa e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT)

Variável	HT vs. NT	Oclusão vs. Inativa	Resposta Diferente Entre NT e HT
RecFC30s	HT < NT	Oclusão = Inativa	-
T30	HT = NT	Oclusão = Inativa	-
RecFC60s	HT < NT	Oclusão < Inativa	-
RecFC300s			Oclusão < Inativa (maior resposta nos HT)
RecFCt	HT = NT	Oclusão = Inativa	-
RMS			Oclusão < Inativa (maior resposta nos HT)
RMSSD			Oclusão < Inativa (maior resposta nos HT)
PAS	HT > NT	Oclusão > Inativa (na rec)	-
SBR	HT < NT (no pré)	Oclusão < Inativa (na rec)	-
[La]	HT = NT	Oclusão > Inativa	-
T_c	HT = NT	Oclusão = Inativa	-
DOR	HT = NT	Oclusão > Inativa	-

Os principais achados desse estudo em relação ao papel do metaborreflexo foram que: i) a ativação desse mecanismo no período de recuperação retardou a RecFC em suas fases rápida e lenta, sugerindo o envolvimento do metaborreflexo na reativação vagal e retirada simpática cardíacas pós-exercício; e ii) esse retardo na RecFC foi mais pronunciado nos hipertensos, sugerindo que a exacerbação desse mecanismo pode explicar a redução da RecFC na HAS.

Para avaliar o papel do metaborreflexo, o presente estudo utilizou a manobra de oclusão circulatória pós-exercício para manter os metabólitos na musculatura e, dessa forma, manter a ativação metaborreflexa no período de recuperação. A única característica que diferiu entre as sessões inativa e oclusão foi a oclusão circulatória, visto que em ambas as sessões se garantiu a ausência de ativação do comando central e do mecanorreflexo com a ausência de contração muscular e movimento articular. Além disso, o impacto térmico das duas sessões foi semelhante, o que foi

comprovado pelas respostas semelhantes da T_c entre as sessões. A manobra de oclusão circulatória pós-exercício tem sido utilizada por diversos estudos para avaliar o metaborreflexo (CHOI et al., 2013; CHOI et al., 2012; DELANEY et al., 2010; FISHER et al., 2013; FISHER et al., 2008; GREANEY et al., 2014; HARTWICH et al., 2013; HARTWICH et al., 2011; IELLAMO et al., 1999; KIM, K. A. et al., 2015; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009), pois ela promove a manutenção, na região da musculatura ativa, dos metabólitos produzidos durante o exercício, que sabidamente produzem as respostas metaborreflexas (BOUSHEL, 2010). Uma crítica que se faz a esse protocolo, no entanto, é o fato dele gerar dor, de modo que as respostas observadas poderiam ser relacionadas, principalmente, à dor e não ao acúmulo de metabólitos. Nesta tese, o estudo adicional 2 foi realizado para verificar o papel da dor na RecFC. Assim, uma subamostra realizou um exercício de curta duração e mesma intensidade das sessões principais com subsequente oclusão circulatória. A RecFC e a dor dessa sessão foram comparadas com as sessões inativa e oclusão. Como esperado, as sessões $oclusão_{adicional}$ e oclusão geraram DOR em magnitude semelhante. No entanto, apenas a sessão oclusão reduziu os índices de RecFC em relação à sessão inativa, indicando que as diferenças de recuperação entre as sessões inativa e oclusão não podem ser atribuída à dor, devendo-se, portanto, ao estímulo metabólico que foi diferente entre essas sessões, como sugerido pela maior [La] observada na sessão colusão em relação à inativa.

Quanto aos resultados principais, foram observados menores valores de RecFC60s, RecFC300s, RMSSD e RMS na sessão oclusão em comparação à inativa tanto nos HT quanto nos NT. Essas respostas indicam que o metaborreflexo, de fato, influencia a RecFC e sua regulação autonômica em sua fase rápida e lenta. O papel do metaborreflexo sobre a resposta da FC durante e após o esforço físico vem sendo investigado há vários anos e os resultados são contraditórios (CHOI et al., 2013; CHOI et al., 2012; DELANEY et al., 2010; FISHER et al., 2013; FISHER et al., 2008; GREANEY et al., 2014; HARTWICH et al., 2013; HARTWICH et al., 2011; ICHINOSE et al., 2008; ICHINOSE et al., 2002; IELLAMO et al., 1999; KIM, K. A. et al., 2015; O'LEARY, 1993; RONDON et al., 2006; SALA-MERCADO et al., 2010; SALA-MERCADO et al., 2007; SALA-MERCADO et al., 2013; SAUSEN et al., 2009). Utilizando o método de oclusão circulatória pós-exercício, uma série de estudos tem demonstrado retorno completo da FC na recuperação aos seus valores pré-exercício, a despeito da realização da oclusão (DELANEY et al., 2010; FISHER

et al., 2008; ICHINOSE et al., 2002; IELLAMO et al., 1999; MCNULTY et al., 2014; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009), o que fez com que diversos autores sugerissem que o metaborreflexo não tivesse qualquer efeito sobre a FC e que seus efeitos fossem restritos à vasculatura (BOUSHEL, 2010; ROWELL; O'LEARY, 1990; SEALS; VICTOR, 1991). No entanto, a maior parte desses estudos envolveu o exercício de preensão manual e a oclusão circulatória de antebraço (DELANEY et al., 2010; FISHER et al., 2008; GREANEY et al., 2014; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009), o que implica em pequena massa muscular. Estudos mais recentes envolvendo exercícios dinâmicos e oclusão circulatória de membros inferiores têm indicado que o metaborreflexo pode afetar a FC (FISHER et al., 2013; HARTWICH et al., 2013; HARTWICH et al., 2011). Comprovando o papel do protocolo de ativação metaborreflexa sobre a resposta da FC, Fisher et al. (2013) avaliaram as respostas de FC após os exercícios de preensão manual com posterior oclusão de antebraço, e de cicloergômetro com posterior oclusão dos membros inferiores, e observaram aumento da FC apenas na segunda condição. Pode-se dizer, portanto, que os resultados do presente estudo confirmam a influência do metaborreflexo sobre o comportamento da FC em situações de exercícios dinâmicos com oclusão de grupamentos musculares maiores e estende essa relação para o controle da RecFC nessa situação.

No presente estudo, o efeito da ativação metaborreflexa sobre a RecFC se deu durante toda a recuperação, afetando também os índices de VFC, RMS e RMSSD, o que sugere que o metaborreflexo age sobre reativação vagal e a retirada simpática pós-exercício. O papel do metaborreflexo sobre o controle autonômico cardíaco foi demonstrado, inicialmente, em cachorros por O'Leary (1993). Nesse estudo, os autores estimularam o metaborreflexo por meio da implantação de um sistema de oclusão na aorta abdominal (próximo a artéria ilíaca), que era ativado de maneira gradativa, promovendo ativação metaborreflexa progressiva ao longo do exercício. Utilizando esse protocolo, foi observado aumento progressivo da FC e essa resposta foi atenuada pelo bloqueio simpático, com pouco efeito do bloqueio parassimpático. Outros estudos posteriores confirmaram o papel do metaborreflexo como estimulante da atividade simpática durante o exercício (FISHER et al., 2010; HANSEN et al., 1994; HOLWERDA et al., 2016; ICHINOSE et al., 2008). Por outro lado, existem menos informações a respeito da influência do metaborreflexo sobre o controle parassimpático durante o exercício. No entanto, estudos recentes

empregando exercício dinâmico de membros inferiores têm demonstrado que esse mecanismo pode também influenciar o controle vagal cardíaco (FISHER et al., 2013; HARTWICH et al., 2013; HARTWICH et al., 2011). Nesse sentido, Hartwitch et al. (2011) realizaram oclusão circulatória durante e após um exercício em cicloergômetro e verificaram redução do índice RMSSD na condição com oclusão. Os resultados do presente estudo, portanto, corroboram os estudos acima ao demonstrar que a ativação metaborreflexa no período de recuperação pós-exercício dinâmico retarda a RecFC em suas fases rápida e lenta, indicando reativação vagal e retirada simpática mais lentas quando o metaborreflexo está ativado.

Visto que a PA e o controle barorreflexo podem influenciar a RecFC (BUCHHEIT; AL HADDAD et al., 2009; HALLIWILL et al., 2014; NIEMELA et al., 2008; O'LEARY, 1993), a presente tese também comparou as respostas de PAS e SBR entre as sessões oclusão e inativa. De maneira interessante, a PAS de recuperação estava aumentada na sessão oclusão em comparação à inativa durante os 210 s iniciais. Como discutido anteriormente, os maiores valores de PAS no período de recuperação da sessão oclusão deveriam, via ação barorreflexa, promover maior redução da FC (i.e. maior RecFC) nessa sessão, o que é oposto à resposta observada (menor RecFC na sessão de oclusão). No entanto, em ambas as sessões, a SBR estava reduzida na recuperação em comparação ao pré-exercício e essa redução foi maior na sessão oclusão, resultando em menor SBR na recuperação dessa sessão em comparação à inativa. Essa menor SBR na sessão oclusão provavelmente inibiu uma maior RecFC nessa sessão a despeito da maior PAS. Assim como discutido para a FC, o papel do metaborreflexo na SBR também é controverso (CUI; WILSON; CRANDALL, 2002; FISHER et al., 2013; HARTWICH et al., 2013; HARTWICH et al., 2011; ICHINOSE; NISHIYASU, 2005), o que parece também se relacionar ao protocolo de ativação metaborreflexa utilizado (HARTWICH et al., 2011). Assim, os estudos recentes que empregaram o exercício dinâmico em cicloergômetro com oclusão de pernas também demonstraram redução da SBR durante e pós-exercício (HARTWICH et al., 2013; HARTWICH et al., 2011). Os resultados do presente estudo, portanto, confirmam o papel do metaborreflexo na redução da SBR após um exercício dinâmico com grande grupamento muscular, sendo possível afirmar que, pelo menos parte dos efeitos do metaborreflexo sobre a RecFC deve envolver a redução da SBR no período de recuperação, inibindo a resposta bradicárdica reflexa à manutenção de valores elevados de PAS.

Tendo em vista os efeitos da ativação metaborreflexa sobre a RecFC e a potencial alteração desse mecanismo nos HT (CHOI et al., 2013; DELANEY et al., 2010; GREANEY et al., 2014; LEAL et al., 2008; MIZUNO et al., 2011a; SAUSEN et al., 2009), a hipótese do presente estudo era de que as diferenças na RecFC encontradas nas sessões oclusão e inativa fossem mais evidentes nos HT, indicando exacerbação desse mecanismo nesse grupo. Os resultados encontrados vão ao encontro dessa hipótese, uma vez que foi observada menor RecFC300s, RMS e RMSSD na sessão oclusão dos HT em comparação à mesma sessão nos NT. Esse resultado indica que a exacerbação do metaborreflexo nos HT atrasa a RecFC por meio de redução da reativação vagal e atraso na retirada simpática. Essa exacerbação do metaborreflexo na HAS tem sido demonstrada na literatura. Em um estudo com modelo animal, Leal et al. (2008) observaram resposta exacerbada da FC à infusão arterial de capsaicina (estimulador metaborreflexo) em ratos hipertensos. Outros estudos com modelo animal confirmaram esses achados (MIZUNO et al., 2016; MIZUNO et al., 2011a). Já em seres humanos, a maior parte dos estudos também tem demonstrado aumento das respostas cardiovasculares à ativação metaborreflexa em HT (CHOI et al., 2013; DELANEY et al., 2010; GREANEY et al., 2014; KIM, K. A. et al., 2015; SAUSEN et al., 2009). Dessa forma, o presente resultado confirma essa relação e estende os resultados para a regulação da RecFC.

Apesar dos efeitos do metaborreflexo sobre a RecFC envolverem modificações na PAS e SBR, tal como discutido anteriormente; não foram encontradas diferença entre NT e HT no comportamento da PAS e SBR entre as sessões oclusão e inativa. Dessa forma, é possível sugerir que as diferenças entre essas populações sejam independentes das respostas hemodinâmicas e da SBR. A ausência de resposta exacerbada da PAS à ativação metaborreflexa nos HT diverge do que tem sido demonstrado na literatura (CHOI et al., 2013; DELANEY et al., 2010; GREANEY et al., 2014; KIM, K. A. et al., 2015; SAUSEN et al., 2009). Novamente, questões relacionadas ao protocolo de ativação metaborreflexa podem explicar essas discrepâncias, visto que os estudos mencionados utilizaram o exercício de preensão manual com subsequente oclusão do antebraço. Nesse tipo de protocolo, o aumento da PA ocorre devido ao aumento da atividade simpática periférica e vasoconstrição em outros leitos vasculares, tais como circulação esplênica, renal e de membros inferiores (BOUSHEL, 2010; WALLIN; VICTOR;

MARK, 1989), sendo que essas respostas estão aumentadas nos HT (DELANEY et al., 2010). Por outro lado, no exercício dinâmico de membros inferiores, as circulações esplênica e renal já estão previamente constringidas pelo exercício (PERKO et al., 1998) e durante a oclusão de membros inferiores, as pernas que representam uma porção substancial da vasculatura que poderia ser constringida, estão sob o efeito da oclusão mecânica externa, que é similar nos NT e HT. Portanto, nesse protocolo de exercício e oclusão, apenas outros poucos leitos vasculares permanecem disponíveis para maior constrição nos HT, limitando maiores respostas de PA nesse grupo. Quanto às respostas similares de SBR à ativação metaborreflexa entre os grupos, esse resultado ainda não havia sido demonstrado na literatura. Dessa forma, assim como para o mecanismo anterior (mecanorreflexo), as diferenças entre NT e HT nas respostas da RecFC induzidas pelo metaborreflexo devem ser independentes da regulação barorreflexa, envolvendo, possivelmente, o efeito direto das aferências musculares sobre áreas bulbares de ativação simpática e inibição parassimpática (POTTS, 2006). Tal como discutido anteriormente, esses centros autonômicos estão com excitabilidade aumentada em modelos de hipertensão (CHAN et al., 1991; ITO et al., 2000; MATSUURA et al., 2002), o que pode ajudar a explicar o atraso da RecFC induzido pela ativação do metaborreflexo. No entanto, as ferramentas utilizadas no presente estudo não permitem conclusões mecanicistas a esse respeito e, portanto, mais estudos são necessários.

6.2.4 Efeito da termorregulação sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos e hipertensos

Para avaliar o papel do termorregulação, este estudo comparou a RecFC entre as sessões resfriamento (sem movimento e com ventilação externa, termorregulação diminuída) e inativa (sem movimento e sem ventilação externa, termorregulação aumentada). Os principais resultados relacionados a essa comparação estão apresentados no quadro 6.

Quadro 6 - Principais resultados da comparação entre as sessões inativa e resfriamento e entre hipertensos (HT) e normotensos (NT)

Variável	HT vs. NT	Inativa vs. Resfriamento	Resposta Diferente Entre NT e HT
RecFC30s	HT = NT	Inativa = Resfriamento	-
T30	HT = NT	Inativa > Resfriamento	-
RecFC60s	HT = NT	Inativa = Resfriamento	-
RecFC300s	HT = NT	Inativa < Resfriamento	-
RecFCt	HT = NT	Inativa = Resfriamento	-
RMS	HT = NT	Inativa < Resfriamento	-
RMSSD	HT = NT	Inativa < Resfriamento	-
PAS	HT > NT	Inativa < Resfriamento (na rec)	-
SBR	HT < NT (no pré)	Inativa = Resfriamento	-
[La]	HT = NT	Inativa = Resfriamento	-
T_c	HT = NT	Inativa = Resfriamento	-

Com base nos resultados anteriores, os principais achados desse estudo em relação ao papel da termorregulação foram que: i) a desativação desse mecanismo no período de recuperação acelerou a RecFC em sua fase rápida e lenta, sugerindo envolvimento da termorregulação na reativação vagal e retirada simpática cardíacas pós-exercício; e ii) como não houve diferenças nas respostas a essa desativação entre NT e HT, não há exacerbação do efeito termorregulatório sobre a RecFC na HAS.

Para avaliar o papel da termorregulação, a presente tese utilizou o resfriamento por ventilação durante toda a recuperação e comparou as respostas de RecFC entre a sessão inativa e resfriamento. Dessa forma, a única característica que diferiu entre as duas sessões foi a realização do protocolo de resfriamento, visto que nas duas sessões, a ausência de ativação do comando central e mecanorreflexo foi garantida pela ausência de movimento; e o impacto metabólico foi igual, o que foi comprovado pela resposta semelhante da [La]. Entretanto, de maneira surpreendente, a estratégia de resfriamento não reduziu a T_c no período de recuperação, visto que a T_c foi similar entre as sessões inativa e resfriamento. De

fato, alguns estudos têm demonstrado que a T_c apresenta redução lenta no período pós-exercício (BROWN et al., 1993; MAWHINNEY et al., 2013) e a realização de estratégias de resfriamento parece não afetar essa temperatura de forma expressiva no início da recuperação (MAWHINNEY et al., 2013). Contudo outros marcadores termorregulatórios, tais como a temperatura da pele, o fluxo sanguíneo da pele e a condutância vascular cutânea, apresentam redução mais rápida em resposta a protocolos de resfriamento pós-exercício (BARWOOD et al., 2009; MAWHINNEY et al., 2013), o que provavelmente ocorreu no presente estudo, mas infelizmente não foi medido. Comprovando o efeito de resfriamento do protocolo utilizado no presente estudo, Barwood et al. (2009) compararam a efetividade de diversas estratégias de resfriamento pós-exercício e demonstraram que o resfriamento por ventilação é um dos mais efetivos em promover perda de calor. Por fim, é importante destacar que, apesar de não ter sido demonstrado nos resultados dessa tese por saírem dos objetivos específicos, a estratégia de resfriamento por ventilação foi mantida por 15 minutos pós-exercício e a T_c medida ao final desse período estava significativamente mais baixa na sessão resfriamento em comparação a inativa. Por todos os motivos apresentados acima, é possível aceitar que o protocolo utilizado no presente estudo foi eficiente em produzir condições distintas de impacto térmico na recuperação das duas sessões.

Foram observados maiores valores de RecFC300s, RMSSD e RMS, e menores valores de T30 na sessão resfriamento em comparação à inativa, indicando que a atenuação do impacto térmico acelerou a RecFC. Diversos estudos têm demonstrado o papel da termorregulação na FC pós-exercício (AL HADDAD et al., 2010; FRANKLIN et al., 1993; LEICHT et al., 2009; LYNN; MINSON; HALLIWILL, 2009). Lynn et al. (2009) e Franklin et al. (1993) observaram maiores valores de T_c e FC pós-exercício (i.e. menor RecFC) numa condição de exercício/recuperação em ambiente quente em comparação ao ambiente termoneutro. Utilizando uma perspectiva semelhante à do presente estudo, Leicht et al. (2009) investigaram os efeitos de estratégias de resfriamento sobre a FC pós-exercício, observando menores valores de FC (i.e. maior RecFC) e T_c durante um protocolo de resfriamento com ventilação e aplicação intermitente de spray com água. Outros estudos aplicando imersão em água fria no período pós-exercício têm demonstrado resultados similares (AL HADDAD et al., 2010; BUCHHEIT; PEIFFER et al., 2009). Quanto ao controle autonômico cardíaco envolvido nas respostas observadas, o

presente estudo observou aumento da RecFC medida tanto nos 30 s iniciais quanto ao final dos 300s de recuperação, além de verificar aumento dos índices RMS e RMSSD. Esses achados sugerem que a termorregulação influencia tanto a reativação vagal quanto a retirada simpática cardíacas pós-exercício. Diversos estudos têm demonstrado que a termorregulação parece agir sobre vias simpáticas do controle autonômico cardiovascular. Low et al. (2011) verificaram aumento da FC e da atividade simpática periférica durante o aquecimento passivo em homens saudáveis. De maneira semelhante, Brenner et al. (1997) observaram aumento da razão BF/AF da VFC e da liberação de noradrenalina plasmática no exercício executado em ambiente quente em comparação ao exercício em ambiente termoneutro. Por outro lado, o papel da termorregulação sobre controle vagal cardíaco está menos claro. Enquanto Crandall et al. (2000) observaram que um protocolo de aquecimento passivo promoveu redução da modulação vagal cardíaca, Brenner et al. (1997) não observaram tais efeitos, seja com aquecimento passivo ou com realização de exercício em ambiente quente. No entanto, esses estudos avaliaram as respostas ao exercício e estudos mais recentes têm demonstrado que estratégias de resfriamento pós-exercício podem afetar o controle vagal cardíaco no período da recuperação pós-exercício (AL HADDAD et al., 2010; BUCHHEIT; PEIFFER et al., 2009; LEICHT et al., 2009). Corroborando o exposto, Buchheit et al. (2009) verificaram reativação vagal mais rápida após o exercício na condição de recuperação com imersão em água fria em comparação à imersão em água termoneutra; e Leicht et al. (2009) verificaram maior modulação vagal cardíaca no período da recuperação com resfriamento com ventilação e sprays intermitentes de água em comparação à condição sem resfriamento. Os resultados do presente estudo, portanto, corroboram os da literatura ao demonstrar que a atenuação do impacto térmico do exercício, por meio da estratégia de resfriamento pós-exercício, resulta em RecFC mais rápida, provavelmente por uma aceleração na reativação vagal e retirada simpática cardíacas.

Visto que a PA e o controle barorreflexo podem exercer influência sobre a RecFC (BUCHHEIT; AL HADDAD et al., 2009; HALLIWILL et al., 2014; NIEMELA et al., 2008; O'LEARY, 1993), este estudo também comparou as respostas de PAS e SBR entre as sessões inativa e resfriamento. De maneira interessante, a PAS se mostrou aumentada durante toda a recuperação na sessão resfriamento em comparação à sessão inativa. De fato, estratégias de resfriamento pós-exercício, tais

como recuperação em ambiente frio ou imersão em água fria, parecem manter a PA aumentada pós-exercício (CHOO et al., 2016; FRANKLIN et al., 1993; MAWHINNEY et al., 2013). O presente resultado, portanto, corrobora e estende esses achados para a estratégia de ventilação pós-exercício. Quanto aos resultados da SBR, tal como esperado, ela estava reduzida no período de recuperação em comparação ao pré-exercício (NIEMELA et al., 2008) e essa resposta não foi diferente entre as sessões. Há escassez de estudos sobre o efeito da termorregulação sobre a SBR, sendo que os poucos estudos utilizando aquecimento passivo ou exercício prolongado indicam que os estímulos termorregulatórios podem alterar o ponto de ajuste do controle barorreflexo, mas não a SBR (CRANDALL et al., 2000; NORTON; GALLAGHER et al., 1999). Os resultados do presente estudo corroboram a ausência de efeito do estímulo termorregulatório sobre a SBR e estendem esses achados para o período pós-exercício. A análise em conjunto das respostas de PAS e SBR às sessões inativa e resfriamento permite especular que parte da maior RecFC observada na sessão resfriamento tenha se dado por uma resposta bradicárdica mediada pelo barorreflexo, visto que para uma mesma SBR, a PAS estava mais alta na sessão resfriamento em comparação a inativa, promovendo maior redução da FC na primeira sessão.

Tendo demonstrado o importante papel da termorregulação sobre a RecFC e seus mecanismos de regulação e dada a potencial alteração termorregulatória nos HT (CAMPOS et al., 2014; CARBERRY et al., 1992; DRUMMOND et al., 2016; KENNEY et al., 1984; RIBEIRO et al., 2004), a hipótese do presente estudo era de que as diferenças na RecFC entre as sessões inativa e resfriamento fosse mais evidenciada nos HT que nos NT, o que indicaria alteração do mecanismo termorregulatório no primeiro grupo. No entanto, diferentemente do esperado, as diferenças encontradas nos índices de RecFC entre as sessões inativa e resfriamento não foram modificadas pela presença de HAS (não houve interações grupo vs. sessão significantes). Pelo nosso conhecimento, não há na literatura nenhum estudo que tenha investigado o papel de estratégias de resfriamento sobre as respostas cardiovasculares pós-exercício em HT. No entanto, alguns estudos têm demonstrado alterações termorregulatórias na HAS, evidenciadas por uma menor capacidade de vasodilatação cutânea (CARBERRY et al., 1992; KENNEY et al., 1984) e maior aumento de T_c (CAMPOS et al., 2014; DRUMMOND et al., 2016) e da FC (RIBEIRO et al., 2004) em resposta ao aquecimento passivo e ao exercício físico

em ambiente quente. Por esse motivo, a expectativa do presente estudo era de que o efeito do resfriamento se mostrasse aumentado nesse grupo. No entanto, é importante destacar que, diferentemente dos estudos mencionados acima, o presente estudo não encontrou diferenças da T_c entre NT e HT. As diferenças de população e protocolo experimental podem ajudar explicar as discrepâncias na T_c, uma vez que os estudos de Campos et al. (2014) e Drummond et al. (2016) utilizaram modelos experimentais de HAS e realizaram o exercício físico em ambiente quente para estimular as respostas termorregulatórias; enquanto que o presente estudo utilizou seres humanos e utilizou uma estratégia de exercício em ambiente termoneutro com o estímulo de resfriamento. Dessa forma, é possível que em condições de exercício dinâmico submáximo em ambiente termoneutro, indivíduos HT não apresentem respostas termorregulatórias alteradas. Essa ausência de comprometimento termorregulatório nos HT pode ajudar a explicar a ausência de diferenças entre NT e HT nas respostas da RecFC à sessão resfriamento. No entanto, mais estudos envolvendo outras medidas de termorregulação e diferentes estratégias para ativar/inibir as respostas termorregulatórias são necessários.

As respostas da PAS e SBR frente a manipulação da termorregulação também não foram diferentes entre NT e HT, indicando que o controle termorregulatório cardiovascular, de fato, parece não estar alterado nos HT na recuperação. Embora haja estudos que tenham investigado os efeitos da termorregulação sobre a PAS e SBR em indivíduos saudáveis, tais como descrito anteriormente (CRANDALL et al., 2000; NORTON; GALLAGHER et al., 1999), a presente revisão de literatura não encontrou nenhum estudo que tenha investigado o papel da HAS sobre essas respostas, de modo que esse é um tema que precisa ser mais bem investigado.

6.3 Modelo dos efeitos dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a recuperação da frequência cardíaca em normotensos, e os efeitos da hipertensão.

Os resultados do presente estudo indicam participação efetiva de todos os mecanismos de controle cardiovascular na regulação da RecFC. Nesse sentido, identificou-se que a fase rápida da RecFC é influenciada pela atuação do comando

central, mecanorreflexo, metaborreflexo e termorregulação. Desses mecanismos, o único que não parece afetar a RecFC nos 30 s iniciais é o metaborreflexo, de modo que apesar de atuar na fase rápida, esse mecanismo parece possuir um efeito um pouco mais lento que os demais, provavelmente a partir do 1º minuto. Por sua vez, a fase lenta da RecFC é influenciada pelo mecanorreflexo, metaborreflexo e termorregulação. O controle que esses mecanismos exercem sobre a RecFC se associam, ocasionalmente, a alterações hemodinâmicas e no controle barorreflexo. Nesse sentido, as reduções da RecFC mediadas pelo mecanorreflexo e metaborreflexo são acompanhadas de redução na SBR, o que impede uma resposta bradicárdica reflexa ao aumento da PA promovido pela ativação desses mecanismos. Por outro lado, a redução da RecFC mediada pelo estresse termorregulatório se acompanha de redução da PA (provavelmente promovida pela maior vasodilatação cutânea para perda de calor), o que estimula a resposta barorreflexa, mantendo a FC elevada durante o período de recuperação (i.e. menor RecFC). A partir desses resultados e de evidências prévias (GOLDBERGER et al., 2014; IMAI et al., 1994; KANNANKERIL et al., 2004; PERINI et al., 1989) é possível estabelecer um modelo de regulação da RecFC que incorpora os mecanismos de controle cardiovascular aos determinantes autonômicos já conhecidos da RecFC. Nesse sentido, em uma condição de recuperação inativa, a RecFC apresenta uma queda rápida inicial, que é mediada pela reativação vagal derivada da inibição do comando central e do mecanorreflexo e da atenuação das respostas metaborreflexas e termorregulatórias. Após isso, a RecFC apresenta uma queda lenta e gradual, que é mediada pela continuação da reativação vagal e pela retirada simpática, determinadas pela inibição do mecanorreflexo e pela atenuação do metaborreflexo e termorregulação.

Nos hipertensos, o modelo de regulação da RecFC é similar aos normotensos. No entanto, tal como demonstrado neste estudo, esse grupo apresenta hiperativação mecanorreflexa e metaborreflexa no período pós-exercício, e, dessa forma, situações que estimulem esses mecanismos (exercício intenso, recuperação passiva ou manobras de oclusão circulatória) podem promover retardo da RecFC. Deve-se destacar, no entanto, que o retardo provocado pela ativação desses mecanismos não se acompanha de alterações na SBR ou PAS, sugerindo que a ação exacerbada desses mecanismos ocorre diretamente sobre as áreas bulbares dos controles simpático e parassimpático.

6.4 Limitações

Várias limitações do protocolo utilizado nesse estudo já foram abordadas nos tópicos anteriores, quando pertinentes. Entretanto, algumas outras limitações precisam ainda ser consideradas. Estudos têm demonstrado que homens e mulheres apresentam respostas distintas à estimulação dos mecanismos de controle cardiovascular (ETTINGER et al., 1996; IVES et al., 2013; XIONG et al., 2015). Dessa forma, os resultados do presente estudo não devem ser extrapolados para mulheres, que precisam ser alvo de investigações futuras. Outro fator que deve ser destacado é a alta presença de sobrepeso/obesidade nos dois grupos experimentais. Visto que a obesidade pode afetar as respostas cardiovasculares ao exercício físico (DIMKPA; OJI, 2010; DIPLA et al., 2010), a alta presença de obesidade nos dois grupos experimentais poderia ser considerada uma limitação. No entanto, a HAS é caracterizada pela prevalência elevada de sobrepeso/obesidade (ROMERO et al., 2007), de modo que a escolha por aceitar voluntários com níveis de IMC compatíveis com obesidade grau 1 se deu no intuito de aumentar a validade externa do estudo. Além disso, é pouco provável que o fator obesidade explique as diferenças encontradas entre os grupos, uma vez que o IMC foi pareado entre eles.

A avaliação do papel dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC foi feita a partir da comparação de protocolos de recuperação em que a atuação desses mecanismos estava ausente/presente ou atenuada/aumentada através de manobras não-invasivas. É possível que resultados diferentes sejam obtidos em situações de estimulação suprafisiológica ou bloqueio farmacológico de tais mecanismos. No entanto, a escolha dos métodos do presente estudo ocorreu no intuito de avaliar a atuação desses mecanismos em situação fisiológica e, dessa forma, os resultados encontrados representarem a atuação desses mecanismos em condição real de exercício físico.

Especificamente para a avaliação do papel do metaborreflexo sobre a RecFC, a limitação da utilização da [La] como responsável pela acidose metabólica (ROBERGS; GHIASVAND; PARKER, 2004) ou mesmo como o principal mediador das respostas metaborreflexas (VISSING et al., 2001) precisa ser reconhecida. No entanto, estudos têm demonstrado que uma maior [La] se relaciona com o acúmulo de outros metabólitos (ROBERGS et al., 2004; SAHLIN et al., 1976), que sabidamente promovem acidose metabólica e estimulam a resposta metaborreflexa

(BOUSHEL, 2010). Desta forma, o aumento na [La] deve ser considerado um marcador indireto do estresse metabólico e da ativação metaborreflexa causados pelo protocolo.

Especificamente para a avaliação do papel da termorregulação sobre a RecFC, não foi observado efeito da estratégia de resfriamento sobre a T_c, de modo que não é possível garantir que a sessão resfriamento, de fato, promoveu atenuação das respostas termorregulatórias. No entanto, tal como discutido anteriormente, é plausível que outros marcadores de termorregulação, tais como temperatura da pele e fluxo sanguíneo cutâneo, tenham sido influenciados pela estratégia de resfriamento, reduzindo o estresse térmico nesta sessão. Os estudos futuros devem incluir medidas dessas variáveis e avaliar a relação delas com a RecFC.

Recentemente, alguns estudos têm demonstrado que o quimiorreflexo carotídeo também parece regular as respostas cardiovasculares durante o exercício físico (DEMPSEY, 2012; EDGELL; STICKLAND, 2014; STICKLAND et al., 2011). Infelizmente, com as ferramentas disponíveis no presente estudo não foi possível verificar a atuação desse mecanismo sobre as respostas pós-exercício nesta tese. Dessa forma, estudos futuros deverão investigar esse mecanismo, usando técnicas de inibição do quimiorreflexo, tais como a hiperóxia ou a infusão intravenosa de dopamina.

Por fim, é importante destacar que embora o presente estudo tenha avaliado o papel dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC de maneira isolada, a atuação desses mecanismos possivelmente apresenta interações de ordem sinérgica (BELL; WHITE, 2005; CARRINGTON; UBOLSAKKA; WHITE, 2003; GALLAGHER et al., 2006; MCGINN et al., 2014; SHIBASAKI et al., 2004), que podem afetar as respostas. A esse respeito, os estudos têm demonstrado efeitos somatórios das ativações do mecanorreflexo e metaborreflexo (BELL; WHITE, 2005), do mecanorreflexo e da termorregulação (SHIBASAKI et al., 2004), e do metaborreflexo e da termorregulação (MCGINN et al., 2014) em diversas variáveis cardiovasculares. Dessa forma, mais estudos são necessários no intuito de incluir o efeito da interação dos mecanismos de controle cardiovascular sobre a RecFC.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, a ativação do comando central, mecanorreflexo, metaborreflexo e termorregulação reduzem a RecFC em sua fase rápida, o que indica um papel importante desses mecanismos sobre a reativação vagal cardíaca. Adicionalmente, a ativação do mecanorreflexo, metaborreflexo e termorregulação também reduzem a RecFC em sua fase lenta, o que indica que esses mecanismos também afetam a retirada simpática cardíaca. O papel do mecanorreflexo e do metaborreflexo sobre a RecFC se acompanha de elevação da PA e redução da SBR; enquanto que o papel da termorregulação envolve a redução da PA. Por fim, a ativação do mecanorreflexo e metaborreflexo promove maior retardo da RecFC em HT do que em NT, de modo que a exacerbação da atividade desses mecanismos pode explicar, pelo menos em parte, a redução da RecFC encontrada na HAS.

8 REFERÊNCIAS

ADA. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care,** v. 26 Suppl 1, p. S5-20, Jan 2003.

AL HADDAD, H. et al. Effect of cold or thermoneutral water immersion on post-exercise heart rate recovery and heart rate variability indices. **Auton Neurosci,** v. 156, n. 1-2, p. 111-6, Aug 25 2010.

AL HADDAD, H. et al. Effect of acute hypoxia on post-exercise parasympathetic reactivation in healthy men. **Front Physiol,** v. 3, p. 289, 2012.

ANENI, E. et al. Delayed heart rate recovery is strongly associated with early and late-stage prehypertension during exercise stress testing. **Am J Hypertens,** v. 27, n. 4, p. 514-21, Apr 2014.

ARAI, Y. et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. **Am J Physiol,** v. 256, n. 1 Pt 2, p. H132-41, Jan 1989.

ARENA, R. et al. The prognostic value of the heart rate response during exercise and recovery in patients with heart failure: influence of beta-blockade. **Int J Cardiol,** v. 138, n. 2, p. 166-73, Jan 21 2010.

ARNGRIMSSON, S. A. et al. Relation of heart rate to percent VO2 peak during submaximal exercise in the heat. **J Appl Physiol (1985),** v. 94, n. 3, p. 1162-8, Mar 2003.

BALDARI, C. et al. Lactate removal during active recovery related to the individual anaerobic and ventilatory thresholds in soccer players. **Eur J Appl Physiol,** v. 93, n. 1-2, p. 224-30, Oct 2004.

BARBOSA, T. C. et al. Intrathecal fentanyl abolishes the exaggerated blood pressure response to cycling in hypertensive men. **J Physiol,** v. 594, n. 3, p. 715-25, Feb 1 2016.

BARWOOD, M. J. et al. Post-exercise cooling techniques in hot, humid conditions. **Eur J Appl Physiol,** v. 107, n. 4, p. 385-96, Nov 2009.

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

BEN-DOV, I. Z. et al. Predictors of All-Cause Mortality in Clinical Ambulatory Monitoring: Unique Aspects of Blood Pressure During Sleep. **Hypertension,** v. 49, n. 6, p. 1235-1241, June 1, 2007 2007.

BERTINIERI, G. et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **J Hypertens Suppl,** v. 3, n. 3, p. S79-81, Dec 1985.

BEST, S. A. et al. Heart rate recovery after maximal exercise is blunted in hypertensive seniors. **Journal of Applied Physiology,** v. 117, n. 11, p. 1302-1307, 2014.

BIRKENHAGER, A. M.; VAN DEN MEIRACKER, A. H. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. **Neth J Med,** v. 65, n. 4, p. 127-31, Apr 2007.

BONDE-PETERSEN, F. et al. Role of cardiac output in the pressor responses to graded muscle ischemia in man. **J Appl Physiol,** v. 45, n. 4, p. 574-80, Oct 1978.

BORG, G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. **Scand J Rehabil Med,** v. 2, n. 2, p. 92-8, 1970.

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

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

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Mortalidade proporcional por grupos de causas, 2011., 2011. Disponível em: < http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c04.def >.

BRASIL. Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde**, 2013.

BRENNER, I. K.; THOMAS, S.; SHEPHARD, R. J. Spectral analysis of heart rate variability during heat exposure and repeated exercise. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol,** v. 76, n. 2, p. 145-56, 1997.

BROWN, S. P. et al. Blood pressure, hemodynamic, and thermal responses after cycling exercise. **J Appl Physiol (1985),** v. 75, n. 1, p. 240-5, Jul 1993.

BUCHHEIT, M. et al. Effect of body posture on postexercise parasympathetic reactivation in men. **Exp Physiol,** v. 94, n. 7, p. 795-804, Jul 2009.

BUCHHEIT, M. et al. Postexercise heart rate recovery in children: relationship with power output, blood pH, and lactate. **Appl Physiol Nutr Metab,** v. 35, n. 2, p. 142-50, Apr 2010.

BUCHHEIT, M. et al. Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability? **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 293, n. 1, p. H8-10, Jul 2007.

BUCHHEIT, M. et al. Effect of cold water immersion on postexercise parasympathetic reactivation. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 296, n. 2, p. H421-7, Feb 2009.

BULL, R. K. et al. The human pressor response during and following voluntary and evoked isometric contraction with occluded local blood supply. **The Journal of Physiology,** v. 411, n. 1, p. 63-70, April 1, 1989 1989.

BYRNE, C.; LIM, C. L. The ingestible telemetric body core temperature sensor: a review of validity and exercise applications. **Br J Sports Med,** v. 41, n. 3, p. 126-33, Mar 2007.

CALBET, J. A. et al. Effects of ATP-induced leg vasodilation on VO2 peak and leg O2 extraction during maximal exercise in humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 291, n. 2, p. R447-53, Aug 2006.

CAMPOS, H. O. et al. Temperature Control of Hypertensive Rats during Moderate Exercise in Warm Environment. **J Sports Sci Med,** v. 13, n. 3, p. 695-701, Sep 2014.

CARBERRY, P. A.; SHEPHERD, A. M.; JOHNSON, J. M. Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. **Hypertension,** v. 20, n. 3, p. 349-55, Sep 1992.

CARRETERO, O. A.; OPARIL, S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. **Circulation,** v. 101, n. 3, p. 329-35, Jan 25 2000.

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

CARTER, R., 3RD et al. Muscle pump and central command during recovery from exercise in humans. **J Appl Physiol,** v. 87, n. 4, p. 1463-9, Oct 1999.

CESARINO, C. B. et al. Prevalence and sociodemographic factors in a hypertensive population in Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil. **Arq Bras Cardiol,** v. 91, n. 1, p. 29-35, Jul 2008.

CHAN, R. K.; CHAN, Y. S.; WONG, T. M. Responses of cardiovascular neurons in the rostral ventrolateral medulla of the normotensive Wistar Kyoto and spontaneously hypertensive rats to iontophoretic application of angiotensin II. **Brain Res,** v. 556, n. 1, p. 145-50, Aug 9 1991.

CHENG, Y. J. et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. **Diabetes Care,** v. 26, n. 7, p. 2052-7, Jul 2003.

CHOBANIAN, A. V. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **JAMA,** v. 289, n. 19, p. 2560-72, May 21 2003.

CHOI, H. M. et al. Augmentation of the exercise pressor reflex in prehypertension: roles of the muscle metaboreflex and mechanoreflex. **Appl Physiol Nutr Metab,** v. 38, n. 2, p. 209-15, Feb 2013.

CHOI, H. M. et al. Skeletal muscle metaboreflex is enhanced in postmenopausal women. **Eur J Appl Physiol,** v. 112, n. 7, p. 2671-8, Jul 2012.

CHOO, H. C. et al. Peripheral blood flow changes in response to postexercise cold water immersion. **Clin Physiol Funct Imaging**, Jul 28 2016.

COLE, C. R. et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **N Engl J Med,** v. 341, n. 18, p. 1351-7, Oct 28 1999.

COLE, C. R. et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. **Ann Intern Med,** v. 132, n. 7, p. 552-5, Apr 4 2000.

COOTE, J. H. Recovery of heart rate following intense dynamic exercise. **Exp Physiol,** v. 95, n. 3, p. 431-40, Mar 2010.

CRANDALL, C. G. Heat stress and baroreflex regulation of blood pressure. **Med Sci Sports Exerc,** v. 40, n. 12, p. 2063-70, Dec 2008.

CRANDALL, C. G.; GONZALEZ-ALONSO, J. Cardiovascular function in the heat-stressed human. **Acta Physiol (Oxf),** v. 199, n. 4, p. 407-23, Aug 2010.

CRANDALL, C. G.; ZHANG, R.; LEVINE, B. D. Effects of whole body heating on dynamic baroreflex regulation of heart rate in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 279, n. 5, p. H2486-92, Nov 2000.

CUI, J.; WILSON, T. E.; CRANDALL, C. G. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 282, n. 5, p. H1717-23, May 2002.

CUI, J. et al. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during posthandgrip muscle ischemia in humans. **J Appl Physiol (1985),** v. 91, n. 4, p. 1679-86, Oct 2001.

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

DEMPSEY, J. A. New perspectives concerning feedback influences on cardiorespiratory control during rhythmic exercise and on exercise performance. **J Physiol,** v. 590, n. 17, p. 4129-44, Sep 1 2012.

DIAZ, L. A. et al. Independent contribution of myocardial perfusion defects to exercise capacity and heart rate recovery for prediction of all-cause mortality in patients with known or suspected coronary heart disease. **J Am Coll Cardiol,** v. 37, n. 6, p. 1558-64, May 2001.

DIMKPA, U.; OJI, J. O. Association of heart rate recovery after exercise with indices of obesity in healthy, non-obese adults. **Eur J Appl Physiol,** v. 108, n. 4, p. 695-9, Mar 2010.

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

DRESSENDORFER, R. H. et al. Effects of head-out water immersion on cardiorespiratory responses to maximal cycling exercise. **Undersea Biomed Res,** v. 3, n. 3, p. 177-87, Sep 1976.

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

DRUMMOND, L. R. et al. Brain Temperature in Spontaneously Hypertensive Rats during Physical Exercise in Temperate and Warm Environments. **PLoS One,** v. 11, n. 5, p. e0155919, 2016.

EDGELL, H.; STICKLAND, M. K. Activation of the carotid chemoreflex secondary to muscle metaboreflex stimulation in men. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 306, n. 9, p. R693-700, May 2014.

ERDOGAN, D. et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on autonomic nervous system function. **Int J Cardiol,** v. 151, n. 1, p. 50-3, Aug 18 2011.

ETTINGER, S. M. et al. Influences of gender on sympathetic nerve responses to static exercise. **J Appl Physiol (1985),** v. 80, n. 1, p. 245-51, Jan 1996.

FADEL, P. J. et al. Carotid baroreflex regulation of sympathetic nerve activity during dynamic exercise in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 280, n. 3, p. H1383-90, Mar 2001.

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

FAGARD, R. H. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. **J Hypertens,** v. 23, n. 2, p. 265-7, Feb 2005.

FALKNER, B. et al. Cardiovascular response to mental stress in normal adolescents with hypertensive parents. Hemodynamics and mental stress in adolescents. **Hypertension,** v. 1, n. 1, p. 23-30, Jan-Feb 1979.

FISHER, J. P. et al. Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. **J Physiol,** v. 591, n. Pt 15, p. 3777-88, Aug 1 2013.

FISHER, J. P.; PATON, J. F. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. **J Hum Hypertens,** v. 26, n. 8, p. 463-75, Aug 2012.

FISHER, J. P. et al. Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. **J Physiol,** v. 588, n. Pt 7, p. 1117-27, Apr 1 2010.

FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Effect of muscle metaboreflex activation on carotid-cardiac baroreflex function in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 294, n. 5, p. H2296-304, May 2008.

FLORAS, J. S. et al. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. **J Hypertens,** v. 6, n. 7, p. 525-35, Jul 1988.

FOLKOW, B. Sympathetic nervous control of blood pressure. Role in primary hypertension. **Am J Hypertens,** v. 2, n. 3 Pt 2, p. 103S-111S, Mar 1989.

FRANKLIN, P. J.; GREEN, D. J.; CABLE, N. T. The influence of thermoregulatory mechanisms on post-exercise hypotension in humans. **J Physiol,** v. 470, p. 231-41, Oct 1993.

FREUND, H.; ZOULOUMIAN, P. Lactate after exercise in man: I. Evolution kinetics in arterial blood. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol,** v. 46, n. 2, p. 121-33, 1981.

FUKUBA, Y. et al. The clearance rate of exercise-elevated blood lactate following physical training. **Ann Physiol Anthropol,** v. 11, n. 3, p. 369-76, May 1992.

GALBO, H.; KJAER, M.; SECHER, N. H. Cardiovascular, ventilatory and catecholamine responses to maximal dynamic exercise in partially curarized man. **J Physiol,** v. 389, p. 557-68, Aug 1987.

GALLAGHER, K. M. et al. The interaction of central command and the exercise pressor reflex in mediating baroreflex resetting during exercise in humans. **Exp Physiol,** v. 91, n. 1, p. 79-87, Jan 2006.

GERRITSEN, J. et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. **Diabetes Care,** v. 24, n. 10, p. 1793-8, Oct 2001.

GILLMAN, M. W. et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. **Am Heart J,** v. 125, n. 4, p. 1148-54, Apr 1993.

GLADWELL, V. F.; COOTE, J. H. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. **Journal of Physiology-London,** v. 540, n. 3, p. 1095-1102, May 1 2002.

GLADWELL, V. F. et al. The influence of small fibre muscle mechanoreceptors on the cardiac vagus in humans. **Journal of Physiology-London,** v. 567, n. 2, p. 713-721, Sep 1 2005.

GO, A. S. et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation,** v. 127, n. 1, p. e6-e245, Jan 1 2013.

GOLDBERGER, J. J. et al. Comparison of the physiologic and prognostic implications of the heart rate versus the RR interval. **Heart Rhythm,** v. 11, n. 11, p. 1925-33, Nov 2014.

GOLDBERGER, J. J. et al. Assessment of parasympathetic reactivation after exercise. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 290, n. 6, p. H2446-52, Jun 2006.

GOLDSTEIN, D. S. et al. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. **Exp Physiol,** v. 96, n. 12, p. 1255-61, Dec 2011.

GONZALEZ-ALONSO, J. et al. Influence of body temperature on the development of fatigue during prolonged exercise in the heat. **J Appl Physiol (1985),** v. 86, n. 3, p. 1032-9, Mar 1999.

GOODWIN, G. M.; MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. **J Physiol,** v. 226, n. 1, p. 173-90, Oct 1972.

GRASSI, G. The 'renaissance era' of sympathomodulatory interventions in the treatment of hypertension-related congestive heart failure. **J Hypertens,** v. 31, n. 11, p. 2133-5, Nov 2013.

GRASSI, G. et al. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. **Hypertens Res,** v. 37, n. 6, p. 479-83, Jun 2014.

GRASSI, G. et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. **Hypertension,** v. 31, n. 1, p. 68-72, Jan 1998.

GRASSI, G.; MARK, A.; ESLER, M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. **Circ Res,** v. 116, n. 6, p. 976-90, Mar 13 2015.

GRASSI, G. et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. **Hypertension,** v. 53, n. 2, p. 205-9, Feb 2009.

GRASSI, G. et al. Effects of hypertension and obesity on the sympathetic activation of heart failure patients. **Hypertension,** v. 42, n. 5, p. 873-7, Nov 2003.

GREANEY, J. L. et al. Rapid onset pressor and sympathetic responses to static handgrip in older hypertensive adults. **J Hum Hypertens,** v. 29, n. 7, p. 402-8, Jul 2015.

GREANEY, J. L. et al. Exaggerated exercise pressor reflex in adults with moderately elevated systolic blood pressure: role of purinergic receptors. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 306, n. 1, p. H132-41, Jan 1 2014.

GUAZZI, M. et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. **Circulation,** v. 126, n. 18, p. 2261-74, Oct 30 2012.

GUAZZI, M. et al. Heart rate recovery and tissue Doppler echocardiography in heart failure. **Clin Cardiol,** v. 33, n. 2, p. E61-4, Feb 2010.

GUAZZI, M. et al. Cardiopulmonary exercise testing variables reflect the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure-normal ejection fraction. **J Cardiopulm Rehabil Prev,** v. 30, n. 3, p. 165-72, May-Jun 2010.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C.; BRANDS, M. W. Pressure-volume regulation in hypertension. **Kidney Int Suppl,** v. 55, p. S35-41, Jun 1996.

HALLIWILL, J. R. et al. Blood pressure regulation X: what happens when the muscle pump is lost? Post-exercise hypotension and syncope. **Eur J Appl Physiol,** v. 114, n. 3, p. 561-78, Mar 2014.

HANSEN, J. et al. Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle. **Am J Physiol,** v. 266, n. 6 Pt 2, p. H2508-14, Jun 1994.

HARRISON, D. G. The immune system in hypertension. **Trans Am Clin Climatol Assoc,** v. 125, p. 130-40, 2014.

HARTWICH, D.; ALDRED, S.; FISHER, J. P. Influence of menstrual cycle phase on muscle metaboreflex control of cardiac baroreflex sensitivity, heart rate and blood pressure in humans. **Exp Physiol,** v. 98, n. 1, p. 220-32, Jan 2013.

HARTWICH, D. et al. Effect of muscle metaboreflex activation on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity during exercise in humans. **J Physiol,** v. 589, n. Pt 24, p. 6157-71, Dec 15 2011.

HASEGAWA, H. et al. Wearing a cooling jacket during exercise reduces thermal strain and improves endurance exercise performance in a warm environment. **J Strength Cond Res,** v. 19, n. 1, p. 122-8, Feb 2005.

HERXHEIMER, H. Heart rate in recovery from severe exercise. **J Appl Physiol,** v. 1, n. 4, p. 279-84, Oct 1948.

HIRATA, K. et al. Effects of facial fanning on local exercise performance and thermoregulatory responses during hyperthermia. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol,** v. 56, n. 1, p. 43-8, 1987.

HOLLANDER, A. P.; BOUMAN, L. N. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex. **J Appl Physiol,** v. 38, n. 2, p. 272-8, Feb 1975.

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

HUANG, P. H. et al. Usefulness of attenuated heart rate recovery immediately after exercise to predict endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. **Am J Cardiol,** v. 93, n. 1, p. 10-3, Jan 1 2004.

HUGGETT, R. J. et al. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. **Hypertension,** v. 44, n. 6, p. 847-52, Dec 2004.

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

ICHINOSE, M.; NISHIYASU, T. Muscle metaboreflex modulates the arterial baroreflex dynamic effects on peripheral vascular conductance in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 288, n. 4, p. H1532-8, Apr 2005.

ICHINOSE, M. et al. Baroreflex and muscle metaboreflex: control of muscle sympathetic nerve activity. **Med Sci Sports Exerc,** v. 40, n. 12, p. 2037-45, Dec 2008.

ICHINOSE, M. et al. Modulation of arterial baroreflex dynamic response during muscle metaboreflex activation in humans. **J Physiol,** v. 544, n. Pt 3, p. 939-48, Nov 1 2002.

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

IELLAMO, F. et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. **Circulation,** v. 100, n. 1, p. 27-32, Jul 6 1999.

IMAI, K. et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol,** v. 24, n. 6, p. 1529-35, Nov 15 1994.

ITO, S. et al. Excitatory amino acids in the rostral ventrolateral medulla support blood pressure in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension,** v. 35, n. 1 Pt 2, p. 413-7, Jan 2000.

IVES, S. J. et al. The Mechanoreflex and Hemodynamic Response to Passive Leg Movement in Heart Failure. **Med Sci Sports Exerc,** v. 48, n. 3, p. 368-76, Mar 2016.

IVES, S. J. et al. Passive limb movement: evidence of mechanoreflex sex specificity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 304, n. 1, p. H154-61, Jan 1 2013.

JAE, S. Y. et al. The inverse association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein is mediated by autonomic function: a possible role of the cholinergic antiinflammatory pathway. **Mol Med,** v. 15, n. 9-10, p. 291-6, Sep-Oct 2009.

JOHNSON, N. P.; GOLDBERGER, J. J. Prognostic value of late heart rate recovery after treadmill exercise. **Am J Cardiol,** v. 110, n. 1, p. 45-9, Jul 1 2012.

JOHNSON, R. J. et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. **J Hypertens,** v. 26, n. 3, p. 381-91, Mar 2008.

JOURNEAY, W. S.; CARTER, R., 3RD; KENNY, G. P. Thermoregulatory control following dynamic exercise. **Aviat Space Environ Med,** v. 77, n. 11, p. 1174-82, Nov 2006.

JOUVEN, X. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. **N Engl J Med,** v. 352, n. 19, p. 1951-8, May 12 2005.

KAHL, C.; CLELAND, J. A. Visual analogue scale, numeric pain rating scale and the McGill pain Questionnaire: an overview of psychometric properties. **Physical Therapy Reviews,** v. 10, n. 2, p. 123-128, 2005/06/01 2005.

KALIL, G. Z.; HAYNES, W. G. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. **Hypertens Res,** v. 35, n. 1, p. 4-16, Jan 2012.

KANNANKERIL, P. J. et al. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. **Journal of Investigative Medicine,** v. 52, n. 6, p. 394-401, Sep 2004.

KENNEY, W. L.; KAMON, E.; BUSKIRK, E. R. Effect of mild essential hypertension on control of forearm blood flow during exercise in the heat. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol,** v. 56, n. 4, p. 930-5, Apr 1984.

KIM, D. J. et al. Association among epicardial fat, heart rate recovery and circadian blood pressure variability in patients with hypertension. **Clin Hypertens,** v. 21, p. 24, 2015.

KIM, K. A. et al. Mechanisms Underlying Exaggerated Metaboreflex Activation in Prehypertensive Men. **Med Sci Sports Exerc,** v. 47, n. 8, p. 1605-12, Aug 2015.

KOMINE, H. et al. Central command blunts the baroreflex bradycardia to aortic nerve stimulation at the onset of voluntary static exercise in cats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 285, n. 2, p. H516-26, Aug 2003.

KUMAGAI, H. et al. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. **Hypertens Res,** v. 35, n. 2, p. 132-41, Feb 2012.

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

LANGEWITZ, W.; RUDDEL, H.; SCHACHINGER, H. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress. **Am Heart J,** v. 127, n. 1, p. 122-8, Jan 1994.

LATERZA, M. C. et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. **Hypertension,** v. 49, n. 6, p. 1298-306, Jun 2007.

LAUER, M. S. Is heart rate recovery a modifiable risk factor? **J Cardiopulm Rehabil,** v. 23, n. 2, p. 88-9, Mar-Apr 2003.

LAUER, M. S. Autonomic function and prognosis. **Cleve Clin J Med,** v. 76 Suppl 2, p. S18-22, Apr 2009.

LAUER, M. S. Heart rate recovery: what now? **J Intern Med,** v. 270, n. 6, p. 597-9, Dec 2011.

LAUER, M. S.; FROELICHER, V. Abnormal heart-rate recovery after exercise. **Lancet,** v. 360, n. 9340, p. 1176-7, Oct 12 2002.

LEAL, A. K. et al. A role for nitric oxide within the nucleus tractus solitarii in the development of muscle mechanoreflex dysfunction in hypertension. **Exp Physiol,** v. 97, n. 12, p. 1292-304, Dec 2012.

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

LEICHT, A. S. et al. Influence of postexercise cooling techniques on heart rate variability in men. **Exp Physiol,** v. 94, n. 6, p. 695-703, Jun 2009.

LEONARD, B. et al. Partial neuromuscular blockade and cardiovascular responses to static exercise in man. **J Physiol,** v. 359, p. 365-79, Feb 1985.

LEWINGTON, S. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet,** v. 360, n. 9349, p. 1903-13, Dec 14 2002.

LIANG, N. et al. Exaggerated sympathetic and cardiovascular responses to stimulation of the mesencephalic locomotor region in spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 310, n. 1, p. H123-31, Jan 1 2016.

LIM, C. L.; BYRNE, C.; LEE, J. K. Human thermoregulation and measurement of body temperature in exercise and clinical settings. **Ann Acad Med Singapore,** v. 37, n. 4, p. 347-53, Apr 2008.

LIPINSKI, M. J.; VETROVEC, G. W.; FROELICHER, V. F. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. **Am J Cardiol,** v. 93, n. 4, p. 445-9, Feb 15 2004.

LOPES, H. F. et al. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. **Braz J Med Biol Res,** v. 33, n. 1, p. 51-4, Jan 2000.

LOPEZ, A. D. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. **Lancet,** v. 367, n. 9524, p. 1747-57, May 27 2006.

LOW, D. A. et al. Sympathetic nerve activity and whole body heat stress in humans. **J Appl Physiol (1985),** v. 111, n. 5, p. 1329-34, Nov 2011.

LUDBROOK, J.; GRAHAM, W. F. Circulatory responses to onset of exercise: role of arterial and cardiac baroreflexes. **Am J Physiol,** v. 248, n. 4 Pt 2, p. H457-67, Apr 1985.

LYNN, B. M.; MINSON, C. T.; HALLIWILL, J. R. Fluid replacement and heat stress during exercise alter post-exercise cardiac haemodynamics in endurance exercise-trained men. **J Physiol,** v. 587, n. Pt 14, p. 3605-17, Jul 15 2009.

MACLEAN, D. A. et al. Femoral arterial injection of adenosine in humans elevates MSNA via central but not peripheral mechanisms. **J Appl Physiol,** v. 83, n. 4, p. 1045-53, Oct 1997.

MALACHIAS, M. V. et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol,** v. 107, n. 3Supl.3, p. 1-83, 2016.

MALLIANI, A. et al. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation,** v. 84, n. 2, p. 482-92, Aug 1991.

MANCIA, G. et al. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. **J Hum Hypertens,** v. 11 Suppl 1, p. S3-8, Aug 1997.

MANCIA, G.; GRASSI, G. The central sympathetic nervous system in hypertension. **Handb Clin Neurol,** v. 117, p. 329-35, 2013.

MANCIA, G.; GRASSI, G. The autonomic nervous system and hypertension. **Circ Res,** v. 114, n. 11, p. 1804-14, May 23 2014.

MANCIA, G.; PARATI, G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. **J Hypertens Suppl,** v. 21, n. 6, p. S17-23, Jul 2003.

MATSUKAWA, K. et al. Central command does not suppress baroreflex control of cardiac sympathetic nerve activity at the onset of spontaneous motor activity in the decerebrate cat. **Journal of Applied Physiology**, 2016.

MATSUKAWA, K. et al. Reflex stimulation of cardiac sympathetic nerve activity during static muscle contraction in cats. **Am J Physiol,** v. 267, n. 2 Pt 2, p. H821-7, Aug 1994.

MATSUURA, T. et al. Rostral ventrolateral medulla neurons of neonatal Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. **Hypertension,** v. 40, n. 4, p. 560-5, Oct 2002.

MAWHINNEY, C. et al. Influence of cold-water immersion on limb and cutaneous blood flow after exercise. **Med Sci Sports Exerc,** v. 45, n. 12, p. 2277-85, Dec 2013.

MAYET, J.; HUGHES, A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. **Heart,** v. 89, n. 9, p. 1104-9, Sep 2003.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Exercise physiology : nutrition, energy, and human performance**. 7th. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2010. p. ISBN 9780781797818 (alk. paper).

MCCRORY, W. W.; KLEIN, A. A.; ROSENTHAL, R. A. Blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines in normal and hypertensive children and their siblings at rest and after standing. **Hypertension,** v. 4, n. 4, p. 507-13, Jul-Aug 1982.

MCGINN, R. et al. Do metaboreceptors alter heat loss responses following dynamic exercise? **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 306, n. 1, p. R82-9, Jan 1 2014.

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

MCMAHON, S. E.; MCWILLIAM, P. N. Changes in R-R interval at the start of muscle contraction in the decerebrate cat. **J Physiol,** v. 447, p. 549-62, Feb 1992.

MCNULTY, C. L. et al. Effect of muscle metaboreflex activation on central hemodynamics and cardiac function in humans. **Appl Physiol Nutr Metab,** v. 39, n. 8, p. 861-70, Aug 2014.

MELILLO, P. et al. Heart rate variability and target organ damage in hypertensive patients. **BMC Cardiovasc Disord,** v. 12, p. 105, 2012.

MITCHELL, J. H. et al. Effect on left ventricular performance of stimulation of an afferent nerve from muscle. **Circ Res,** v. 22, n. 4, p. 507-16, Apr 1968.

MITCHELL, J. H. et al. Autonomic blockade and cardiovascular responses to static exercise in partially curarized man. **J Physiol,** v. 413, p. 433-45, Jun 1989.

MIZUNO, M. et al. High dietary phosphate intake induces hypertension and augments exercise pressor reflex function in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 311, n. 1, p. R39-48, Jul 1 2016.

MIZUNO, M. et al. Antagonism of the TRPv1 receptor partially corrects muscle metaboreflex overactivity in spontaneously hypertensive rats. **J Physiol,** v. 589, n. Pt 24, p. 6191-204, Dec 15 2011a.

MIZUNO, M. et al. Skeletal muscle reflex-mediated changes in sympathetic nerve activity are abnormal in spontaneously hypertensive rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 300, n. 3, p. H968-77, Mar 2011b.

MOAK, J. P. et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. **Heart Rhythm,** v. 4, n. 12, p. 1523-9, Dec 2007.

MORA, S. et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. **JAMA,** v. 290, n. 12, p. 1600-7, Sep 24 2003.

MORSHEDI-MEIBODI, A. et al. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). **Am J Cardiol,** v. 90, n. 8, p. 848-52, Oct 15 2002.

NG, J. et al. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 297, n. 4, p. H1421-8, Oct 2009.

NIEMELA, T. H. et al. Recovery pattern of baroreflex sensitivity after exercise. **Med Sci Sports Exerc,** v. 40, n. 5, p. 864-70, May 2008.

NISHIME, E. O. et al. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. **JAMA,** v. 284, n. 11, p. 1392-8, Sep 20 2000.

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

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

NOBREGA, A. C. L. **Controle Neural da Circulação no Exercício: Ativação do Comando Central e Aferentes Musculares, Neuroquímica Medular e Mecanismos de Integração Cardiovascular**. 1994. 225 Doutorado (Doutrado). Instituto de Biofísica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

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

NORTON, K. H. et al. Carotid baroreflex function during prolonged exercise. **J Appl Physiol (1985),** v. 87, n. 1, p. 339-47, Jul 1999.

O'LEARY, D. S. Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. **J Appl Physiol,** v. 74, n. 4, p. 1748-54, Apr 1993.

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

OGOH, S. et al. Baroreflex-mediated changes in cardiac output and vascular conductance in response to alterations in carotid sinus pressure during exercise in humans. **J Physiol,** v. 550, n. Pt 1, p. 317-24, Jul 1 2003.

OGOH, S. et al. Autonomic nervous system influence on arterial baroreflex control of heart rate during exercise in humans. **J Physiol,** v. 566, n. Pt 2, p. 599-611, Jul 15 2005.

OGOH, S. et al. Role of central command in carotid baroreflex resetting in humans during static exercise. **J Physiol,** v. 543, n. Pt 1, p. 349-64, Aug 15 2002.

OKUTUCU, S. et al. Relationship between exercise heart rate recovery and circadian blood pressure pattern. **J Clin Hypertens (Greenwich),** v. 12, n. 6, p. 407-13, Jun 2010.

ONG, K. L. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. **Hypertension,** v. 49, n. 1, p. 69-75, Jan 2007.

OPARIL, S.; ZAMAN, M. A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of hypertension. **Ann Intern Med,** v. 139, n. 9, p. 761-76, Nov 4 2003.

PAGANI, M.; LUCINI, D. Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. **Auton Neurosci,** v. 90, n. 1-2, p. 76-82, Jul 20 2001.

PAL, G. K. et al. Assessment of sympathovagal imbalance by spectral analysis of heart rate variability in prehypertensive and hypertensive patients in Indian population. **Clin Exp Hypertens,** v. 33, n. 7, p. 478-83, 2011.

PAL, G. K. et al. Effect of gender on sympathovagal imbalance in prehypertensives. **Clin Exp Hypertens,** v. 34, n. 1, p. 31-7, 2012.

PAN, H. L.; STEBBINS, C. L.; LONGHURST, J. C. Bradykinin contributes to the exercise pressor reflex: mechanism of action. **J Appl Physiol,** v. 75, n. 5, p. 2061-8, Nov 1993.

PAPELIER, Y. et al. Carotid baroreflex control of blood pressure and heart rate in men during dynamic exercise. **J Appl Physiol (1985),** v. 77, n. 2, p. 502-6, Aug 1994.

PARKIN, J. M. et al. Effect of ambient temperature on human skeletal muscle metabolism during fatiguing submaximal exercise. **J Appl Physiol (1985),** v. 86, n. 3, p. 902-8, Mar 1999.

PEARSON, J. et al. Hemodynamic responses to heat stress in the resting and exercising human leg: insight into the effect of temperature on skeletal muscle blood flow. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 300, n. 3, p. R663-73, Mar 2011.

PECANHA, T.; SILVA-JUNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clin Physiol Funct Imaging,** v. 34, n. 5, p. 327-39, Sep 2014.

PENDERGAST, D. R. et al. Human Physiology in an Aquatic Environment. **Compr Physiol,** v. 5, n. 4, p. 1705-50, Oct 2015.

PERINI, R. et al. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol,** v. 58, n. 8, p. 879-83, 1989.

PERKO, M. J. et al. Mesenteric, coeliac and splanchnic blood flow in humans during exercise. **J Physiol,** v. 513 (Pt 3), p. 907-13, Dec 15 1998.

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

PIERPONT, G. L.; STOLPMAN, D. R.; GORNICK, C. C. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. **J Auton Nerv Syst,** v. 80, n. 3, p. 169-74, May 12 2000.

POLONIA, J. et al. Attenuation of heart rate recovery after exercise in hypertensive patients with blunting of the nighttime blood pressure fall. **Int J Cardiol,** v. 106, n. 2, p. 238-43, Jan 13 2006.

POTTS, J. T. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise. **Exp Physiol,** v. 91, n. 1, p. 59-72, Jan 2006.

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

PRASAD, V. K. et al. Association of exercise heart rate response and incidence of hypertension in men. **Mayo Clin Proc,** v. 89, n. 8, p. 1101-7, Aug 2014.

QUERRY, R. G. et al. Neural blockade during exercise augments central command's contribution to carotid baroreflex resetting. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 280, n. 4, p. H1635-44, Apr 2001.

RACINE, N. et al. Decreased heart rate recovery after exercise in patients with congestive heart failure: effect of beta-blocker therapy. **J Card Fail,** v. 9, n. 4, p. 296-302, Aug 2003.

RAHMAN, F. et al. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. **Clin Auton Res,** v. 21, n. 3, p. 133-41, Jun 2011.

RAMSEY, J. D. et al. Heart rate recovery during a college basketball game. **Res Q,** v. 41, n. 4, p. 528-35, Dec 1970.

REAVEN, G. M. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. **J Clin Hypertens (Greenwich),** v. 13, n. 4, p. 238-43, Apr 2011.

RIBEIRO, G. A. et al. Thermoregulation in hypertensive men exercising in the heat with water ingestion. **Braz J Med Biol Res,** v. 37, n. 3, p. 409-17, Mar 2004.

ROBERGS, R. A.; GHIASVAND, F.; PARKER, D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,** v. 287, n. 3, p. R502-16, Sep 2004.

ROMERO, R. et al. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. **Blood Press,** v. 16, n. 6, p. 347-53, 2007.

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

ROSARIO, T. M. et al. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. **Arq Bras Cardiol,** v. 93, n. 6, p. 622-8, 672-8, Dec 2009.

ROTTO, D. M.; KAUFMAN, M. P. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. **J Appl Physiol,** v. 64, n. 6, p. 2306-13, Jun 1988.

ROWELL, L. B. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. **Physiol Rev,** v. 54, n. 1, p. 75-159, Jan 1974.

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

ROWELL, L. B.; SHEPHERD, J. T. **Exercise : regulation and integration of multiple systems**. New York: Published for the American Physiological Society by Oxford University Press, 1996. xiii, 1210 p. ISBN 0195091744 (acid-free paper).

RYBICKI, K. J. et al. Arterial pressure responses to increasing interstitial potassium in hindlimb muscle of dogs. **Am J Physiol,** v. 247, n. 4 Pt 2, p. R717-21, Oct 1984.

SAHLIN, K. et al. Lactate content and pH in muscle obtained after dynamic exercise. **Pflugers Arch,** v. 367, n. 2, p. 143-9, Dec 28 1976.

SALA-MERCADO, J. A. et al. Progressive muscle metaboreflex activation gradually decreases spontaneous heart rate baroreflex sensitivity during dynamic exercise. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 298, n. 2, p. H594-600, Feb 2010.

SALA-MERCADO, J. A. et al. Muscle metaboreflex attenuates spontaneous heart rate baroreflex sensitivity during dynamic exercise. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 292, n. 6, p. H2867-73, Jun 2007.

SALA-MERCADO, J. A. et al. Attenuated muscle metaboreflex-induced increases in cardiac function in hypertension. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 305, n. 10, p. H1548-54, Nov 15 2013.

SALTIN, B.; HERMANSEN, L. Esophageal, rectal, and muscle temperature during exercise. **J Appl Physiol,** v. 21, n. 6, p. 1757-62, Nov 1966.

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

SAVIN, W. M.; DAVIDSON, D. M.; HASKELL, W. L. Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in humans. **J Appl Physiol,** v. 53, n. 6, p. 1572-5, Dec 1982.

SBC. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 95, n. 5 supl. 1, 2010.

SCHLAICH, M. P. et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation. **Hypertension,** v. 43, n. 2, p. 169-75, Feb 2004.

SEALS, D. R.; VICTOR, R. G. Regulation of muscle sympathetic nerve activity during exercise in humans. **Exercise and Sport Sciences Reviews,** v. 19, p. 313-49, 1991.

SERAVALLE, G. L. et al. Neuroadrenergic profile in patients with resistant hypertension: 9C.03. **Journal of Hypertension,** v. 29, p. e141, 2011.

SHATTOCK, M. J.; TIPTON, M. J. 'Autonomic conflict': a different way to die during cold water immersion? **J Physiol,** v. 590, n. 14, p. 3219-30, Jul 15 2012.

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

SHETLER, K. et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. **J Am Coll Cardiol,** v. 38, n. 7, p. 1980-7, Dec 2001.

SHIBASAKI, M. et al. Muscle mechanoreceptor modulation of sweat rate during recovery from moderate exercise. **J Appl Physiol,** v. 96, n. 6, p. 2115-9, Jun 2004.

SINGH, J. P. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. **Hypertension,** v. 32, n. 2, p. 293-7, Aug 1998.

SMITH, S. A. et al. Exercise pressor reflex function is altered in spontaneously hypertensive rats. **J Physiol,** v. 577, n. Pt 3, p. 1009-20, Dec 15 2006.

SPIES, C. et al. Association of metabolic syndrome with exercise capacity and heart rate recovery in patients with coronary heart disease in the heart and soul study. **Am J Cardiol,** v. 95, n. 10, p. 1175-9, May 15 2005.

STICKLAND, M. K. et al. Carotid chemoreceptor modulation of blood flow during exercise in healthy humans. **J Physiol,** v. 589, n. Pt 24, p. 6219-30, Dec 15 2011.

SUZUKI, M. et al. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. **Sleep,** v. 19, n. 5, p. 382-7, Jun 1996.

TALLARIDA, G. et al. Different patterns of respiratory reflexes originating in exercising muscle. **J Appl Physiol,** v. 55, n. 1 Pt 1, p. 84-91, Jul 1983.

TAOUTAOU, Z. et al. Lactate kinetics during passive and partially active recovery in endurance and sprint athletes. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol,** v. 73, n. 5, p. 465-70, 1996.

TASK-FORCE. 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. **European Heart Journal,** v. 17, n. 3, p. 354-81, Mar 1996.

THIMM, F. et al. Reflex increases in heart-rate induced by perfusing the hind leg of the rat with solutions containing lactic acid. **Pflugers Arch,** v. 400, n. 3, p. 286-93, Mar 1984.

TSUCHIMOCHI, H. et al. Both central command and exercise pressor reflex activate cardiac sympathetic nerve activity in decerebrate cats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol,** v. 296, n. 4, p. H1157-63, Apr 2009.

VIANNA, L. C. et al. Effect of muscle mass on muscle mechanoreflex-mediated heart rate increase at the onset of dynamic exercise. **Eur J Appl Physiol,** v. 108, n. 3, p. 429-34, Feb 2010.

VICTOR, R. G. et al. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. **J Clin Invest,** v. 82, n. 4, p. 1301-5, Oct 1988.

VISSING, J. et al. The exercise metaboreflex is maintained in the absence of muscle acidosis: insights from muscle microdialysis in humans with McArdle's disease. **J Physiol,** v. 537, n. Pt 2, p. 641-9, Dec 1 2001.

VIVEKANANTHAN, D. P. et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. **J Am Coll Cardiol,** v. 42, n. 5, p. 831-8, Sep 3 2003.

WALLIN, B. G.; VICTOR, R. G.; MARK, A. L. Sympathetic outflow to resting muscles during static handgrip and postcontraction muscle ischemia. **Am J Physiol,** v. 256, n. 1 Pt 2, p. H105-10, Jan 1989.

WASKIEWICZ, J. Determination of working load in dockers by the recovery heart rate test. **Biul Inst Med Morsk Gdansk,** v. 19, n. 1, p. 117-21, 1968.

WASSERMAN, K. et al. Lactate, pyruvate, and lactate-to-pyruvate ratio during exercise and recovery. **J Appl Physiol (1985),** v. 59, n. 3, p. 935-40, Sep 1985.

WATANABE, J. et al. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. **Circulation,** v. 104, n. 16, p. 1911-6, Oct 16 2001.

WHITE, D. W.; RAVEN, P. B. Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. **J Physiol,** v. 592, n. Pt 12, p. 2491-500, Jun 15 2014.

WHO. World Health Reports: Reducing Risks, promoting healthy life. **http://www.who.int/whr/2002**, 2002.

WHO. World Health Organization. World Health Statistics. . 2014.

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

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

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

WILLIAMSON, J. W. et al. Activation of the insular cortex during dynamic exercise in humans. **J Physiol,** v. 503 (Pt 2), p. 277-83, Sep 1 1997.

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

WILSON, T. E. et al. Active recovery attenuates the fall in sweat rate but not cutaneous vascular conductance after supine exercise. **J Appl Physiol (1985),** v. 96, n. 2, p. 668-73, Feb 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. **World Health Organ Tech Rep Ser,** v. 916, p. i-viii, 1-149, backcover, 2003.

XIONG, J. et al. Investigation of gender difference in human response to temperature step changes. **Physiol Behav,** v. 151, p. 426-40, Nov 1 2015.

ANEXOS

ANEXO 1

ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE DA UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Recuperação da Frequência Cardíaca Pós-Exercício: Mecanismos Reguladores
Pesquisador: CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 13820113.2.0000.5391
Instituição Proponente: Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo - EEFE /
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 281.905
Data da Relatoria: 25/04/2013

Apresentação do Projeto:
O presente projeto pretende investigar os mecanismos reguladores da frequência cardíaca no período de recuperação após exercício, em indivíduos normotensos e hipertensos

Objetivo da Pesquisa:
O objetivo geral deste estudo será avaliar e comparar a recuperação da frequência cardíaca de hipertensos e normotensos, de modo a verificar as diferenças nas respostas da reativação vagal e da desativação simpática cardíaca pós-exercício, analisando e comparando os possíveis mecanismos subjacentes ao ajuste autonômico cardíaco pós-exercício nestas duas populações de indivíduos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
O risco do estudo é baixo e os resultados do estudo poderão revelar os mecanismos de controle cardiovascular deficientes em hipertensos, o que poderá direcionar condutas terapêuticas futuras para a melhora da função destes mecanismos, o que poderá envolver os efeitos do treinamento físico sobre eles.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Os métodos utilizados estão adequados e podem responder os objetivos propostos.

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65
Bairro: **CEP:** 06.757-060
UF: SP **Município:**
Telefone: (113)091--3097 **Fax:** (113)812--4141 **E-mail:** cep39@usp.br

ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 281.905

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está descrito adequadamente.

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não apresenta pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

23 de Maio de 2013

Assinador por:
Maria Augusta Peduti Dal'Molin Kiss
(Coordenador)