UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Controle neurovascular em repouso e durante o exercício em indivíduos com diferentes níveis de pressão arterial: papel dos quimiorreceptores periféricos

Graziela Amaro Vicente Ferreira Saraiva

São Paulo

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Controle neurovascular em repouso e durante o exercício em indivíduos com diferentes níveis de pressão arterial: papel dos quimiorreceptores periféricos

Graziela Amaro Vicente Ferreira Saraiva

São Paulo

2018

GRAZIELA AMARO VICENTE FERREIRA SARAIVA

Controle neurovascular em repouso e durante o exercício em indivíduos com diferentes níveis de pressão arterial: papel dos quimiorreceptores periféricos

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

Área de concentração:

Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

São Paulo

2018

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Saraiva, Graziela Amaro Vicente Ferreira
Controle neurovascular em repouso e durante o exercício em indivíduos com diferentes níveis de pressão arterial: papel dos quimiorreceptores periféricos / Graziela Amaro Vicente Ferreira Saraiva. – São Paulo : [s.n.], 2018.
108p.

Dissertação (Mestrado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.
Orientadora: Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

1. Hipertensão arterial 2. Exercício físico 3. Atividade nervosa simpática 4. Controle neurovascular I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: AMARO, G

Título: Controle neurovascular em repouso e durante o exercício em indivíduos com diferentes níveis de pressão arterial: papel dos quimiorreceptores periféricos

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

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Esta dissertação é dedicada:

À minha querida mãe, Lenimar Amaro, minha maior incentivadora nesse processo. Obrigada por me apoiar em cada decisão difícil, por me dar o suporte necessário para seguir em frente com respeito e dedicação, por me motivar a fazer sempre o melhor e por todo amor incondicional.

À minha amada filha, Júlia Amaro, minha maior motivação para enfrentar todos os desafios com a esperança de um futuro melhor. Obrigada filha por tentar compreender a ausência necessária da mamãe, por cada sorriso e abraço que recarregam minhas energias, principalmente os abraços em grupo que você proporciona. Obrigada por me ajudar a amadurecer, evoluir, amar e entender melhor a importância de cada momento de felicidade, por mais simples que possam parecer. Te amo.

Ao meu marido, Ricardo Paro Cassen, pela ajuda na administração da vida familiar. Obrigada por cuidar da nossa pequena nos meus momentos de ausência e por tentar entender e apoiar as minhas decisões e escolhas, mesmo essa, que te pareceu tão insana.

À minha amiga/irmã Juliana Pereira Borges, pelo carinho e incentivo. Sua motivação e confiança me ajudaram a acreditar que esse sonho seria possível. Obrigada por fazer parte da minha vida dessa forma tão especial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora, Professora Doutora **Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, pela confiança, por todo carinho, dedicação, respeito e principalmente por todos os ensinamentos profissionais e pessoais. Muito obrigada por acreditar na minha vontade e me proporcionar a realização desse antigo sonho. Obrigada pelo exemplo de profissionalismo e competência e por cada abraço ou palavra de conforto nos momentos mais difíceis.

Ao Professor Doutor **Edgar Toschi Dias**, por toda ajuda, dedicação, competência, paciência e amizade. Obrigada por toda a colaboração nesse trabalho, com certeza o caminho até aqui teria sido muito mais difícil, eu diria quase impossível, sem sua ajuda intelectual, técnica e “terapêutica”. Cada momento de conversas sérias, descontração e cafezinho foram importantes e motivantes nessa minha jornada. Admiro você “03” e missão dada é missão cumprida!

À querida companheira de laboratório Professora Mestra **Edna Oliveira Silva**, pela importante contribuição nesse trabalho, principalmente com a ajuda nas coletas de dados e na captação de pacientes. Obrigada por sua disponibilidade, dedicação e companheirismo, principalmente nos almoços. Você é um exemplo de força de vontade.

À colega Professora Mestra **Larissa Ferreira dos Santos**, pelos conselhos e ensinamentos. Obrigada pelo carinho, por sua atenção e auxílio nas minhas dúvidas e necessidades durante esses anos. Admiro você como profissional e pessoa, sua forma de encarar os desafios de maneira positiva me inspira a olhar o lado bom da vida.

Ao colega **Carlos Alcino Nascimento Filho**, pelo carinho e atenção. Obrigada pelas diversas oportunidades de discutir nossas dúvidas e, com isso, aumentar nosso conhecimento e a motivação por aprender.

Aos colegas **Thiago Peçanha**, **Natan Daniel da Silva Junior** e **Leandro Campos de Brito** pela prontidão em me auxiliar sempre que precisei. Obrigada pelas dicas e ajudas que vocês tão gentilmente me concederam.

Aos eternos “Urbanboys” **Mateus Camaroti Laterza** e **Daniel Godoy Martinez**, por fazerem parte, de forma importante, do meu crescimento profissional desde a época do aprimoramento até hoje. Obrigada pelos ensinamentos, pelo carinho e atenção que sempre tiveram comigo e por muitos momentos felizes de boas risadas. Demorei, eu concordo, mas estou no caminho. Um dia eu chego lá!

Ao Professor Mestre **Eduardo Rondon**, por toda ajuda e atenção. Obrigada pela disponibilidade, principalmente nos momentos de força e arrumação, também pelas conversas e risadas.

À secretária **Elaine Guth**, pela prontidão em ajudar em tudo que precisei e pelos momentos de descontração. Obrigada por ser tão atenciosa, por toda ajuda aparentemente simples, como emprestar um grampeador ou dar um remédio para dor de cabeça, mas que fazem toda a diferença no dia a dia.

À Médica Doutora **Ana Maria Fonseca Wanderley Braga**, por me auxiliar sempre que foi necessário. Obrigada.

Aos aprimorandos da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, em especial a minha turma de 2006, **Carolina, Daniel, Diego, Juliana e Tatiana**, e às atuais aprimorandas **Raquel e Verônica**, que se tornaram mais próximas. A “MAE” agradece o carinho.

À Professora Doutora **Ivani Credidio Trombetta**, pelos ensinamentos e carinho, principalmente na época do aprimoramento. Obrigada!

Aos funcionários da Escola de Educação Física e Esporte da USP, em especial ao **Márcio Aparecido do Nascimento**, por toda orientação e ajuda de sempre, e eu precisei bastante. Obrigada por se mostrar sempre disposto a ajudar e por toda a atenção, você é 10. E, ao **Nelson José da Silva**, exemplo de simpatia e alegria. Obrigada pela energia positiva e ajuda com os voluntários.

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

E, principalmente aos **voluntários** que participaram da pesquisa e tornaram esse trabalho possível. Muito Obrigada!

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.”

Francisco Cândido Xavier

RESUMO

Amaro G. **Controle neurovascular em repouso e durante o exercício em indivíduos com diferentes níveis de pressão arterial: papel dos quimiorreceptores periféricos.** 2018. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: A hipertensão arterial tem sido associada à hipersensibilidade quimiorreflexa arterial. A consequência dessa disfunção autonômica nessa população é a ativação simpática e vasoconstrição. De fato, a atividade nervosa simpática está aumentada e o fluxo sanguíneo muscular diminuído, em repouso e durante manobras fisiológicas como o exercício, em pacientes hipertensos. Contudo, o papel dos quimiorreceptores periféricos na resposta neurovascular durante o exercício não tem sido investigado nesses pacientes. **OBJETIVO:** Avaliar a influência dos quimiorreceptores periféricos no controle neurovascular da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), condutância vascular no antebraço e pressão arterial em repouso, durante o exercício e a oclusão circulatória em pacientes com hipertensão arterial. **MÉTODOS:** Vinte e cinco sujeitos, na faixa etária entre 25 e 60 anos, sedentários, com índice de massa corporal menor que 30kg/m^2 e não engajados em tratamento farmacológico participaram do estudo. Os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com o nível de pressão arterial clínica e classificados como hipertensos ou normotensos. Foram avaliados a ANSM (microneurografia), o fluxo sanguíneo muscular (pletismografia de oclusão venosa), a pressão arterial (oscilométrica), a frequência cardíaca (eletrocardiograma) e respiratória (cinta piezoelétrica) e a saturação de pulso de oxigênio (oxímetro). Todas as avaliações foram realizadas em repouso, durante o exercício de preensão de mão (30% da contração voluntária máxima) e durante a oclusão circulatória pós-exercício, em condições de normóxia (inalação de níveis ambientes com 21% de oxigênio) e hiperóxia (manobra que desativa os quimiorreceptores arteriais através da inalação da concentração de 100% de oxigênio). Em repouso, também foram avaliadas a variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial e o ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca. Foi considerada diferença significativa quando $P < 0,05$. **RESULTADOS:** No repouso, a desativação dos quimiorreceptores periféricos diminuiu a ANSM (38 ± 3 vs. 34 ± 3 disparos/minuto, $P = 0,02$), aumentou o fluxo sanguíneo muscular ($2,2 \pm 0,3$ vs. $2,4 \pm 0,3$ ml/min/100ml, $P = 0,02$) e tendeu a aumentar a condutância vascular do antebraço ($P = 0,06$) nos pacientes hipertensos. Além disso, a desativação dos quimiorreceptores periféricos aumentou o ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca (8 ± 2 vs. 10 ± 2 ms/mmHg, $P = 0,03$) nesses pacientes tornando-os semelhantes ao grupo

normotenso, quando comparados em condição de hiperóxia. Durante o exercício físico, a desativação dos quimiorreceptores periféricos diminuiu a resposta da ANSM nos pacientes hipertensos (A.S.C.= 131 ± 8 vs. 116 ± 9 disparos, $P=0,005$). No entanto, nenhuma modificação significativa foi observada na condutância vascular do antebraço e na pressão arterial. Interessantemente, durante a oclusão circulatória, manobra que isola os metaborreceptores musculares, a desativação dos quimiorreceptores periféricos aumentou a ANSM no primeiro e segundo minuto de oclusão ($\Delta = -2 \pm 2$ vs. 3 ± 1 disparos/min; $\Delta = -4 \pm 2$ vs. 3 ± 1 disparos/min, $P_{(\text{grupo})} = 0,02$). CONCLUSÃO: Em pacientes hipertensos, a desativação dos quimiorreceptores periféricos: 1- Diminui a ANSM e aumenta o fluxo sanguíneo muscular e o ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca em repouso; 2-Diminui a resposta da ANSM durante o exercício e; 3- Normaliza o controle metaborreflexo da ANSM. Analisados em conjunto, esses resultados demonstram a participação do mecanismo quimiorreflexo periférico no controle neurovascular não só em repouso, mas também, durante a manobra fisiológica de exercício nos pacientes hipertensos.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; exercício; quimiorreflexo arterial; hiperóxia; atividade nervosa simpática; metaborreflexo.

ABSTRACT

Amaro G. **Neurovascular control at rest and during exercise in subjects with different blood pressure levels: Role of peripheral chemoreceptors.** 2018. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

INTRODUCTION: Hypertension has been associated with augmented arterial chemoreflex sensitivity. The consequence of this autonomic dysfunction is an increased sympathetic outflow and vasoconstriction. Indeed, sympathetic nerve activity is increased and forearm blood flow is decreased at rest and during physiological maneuvers such as exercise, in hypertensive patients. However, the role of peripheral chemoreceptors in neurovascular response during exercise has not been investigated in these patients. **OBJECTIVES:** To evaluate the influence of peripheral chemoreceptors on neurovascular control of muscle sympathetic nerve activity (MSNA), forearm vascular conductance and blood pressure at rest, during exercise and postexercise circulatory arrest in patients with hypertension. **METHODS:** Twenty-five subjects, age between 25 and 60 years old, sedentary, with body mass index less than 30 kg/m² and not engaged in pharmacological treatment participated in the study. The participants were divided into two groups according to their clinical blood pressure levels and were classified as hypertensive or normotensive. Were evaluated MSNA (microneurography), forearm blood flow (venous occlusion plethysmography), blood pressure (oscillometric), heart rate (electrocardiogram), respiratory rate (piezoelastic strap) and oxygen saturation (oxymeter). The evaluations were performed at rest, during a handgrip exercise (30% of the maximal voluntary contraction) and during postexercise circulatory arrest, in normóxia (breathing ambient air, containing 21% of oxygen) and hyperoxia (breathing air containing 100% oxygen, maneuver that deactivates the peripheral chemoreceptors). At rest, the variability of heart rate and blood pressure and the baroreflex control of heart rate were also evaluated. Significant differences were assumed to be when $P < 0.05$. **RESULTS:** At rest, the deactivation of the peripheral chemoreceptors decreased the MSNA (38 ± 3 vs. 34 ± 3 bursts/min, $P = 0.02$), increased forearm blood flow (2.2 ± 0.3 vs. 2.4 ± 0.3 ml/min/100ml, $P = 0.02$) and tended to increase forearm vascular conductance ($P = 0.06$) in hypertensive patients. Besides, the deactivation of the peripheral chemoreceptors increased the baroreflex control of heart rate (8 ± 2 vs. 10 ± 2 ms/mmHg, $P = 0.03$) in these patients, toward the normotensive group levels, when compared during hyperoxia condition. During exercise, the deactivation of peripheral chemoreceptors decreased the MSNA response in hypertensive patients (A.U.C. = 131 ± 8 vs. 116 ± 9 bursts, $P = 0.005$). However, no significant changes were observed in forearm vascular conductance and blood pressure responses. Interestingly, during

postexercise circulatory arrest, when the metaboreflex control is isolated, the deactivation of peripheral chemoreceptors increased the MSNA during the first and second minute of circulatory arrest ($\Delta = -2 \pm 2$ vs. 3 ± 1 bursts/min; $\Delta = -4 \pm 2$ vs. 3 ± 1 bursts/min, $P_{(\text{group})} = 0.02$).

CONCLUSION: In hypertensive patients, the deactivation of the peripheral chemoreceptors: 1- Decreases the MSNA and increases the forearm blood flow and baroreflex control of heart rate at rest; 2- Decreases the MSNA response during exercise; 3- Normalizes the metaboreflex control of MSNA. Taken together, these results demonstrate the participation of the peripheral chemoreflex mechanism in the neurovascular control not only at rest, but also during the physiological maneuver of exercise in hypertensive patients.

Keywords: Hypertension; exercise; arterial chemoreflex; hyperoxia; sympathetic nervous activity; metaboreflex.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pressão arterial clínica.....	48
Tabela 2. Características físicas dos grupos normotenso e hipertenso.....	49
Tabela 3. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso.....	51
Tabela 4. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso no grupo normotenso.....	52
Tabela 5. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso no grupo hipertenso.....	53
Tabela 6. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso.....	54
Tabela 7. Controle autonômico cardíaco durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso.....	58
Tabela 8. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico cardíaco durante o repouso no grupo normotenso.....	59
Tabela 9. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico cardíaco durante o repouso no grupo hipertenso.....	60
Tabela 10. Controle autonômico cardíaco durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso.....	62
Tabela 11. Controle autonômico vascular durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso.....	64
Tabela 12. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico vascular durante o repouso no grupo normotenso.....	65
Tabela 13. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico vascular durante o repouso no grupo hipertenso.....	66
Tabela 14. Controle autonômico vascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso.....	67
Tabela 15. Controle barorreflexo durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso.....	68
Tabela 16. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle barorreflexo durante o repouso no grupo normotenso.....	69
Tabela 17. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle barorreflexo durante o repouso no grupo hipertenso.....	70

Tabela 18. Controle barorreflexo durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso.....	71
Tabela 19. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso.....	74
Tabela 20. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício no grupo normotenso....	76
Tabela 21. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício no grupo hipertenso.....	78
Tabela 22. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em exercício nos grupos normotenso e hipertenso.....	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Controle neurovascular durante o exercício físico.....	29
Figura 2. Avaliação da atividade nervosa simpática pela técnica de microneurografia.....	36
Figura 3. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.....	37
Figura 4. Representação esquemática do protocolo experimental 1.....	43
Figura 5. Representação esquemática do protocolo experimental 2.....	44
Figura 6. Fluxograma de entrada dos voluntários no estudo e distribuição nos grupos.....	47
Figura 7. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o repouso.....	55
Figura 8. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante o repouso.....	56
Figura 9. Controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca durante o repouso.....	72
Figura 10. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em normóxia nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT).....	81
Figura 11. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo normotenso (NT).....	82
Figura 12. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo hipertenso (HT).....	83
Figura 13. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT).....	84
Figura 14. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante o exercício físico de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima em normóxia nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT).....	85
Figura 15. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo normotenso (NT).....	85
Figura 16. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo hipertenso (HT).....	86

Figura 17. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT).....87

Figura 18. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (Δ ANSM), medida em disparos por minuto, durante o primeiro e o segundo minutos de oclusão circulatória.....90

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ordem de apresentação dos resultados em cada uma das etapas do trabalho.....	50
Quadro 2. Sumário dos resultados das características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso.....	56
Quadro 3. Sumário dos resultados do controle autonômico cardíaco durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso	63
Quadro 4. Sumário dos resultados do controle autonômico vascular durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso	67
Quadro 5. Sumário dos resultados do controle barorreflexo arterial durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso	72
Quadro 6. Sumário dos resultados das características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício (valores absolutos e resposta) nos grupos normotenso e hipertenso	88

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo geral	24
2.2 Objetivos específicos	24
3. HIPOTESES	24
4. REVISÃO DE LITERATURA	25
4.1 Hipertensão Arterial.....	25
4.2 Quimiorreceptores Periféricos	26
4.3 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício físico	28
4.4 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício físico na hipertensão arterial	31
5. MÉTODOS.....	34
5.1 Casuística	34
5.2 Procedimentos preliminares.....	34
5.2.1 Diagnóstico de Hipertensão Arterial	34
5.2.2 Avaliação do nível de atividade física.....	35
5.2.3 Avaliação antropométrica	35
5.3 Medidas.....	35
5.3.1 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	35
5.3.2 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular	36
5.3.3 Avaliação da pressão arterial em repouso	37
5.3.4 Avaliação da pressão arterial durante o exercício	38
5.3.5 Avaliação da frequência cardíaca.....	38
5.3.6 Avaliação da frequência respiratória.....	38
5.3.7 Avaliação do controle barorreflexo espontâneo em repouso	38
5.3.8 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso	40
5.3.9 Avaliação do controle metaborreflexo muscular	41
5.3.10 Desativação dos quimiorreceptores periféricos.....	42
5.4 Protocolo Experimental	42
5.4.1 Protocolo Experimental 1: Avaliação do controle neurovascular durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em normóxia.....	42
5.4.2 Protocolo Experimental 2: Avaliação do controle quimiorreflexo durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em hiperóxia.	43

5.5 Sequência dos Protocolos Experimentais	43
5.5.1 Protocolo Experimental 1: Avaliação do controle neurovascular durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em normóxia.....	43
5.5.2 Protocolo Experimental 2: Avaliação do controle quimiorreflexo durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em hiperóxia.....	44
5.6 Análise Estatística.....	44
6. RESULTADOS	46
6.1 Casuística	46
6.2 Avaliações iniciais	47
6.2.1 Pressão arterial clínica.....	47
6.2.2 Características físicas	48
6.3 Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos no repouso em normotensos e hipertensos	49
6.3.1 Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias em repouso	50
6.3.2 Controle autonômico cardíaco em repouso	57
6.3.3 Controle autonômico vascular em repouso	63
6.3.4 Controle barorreflexo em repouso.....	68
6.4 Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico em normotensos e hipertensos.....	73
6.4.1 Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício	73
6.5 Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos durante a oclusão circulatória em normotensos e hipertensos.....	89
6.5.1 Controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante o primeiro e segundo minutos de oclusão circulatória.....	89
7. DISCUSSÃO	91
7.1 Desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o repouso.....	91
7.2 Desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o exercício físico.....	94
7.3 Desativação dos quimiorreceptores periféricos durante a oclusão circulatória	96
7.4 Implicações Clínicas	97
7.5 Limitações.....	97
8. CONCLUSÃO.....	99
9. REFERÊNCIAS	100
ANEXOS - International physical activity questionnaire (IPAQ) versão curta.....	107

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma condição clínica de natureza multifatorial caracterizada por sustentada elevação dos níveis de pressão arterial sistólica maiores ou iguais a 140 mmHg e ou níveis de pressão arterial diastólica maiores ou iguais a 90 mmHg (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016). Dentre os principais fatores de risco para mortalidade cardiovascular, a hipertensão arterial chega a explicar 45% das mortes por doença isquêmica do coração e 51% por acidente vascular encefálico (LIM *et al.*, 2012). No Brasil, a hipertensão arterial acomete 32,5% da população adulta e contribui direta e indiretamente com 50% das mortes por doenças cardiovasculares (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016). Assim, por sua alta prevalência e por suas graves consequências para a população, a hipertensão arterial é um importante problema de saúde pública não só no Brasil como no mundo (BEAGLEHOLE e HORTON, 2010; SCHIMIDT *et al.*, 2011).

A pressão arterial é determinada pelos componentes cardíaco e vascular e é rigorosamente controlada por complexos mecanismos que a modulam momento a momento, visando à manutenção dos seus níveis e garantindo apropriada perfusão tecidual (MICHELINI, 2008). Contudo, em situações em que a pressão arterial permanece elevada, como na hipertensão, parece que alguns desses mecanismos, em especial os relacionados ao controle neurovascular, encontram-se alterados, sendo difícil estabelecer quais reflexos têm papel preponderante no desencadeamento e mesmo na manutenção dos valores elevados de pressão arterial (MANCIA e GRASSI, 2014).

O controle neurovascular é conceituado como a interação entre os vasos sanguíneos e o sistema nervoso simpático na regulação do fluxo sanguíneo regional em repouso e, também, em resposta a manobras fisiológicas (MICHELINI, 2008). Esse controle durante o repouso e suas respostas reflexas durante o exercício, por exemplo, são regulados por interações de mecanismos centrais e periféricos (FISHER, 2014; NOBREGA *et al.*, 2014). E, o bom funcionamento desses mecanismos mantém a homeostase do organismo.

Em repouso, o controle neurovascular é responsável por uma adequada regulação hemodinâmica, a fim de manter a pressão arterial, a frequência cardíaca, o débito cardíaco e o fluxo sanguíneo muscular em níveis apropriados (MICHELINI, 2008). Sabe-se que na hipertensão arterial os pacientes apresentam uma disfunção autonômica, evidenciada por uma diminuição da modulação vagal cardíaca, elevação da modulação simpática cardíaca e aumento da atividade nervosa simpática muscular (MANCIA e GRASSI, 2014; GRASSI e RAM, 2016).

Além disso, o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular estão diminuídos em pacientes hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (RONDON *et al.*, 2006). Esse prejuízo no fluxo sanguíneo muscular poderia ser explicado, em parte, pelo aumento da atividade nervosa simpática nesses pacientes. Entretanto, a diminuição do fluxo sanguíneo pode, também, ser explicada por outros fatores, como a disfunção endotelial que é bem estabelecida na hipertensão arterial (FERRO e WEBB, 1997; GHIADONI *et al.*, 2001; ROSSI *et al.*, 2004).

As causas da disfunção autonômica nos pacientes hipertensos ainda não são amplamente conhecidas. Porém, estudos demonstram que o controle barorreflexo arterial está prejudicado na hipertensão arterial (BRISTOW *et al.*, 1969; SOMERS *et al.*, 1991a; LATERZA *et al.*, 2007). Essa diminuição da sensibilidade barorreflexa, conhecida nesses pacientes, poderia explicar parte da hiperatividade simpática observada nessa população, já que, quando os barorreceptores arteriais são estimulados, reflexamente desencadeiam uma resposta de inibição da atividade nervosa simpática (LATERZA *et al.*, 2007). E, ao contrário, quando deixam de ser estimulados, reflexamente desencadeiam ativação nervosa simpática (LATERZA *et al.*, 2007).

Outro controle reflexo envolvido na disfunção autonômica nos pacientes com hipertensão arterial são os quimiorreceptores periféricos. Interessantemente, a sensibilidade quimiorreflexa encontra-se prejudicada em pacientes com hipertensão arterial estabelecida (TRZEBSKI *et al.*, 1982; SOMERS *et al.*, 1988). Estudos demonstram que quando submetidos à hipóxia, ou seja, manobra que estimula os quimiorreceptores periféricos, os pacientes hipertensos apresentam aumento exacerbado no tônus simpático e na ventilação, quando comparados aos indivíduos normotensos (TRZEBSKI *et al.*, 1982; SOMERS *et al.*, 1988). Ainda, estudo realizado por Sinski e colaboradores (SINSKI *et al.*, 2012) demonstrou que a desativação desses quimiorreceptores com hiperóxia (inalação de 100% de oxigênio), na situação de repouso, diminuía a atividade nervosa simpática muscular e a frequência cardíaca em pacientes com hipertensão arterial, porém, não alterava os níveis pressóricos desses pacientes (SINSKI *et al.*, 2012). Esses resultados sugerem, portanto, que durante o repouso, o aumento na sensibilidade dos quimiorreceptores em pacientes hipertensos também parece contribuir para o prejuízo no controle autonômico basal dessa população.

Durante situações fisiológicas, como o exercício físico, observa-se como resposta, um aumento da atividade nervosa simpática, que por consequência, leva ao aumento da frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial (SHEPHERD, 1987; NOBREGA *et al.*, 2014). Além disso, o fluxo sanguíneo para regiões viscerais é diminuído (SHEPHERD, 1987; NOBREGA

et al., 2014). Todos esses ajustes autonômicos e hemodinâmicos acontecem durante o exercício com o intuito de aumentar o fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética ativa (SHEPHERD, 1987; NOBREGA *et al.*, 2014).

Inicialmente, esse aumento da atividade nervosa simpática durante o exercício ocorre devido à ativação do comando central e, em seguida, por ativação dos mecanorreceptores e metaborreceptores musculares e pela redefinição do ponto de ajuste de operação dos barorreceptores arteriais (MITCHELL, 1985; SHEPHERD, 1987; NOBREGA *et al.*, 2014; MICHELINI *et al.*, 2015). Contudo, além desses mecanismos bastante conhecidos de ajustes cardiovasculares, alguns estudos têm sugerido a contribuição dos quimiorreceptores periféricos também nas respostas neurovasculares que ocorrem durante o exercício (STICKLAND *et al.*, 2007; STICKLAND *et al.*, 2008; STICKLAND *et al.*, 2011).

Estudo realizado em cães (STICKLAND *et al.*, 2007), demonstrou que a inibição do corpo carotídeo durante o exercício com injeção de substâncias como a dopamina ou solução hiperóxica diretamente no corpo carotídeo através de um cateter na artéria carótida, causava imediato e transitório aumento na condutância vascular periférica. No entanto, quando era infundida uma solução normóxica, esse efeito vasodilatador não era evidenciado. Esses resultados sugerem, portanto, que a atividade tônica do corpo carotídeo parece restringir o fluxo sanguíneo para a musculatura ativa durante o exercício (STICKLAND *et al.*, 2007). Em humanos saudáveis, o mesmo grupo observou que a inibição dos quimiorreceptores periféricos durante o exercício, resulta em uma diminuição na atividade nervosa simpática muscular e frequência cardíaca (STICKLAND *et al.*, 2008). Por outro lado, estudo realizado por Houssiere e colaboradores (HOUSSIERE *et al.*, 2006), demonstrou que indivíduos saudáveis submetidos à desativação dos quimiorreceptores periféricos por inalação hiperóxica durante o exercício isométrico realizado a 30% da contração voluntária máxima e, também, durante a oclusão circulatória, desencadeava um aumento da atividade nervosa simpática e da pressão arterial nessas condições. Esse aumento foi atribuído, entre outros fatores, à maior ativação dos metaborreceptores musculares, que durante a hiperóxia, são hipersensibilizados (HOUSSIERE *et al.*, 2006). Esses resultados sugerem, portanto, que a participação do controle quimiorreflexo arterial durante o exercício ainda é controversa em indivíduos saudáveis.

Sabe-se que pacientes hipertensos apresentam uma maior atividade nervosa simpática muscular não só em repouso, mas também durante exercício. De fato, estudo realizado anteriormente pelo nosso grupo, mostrou que o nível de atividade nervosa simpática muscular durante o exercício, era maior no grupo hipertenso quando comparado ao grupo normotenso

(RONDON *et al.*, 2006). Além disso, esses pacientes apresentavam maiores níveis de pressão arterial durante o exercício, ausência de vasodilatação periférica e diminuição do controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular (RONDON *et al.*, 2006).

Desta forma, sabendo da disfunção neurovascular durante o exercício nos pacientes hipertensos e, com base na literatura disponível, sobre a possível modulação quimiorreflexa em indivíduos saudáveis, podemos imaginar que a desativação dos quimiorreceptores periféricos possa ter um importante papel no controle neurovascular durante o exercício em pacientes com hipertensão arterial. E mais, podemos sugerir que a desativação dos quimiorreceptores com hiperóxia poderia atenuar o prejuízo no controle metaborreflexo observado na hipertensão arterial.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a influência dos quimiorreceptores periféricos no controle neurovascular da atividade nervosa simpática, condutância vascular no antebraço e pressão arterial em repouso, durante o exercício e a oclusão circulatória em pacientes com hipertensão arterial.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar o efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos em pacientes com hipertensão arterial:

- Na atividade nervosa simpática muscular, pressão arterial, condutância vascular do antebraço, frequência cardíaca, modulação autonômica cardíaca e controle barorreflexo espontâneo da frequência cardíaca, em repouso;
- Na atividade nervosa simpática muscular, pressão arterial, condutância vascular do antebraço e frequência cardíaca, durante o exercício de preensão de mão;
- Na atividade nervosa simpática muscular durante a oclusão circulatória.

3. HIPOTEESES

No presente estudo, testamos as hipóteses de que a desativação dos quimiorreceptores periféricos em pacientes com hipertensão arterial:

- 1- Diminuiria a atividade nervosa simpática muscular, a pressão arterial e o balanço autonômico cardíaco em repouso e aumentaria o controle barorreflexo espontâneo da frequência cardíaca;
- 2- Diminuiria os níveis de atividade nervosa simpática muscular e pressão arterial e aumentaria a condutância vascular no antebraço durante o exercício e;
- 3- Aumentaria o controle metaborreflexo muscular da atividade nervosa simpática.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial e assintomática que se caracteriza pela manutenção da pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2016). Alteração nos níveis de pressão arterial é a condição mais comum observada nos cuidados primários e, se não for detectada precocemente e tratada adequadamente leva à diversos desfechos clínicos importantes incluindo a morte (JAMES *et al.*, 2014). A prevalência da hipertensão arterial na população é bastante elevada. Nos Estados Unidos aproximadamente 32% da população é hipertensa (CHOBANIAN *et al.*, 2003) e, se levarmos em consideração os novos cortes para hipertensão estágio I, de 130 mmHg e/ou 80 mmHg de pressão arterial sistólica e diastólica respectivamente, essa prevalência na população americana aumenta para 46% (WHELTON *et al.*, 2017). No Brasil, esses números não são diferentes, sendo que a hipertensão arterial atinge 32,5% da população adulta, representando 36 milhões de indivíduos (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2016).

Além de ser altamente prevalente, a doença hipertensiva é responsável pelo surgimento e desenvolvimento de lesões em vasos e órgãos-alvo (CHOBANIAN *et al.*, 2003). De fato, diversas meta-análises de estudos observacionais têm demonstrado que a hipertensão arterial está associada com o aumento do risco para doenças cardiovasculares, doença renal terminal, aterosclerose subclínica e mortalidade por todas as causas (WHELTON *et al.*, 2017). Corroborando com esses fatos, estudo controlado e randomizado demonstrou que, em pacientes hipertensos, pequenas reduções na pressão arterial, como 10 mmHg, podem reduzir entre 25% a 40% o risco de morte por doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral nessa população (LAW *et al.*, 2009).

Estima-se que a hipertensão arterial seja responsável por 45% das mortes cardíacas e 51% das mortes decorrentes de acidente vascular cerebral e, em 2010 representou a principal causa de morte em todo o mundo (LIM *et al.*, 2012; FOROUZANFAR *et al.*, 2017). Somente nos Estados Unidos mais de 50% dos casos de morte por doença coronariana e acidente vascular cerebral ocorreram em pacientes hipertensos (FORD, 2011). No Brasil, a hipertensão arterial também contribui direta ou indiretamente com 50% das mortes por doença cardiovascular (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2016). Assim, por sua alta prevalência e graves consequências a hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular (WILLIAMS, 2010).

A pressão arterial é o resultado do produto entre o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, podendo, portanto, ser alterada por qualquer desses componentes, ou mesmo por ambos (MICHELINI *et al.*, 2008). Assim, os níveis de pressão arterial gerados pelo componente cardíaco e vascular são rigorosamente controlados por complexos mecanismos que modulam a variação e a manutenção momento a momento da pressão arterial, regulando o calibre e a reatividade vascular, a distribuição de fluido dentro e fora dos vasos e o débito cardíaco (MICHELINI *et al.*, 2008). Em especial, os mecanismos neurais de regulação da pressão arterial, são formados por numerosos receptores que sinalizam alterações nos diferentes parâmetros funcionais do sistema cardiovascular, fornecendo apropriada resposta pressora à demanda momentânea. Esses receptores, envolvidos na regulação da pressão arterial são classificados como barorreceptores arteriais, quimiorreceptores arteriais, receptores cardiopulmonares e mecano e metaborreceptores musculares (MICHELINI *et al.*, 2008). Contudo, em situações em que a pressão arterial permanece continuamente elevada, como é o caso da hipertensão arterial, parece que a maioria desses mecanismos se encontram alterados, sendo difícil estabelecer quais reflexos têm papel preponderante no desencadeamento e mesmo na manutenção dos níveis elevados de pressão arterial (MANCIA e GRASSI, 2014). De fato, existem várias evidências de que alterações no controle reflexo da pressão arterial e no sistema nervoso central estejam envolvidas no desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial (MANCIA e GRASSI, 2014).

4.2 Quimiorreceptores Periféricos

Os quimiorreceptores periféricos são grupamentos celulares altamente vascularizados, contendo o maior fluxo sanguíneo por grama de tecido de todo o organismo (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). Estrategicamente, esses receptores localizam-se nas grandes artérias, com o intuito de receber um aporte sanguíneo adequado (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). Os quimiorreceptores são divididos em dois tipos, segundo sua localização: os carotídeos, localizados bilateralmente na bifurcação da artéria carotídea comum em seus ramos externos e internos e, os aórticos, localizados acima e abaixo da crossa da artéria aorta (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). A aferência dos quimiorreceptores carotídeos trafega através do nervo glossofaríngeo, enquanto a dos quimiorreceptores aórticos, através do nervo vago (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). Ambas aferências fazem sua primeira sinapse no núcleo do trato solitário na superfície ventrolateral do bulbo (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012).

Os quimiorreceptores são compostos por dois tipos de células, as células do tipo um, conhecidas como célula glômus e as células do tipo dois, conhecidas como célula de sustentação (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). A célula glômus, considerada a célula quimiossensível propriamente dita, apresenta grande quantidade de mitocôndrias, retículo sarcoplasmático e vesículas (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). Essas vesículas contêm uma enorme variedade de neurotransmissores como a dopamina, norepinefrina, acetilcolina, entre outros (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). E, ao redor das células glômus, encontra-se um grande número de capilares que garantem uma adequada perfusão sanguínea para essas células (BORON, 2009).

A principal função dos quimiorreceptores periféricos é detectar alterações na pressão parcial de oxigênio, apesar de também serem sensíveis às alterações na pressão parcial de dióxido de carbono e concentrações hidrogeniônicas (BORON, 2009; KUMAR e PRABHAKAR, 2012). Em alguns animais, como ratos e coelhos, as respostas reflexas à hipóxia surgem exclusivamente pela ativação dos quimiorreceptores carotídeos, enquanto em outras espécies, essa resposta ocorre de forma mais significativa pela ativação dos quimiorreceptores aórticos (SCHULTZ *et al.*, 2007). No entanto, é praticamente impossível, experimentalmente, separar a contribuição relativa na resposta reflexa de cada um desses receptores em animais conscientes ou humanos. Por essa razão, discussões sobre o papel dos quimiorreceptores periféricos estão geralmente associadas à funcionalidade dos receptores carotídeos, os quais são passíveis de serem avaliados e são os mais documentados na literatura (SCHULTZ *et al.*, 2007).

Diversos estudos sugerem que as células glômus são os locais iniciais de detecção da hipóxia (KUMAR e PRABHAKAR, 2012; PRABHAKAR, 2013). O consenso geral é de que a hipóxia causa inibição de certos canais de potássio nas células glômus, resultando na despolarização da célula (PRABHAKAR, 2013). Essa despolarização abre canais de cálcio voltagem-dependentes acarretando em um aumento na concentração de cálcio intracelular, que por sua vez, desencadeia liberação de neurotransmissores específicos como a dopamina, ATP, adenosina, entre outros (KUMAR e PRABHAKAR, 2012; PRABHAKAR, 2013). Esses neurotransmissores estimulam as terminações nervosas próximas e aumentam a descarga sensorial dessa célula (KUMAR e PRABHAKAR, 2012; PRABHAKAR, 2013).

Os quimiorreceptores exercem uma grande influência não somente na ventilação pulmonar, mas também no controle cardíaco e vascular (CALVELO *et al.*, 1970; HEISTAD *et*

al., 1975; HONIG, 1989). A estimulação desses receptores aumenta tanto a resposta eferente simpática para o nervo frênico (responsável pela respiração), como também aumenta o fluxo simpático vasoconstritor para os músculos, circulação mesentérica, leitos renais, coração e vasos cerebrais (MARSHALL, 1994). Todas essas respostas levam ao aumento do débito cardíaco e resistência vascular periférica, o que acarreta na elevação da pressão arterial, a fim de aumentar a pressão de perfusão que, juntamente com o aumento da ventilação, restabelece a adequada oferta de oxigênio (MARSHALL, 1994).

4.3 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício físico

O controle neurovascular é conceituado como a interação entre os vasos sanguíneos e o sistema nervoso simpático na regulação do fluxo sanguíneo regional em repouso e, também, em resposta a manobras fisiológicas (MICHELINI *et al.*, 2008). Esse controle é regulado por interações entre mecanismos neurais centrais e periféricos (FISCHER *et al.*, 2014; NOBREGA *et al.*, 2014) responsáveis pela manutenção da pressão arterial, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo em níveis adequados na situação de repouso (MICHELINI *et al.*, 2008). Já, em situações de estresse fisiológico, como o exercício físico, as respostas cardiovasculares são moduladas por mecanismos mecânicos e neurais, que regulam o tônus simpato-vagal com o intuito de aumentar o fluxo sanguíneo muscular, necessário para a realização do exercício (SHEPHERD, 1987; NOBREGA *et al.*, 2014; MICHELINI *et al.*, 2015).

Em relação aos mecanismos mecânicos, tanto a bomba muscular quanto a respiratória contribuem para o aumento do débito cardíaco que ocorre durante o exercício (MAGDER, 1995; NOBREGA *et al.*, 2014). Nas fases iniciais do exercício, a bomba muscular tem uma maior importância, pois o ritmo das contrações musculares facilita o retorno venoso para o coração aumentando o volume sistólico pelo mecanismo de Frank-Starling (PLOTNICK *et al.*, 1986; NOBREGA *et al.*, 2014). Quanto aos mecanismos neurais, durante o exercício ocorre a retirada vagal e ativação simpática, de acordo com a intensidade do exercício e recrutamento muscular (SAVARD *et al.*, 1987; SEALS, 1989). Sabe-se que a retirada vagal, no início do exercício, ocorre a fim de aumentar a frequência cardíaca (NOBREGA *et al.*, 2014). Entretanto, o aumento da atividade nervosa simpática visa não só o aumento da frequência cardíaca, mas também, o aumento da contratilidade miocárdica, venoconstrição, aumento da resistência vascular para as regiões viscerais e direcionamento do débito cardíaco para a perfusão do músculo ativo (NOBREGA *et al.*, 2014), como exemplificado na figura 1. Essa modulação

autônômica se deve inicialmente à ativação do comando central e, em seguida, pela ativação dos mecanorreceptores e metaborreceptores musculares e, pela redefinição do ponto de ajuste de operação dos barorreceptores arteriais (NOBREGA *et al.*, 2014; MICHELINI *et al.*, 2015).

Figura 1. Controle neurovascular durante o exercício físico. ANS= Atividade Nervosa Simpática; FS= Fluxo Sanguíneo; FC= Frequência Cardíaca; VS= Volume Sistólico; RVP= Resistência Vascular Periférica; DC= Débito Cardíaco; PA= Pressão Arterial; FSM= Fluxo Sanguíneo Muscular.

Além desses mecanismos de regulação cardiovascular amplamente conhecidos, alguns estudos têm sugerido a contribuição dos quimiorreceptores periféricos nos ajustes neurovasculares durante o exercício físico (STICKLAND *et al.*, 2007; STICKLAND *et al.*, 2008; STICKLAND *et al.*, 2011).

De fato, alguns estudos antigos demonstraram que os corpos carotídeos estão sensibilizados durante o exercício (WEIL *et al.*, 1972; HENSON *et al.*, 1992) e, mais recentemente, alguns autores sugerem que a ativação dos quimiorreceptores arteriais contribui com cerca de um terço do fluxo simpático vasoconstritor (STICKLAND *et al.*, 2007; STICKLAND *et al.*, 2008; STICKLAND *et al.*, 2011). Interessantemente, a pressão parcial de

oxigênio no sangue arterial permanece constante durante o exercício em indivíduos saudáveis (NOBREGA *et al.*, 2014). Este fato não representaria, portanto, um estímulo para a sensibilização dos quimiorreceptores periféricos durante o exercício. Entretanto, algumas substâncias como, por exemplo, o potássio, a angiotensina II, as catecolaminas, a adenosina, entre outras, as quais são alteradas durante o exercício, podem influenciar a sensibilidade desses receptores e explicar o aumento da atividade quimiorreceptora nessas condições (LAHIRI *et al.*, 1981a; LAHIRI *et al.*, 1981b; MCQUEEN e RIBEIRO, 1981; BAND e LINTON, 1986; ALLEN, 1998).

De fato, Stickland e colaboradores (STICKLAND *et al.*, 2007) demonstraram em um estudo realizado em cães saudáveis, que a inibição do corpo carotídeo durante o exercício moderado em esteira, com injeção de substâncias como a dopamina ou solução hiperóxica diretamente no corpo carotídeo, por meio de um cateter inserido na artéria carótida, causava imediato e transitório aumento na condutância vascular periférica. No entanto, quando era infundida uma solução normóxica, esse efeito vasodilatador não era evidenciado (STICKLAND *et al.*, 2007). Esses resultados indicam, portanto, que a atividade tônica do corpo carotídeo parece restringir o fluxo sanguíneo para a musculatura ativa durante o exercício em normóxia.

Interessantemente, em humanos saudáveis, o mesmo grupo demonstrou que a inibição dos quimiorreceptores periféricos com inalação de 100% de oxigênio, durante o exercício dinâmico de prensão de mão a 50% da contração voluntária máxima, resultou em uma diminuição de 35% da atividade nervosa simpática muscular e redução da frequência cardíaca (STICKLAND *et al.*, 2008). No entanto, esse estudo não observou alterações na atividade nervosa simpática durante o repouso (STICKLAND *et al.*, 2008). Nesse sentido, é possível levantarmos a hipótese de que os quimiorreceptores periféricos contribuem significativamente com a ativação simpática principalmente quando estes são mais sensibilizados, como durante o exercício ou em doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial. Adicionalmente, a inibição dos quimiorreceptores periféricos também mostrou associação com o aumento do fluxo sanguíneo muscular femoral e com a condutância vascular durante o exercício em humanos saudáveis (STICKLAND *et al.*, 2011).

Por outro lado, Houssiere e colaboradores (HOUSSIERE *et al.*, 2006), demonstraram, ao contrário do que foi descrito por Stickland e colaboradores (STICKLAND *et al.*, 2008), que durante exercício isométrico realizado a 30% da contração voluntária máxima havia um aumento da atividade nervosa simpática e da pressão arterial média em indivíduos saudáveis

(HOUSIERE *et al.*, 2006). E que, durante a oclusão circulatória, os níveis da atividade nervosa simpática e da pressão arterial média se mantiveram elevados em relação ao período de repouso e em relação à oclusão realizada em normóxia (HOUSIERE *et al.*, 2006). Segundo os autores, esses resultados foram atribuídos ao aumento na sensibilidade dos metaborreceptores causado pela desativação dos quimiorreceptores periféricos com a manobra de hiperóxia (HOUSIERE *et al.*, 2006).

Contudo, apesar dos resultados distintos desses dois grupos de investigadores, a participação dos quimiorreceptores periféricos na modulação das respostas neurovasculares durante o exercício e durante a oclusão circulatória parece ser evidente em indivíduos saudáveis.

4.4 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício físico na hipertensão arterial

Sabe-se que na hipertensão arterial existem alterações na regulação autonômica cardíaca e vascular dos pacientes (MANCIA e GRASSI, 2014; GRASSI e RAM, 2016). Essa disfunção autonômica pode ser evidenciada pelo aumento dos níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina, diminuição da modulação vagal cardíaca, elevação da modulação simpática cardíaca e aumento da atividade nervosa simpática muscular (MANCIA e GRASSI, 2014; GRASSI e RAM, 2016). Estudo interessante realizado com jovens normotensos, filhos de pais hipertensos, demonstrou que os níveis de catecolaminas séricas desses jovens já eram mais elevados do que os níveis de catecolaminas séricas de jovens normotensos filhos de pais normotensos (LOPES *et al.*, 2000). Posteriormente, os mesmos autores demonstraram uma exacerbação da atividade nervosa simpática muscular naqueles indivíduos com predisposição genética para hipertensão arterial (LOPES *et al.*, 2008). Não sabemos se, de fato, esses indivíduos normotensos, filhos de hipertensos, irão desenvolver hipertensão arterial na vida adulta. No entanto, esses resultados corroboram as evidências de que a hipertensão arterial está em grande parte associada às alterações no sistema nervoso autonômico e as causas dessa disfunção autonômica continuam sendo alvo de interesse.

Além das alterações autonômicas, os pacientes hipertensos também apresentam prejuízo no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular (RONDON *et al.*, 2006). De fato, estudo do nosso grupo demonstrou que o fluxo sanguíneo muscular e a condutância vascular do antebraço estavam diminuídos, durante o repouso, nos pacientes hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos (RONDON *et al.*, 2006). Esse prejuízo no fluxo

sanguíneo muscular poderia ser explicado, em parte, pelo aumento da atividade nervosa simpática nesses pacientes (RONDON *et al.*, 2006). Entretanto, a diminuição do fluxo sanguíneo pode, também, ser explicada por outros fatores, como a disfunção endotelial, a qual é bem estabelecida na hipertensão arterial (FERRO e WEBB, 1997; CAI e HARRISON, 2000; GHIADONI *et al.*, 2001; ROSSI *et al.*, 2004).

As causas das alterações autonômicas na hipertensão arterial não são totalmente conhecidas. Porém, estudos demonstram que o controle barorreflexo arterial está prejudicado em pacientes hipertensos (BRISTOW *et al.*, 1969; SOMERS *et al.*, 1991a; LATERZA *et al.*, 2007). Essa diminuição da sensibilidade barorreflexa pode contribuir para os níveis elevados de atividade nervosa simpática o que poderia explicar, pelo menos em parte, a hiperatividade simpática nessa população.

Interessantemente, os quimiorreceptores periféricos também se encontram prejudicados em pacientes com hipertensão arterial estabelecida (TRZEBSKI *et al.*, 1982; SOMERS *et al.*, 1988; KARA, 2003). Estudos em humanos com hipertensão limítrofe e estabelecida, assim como, em modelos de animais espontaneamente hipertensos, demonstraram um aumento exacerbado da atividade nervosa simpática em resposta à estimulação dos quimiorreceptores quando comparados aos seus pares normotensos (SOMERS *et al.*, 1988; HABECK *et al.*, 1991; OHTA e TALMAN, 1995; KARA, 2003). Efetivamente, o aumento da sensibilidade quimiorreflexa parece ter um papel importante no desenvolvimento da hiperativação simpática na hipertensão arterial. Estudo realizado em ratos geneticamente hipertensos observou que a desativação cirúrgica dos quimiorreceptores, realizada por uma denervação bilateral do seio carotídeo, foi capaz de diminuir o tônus simpático e diminuir a pressão arterial em aproximadamente 20 mmHg nesses animais (ABDALA *et al.*, 2012). Além disso, a desativação cirúrgica desses receptores preveniu o desenvolvimento da hipertensão arterial nesse modelo experimental (ABDALA *et al.*, 2012). Nesse sentido, outro interessante estudo, no homem, realizado por Sinski e colaboradores (SINSKI *et al.*, 2012) demonstrou que pacientes hipertensos submetidos à hiperóxia, ou seja, manobra que desativa os quimiorreceptores arteriais, apresentavam diminuição na atividade nervosa simpática e na frequência cardíaca durante o repouso, mas não na pressão arterial (SINSKI *et al.*, 2012). Ainda, mais recentemente o mesmo grupo observou que, ao contrário do estudo anterior, quando analisaram os primeiros segundos de hiperóxia era verificada diminuição da pressão arterial durante o repouso dos pacientes hipertensos e que, essa desativação dos quimiorreceptores periféricos aumentava a sensibilidade barorreflexa desses pacientes, evidenciando um feedback

negativo entre os controles quimiorreflexo e barorreflexo (SINSKI *et al.*, 2014). De fato, uma interação antagonista entre os quimiorreceptores periféricos e os barorreceptores já foi reportada em animais e indivíduos saudáveis (MIURA e REIS, 1972; MANCIA, 1975; SOMERS *et al.*, 1991b; DESPAS *et al.*, 2012).

Portanto, as evidências mostradas até o momento sugerem que, em repouso, o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores em pacientes hipertensos parece contribuir para o prejuízo no controle neurovascular dessa população, embora os seus efeitos na pressão arterial ainda não estejam totalmente claros.

Por outro lado, tem sido documentado que as alterações neurovasculares nos pacientes hipertensos são observadas, também, durante manobras fisiológicas como o exercício físico. Estas alterações já foram documentadas pelo nosso grupo, conforme mencionado anteriormente, em que os pacientes hipertensos apresentavam níveis aumentados de atividade nervosa simpática muscular e pressão arterial e fluxo sanguíneo muscular diminuído durante o exercício de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima quando comparados aos indivíduos normotensos (RONDON *et al.*, 2006). Além disso, verificamos que durante a oclusão circulatória realizada ao final do exercício, manobra que isola os metaborreceptores musculares e os mantém ativados pela acidose gerada durante o exercício, os níveis de atividade nervosa simpática retornam aos valores de repouso nos pacientes hipertensos, mas não nos indivíduos normotensos, em quem permanecem aumentados de forma semelhante aos valores atingidos durante o exercício. Esses resultados evidenciam, portanto, a diminuição na sensibilidade metaborreflexa muscular nos pacientes hipertensos (RONDON *et al.*, 2006).

Contudo, a participação dos quimiorreceptores periféricos na modulação das respostas neurovasculares durante o exercício físico e durante a oclusão circulatória em pacientes hipertensos, não tem sido documentada.

5. MÉTODOS

5.1 Casuística

Foram selecionados para participar do estudo, indivíduos com níveis de pressão arterial classificados como hipertensão arterial de estágio 1 e 2 (VII Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2016), não engajados em nenhum tratamento farmacológico, não praticantes regulares de exercícios físicos, na faixa etária entre 25 a 60 anos, de ambos os sexos, com índice de massa corporal (IMC) $< 30 \text{ kg/m}^2$ e não fumantes. Adicionalmente, foram selecionados indivíduos com níveis de pressão arterial classificados como normotensão, seguindo igualmente, os demais critérios relacionados anteriormente. Todos os voluntários foram esclarecidos sobre os procedimentos experimentais e possíveis riscos envolvidos no estudo. Após estes esclarecimentos, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (CAAE 52289115.0.0000.5391).

O recrutamento dos voluntários foi realizado por meio de mídia eletrônica e escrita, cartazes no campus da universidade e verbalmente em campanhas de saúde.

5.2 Procedimentos preliminares

5.2.1 Diagnóstico de Hipertensão Arterial

A pressão arterial foi aferida inicialmente em ambos os braços, utilizando o método auscultatório, com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Unitec – São Paulo, Brasil) e considerando as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, respectivamente. O braço com maior valor de pressão arterial foi usado como referência para as demais medidas. Foram realizadas 3 medidas em cada voluntário, pelo mesmo avaliador, após permanecerem por 5 minutos em repouso com o voluntário na posição sentada, como sugere a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2016). Este procedimento foi repetido em 2 visitas ao laboratório e, sempre no período da manhã. A média dos seis valores medidos foi calculada e considerada a pressão arterial clínica dos voluntários. Foram incluídos no grupo hipertenso (HT) os participantes que obtiveram valores médios de pressão arterial sistólica maiores ou iguais a 140 mmHg e/ou valores de pressão arterial diastólica maiores ou iguais a 90 mmHg, caracterizando a hipertensão arterial (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE

HIPERTENSÃO, 2016). No grupo normotenso (NT), foram incluídos os participantes que obtiveram valores de pressão arterial sistólica menores ou iguais a 120 mmHg e pressão arterial diastólica menores ou iguais a 80 mmHg, caracterizando a normotensão (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2016).

A pressão arterial média, clínica, foi calculada pela fórmula: $PAM = (2(PAD) + PAS)/3$.

5.2.2 Avaliação do nível de atividade física

A avaliação do nível de atividade física foi realizada por meio de questionário, o qual foi aplicado na entrada do participante no protocolo. O questionário aplicado caracterizou a amostra quanto ao nível de condicionamento físico inicial. Para tanto, utilizamos o International physical activity questionnaire (IPAQ) versão curta (CICONELLI *et al.*, 1999; SAEIDI *et al.*, 2013). Além disso, todos os participantes auto referiram não realizar exercícios físicos regulares, por pelo menos 6 meses.

5.2.3 Avaliação antropométrica

Na avaliação antropométrica, foram aferidos a altura (m) em estadiômetro e o peso corporal (kg) em balança digital. O IMC foi calculado pelo quociente entre o peso (kg) e o quadrado da estatura (m^2).

5.3 Medidas

5.3.1 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi medida através da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica do fascículo nervoso muscular, no nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular da perna. Esta é uma técnica que tem sido validade e bastante empregada em estudos em humanos (VALLBO *et al.*, 1979; GRAHAM *et al.*, 2002; ROVEDA *et al.*, 2003; LATERZA *et al.*, 2007; MARTINEZ *et al.*, 2011; TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013a; RONDON *et al.*, 2006). Os registros foram obtidos por meio da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, colocado na pele, a

aproximadamente um centímetro e meio de distância do primeiro, como exemplificado na figura 2. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e, o sinal do nervo alimentado através de um filtro passa-banda sendo, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude com saída em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural. A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada através do registro contínuo da atividade simpática neuromuscular durante todo o protocolo, o qual foi gravado em computador numa frequência de 1000Hz por meio do sistema Windaq/DATAQ® Instruments (DI-720 Series). O sinal do nervo foi analisado pela contagem do número de disparos eferentes simpáticos ocorridos por minuto a qual foi realizada por um mesmo observador, cego para a classificação do nível de pressão arterial dos indivíduos.

Figura 2. Avaliação da atividade nervosa simpática pela técnica de microneurografia.

5.3.2 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (NEGRÃO *et al.*, 2001; TROMBETTA *et al.*, 2003; RONDON *et al.*, 2006; FERREIRA-SANTOS *et al.*, 2017), como exemplificado na figura 3. O braço contralateral não-dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-

radial, e conectado a um pletismógrafo. Um manguito do punho foi inflado a um nível supra-sistólico, 1 minuto antes do início das medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço foi inflado acima da pressão venosa por período de 8 a 10 segundos. O aumento em tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, consequentemente, sua vasodilatação. O sinal de fluxo foi gravado por meio de um conversor analógico/digital em computador com resolução de 16 bits e frequência de amostragem de 1000Hz (DI-720 Series, DATAQ® Instruments) e, posteriormente, analisado no programa Windaq Pró+/- DATAQ®. O fluxo sanguíneo foi analisado e definido pela média de todas as medidas a cada minuto. A condutância vascular no antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100ml) pela pressão arterial média (mmHg) e multiplicada por 100, sendo expressa em unidades arbitrárias.

Figura 3. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.

5.3.3 Avaliação da pressão arterial em repouso

A pressão arterial foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não-invasiva, pelo método oscilométrico. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno da falange medial do dedo médio da mão não dominante, o qual foi conectado a um aparelho (Ohmeda 2300, Finapres®) para aquisição do sinal. O sinal da pressão arterial batimento a batimento foi gravado por meio de um conversor analógico/digital em computador

com resolução de 16 bits e frequência de amostragem de 1000Hz (DI-720 Series, DATAQ®Intruments) e em seguida analisado no programa windaq (RONDON *et al.*, 2006).

5.3.4 Avaliação da pressão arterial durante o exercício

Durante o protocolo de exercício isométrico, a pressão arterial média foi medida pelo método oscilométrico indireto (DX 2021, Dixtal®), no membro inferior esquerdo, a cada minuto. Todas as medidas da pressão arterial foram registradas manualmente em um formulário padronizado pelo laboratório e tabuladas em uma planilha eletrônica (Excel 2016, Microsoft®).

5.3.5 Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi avaliada continuamente por meio de um monitor eletrocardiográfico em derivação 1 (HP 78352-C, Hewlett Packard®). O sinal do eletrocardiograma (ECG) foi gravado por meio de um conversor analógico/digital em computador com resolução de 16 bits e frequência de amostragem de 1000Hz (DI-720 Series, DATAQ®Intruments) e em seguida analisado no programa Windaq.

5.3.6 Avaliação da frequência respiratória

A frequência respiratória foi monitorada com uma cinta torácica acoplada a um transdutor piezoelétrico (Pneumotrace II, UFI®) colocado ao redor do abdômen superior do paciente. Após pré-amplificação (GPA-4, Stemtech Inc.), o sinal foi convertido de analógico para digital numa resolução de 16 bits e frequência de amostragem de 1000Hz (DI-720 Series, DATAQ®Intruments) e posteriormente analisado no programa Windaq.

5.3.7 Avaliação do controle barorreflexo espontâneo em repouso

A análise do controle barorreflexo foi realizada por dois diferentes métodos, no domínio do tempo e no domínio da frequência. Os dois métodos estão descritos a seguir.

Na análise no domínio do tempo, a sensibilidade barorreflexa espontânea foi avaliada pelo método sequencial a partir dos sinais da pressão arterial sistólica e frequência cardíaca em

repouso. Foram analisados os valores contínuos da pressão arterial sistólica e do intervalo R-R (iRR) durante os protocolos experimentais, em um arquivo com duas colunas em formato ASCII. Por meio de um programa de computador (CardioSeries versão 2.4 – FMRP-USP) (DURAND *et al.*, 2015), foram ajustados os seguintes parâmetros: Atraso entre batimentos, tamanho das sequências, limiar da pressão arterial sistólica e iRR e coeficiente de correlação. Após o ajuste do atraso de um batimento entre a pressão arterial sistólica e o iRR, foram identificadas as sequências de três ou mais batimentos consecutivos que apresentaram aumento ou diminuição da pressão arterial sistólica de pelo menos 1 mmHg associado ao aumento ou diminuição do iRR de pelo menos 3 ms, respectivamente (LAUDE *et al.*, 2004). Em cada uma dessas sequências, foi aplicada uma análise de regressão linear, em que foram aceitas como sequências mediadas pelo controle barorreflexo arterial apenas aquelas que apresentaram um coeficiente de correlação igual ou maior que 0,85 (PAGANI *et al.*, 1996). Para cada sequência válida, foram calculados os coeficientes angular e linear da regressão, onde foi adotado o valor médio dos coeficientes angulares das sequências baro-mediadas como índice representativo da sensibilidade barorreflexa espontânea da frequência cardíaca, a qual será expressa em ms/mmHg (LAUDE *et al.*, 2004).

Na análise no domínio da frequência, a análise cross-spectral foi executada por meio do método auto-regressivo bivariada com ordem de modelo fixa em 10 usando o programa Heart Scop II (A.M.P.S. LLC[®]) (TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013b). Para esta análise, foram utilizados os valores contínuos da pressão arterial sistólica e do iRR durante os protocolos experimentais em repouso.

Este procedimento permite quantificar a coerência, o desvio de fase e a magnitude da função de transferência (ganho) entre a série temporal do iRR (sinal de saída) e pressão arterial sistólica (sinal de entrada) (BASELLI *et al.*, 1997). A função de coerência mede o grau de correlação linear entre as oscilações na mesma frequência em ambos os sinais de variabilidade (PAS e iRR). Será aceito o valor de coerência quando a correlação entre os sinais for maior que 0,5 (BASELLI *et al.*, 1997). O desvio de fase mede a defasagem entre os sinais em radianos e, será considerado o desvio de fase quando seu valor for negativo, ou seja, as mudanças na PAS precedem ou alteram o iRR (BASELLI *et al.*, 1997). A magnitude da função de transferência (ganho) quantifica a intensidade da resposta do sinal de saída (iRR) por unidade de mudança espontânea do sinal de entrada (pressão arterial sistólica), sendo expressa em ms/mmHg. Sua magnitude representa uma estimativa do ganho espontâneo do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca (BASELLI *et al.*, 1997; CEVESE *et al.*, 2001).

Todos os parâmetros da análise da função de transferência, podem ser estimados nas faixas de baixa frequência ou alta frequência. No presente estudo, foi calculada a coerência, o desvio de fase e o ganho da função de transferência central correspondente ao máximo de coerência dentro da faixa de baixa frequência.

5.3.8 Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso

A análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial foi realizada por dois diferentes métodos, no domínio do tempo e no domínio da frequência.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo foi realizada a partir do cálculo do índice SDNN (*Standard Deviation of the N-N intervals*; Desvio-Padrão de todos os intervalos N-N), rMSSD (*Root Mean Square of the Successive Differences*; Raiz Quadrada da Média do Quadrado das Diferenças) e pNN50 (porcentagem dos iRR adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos) dos iRR. A variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo foi realizada a partir do cálculo do desvio padrão de todas as pressões arteriais sistólicas de cada indivíduo (DP PAS). O Índice SDNN e o DP PAS, correspondem a variabilidade global da frequência cardíaca e da pressão arterial e refletem a ação de todos os componentes autonômicos sobre o órgão efector. Os índices rMSSD e pNN50 correspondem a modulação vagal cardíaca.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial no domínio da frequência foram realizadas da seguinte maneira: os sinais da frequência cardíaca, pressão arterial e respiração foram importados e analisados por um software específico, em um computador determinado, para análise e processamento de sinais biológicos HeartScope II (A.M.P.S. LLC®) e, foi realizado por um pesquisador treinado.

Resumidamente, a modulação dos componentes oscilatórios presentes nas séries temporais do iRR, frequência respiratória e pressão arterial sistólica foram calculadas com base na recursão de Durbin-Levinson, com a ordem do modelo escolhido de acordo com o critério de Akaike (MONTANO *et al.*, 1994; PAGANI *et al.*, 1996). Este procedimento permite uma quantificação automática da frequência central e a potência relevante de cada componente oscilatório presente em cada série temporal. As densidades espectrais do iRR, respiração e pressão arterial sistólica foram quantificadas dentro da faixa de muito baixa frequência (MBF,

0 a 0,04 Hz), baixa frequência (BF, 0,04 a 0,15 Hz) e alta frequência (AF, 0,15 a 0,4 Hz) (MONTANO *et al.*, 1994; PAGANI *et al.*, 1996; TASK FORCE, 1996).

As potências espectrais do iRR detectadas na faixa de baixa frequência (BF_{iRR}), representam a modulação de predominância simpática cardíaca e a banda de alta frequência (AF_{iRR}), sincronizados com a respiração, representam a modulação parassimpática cardíaca (TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013b). Já as potências espectrais extraídas da série temporal da pressão arterial sistólica foram quantificadas na banda BF (BF_{PAS}) e refletem tanto a modulação simpática vasomotora como a capacidade de tamponamento do óxido nítrico endotelial sobre a variabilidade da pressão arterial (TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013b), e a faixa AF (AF_{PAS}) expressa apenas o efeito mecânico da respiração sobre o coração e os vasos e não representam um índice autonômico (TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013b).

Os espectros de potência do iRR e pressão arterial sistólica foram expressos em ms^2 e $mmHg^2$, respectivamente, e a densidade espectral foi calculada, também, em unidades normalizadas (u.n.). Para isto, o procedimento de normalização foi realizado pela divisão da potência do componente de BF ou AF pela variância global com a potência do componente de muito baixa frequência (MBF) sendo subtraída e multiplicando-se o resultado por 100 (TASK FORCE, 1996). A variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial foram quantificadas por meio da variância global que consiste na somatória de todos componentes oscilatórios extraídos do tacograma e sistograma, respectivamente (MONTANO *et al.*, 1994; PAGANI *et al.*, 1996; TASK FORCE, 1996). E, a proporção de BF e AF (BF/AF) do iRR foi calculada para obter o balanço simpato-vagal (BF_{iRR}/AF_{iRR}) (TASK FORCE, 1996).

5.3.9 Avaliação do controle metaborreflexo muscular

O controle metaborreflexo muscular foi avaliado pela magnitude de mudança na atividade nervosa simpática durante ativação isolada dos metaborreceptores musculares em indivíduos normotensos e pacientes hipertensos. Dez segundos antes do término do exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima, a circulação do braço exercitado foi ocluída por um manguito inflado a 240 mmHg por 2 minutos (RONDON *et al.*, 2006). A análise do controle metaborreflexo foi realizada pela diferença (delta absoluto) entre a atividade nervosa simpática muscular medida no primeiro e segundo minutos de oclusão circulatória e o repouso.

5.3.10 Desativação dos quimiorreceptores periféricos

Os quimiorreceptores periféricos foram desativados por meio da inalação de 100% de oxigênio (hiperóxia), continuamente durante o repouso, durante o exercício e oclusão circulatória (HOUSIERE *et al.*, 2006). Em uma bolsa de Douglas com capacidade de 20 litros (Warren E. Collins Inc) foi armazenado um gás contendo 100% de oxigênio. A bolsa estava acoplada à uma válvula de 3 vias (2870 séries, Hans Rudolph) que direcionava a entrada de ar (ambiente ou 100% de oxigênio) através de um circuito rígido até a máscara não reinalante (Hans Rudolph) posicionada no indivíduo. Durante o protocolo em hiperóxia, o gás contendo 100% de oxigênio foi suplementado continuamente para a bolsa por um torpedo de gás contendo 100% de oxigênio medicinal.

Simultaneamente, a saturação de pulso de oxigênio (SpO₂) foi monitorada pelo oxímetro de pulso (DX 2021, Dixtal®).

5.4 Protocolo Experimental

Durante os protocolos experimentais o voluntário permaneceu em decúbito dorsal. Adicionalmente, entre os protocolos experimentais foi mantido um intervalo mínimo de 15 minutos para que as variáveis fisiológicas dos pacientes avaliados retornassem aos seus valores basais antes do início do próximo experimento. A ordem dos protocolos foi randomizada.

Antes do início dos protocolos experimentais foi realizado um teste de força máxima de preensão de mãos no lado dominante do voluntário, para o cálculo de 30% de contração voluntária máxima.

Todos os procedimentos foram realizados no período da manhã, entre 7:00hs e 8:00 horas, em ambiente calmo e com temperatura controlada de 20 a 22 °C.

5.4.1 Protocolo Experimental 1: Avaliação do controle neurovascular durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em normóxia.

Após instrumentação do paciente com máscara respiratória, foi registrada a atividade nervosa simpática, pressão arterial, frequência respiratória, frequência cardíaca e SpO₂ por um período de 29 minutos em normóxia, respirando o ar ambiente, sendo estes divididos em: 15 minutos de repouso, 3 minutos de nova instrumentação, 3 minutos de repouso com registro

simultâneo do fluxo sanguíneo muscular, 3 minutos de exercício de preensão de mão em 30% de contração voluntária máxima, 2 minutos de oclusão circulatória do membro que realizou o exercício e 3 minutos de recuperação.

5.4.2 Protocolo Experimental 2: Avaliação do controle quimiorreflexo durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em hiperóxia.

Este protocolo foi realizado da mesma forma que o Protocolo Experimental 1, porém, o voluntário estava inalando um gás contendo 100% de oxigênio.

O Fluxograma com a sequência dos protocolos experimentais será apresentada a seguir.

5.5 Sequência dos Protocolos Experimentais

5.5.1 Protocolo Experimental 1: Avaliação do controle neurovascular durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em normóxia.

Figura 4. Representação esquemática do protocolo experimental 1.
ANSM= Atividade nervosa simpática muscular; PA= Pressão arterial; FC= Frequência cardíaca; FR= Frequência respiratória; SpO₂= Saturação de pulso de oxigênio; FSM= Fluxo sanguíneo muscular.

5.5.2 Protocolo Experimental 2: Avaliação do controle quimiorreflexo durante o repouso, exercício e oclusão circulatória em hiperóxia.

Figura 5. Representação esquemática do protocolo experimental 2.

ANSM= Atividade nervosa simpática muscular; PA= Pressão arterial; FC= Frequência cardíaca; FR= Frequência respiratória; SpO₂= Saturação de pulso de oxigênio; FSM= Fluxo sanguíneo muscular.

5.6 Análise Estatística

As análises foram realizadas pelo Software Statistica for Windows, versão 8.0 (StatSoft, Inc, 2007).

Os dados foram apresentados como média $\pm$ erro-padrão da média.

O teste de Qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para avaliar a distribuição dos gêneros e do nível de atividade física entre os grupos.

Foi utilizado o teste de Lèvene para avaliar a homogeneidade da amostra. Para avaliar a normalidade de distribuição das variáveis estudadas, utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov. De acordo com a homogeneidade e normalidade de distribuição (gaussianas) da variável estudada foi definido o teste estatístico apropriado (paramétrico ou não-paramétrico).

Durante o repouso, para a comparação das características físicas, hemodinâmicas e autonômicas entre os grupos, foi utilizado o teste T de Student para amostras independentes ou o teste de Mann – Whitney. Para a comparação das características físicas, hemodinâmicas e autonômicas entre as condições de normóxia e hiperóxia dentro de cada grupo foi utilizado o teste T de Student para dados pareados ou o teste de Wilcoxon.

Para a comparação das variáveis durante o exercício físico entre os grupos e entre as diferentes condições (normóxia e hiperóxia) foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de

dois fatores (estágio e intervenção), para medidas repetidas. Quando necessário, o teste post-hoc de Scheffé foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos ou condições. Para a comparação da resposta das variáveis ao exercício os dados foram expressos como área sobre a curva (A.S.C.) e foram comparadas utilizando o teste T de Student para amostras dependentes (comparação das condições dentro do grupo) e independentes (comparação entre grupos).

Durante a oclusão circulatória, os dados foram apresentados em deltas absolutos e para a comparação entre as manobras normóxia e hiperóxia e entre os grupos foi utilizada a ANOVA de dois fatores. Quando necessário, o teste post-hoc de Scheffé foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos ou condições.

Foi aceito como diferença significativa quando $P < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 Casuística

Aproximadamente 520 indivíduos foram triados ao longo do estudo. Destes, 69 foram selecionados e convidados a participar do protocolo experimental. Após o convite, quarenta e cinco voluntários se apresentaram na entrevista inicial, mas 7 voluntários não aceitaram ou não puderam ser incluídos por não atingirem todos os critérios necessários. Assim, 38 voluntários aceitaram participar do projeto de pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e realizaram as avaliações iniciais. Durante o estudo, 12 voluntários desistiram da participação no projeto por motivos pessoais. Além disso, 1 voluntário foi excluído por apresentar importante bradicardia de repouso antes da realização do protocolo experimental. Desta forma, 25 voluntários completaram todos os procedimentos e compuseram a amostra do estudo.

Após a classificação dos níveis de pressão arterial dos voluntários (avaliação inicial), estes foram divididos em 2 grupos: grupo NT composto por 13 voluntários e grupo HT composto por 12 voluntários. A configuração dos grupos e o seguimento dos voluntários durante o estudo podem ser observadas na figura 6.

Figura 6. Fluxograma de entrada dos voluntários no estudo e distribuição nos grupos.

6.2 Avaliações iniciais

6.2.1 Pressão arterial clínica

A pressão arterial clínica dos grupos está apresentada na tabela 1. A pressão arterial sistólica, diastólica e média do grupo HT foi significativamente maior quando comparada ao grupo NT.

Tabela 1. Pressão arterial clínica

	Normotenso (n=13)	Hipertenso (n=12)	<i>P</i>
PAS (mmHg)	105±2	145±4	< 0,0001
PAD (mmHg)	68±2	95±1	< 0,0001
PAM (mmHg)	80±2	111±2	< 0,0001

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média.
(*Teste t de Student: PAS, PAD e PAM*)

6.2.2 Características físicas

As características físicas dos voluntários estão descritas na tabela 2. Não houve diferença significativa entre sexo, idade, altura e nível de atividade física entre os grupos estudados. Porém, o grupo HT apresentou maior peso e IMC quando comparado ao grupo NT.

Tabela 2. Características físicas dos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=13)	Hipertenso (n=12)	P
Sexo (Homem/Mulher)	(9/4)	(11/1)	0,16
Idade (anos)	38±3	44±3	0,18
Peso (kg)	72±3	84±3	0,01
Altura (m)	170±0,02	1,70±0,03	0,98
IMC (kg/m ²)	25±1	29±1	0,001
IPAQ (S+IA / A)	(13 / 0)	(12 / 0)	0,59

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. IMC= índice de massa corporal; IPAQ= *International Physical Activity Questionnaire*; S+IA= sedentários + irregularmente ativos; A= ativos. (Teste *t* de Student: Idade, Peso, Altura e IMC; Teste Qui-quadrado: Sexo e IPAQ)

6.3 Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos no repouso em normotensos e hipertensos

Os resultados serão apresentados em 3 etapas: durante o repouso, o exercício e a oclusão circulatória, conforme detalhamento apresentado no Quadro 1. E, em cada etapa apresentaremos os resultados seguindo a seguinte sequência: 1- Comparação entre os grupos antes da desativação dos quimiorreceptores periféricos (NT vs. HT em normóxia); 2- Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no grupo NT (NT: normóxia vs. hiperóxia); 3- Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no grupo HT (HT: normóxia vs. hiperóxia) e; 4- Comparação entre os grupos durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos (NT vs. HT em hiperóxia).

Quadro 1. Ordem de apresentação dos resultados em cada uma das etapas do trabalho

<p>Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos no repouso em normotensos e hipertensos</p> <p><i>Sequência de apresentação dos resultados em repouso</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias; • Controle autonômico cardíaco; • Controle autonômico vascular; • Controle barorreflexo.
<p>Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício em normotensos e hipertensos</p> <p><i>Sequência de apresentação dos resultados durante o exercício:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias;
<p>Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos na oclusão circulatória em normotensos e hipertensos</p> <p><i>Sequência de apresentação dos resultados durante oclusão circulatória</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante o primeiro e segundo minuto de oclusão circulatória.

6.3.1 Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias em repouso

As características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso em normóxia dos grupos NT e HT são apresentadas na tabela 3. A frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular, SpO₂ e frequência respiratória foram semelhantes entre os grupos. Como esperado, os pacientes hipertensos apresentaram níveis de pressão arterial média significativamente maiores quando comparados aos indivíduos normotensos.

Devido à qualidade do sinal, não foi possível analisar o fluxo sanguíneo muscular e, conseqüentemente a condutância vascular do antebraço em 2 pacientes hipertensos. Pelo

mesmo motivo, não foi possível a análise da frequência respiratória em 5 indivíduos (três no grupo NT e 2 no grupo HT).

Tabela 3. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=13)	Hipertenso (n=12)	P
FC (bpm)	61±2	64±2	0,26
PAM (mmHg)	91±3	110±4	<0,01
FSM (ml/min/100ml) (HT, n=10)	2,61±0,19	2,19±0,30	0,22
SpO₂ (%)	97,9±0,2	98,4±0,2	0,13
FR (ipm) (NT, n= 10; HT, n=10)	15±1	16±1	0,38

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. NT= grupo normotenso; HT= grupo hipertenso; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto.
(*Teste t de Student: Todas as variáveis*)

Como esperado, houve aumento da SpO₂ no grupo NT, caracterizando a hiperóxia (Tabela 4). Além disso, a desativação dos quimiorreceptores diminuiu significativamente a frequência cardíaca de repouso desses indivíduos (Tabela 4). Não houve diferença significativa na pressão arterial média, fluxo sanguíneo muscular e frequência respiratória durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso no grupo NT (Tabela 4).

Tabela 4. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso no grupo normotenso

	Normotenso		<i>P</i>
	Normóxia (n= 13)	Hiperóxia (n=13)	
FC (bpm)	61±2	58±2	0,01
PAM (mmHg)	91±3	94±2	0,42
FSM (ml/min/100ml)	2,61±0,19	2,54±0,18	0,62
SpO₂ (%)	97,9±0,2	100,0±0,1	<0,01
FR (ipm) (n= 10)	15±1	14±1	0,21

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto.
(*Teste t de Student: Todas as variáveis*)

Na tabela 5 podemos observar o efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso no grupo HT. Como esperado, houve aumento da SpO₂, caracterizando a hiperóxia (Tabela 5). Além disso, houve um aumento significativo do fluxo sanguíneo muscular durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos nesses pacientes (Tabela 5). Entretanto, a desativação dos quimiorreceptores periféricos no repouso não modificou a frequência cardíaca, pressão arterial média e, a frequência respiratória dos pacientes hipertensos (Tabela 5).

Tabela 5. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso no grupo hipertenso

	Hipertenso		P
	Normóxia (n= 12)	Hiperóxia (n= 12)	
FC (bpm)	64±2	62±2	0,07
PAM (mmHg)	110±4	110±5	0,96
FSM (ml/min/100ml) (n= 10)	2,19±0,30	2,39±0,28	0,02
SpO₂ (%)	98,4±0,2	100,0±0,1	<0,01
FR (ipm) (n= 10)	16±1	15±1	0,26

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto.

(*Teste t de Student: Todas as variáveis*)

As características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias em repouso dos grupos NT e HT, durante a desativação dos quimiorreceptores, são apresentadas na tabela 6. Assim, durante a hiperóxia, observamos que não houve diferença significativa na frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular, SpO₂ e frequência respiratória entre os grupos (Tabela 6). Porém, os níveis de pressão arterial média permaneceram maiores no grupo HT em relação ao grupo NT durante essa condição (Tabela 6).

Tabela 6. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=13)	Hipertenso (n=12)	P
FC (bpm)	58±2	62±2	0,13
PAM (mmHg)	94±2	110±5	<0,01
FSM (ml/min/100ml) (HT, n= 10)	2,54±0,18	2,39±0,28	0,64
SpO₂ (%)	99,9±0,1	100,0±0,1	0,35
FR (ipm) (NT, n= 10; HT, n= 10)	14±1	15±1	0,36

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; HT= hipertenso; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto; NT= normotenso.

(*Teste t de Student: Todas as variáveis*)

Durante o repouso em normóxia, a atividade nervosa simpática muscular, medida em disparos por minuto, foi significativamente maior no grupo HT quando comparado ao grupo NT (Figura 7, Painel A). A desativação dos quimiorreceptores periféricos não modificou os níveis da atividade nervosa simpática muscular no grupo NT (Figura 7, Painel B). Porém, no grupo HT, a desativação dos quimiorreceptores periféricos diminuiu significativamente os níveis da atividade nervosa simpática muscular (Figura 7, Painel C). Entretanto, quando comparado na condição de hiperóxia, observamos que os níveis da atividade nervosa simpática muscular ainda se mostraram maiores no grupo HT em relação ao grupo NT (Figura 7, Painel D).

Figura 7. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o repouso. A- normóxia entre os grupos normotenso e hipertenso; B- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes normotensos; C- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes hipertensos; e, D- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos grupos normotenso e hipertenso. Normotenso, n=10; hipertenso, n=11. * = $P < 0,05$. (Teste t de Student)

Durante o repouso em normóxia, a condutância vascular do antebraço foi significativamente menor no grupo HT, quando comparado ao grupo NT (Figura 8, Painel A). A desativação dos quimiorreceptores periféricos não modificou a condutância vascular do antebraço no grupo NT (Figura 8, Painel B). Porém, no grupo HT, houve uma tendência de aumento da condutância vascular do antebraço durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos (Figura 8, Painel C; $P = 0,06$). E mais, durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos os níveis da condutância vascular do antebraço nos grupos NT e HT tornaram-se semelhantes (Figura 8, Painel D).

Figura 8. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante o repouso: A- normóxia entre os grupos normotenso e hipertenso; B- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes normotensos; C- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes hipertensos; e, D- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos grupos normotenso e hipertenso. Hipertenso, n= 10. * = $P < 0,05$. (Teste *t* de Student)

Quadro 2. Sumário dos resultados das características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	FC	PAM	FSM	CVA	ANSM
NT vs. HT (NX)	=	≠ (HT >)	=	≠ (HT <)	≠ (HT >)
NT (NX vs. HPO₂)	↓	→	→	→	→
HT (NX vs. HPO₂)	→	→	↑	→ (P=0,06)	↓
NT vs. HT (HPO₂)	=	≠ (HT >)	=	=	≠ (HT >)

FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular no antebraço; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; NT= grupo normotenso; HT= grupo hipertenso; NX= normóxia; HPO₂= hiperóxia; ↓= diminuição; →= manutenção; ↑= aumento.

6.3.2 Controle autonômico cardíaco em repouso

O controle autonômico cardíaco durante o repouso em normóxia nos grupos NT e HT está apresentado da tabela 7. Durante o repouso em normóxia, a variabilidade da frequência cardíaca, tanto no domínio do tempo (SDNN) como no domínio da frequência (PT), foram significativamente menores no grupo HT quando comparados ao grupo NT (Tabela 7). Além disso, o grupo HT apresentou menor modulação vagal cardíaca, tanto no domínio do tempo (rMSSD e pNN50) como no domínio da frequência (AF abs.) quando comparado ao grupo NT durante o repouso em normóxia (Tabela 7). Entretanto, não observamos diferenças significantes na modulação simpática cardíaca e balanço simpato-vagal entre os grupos NT e HT durante o repouso em normóxia.

Devido à presença de artefatos no sinal, não foi possível analisar a variabilidade da frequência cardíaca em 5 indivíduos (três no grupo NT e dois no grupo HT).

Tabela 7. Controle autonômico cardíaco durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=10)	Hipertenso (n=10)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
SDNN (ms)	67±6	46±6	0,03
rMSSD (ms)	60±10	35±7	0,05
pNN50 (%)	35±7	14±6	0,04
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT (ms²)	4779±787	2620±1101	0,01
BF abs. (ms²)	1195±243	1260±711	0,11
BF u.n. (%)	46±7	59±5	0,17
AF abs. (ms²)	1709±529	544±223	0,03
AF u.n. (%)	52±7	38±5	0,15
BF/AF	1,4±0,4	2,3±0,7	0,17

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SDNN= desvio padrão de todos os intervalos N-N; rMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças; pNN50= porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos; PT= potência total; BF= componentes de baixa frequência; AF= componentes de alta frequência; BF/AF= balanço simpato-vagal; abs.= absoluto; u.n.= unidade normalizada.

(Teste *t* de Student: SDNN, rMSSD e pNN50; Teste Mann-Whitney: PT, BF, AF e BF/AF)

Na tabela 8 podemos observar o efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico cardíaco durante o repouso no grupo NT. A desativação dos quimiorreceptores periféricos não modificou os índices de variabilidade da frequência cardíaca tanto no domínio do tempo (SDNN) quanto no domínio da frequência (PT). Também não houveram modificações nos índices de modulação simpática e vagal cardíaca em nenhum dos métodos utilizados (Tabela 8).

Tabela 8. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico cardíaco durante o repouso no grupo normotenso

	Normotenso		<i>P</i>
	Normóxia (n= 10)	Hiperóxia (n= 10)	
<i>Domínio do Tempo</i>			
SDNN (ms)	67±6	77±8	0,20
rMSSD (ms)	60±10	70±11	0,18
pNN50 (%)	35±7	40±8	0,25
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT (ms ²)	4779±787	5759±1128	0,68
BF abs. (ms ²)	1195±243	1577±432	0,68
BF u.n. (%)	46±7	38±7	0,59
AF abs. (ms ²)	1709±529	2155±626	0,17
AF u.n. (%)	52±7	61±7	0,44
BF / AF	1,4±0,4	0,9±0,3	0,44

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SDNN= desvio padrão de todos os intervalos N-N; rMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças; pNN50= porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos; PT= potência total da variabilidade da frequência cardíaca; BF= componentes de baixa frequência; AF= componentes de alta frequência; BF/AF= balanço simpato-vagal; abs.= absoluto; u.n.= unidade normalizada.

(*Teste t de Student: SDNN, rMSSD e pNN50; Teste Wilcoxon: PT, BF, AF e BF/AF*)

Já na tabela 9 é apresentado o efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico cardíaco durante o repouso no grupo HT. A desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o repouso aumentou significativamente a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (SDNN). Além disso, observamos uma tendência de aumento da modulação vagal cardíaca no domínio do tempo (rMSSD e pNN50) durante essa

condição experimental. Entretanto, no domínio da frequência, não observamos mudanças na variabilidade da frequência cardíaca, modulação simpática e vagal cardíaca e, no balanço simpato-vagal (Tabela 9).

Tabela 9. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico cardíaco durante o repouso no grupo hipertenso

	Hipertenso		<i>P</i>
	Normóxia (n= 10)	Hiperóxia (n= 10)	
<i>Domínio do Tempo</i>			
SDNN (ms)	46±7	53±6	0,02
rMSSD (ms)	35±7	40±7	0,08
pNN50 (%)	14±6	19±7	0,06
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT (ms ²)	2620±1155	2924±822	0,14
BF abs. (ms ²)	1260±745	1023±374	0,88
BF u.n. (%)	59±5	55±7	0,51
AF abs. (ms ²)	544±234	647±232	0,17
AF u.n. (%)	38±5	43±7	0,39
BF / AF	2,3±0,7	2,2±0,9	0,88

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SDNN= desvio padrão de todos os intervalos N-N; rMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças; pNN50= porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos; PT= potência total da variabilidade da frequência cardíaca; BF= componentes de baixa frequência; AF= componentes de alta frequência; BF/AF= balanço simpato-vagal; abs.= absoluto; u.n.= unidade normalizada.

(Teste *t* de Student: SDNN, rMSSD e pNN50; Teste Wilcoxon: PT, BF, AF e BF/AF)

O controle autonômico cardíaco dos grupos NT e HT durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no repouso está apresentado da tabela 10. A variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (SDNN) se manteve menor no grupo HT durante a desativação dos quimiorreceptores. Já a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência (PT), o grupo HT apresentou uma tendência de redução quando comparados ao grupo NT (Tabela 10). Além disso, um dos índices de modulação vagal cardíaca no domínio do tempo (rMSSD) foi menor do grupo HT (Tabela 10). Corroborando com esses achados, a modulação vagal cardíaca, vista pelo domínio da frequência foi menor no grupo HT em relação ao grupo NT durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos (Tabela 10). Entretanto, não houveram diferenças significativas na modulação simpática cardíaca e no balanço simpato-vagal entre os grupos nessa condição (Tabela 10).

Tabela 10. Controle autonômico cardíaco durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=10)	Hipertenso (n=10)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
SDNN (ms)	77±8	53±6	0,03
rMSSD (ms)	70±11	40±7	0,04
pNN50 (%)	40±8	19±7	0,07
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT (ms²)	5759±1128	2924±822	0,06
BF abs. (ms²)	1577±432	1023±374	0,33
BF u.n. (%)	38±7	55±7	0,08
AF abs. (ms²)	2155±626	647±232	0,01
AF u.n. (%)	61±7	43±7	0,10
BF / AF	0,9±0,3	2,2±0,9	0,10

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SDNN= desvio padrão de todos os intervalos N-N; rMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças; pNN50= porcentagem dos intervalos R-R adjacentes com diferença de duração maior que 50 milissegundos; PT= potência total da variabilidade da frequência cardíaca; BF= componentes de baixa frequência; AF= componentes de alta frequência; BF/AF= balanço simpato-vagal; u.n.= unidade normalizada.

(Teste *t* de Student: SDNN, rMSSD e pNN50; Teste Mann-Whitney: PT, BF, AF e BF/AF)

Quadro 3. Sumário dos resultados do controle autonômico cardíaco durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	SDNN	rMSSD	pNN50	PT	BF abs.	BF u.n.	AF abs.	AF u.n.	BF / AF
NT vs. HT (NX)	≠ (HT<)	= (P=0,05)	≠ (HT<)	≠ (HT<)	=	=	≠ (HT<)	=	=
NT (NX vs. HPO₂)	→	→	→	→	→	→	→	→	→
HT (NX vs. HPO₂)	↑	→	→ (P= 0,06)	→	→	→	→	→	→
NT vs. HT (HPO₂)	≠ (HT<)	≠ (HT<)	= (P= 0,07)	= (P= 0,06)	=	=	≠ (HT<)	=	=

SDNN= desvio padrão de todos os intervalos N-N; PT= potência total da variabilidade da frequência cardíaca; BF= componentes de baixa frequência; abs.= absoluto; u.n.= unidade normalizada; AF= componentes de alta frequência; BF/AF= balanço simpato-vagal; NT= normotenso; HT= hipertenso; NX= normóxia; HPO₂= hiperóxia; ↓= diminuição; →= manutenção; ↑= aumento.

6.3.3 Controle autonômico vascular em repouso

As variáveis do controle autonômico vascular durante o repouso em normóxia dos grupos NT e HT são apresentadas na tabela 11. A variabilidade da pressão arterial, tanto no domínio do tempo (DP PAS) quanto no domínio da frequência (PT), foi semelhante entre os grupos NT e HT (Tabela 11). Além disso, a modulação simpática vascular foi significativamente maior no grupo HT quando comparado ao grupo NT durante o repouso em normóxia (Tabela 11).

Devido à presença de artefatos no sinal, não foi possível analisar a variabilidade da pressão arterial em 5 indivíduos (três no grupo NT e dois no grupo HT).

Tabela 11. Controle autonômico vascular durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=10)	Hipertenso (n=10)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
DP PAS (mmHg)	7,2±1,0	5,6±0,5	0,19
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT (mmHg ²)	49±14	34±8	0,60
BF abs. (mmHg ²)	3,9±1,0	16,7±7,2	0,03
AF abs. (mmHg ²)	3,1±0,3	3,2±0,6	0,94

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. DP PAS= desvio padrão da pressão arterial sistólica; PAS= pressão arterial sistólica; PT= potência total da variabilidade da pressão arterial sistólica; BF= componentes de baixa frequência; AF= componentes de alta frequência; abs.= absoluto.
(*Teste t de Student: DP PAS e PAS; Teste Mann-Whitney: PT, BF e AF*)

Na tabela 12 é apresentado o efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico vascular durante o repouso no grupo NT. A desativação dos quimiorreceptores periféricos no grupo NT, durante o repouso, não modificou a variabilidade da pressão arterial no domínio do tempo (DP PAS) e da frequência (PT; Tabela 12). Também não houve mudança significativa na modulação simpática vascular (BF abs.; Tabela 12).

Tabela 12. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico vascular durante o repouso no grupo normotenso

	Normotenso		
	Normóxia (n=10)	Hiperóxia (n=10)	<i>P</i>
<i>Domínio do Tempo</i>			
DP PAS (mmHg)	6,6±0,7	7,2±1,0	0,31
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT_{PAS} (mmHg ²)	49±14	40±8	0,37
BF abs. (mmHg ²)	3,9±1,0	8,5±4,0	0,09
AF abs. (mmHg ²)	3,1±0,3	3,4±0,5	0,86

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. DP PAS= desvio padrão da pressão arterial sistólica; PAS= pressão arterial sistólica; PT= potência total da variabilidade da pressão arterial sistólica; BF= componentes de baixa frequência; AF= componentes de alta frequência; abs.= absoluto.
(*Teste t de Student: DP PAS e PAS; Teste wilcoxon: PT, BF e AF*)

Já na tabela 13 é apresentado o efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico vascular durante o repouso no grupo HT. A desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o repouso não modificou a variabilidade da pressão arterial, no domínio tanto do tempo (DP PAS) quanto da frequência (PT) no grupo HT (Tabela 13). Porém, houve uma tendência em diminuir a modulação simpática vascular (BF abs.; *P*= 0,07) desses pacientes nessa condição experimental (Tabela 13).

Tabela 13. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle autonômico vascular durante o repouso no grupo hipertenso

	Hipertenso		<i>P</i>
	Normóxia (n=10)	Hiperóxia (n=10)	
<i>Domínio do Tempo</i>			
DP PAS (mmHg)	5,6±0,6	5,8±0,6	0,83
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT_{PAS} (mmHg ²)	34±8	26±4	0,39
BF_{PAS} abs. (mmHg ²)	16,7±7,2	7,6±2,2	0,07
AF_{PAS} abs. (mmHg ²)	3,2±0,6	4,0±1,0	0,20

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. DP PAS= desvio padrão da pressão arterial sistólica; PAS= pressão arterial sistólica; PT= potência total da variabilidade da pressão arterial sistólica; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; abs.= absoluto.

(*Teste t de Student: DP PAS e PAS; Teste wilcoxon: PT, BF e AF*)

As variáveis do controle autonômico vascular em repouso, durante desativação dos quimiorreceptores periféricos, dos grupos NT e HT são apresentadas na tabela 14. A variabilidade da pressão arterial tanto no domínio do tempo (DP PAS) quanto no domínio da frequência (PT) foi semelhante entre os grupos NT e HT. Além disso, a desativação dos quimiorreceptores normalizou a modulação simpática vascular (BF abs.) do grupo HT (Tabela 14).

Tabela 14. Controle autonômico vascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=10)	Hipertenso (n=10)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
DP PAS (mmHg)	6,6±0,7	5,8±0,6	0,41
<i>Domínio da Frequência</i>			
PT (mmHg ²)	40±8	26±4	0,33
BF abs. (mmHg ²)	8,5±4,0	7,6±2,2	0,65
AF abs. (mmHg ²)	3,4±0,5	4,0±1,0	0,97

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. DP PAS= desvio padrão da pressão arterial sistólica; PAS= pressão arterial sistólica; PT= potência total da variabilidade da pressão arterial sistólica; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; abs.= absoluto.
(*Teste t de Student: DP PAS e PAS; Teste Mann-Whitney: PT, BF e AF*)

Quadro 4. Sumário dos resultados do controle autonômico vascular durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	DP _{PAS}	PT _s	BF	AF
NT vs. HT (NX)	=	=	≠ _(HT>)	=
NT (NX vs. HPO₂)	→	→	→	→
HT (NX vs. HPO₂)	→	→	→ (P= 0,07)	→
NT vs. HT (HPO₂)	=	=	=	=

DP PAS= desvio padrão da pressão arterial sistólica; PAS= pressão arterial sistólica; PT= potência total da variabilidade da pressão arterial sistólica; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; NT= normotenso; HT= hipertenso; NX= normóxia; HPO₂= hiperóxia; ↓= diminuição; →= manutenção; ↑= aumento.

6.3.4 Controle barorreflexo em repouso

O controle barorreflexo durante o repouso em normóxia dos grupos NT e HT estão apresentados na Tabela 15 e na Figura 9. A sensibilidade barorreflexa espontânea (SBR; Tabela 15) e o ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca (Figura 9, Painel A) foram significativamente menores no grupo HT quando comparado ao grupo NT. Não houveram diferenças na frequência central, coerência e desvio de fase entre os grupos nessa condição (Tabela 15).

Devido à presença de artefatos no sinal, não foi possível analisar a sensibilidade barorreflexa em 5 indivíduos (três no grupo NT e dois no grupo HT).

Tabela 15. Controle barorreflexo durante o repouso em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=10)	Hipertenso (n=10)	<i>P</i>
<i>Domínio do Tempo</i>			
SBR (ms/mmHg)	18±2	10±2	0,01
<i>Domínio da Frequência</i>			
Ganho (ms/mmHg)	15±2	8±2	0,02
<i>f</i> BF (Hz)	0,11±0,01	0,09±0,01	0,14
K² BF	0,76±0,04	0,84±0,04	0,15
ϕ BF (rad)	-52±7	-79±12	0,10

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SBR= sensibilidade barorreflexa espontânea; Ganho= ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; *f*= frequência central; K²= coerência; ϕ= desvio de fase; BF= baixa frequência.

(*Teste t de Student: SBR. Teste Mann-Whitney: f, K² e ϕ*)

Não houve diferença na sensibilidade barorreflexa espontânea no domínio do tempo (SBR; Tabela 16), no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca (Figura 9, Painei B), na coerência e no desvio de fase durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no grupo NT (Tabela 16). Entretanto, observamos uma diminuição significativa na frequência central de modulação do componente de BF no grupo NT durante a hiperóxia (Tabela 16).

Tabela 16. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle barorreflexo durante o repouso no grupo normotenso

	Normotenso		<i>P</i>
	Normóxia (n=10)	Hiperóxia (n=10)	
<i>Domínio do Tempo</i>			
SBR (ms/mmHg)	18±2	20±3	0,21
<i>Domínio da Frequência</i>			
Ganho (ms/mmHg)	15±2	13±2	0,17
<i>f</i> BF (Hz)	0,11±0,01	0,09±0,01	0,02
K² BF	0,76±0,04	0,72±0,05	0,51
ϕ BF (rad)	-52±7	-67±9	0,05

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SBR= sensibilidade barorreflexa espontânea; Ganho= ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; *f*= frequência central; K²= coerência; ϕ= desvio de fase; BF= baixa frequência.
(*Teste t de Student: SBR. Teste Wilcoxon: f, K² e ϕ*)

Durante o repouso, o efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle barorreflexo no grupo HT são apresentados na Tabela 17 e na Figura 9, Painel C. Não houve diferença na sensibilidade barorreflexa espontânea (SBR; Tabela 17), porém houve um aumento do ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca (Figura 9, Painel C) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no grupo HT. Também não observamos mudanças significativas na frequência central, coerência e desvio de fase durante a desativação dos quimiorreceptores nesse grupo (Tabela 17).

Tabela 17. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos no controle barorreflexo durante o repouso no grupo hipertenso

	Hipertenso		
	Normóxia (n=10)	Hiperóxia (n=10)	<i>P</i>
<i>Domínio do Tempo</i>			
SBR (ms/mmHg)	10±2	10±1	0,65
<i>Domínio da Frequência</i>			
Ganho (ms/mmHg)	8±2	10±2	0,03
<i>f</i> BF (Hz)	0,09±0,01	0,10±0,01	0,39
K² BF	0,84±0,04	0,80±0,04	0,31
ϕ BF (rad)	-79±13	-69±11	0,17

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SBR= sensibilidade barorreflexa espontânea; Ganho= ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; *f*= frequência central; K²= coerência; ϕ= desvio de fase; BF= baixa frequência.
(*Teste t de Student: SBR. Teste Wilcoxon: f, K² e ϕ*)

O controle barorreflexo durante a desativação dos quimiorreceptores nos grupos NT e HT são apresentados na tabela 18 e na Figura 9, Painei D. A sensibilidade barorreflexa espontânea (SBR) foi significativamente menor no grupo HT durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos quando comparada ao grupo NT (Tabela 18). Entretanto, durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos, o ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca não apresentou mais diferença significativa entre os grupos HT e NT (Figura 9, Painei D). E, não houveram diferenças na frequência central, coerência e desvio de fase entre os grupos nessa condição.

Tabela 18. Controle barorreflexo durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=10)	Hipertenso (n=10)	P
<i>Domínio do Tempo</i>			
SBR (ms/mmHg)	20±3	10±1	< 0,01
<i>Domínio da Frequência</i>			
Ganho (ms/mmHg)	13±2	10±2	0,33
f BF (Hz)	0,09±0,01	0,10±0,01	0,68
K² BF	0,72±0,05	0,80±0,04	0,45
φ BF (rad)	-66±9	-69±11	0,82

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. SBR= sensibilidade barorreflexa espontânea; Ganho= ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; f= frequência central; K²= coerência; φ= desvio de fase; BF= baixa frequência.
(*Teste t de Student: SBR; Teste Mann-Whitney: f, K² e φ*)

Figura 9. Controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca durante o repouso: A- normóxia entre os grupos normotenso e hipertenso; B- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes normotensos; C- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes hipertensos; e, D- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos grupos normotenso e hipertenso. Normotenso, n=10; hipertenso, n= 10. * = $P < 0,05$.

Quadro 5. Sumário dos resultados do controle barorreflexo arterial durante o repouso nos grupos normotenso e hipertenso

	SBR (Domínio do tempo)	Ganho (Domínio da frequência)
NT vs. HT (NX)	≠ (HT<)	≠ (HT<)
NT (NX vs. HPO ₂)	→	→
HT (NX vs. HPO ₂)	→	↑
NT vs. HT (HPO ₂)	≠ (HT<)	=

SBR= sensibilidade barorreflexa espontânea; Ganho= ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; NT= grupo normotenso; HT= grupo hipertenso; NX= normóxia; HPO₂= hiperóxia; ↓= diminuição; →= manutenção; ↑= aumento.

6.4 Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico em normotensos e hipertensos

6.4.1 Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício

As características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em normóxia nos grupos NT e HT são apresentadas na tabela 19.

A frequência cardíaca aumentou significativamente e de forma semelhante durante o exercício físico em relação ao repouso em ambos os grupos (Tabela 19). A pressão arterial média aumentou significativamente somente no terceiro minuto de exercício em relação ao repouso no grupo NT (Tabela 19). Já no grupo HT, esse aumento foi observado no segundo e terceiro minutos do exercício físico (Tabela 19). Além disso, os níveis de pressão arterial média do grupo HT foram significativamente maiores durante o exercício físico quando comparados ao grupo NT (Tabela 19).

O fluxo sanguíneo muscular aumentou significativamente no segundo e terceiro minutos de exercício em relação ao repouso no grupo NT (Tabela 19). Já o grupo HT apresentou aumento no fluxo sanguíneo muscular somente no terceiro minuto de exercício em relação ao repouso (Tabela 19). Contudo, os valores de fluxo sanguíneo muscular do grupo HT foram significativamente menores no segundo e terceiro minutos de exercício quando comparados ao grupo NT (Tabela 19).

A SpO₂ aumentou significativamente e de forma semelhante durante o exercício físico em relação ao repouso em ambos os grupos (Tabela 19). E, a frequência respiratória não modificou durante o exercício e foi semelhante entre os dois grupos (Tabela 19).

Adicionalmente, a análise das respostas das variáveis estudadas (A.S.C.) durante o exercício em normóxia demonstrou resposta semelhante da frequência cardíaca, fluxo sanguíneo muscular, SpO₂ e frequência respiratória entre os grupos (Tabela 19). Contudo, a resposta da pressão arterial durante o exercício em normóxia foi maior no grupo HT quando comparado ao grupo NT (Tabela 19).

Tabela 19. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício em normóxia nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n=13)					Hipertenso (n=12)				
	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.
FC (bpm)	60±2	64±2 [†]	66±3 [†]	71±4 [†]	197±8	66±2	71±2 [†]	74±3 [†]	76±3 [†]	216±7
PAM (mmHg)	91±2	93±2	99±2	104±3 [†]	290±6	113±4 [*]	116±3 [*]	126±3 ^{†*}	137±4 ^{†*}	366±9 [*]
FSM (ml/min/100ml) (HT, n=10)	2,61±0,19	3,01±0,20	3,47±0,23 [†]	3,75±0,23 [†]	10±1	2,19±0,27	2,64±0,33	2,72±0,30 [*]	2,89±0,29 ^{†*}	8±1
SpO₂ (%)	97,4±0,4	97,6±0,5	98,2±0,3 [†]	98,5±0,3 [†]	294±1	96,9±0,6	97,5±0,4	97,8±0,5 [†]	98,7±0,3 [†]	293±1
FR (ipm) (NT, n=10; HT, n=10)	14±1	16±1	15±1	14±1	45±2	15±1	16±1	15±1	15±1	45±3

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. A.S.C.= área sobre a curva; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; HT= hipertenso; NT= normotenso; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto. [†]= diferente vs. repouso, P< 0,05; ^{*}= diferença entre os grupos no mesmo estágio, P<0,05.

ANOVA: FC e SpO₂= Fase; ANSM= Grupo e Fase; PAM, CVA e FSM= Interação. T de Student: A.S.C. das variáveis.

O efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas variáveis hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima no grupo NT é apresentado na tabela 20.

A frequência cardíaca e a pressão arterial média aumentaram significativamente durante o segundo e terceiro minuto de exercício em relação ao repouso, independente da desativação dos quimiorreceptores periféricos (Tabela 20).

O fluxo sanguíneo muscular aumentou significativamente durante o exercício em relação ao repouso de maneira semelhante na normóxia e durante a desativação dos quimiorreceptores com hiperóxia no grupo NT (Tabela 20).

A SpO₂ aumentou significativamente no terceiro minuto de exercício em normóxia em relação ao repouso (Tabela 20). Entretanto, conforme esperado, durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia a SpO₂ foi significativamente maior durante o exercício quando comparado com o exercício em normóxia (Tabela 20). Já a frequência respiratória não alterou significativamente durante o exercício e foi semelhante na condição de normóxia e hiperóxia (Tabela 20).

Na análise da resposta das variáveis estudadas ao exercício físico (A.S.C.) no grupo NT, não observamos mudanças significativas durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos na pressão arterial média, fluxo sanguíneo muscular e frequência respiratória (Tabela 20). Entretanto, a resposta da frequência cardíaca ao exercício durante a desativação dos quimiorreceptores foi significativamente menor em relação à resposta ao exercício em normóxia (Tabela 20). Conforme esperado, a resposta ao exercício da SpO₂ durante a desativação dos quimiorreceptores foi significativamente maior em relação à resposta ao exercício em normóxia (Tabela 20).

Tabela 20. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício no grupo normotenso

	Normóxia (n= 13)					Hiperóxia (n= 13)				
	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.
FC (bpm)	60±2	64±2	66±3 [†]	71±4 [†]	197±8	57±2	59±2	62±3 [†]	65±4 [†]	183±7 [*]
PAM (mmHg)	91±2	93±2	99±2 [†]	104±3 [†]	290±6	91±2	92±2	99±2 [†]	102±3 [†]	287±6
FSM (ml/min/100ml)	2,61±0,19	3,01±0,20 [†]	3,47±0,23 [†]	3,75±0,23 [†]	10±1	2,54±0,18	2,90±0,17 [†]	3,21±0,19 [†]	3,46±0,23 [†]	9±1
SpO₂ (%)	97,4±0,4	97,6±0,5	98,2±0,3	98,5±0,3 [†]	294±1	99,9±0,1 [*]	100,0±0,1 [*]	100,0±0,1 [*]	100,0±0,1 [*]	300±1 [*]
FR (ipm) (NT, n=10)	14±1	16±1	15±1	14±1	45±2	13±1	14±1	14±1	14±1	41±3

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. A.S.C.= área sobre a curva; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; NT= normotenso; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto. [†]= diferente vs. repouso, P<0,05; ^{*}= diferença entre os grupos no mesmo estágio, P<0,05.

ANOVA: FC, PAM, FSM e CVA= Fase; ANSM e SpO₂= Interação. T de Student: A.S.C. das variáveis.

O efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas variáveis hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima no grupo HT é apresentado na tabela 21.

A frequência cardíaca e a pressão arterial média aumentaram significativamente durante o exercício em relação ao repouso independente da desativação dos quimiorreceptores periféricos (Tabela 21).

O fluxo sanguíneo muscular aumentou significativamente durante o exercício em relação ao repouso de maneira semelhante na normóxia e durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia no grupo HT (tabela 21).

A SpO₂ aumentou significativamente no terceiro minuto de exercício em normóxia em relação ao repouso (tabela 21). No entanto, conforme esperado, durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia a SpO₂ foi significativamente maior do que a observada durante o exercício em normóxia (tabela 21). A frequência respiratória não alterou significativamente durante o exercício e foi semelhante na condição de normóxia e hiperóxia (Tabela 21).

Na análise da resposta das variáveis estudadas ao exercício físico (A.S.C.), no grupo HT, não observamos mudanças significativas durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos na frequência cardíaca, pressão arterial média, fluxo sanguíneo muscular e frequência respiratória (Tabela 21). Somente em relação à SpO₂ a resposta ao exercício durante a desativação dos quimiorreceptores foi significativamente maior em relação à resposta ao exercício em normóxia (Tabela 21).

Tabela 21. Efeito da desativação dos quimiorreceptores periféricos nas características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício no grupo hipertenso

	Normóxia (n= 12)					Hiperóxia (n=12)				
	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.
FC (bpm)	66±2	71±2 [†]	74±3 [†]	76±3 [†]	216±7	63±3	68±3 [†]	72±3 [†]	75±4 [†]	209±9
PAM (mmHg)	113±4	116±3 [†]	126±3 [†]	137±4 [†]	366±9	114±5	121±5 [†]	129±4 [†]	135±4 [†]	374±12
FSM (ml/min/100ml) (HT, n=10)	2,19±0,27	2,64±0,33 [†]	2,72±0,30 [†]	2,89±0,29 [†]	8±1	2,39±0,25	2,81±0,29 [†]	2,94±0,26 [†]	3,14±0,26 [†]	9±1
SpO₂ (%)	96,9±0,6	97,5±0,4	97,8±0,5	98,7±0,3 [†]	293±1	100,0±0,1 [*]	100,0±0,1 [*]	100,0±0,1 [*]	100,0±0,1 [*]	300±1 [*]
FR (ipm) (HT, n=10)	15±1	16±1	15±1	15±1	45±3	14±1	15±1	15±1	15±1	44±3

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. A.S.C.= área sobre a curva; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; HT= hipertenso; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto. [†]= diferente vs. repouso, P<0,05; ^{*}= diferença entre os grupos no mesmo estágio, P<0,05.

ANOVA: FC, PAM, FSM e ANSM= Fase; SpO₂= Interação. T de Student: A.S.C. das variáveis.

As características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima dos grupos NT e HT são apresentadas na tabela 22.

A frequência cardíaca aumentou significativamente no segundo e terceiro minuto de exercício em relação ao repouso em ambos os grupos (Tabela 22). No entanto, o grupo HT apresentou valores maiores de frequência cardíaca durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício quando comparado com o grupo normotenso (Tabela 22). A pressão arterial média aumentou significativamente somente no terceiro minuto de exercício em relação ao repouso no grupo NT (Tabela 22), enquanto no grupo HT, esse aumento nos níveis pressóricos foi observado no segundo e terceiro minuto do exercício físico (Tabela 22). Adicionalmente, os níveis de pressão arterial média do grupo HT foram significativamente maiores durante o exercício físico quando comparado ao grupo NT (Tabela 22).

O fluxo sanguíneo muscular aumentou significativamente durante o exercício em relação ao repouso em ambos os grupos. No entanto, os grupos NT e HT não apresentaram diferenças significativas nos valores de fluxo sanguíneo muscular no exercício durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia, mudança essa, vista durante o exercício em normóxia (Tabela 22).

A SpO_2 e a frequência respiratória não modificaram durante o exercício e foram semelhantes entre os grupos NT e HT durante a desativação dos quimiorreceptores com hiperóxia (Tabela 22).

Adicionalmente, a análise das respostas das variáveis estudadas (A.S.C.) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia no exercício demonstrou resposta semelhante do fluxo sanguíneo muscular, SpO_2 e frequência respiratória entre os grupos NT e HT (Tabela 22). Contudo, durante o exercício físico, o grupo HT apresentou resposta da frequência cardíaca e da pressão arterial média significativamente maior durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia quando comparado ao grupo NT (Tabela 22).

Tabela 22. Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante desativação dos quimiorreceptores periféricos em exercício nos grupos normotenso e hipertenso

	Normotenso (n= 13)					Hipertenso (n= 12)				
	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.	Repouso	1 min	2 min	3 min	A.S.C.
FC (bpm)	57±2	59±2	62±3 [†]	65±4 [†]	183±7	63±3 [*]	68±3 [*]	72±3 ^{†*}	75±4 ^{†*}	209±9 [*]
PAM (mmHg)	91±2	92±2	99±2	102±3 [†]	287±6	114±5 [*]	121±5 [*]	129±4 ^{†*}	135±4 ^{†*}	374±12 [*]
FSM (ml/min/100ml) (HT, n=10)	2,54±0,18	2,90±0,17 [†]	3,21±0,19 [†]	3,46±0,23 [†]	9±1	2,39±0,25	2,81±0,29 [†]	2,94±0,26 [†]	3,14±0,26 [†]	9±1
SpO₂ (%)	99,9±0,1	100,0±0,1	100,0±0,1	100,0±0,1	300±1	100,0±0,1	100,0±0,1	100,0±0,1	100,0±0,1	300±1
FR (ipm) (NT, n=10; HT, n=10)	13±1	14±1	14±1	14±1	41±3	14±1	15±1	15±1	15±1	44±3

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. A.S.C.= área sobre a curva; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; HT= hipertenso; NT= normotenso; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; ipm= incursões por minuto. [†]= diferente do repouso (P<0,05); ^{*}= diferença entre os grupos no mesmo período, P<0,05.

ANOVA: FSM= Fase; FC, CVA e ANSM= Grupo e Fase; PAM= Interação. T de Student: A.S.C. das variáveis.

A atividade nervosa simpática muscular, medida em disparos por minuto, aumentou significativamente durante o exercício físico de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima nos dois grupos durante a normóxia (Figura 10, Painel A e B). Contudo, o grupo HT apresentou níveis de atividade nervosa simpática significativamente aumentados em relação ao grupo NT, durante o exercício (Figura 10, Painel A). Além disso, a resposta da atividade nervosa simpática muscular ao exercício (A.S.C) foi maior no grupo HT em relação ao grupo NT (Figura 10, Painel B).

Figura 10. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante o exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima em normóxia nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT). A- Comparação da ANSM medida em disparos por minuto; B- Comparação da resposta da ANSM por meio da área sobre a curva (A.S.C.). NT, n=10; HT, n= 11. †= diferença vs. repouso, $P_{(Fase)} < 0,0001$; * = diferença vs. NT, $P_{(Grupo)} = 0,003$; ‡ = diferença vs. NT, $P = 0,003$.

Durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos, a atividade nervosa simpática muscular, medida em disparos por minuto, aumentou de forma similar à normóxia até o segundo minuto de exercício no grupo NT (Figura 11, Painel A). No entanto, no terceiro minuto de exercício, a atividade nervosa simpática muscular foi significativamente menor durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos quando comparado ao mesmo período em normóxia (Figura 11, Painel A). Além disso, a resposta da atividade nervosa simpática ao exercício (A.S.C.), foi significativamente menor durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em relação a resposta em normóxia (Figura 11, Painel B).

Figura 11. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo normotenso (NT). A- Comparação da ANSM medida em disparos por minuto; B- Comparação da resposta da ANSM por meio da área sobre a curva (A.S.C.). NT, n=10. †= diferença vs. repouso, $P_{\text{(Interação)}} = 0,03$; * = diferença vs. normóxia, $P_{\text{(Interação)}} = 0,001$; ‡= diferença vs. normóxia, $P = 0,02$.

A atividade nervosa simpática muscular, medida em disparos por minuto, durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos aumentou significativamente durante o exercício no grupo HT (Figura 12, Painel A). No entanto, esse aumento ocorreu de maneira similar tanto na normóxia quanto durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia (Figura 12, Painel A). Por outro lado, quando verificamos a resposta da atividade nervosa simpática ao exercício (A.S.C.), encontramos uma resposta significativamente menor durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia em relação a resposta em normóxia (Figura 12, Painel B).

Figura 12. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo hipertenso (HT). A- Comparação da ANSM medida em disparos por minuto; B- Comparação da resposta da ANSM por meio da área sobre a curva (A.S.C.). HT, n=10. †= diferença vs. repouso, $P_{(Fase)} < 0,0001$; ‡= diferença vs. normóxia, $P=0,005$.

Durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia, a atividade nervosa simpática muscular, medida em disparos por minuto, aumentou significativamente no exercício físico de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima nos dois grupos (Figura 13, Painel A). Contudo, o grupo HT manteve os níveis de atividade nervosa simpática muscular significativamente aumentados em relação ao grupo NT durante o exercício (Figura 13, Painel A). Além disso, a resposta da atividade nervosa simpática muscular ao exercício (A.S.C) se manteve maior no grupo HT em relação ao grupo NT (Figura 13, Painel B).

Figura 13. Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT). A- Comparação da ANSM medida em disparos por minuto; B- Comparação da resposta da ANSM por meio da área sobre a curva (A.S.C.). NT, n= 10; HT, n=10. †= diferença vs. repouso, $P_{(Fase)} < 0,0001$; * = diferença vs. NT, $P_{(Grupo)} = 0,02$; ‡ = diferença vs. NT, $P = 0,02$.

A condutância vascular do antebraço aumentou significativamente durante o segundo e terceiro minuto do exercício físico de preensão de mãos a 30% da contração voluntária máxima em normóxia no grupo NT (Figura 14, Painel A). Por outro lado, o grupo HT não modificou os valores de condutância vascular do antebraço durante o exercício em normóxia (Figura 14, Painel A). Além disso, o grupo HT apresentou níveis de condutância vascular do antebraço significativamente diminuídos durante o exercício em relação ao grupo NT em normóxia (Figura 14, Painel A). Adicionalmente, a resposta da condutância vascular do antebraço ao exercício (A.S.C) foi menor no grupo HT em relação ao grupo NT (Figura 14, Painel B).

Figura 14. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante o exercício físico de prensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima em normóxia nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT). A- Comparação da CVA medida em unidades; B- Comparação da resposta da CVA por meio da área sobre a curva (A.S.C.). NT, n=13; HT, n= 10. †= diferença vs. repouso, $P_{(Interação)}=0,004$; * = diferença vs. NT, $P_{(Interação)} < 0,0001$; ‡ = diferença vs. NT, $P=0,01$.

Durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia, a condutância vascular do antebraço aumentou significativamente durante o exercício e de forma similar à normóxia no grupo NT (Figura 15, Painel A). Adicionalmente, a resposta da condutância vascular do antebraço ao exercício (A.S.C.) não foi diferente durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em relação a resposta em normóxia (Figura 15, Painel B).

Figura 15. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de prensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo normotenso (NT). A- Comparação da CVA medida em unidades; B- Comparação da resposta da CVA por meio da área sobre a curva (A.S.C.). NT, n=13. †= diferença vs. repouso, $P_{(Fase)} < 0,0001$.

A condutância vascular do antebraço durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia não foi diferente durante o exercício em relação ao repouso e foi similar ao exercício em normóxia no grupo HT (Figura 16, Painel A). Além disso, a resposta da condutância vascular do antebraço ao exercício (A.S.C.) não foi diferente durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia em relação a resposta em normóxia (Figura 16, Painel B).

Figura 16. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima no grupo hipertenso (HT). A- Comparação da CVA medida em unidades; B- Comparação da resposta da CVA por meio da área sobre a curva (A.S.C.). HT, n=10.

Já, durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia, a condutância vascular do antebraço aumentou significativamente no exercício físico de preensão de mão a 30% da contração voluntária máxima somente no terceiro minuto, nos dois grupos (Figura 17, Painel A). Contudo, o grupo HT manteve os níveis de condutância vascular do antebraço significativamente menores em relação ao grupo NT durante o exercício em hiperóxia (Figura 17, Painel A). Além disso, a resposta da condutância vascular do antebraço ao exercício (A.S.C) se manteve menor no grupo HT em relação ao grupo NT (Figura 17, Painel B).

Figura 17. Condutância vascular do antebraço (CVA) durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos no exercício físico de preensão de mãos realizado a 30% da contração voluntária máxima nos grupos normotenso (NT) e hipertenso (HT). A- Comparação da CVA medida em unidades; B- Comparação da resposta da ANSM por meio da área sobre a curva (A.S.C.). NT, n= 10; HT, n=10. †= diferença vs. repouso, $P_{(Fase)} < 0,01$; * = diferença vs. NT, $P_{(Grupo)} = 0,02$; ‡= diferença vs. NT, $P = 0,02$.

Quadro 6. Sumário dos resultados das características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante o exercício (valores absolutos e resposta) nos grupos normotenso e hipertenso

	FC		PAM		FSM		CVA		ANSM		SpO ₂		FR	
	Absoluto	Resposta	Absoluto	Resposta	Absoluto	Resposta	Absoluto	Resposta	Absoluto	Resposta	Absoluto	Resposta	Absoluto	Resposta
NT vs. HT (NX)	=	=	≠ (HT>)	≠ (HT>)	≠ (HT<)	=	≠ (HT<)	≠ (HT<)	≠ (HT>)	≠ (HT>)	=	=	=	=
NT (NX vs. HPO₂)	→	↓	→	→	→	→	→	→	↓	↓	↑	↑	→	→
HT (NX vs. HPO₂)	→	→	→	→	→	→	→	→	→	↓	↑	↑	→	→
NT vs. HT (HPO₂)	≠ (HT>)	≠ (HT>)	≠ (HT>)	≠ (HT>)	=	=	≠ (HT<)	≠ (HT<)	≠ (HT>)	≠ (HT>)	=	=	=	=

FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; SpO₂= saturação de pulso de oxigênio; FR= frequência respiratória; NT= normotenso; HT= hipertenso; NX= normóxia; HPO₂= hiperóxia; ↓= diminuição; →= manutenção; ↑= aumento.

6.5 Controle neurovascular durante desativação dos quimiorreceptores periféricos durante a oclusão circulatória em normotensos e hipertensos

6.5.1 Controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular durante o primeiro e segundo minutos de oclusão circulatória

O delta da atividade nervosa simpática muscular, foi significativamente menor no grupo HT quando comparado ao grupo NT tanto no primeiro minuto quanto no segundo minuto de oclusão circulatória em normóxia (Figura 18, Painel A). A desativação dos quimiorreceptores periféricos não modificou o delta da atividade nervosa simpática muscular durante os dois minutos de oclusão circulatória no grupo NT (Figura 18, Painel B). Porém, no grupo HT, a desativação dos quimiorreceptores periféricos aumentou a resposta da atividade nervosa simpática muscular nos dois minutos de oclusão circulatória (Figura 18, Painel D). Além disso, quando comparado os grupos NT e HT durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia, a resposta da atividade nervosa simpática muscular nos dois minutos de oclusão circulatória no grupo HT foi semelhante ao do grupo NT (Figura 18, Painel D).

Figura 18. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (Δ ANSM), medida em disparos por minuto, durante o primeiro e o segundo minutos de oclusão circulatória: A- normóxia entre os grupos normotenso e hipertenso; B- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos indivíduos normotensos durante o primeiro e segundo minutos de oclusão circulatória; C- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes hipertensos durante o primeiro e segundo minutos de oclusão circulatória; e, D- desativação dos quimiorreceptores periféricos nos grupos normotenso e hipertenso durante o primeiro e segundo minutos de oclusão circulatória. Normotenso, n=10; hipertenso, n=11. * = $P < 0,05$. (ANOVA: Δ ANSM)

7. DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo foram:

- 1- Em repouso, a desativação dos quimiorreceptores periféricos reduziu os níveis da atividade nervosa simpática muscular, aumentou o ganho barorreflexo da frequência cardíaca, melhorou o fluxo sanguíneo muscular nos pacientes hipertensos;
- 2 Durante o exercício físico a resposta exacerbada da atividade nervosa simpática muscular observada nos pacientes hipertensos, diminuiu durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos;
- 3 Durante a oclusão circulatória a desativação dos quimiorreceptores periféricos melhorou a resposta da atividade nervosa simpática muscular, evidenciando uma melhora no controle metaborreflexo muscular nos pacientes hipertensos.

No presente estudo, nossos achados adicionam novos conhecimentos sobre o papel dos quimiorreceptores periféricos no estado hiperadrenérgico observado nos pacientes hipertensos, já que, até onde sabemos, esta é a primeira vez que o controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática é estudado durante o exercício e a oclusão circulatória nesses pacientes. Estes resultados serão discutidos a seguir.

Porém, vale a pena também destacar no presente estudo, que o controle neurovascular em repouso, durante o exercício físico e oclusão circulatória estava prejudicado nos pacientes hipertensos em relação aos indivíduos normotensos. Estes achados, embora não tenham sido objetivo do presente estudo, replicam resultados anteriores do nosso grupo e de outros estudos na literatura (BRISTOW *et al.*, 1969; SOMERS *et al.*, 1991a; RONDON *et al.*, 2006; LATERZA *et al.*, 2007; MANCIA e GRASSI, 2014; GRASSI e RAM, 2016).

7.1 Desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o repouso

Inicialmente, observamos no presente estudo que os pacientes hipertensos apresentaram níveis aumentados da atividade nervosa simpática muscular durante o repouso em normóxia quando comparados aos indivíduos normotensos. De forma interessante, a desativação dos quimiorreceptores periféricos diminuiu os níveis da atividade nervosa simpática muscular em repouso nos pacientes hipertensos, evidenciando, portanto, a contribuição do controle quimiorreflexo periférico na hiperativação simpática observada na hipertensão arterial. Este resultado reforça o achado anteriormente documentado por Sinski e colaboradores (SINSKI *et*

al., 2012) que observaram redução da atividade nervosa simpática em resposta à desativação dos quimiorreceptores durante o repouso nos pacientes com hipertensão arterial.

Adicionalmente, observamos uma tendência na diminuição da modulação simpática vascular (17 ± 7 vs. 8 ± 2 mmHg², $P=0,07$) em resposta à desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o repouso no grupo HT. Esses resultados sugerem uma possível diminuição da ação simpática no vaso.

Em nosso estudo, outro importante achado está relacionado ao aumento no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca em resposta à desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes hipertensos. Interessantemente, em uma análise adicional durante a condição de hiperóxia, observamos a normalização do ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca do grupo HT. Esse achado evidencia o papel desse arco reflexo em modular a resposta do controle barorreflexo arterial nos pacientes hipertensos. De fato, estudos neurofisiológicos demonstram que os barorreceptores carotídeos e os neurônios provenientes dos quimiorreceptores periféricos são distribuídos em estreita proximidade tanto no núcleo do trato solitário como no núcleo reticular paramediano na medula (CRILL e REIS, 1968; MIURA e REIS, 1971; MIURA e REIS, 1972) e, essas conexões interneuronais entre esses dois reflexos (baro e quimiorreflexo) promovem uma interação inibitória entre os quimiorreceptores periférico e o barorreceptores arteriais (SOMERS *et al.*, 1991b; DESPAS *et al.*, 2012; TOSCHIDIAS *et al.*, 2017). Assim, a inibição do controle quimiorreflexo pela hiperóxia pode ser um mecanismo plausível para explicar a melhora observada no ganho do controle barorreflexo no presente estudo.

O aumento no ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca, observado em resposta à hiperóxia, confirma resultados prévios que identificaram uma relação antagonista entre os quimiorreceptores periféricos e os barorreceptores arteriais (PONIKOWSKI *et al.*, 1997; ABDALA *et al.*, 2012; DESPAS *et al.*, 2012; SINSKI *et al.*, 2014). Interessantemente, a interação desses dois reflexos, ou seja, tanto a diminuição na atividade dos quimiorreceptores como o aumento no ganho do controle barorreflexo podem explicar, também, a redução da atividade nervosa simpática muscular que ocorreu durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso no nosso estudo.

Outro achado interessante do presente estudo e até onde sabemos, ainda não documentado na literatura, foi que a desativação dos quimiorreceptores periféricos promoveu um aumento significativo no fluxo sanguíneo muscular e uma tendência ao aumento da condutância vascular do antebraço ($2,04 \pm 0,34$ vs. $2,22 \pm 0,32$ unidades, $P=0,06$) em repouso,

nos pacientes hipertensos. Um possível mecanismo para explicar esse resultado pode ser atribuído à diminuição da atividade nervosa simpática periférica, a qual pode ter contribuído para o aumento do fluxo sanguíneo muscular nos pacientes hipertensos durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos. De fato, estudo anterior do nosso grupo demonstrou que em repouso, o bloqueio da atividade nervosa simpática com a infusão intra-arterial de fentolamina, um bloqueador dos receptores alfa-adrenérgicos, aumentou significativamente o fluxo sanguíneo e a condutância vascular no antebraço em relação à infusão de salina, durante a ativação quimiorreflexa periférica com hipóxia, em pacientes com insuficiência cardíaca (NAZARÉ *et al.*, 2012). Além disso, estudo de Izdebeska e colaboradores (IZDEBESKA *et al.*, 1996) sugerem que a desativação dos quimiorreceptores periféricos com hiperóxia, diminuem os índices de resistência periférica total e resistência vascular do antebraço, calculados a partir do débito cardíaco, em pacientes hipertensos (IZDEBESKA *et al.*, 1996), o que também poderia contribuir para o aumento do fluxo sanguíneo muscular.

Esses resultados, em conjunto, reforçam a ideia de que a melhora do fluxo sanguíneo muscular em repouso nos pacientes hipertensos durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos, pode ser atribuída, pelo menos em parte, à redução observada na atividade nervosa simpática muscular nesses pacientes.

Em relação à pressão arterial média, ao contrário do que esperávamos, não observamos mudança significativa nos seus níveis durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes hipertensos. Nossa hipótese era de que a possível diminuição na ativação simpática periférica, como de fato observamos no estudo, pudesse diminuir também, os níveis de pressão arterial, fato que não ocorreu no presente estudo. No entanto, resultados semelhantes foram observados por outros autores (SINSKI *et al.*, 2012; CIARKA *et al.*, 2005). Sinski e colaboradores (SINSKI *et al.*, 2012) mostraram, assim como nós, que a desativação dos quimiorreceptores periféricos, nos pacientes hipertensos, não alterou os níveis da pressão arterial sistólica e diastólica, mesmo observando redução da atividade nervosa simpática muscular. Uma possível explicação para esse fenômeno é que a suplementação de oxigênio (hiperóxia) usada para desativar os quimiorreceptores periféricos possa causar uma vasoconstrição, a qual é mediada em nível microvascular no endotélio, devido à maior liberação ou efeito aumentado de vasoconstritores ou por redução dos vasodilatadores endoteliais (RUBANYI & VANHOUTTE, 1986; MESSINA *et al.*, 1994; GUSTAFSSON & SJOBERG, 1996; ROUSSEAU *et al.*, 2005). Assim, essa vasoconstrição causada pela hiperóxia compensaria parte do efeito simpato-inibitório observado pela desativação dos quimiorreceptores periféricos nos pacientes hipertensos.

Durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso, observamos uma tendência de redução na frequência cardíaca nos pacientes hipertensos ($P=0,07$) e uma redução significativa nesses valores nos indivíduos normotensos. Essa resposta pode ser explicada, pela própria desativação dos quimiorreceptores periféricos, visto que, a estimulação desses receptores leva a um aumento da frequência cardíaca tanto em animais de experimentação quando em humanos (PRZYBYLSKI *et al.*, 1982; SOMERS *et al.*, 1988).

Nenhuma alteração significativa foi observada no controle neurovascular da atividade nervosa simpática, fluxo sanguíneo muscular e pressão arterial, na modulação simpática cardíaca e vascular e no controle barorreflexo da frequência cardíaca durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos em repouso no grupo NT. De fato, em indivíduos controle saudáveis em uma condição em que os mecanismos de regulação cardiovascular encontram-se em homeostase e a participação dos mesmos não é tão exigida pela situação de repouso, é possível que a desativação do controle quimiorreflexo periférico não influencie expressivamente as variáveis estudadas.

7.2 Desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o exercício físico

Durante o exercício físico de preensão de mão realizado a 30% da contração voluntária máxima, a desativação dos quimiorreceptores periféricos diminuiu a resposta da atividade nervosa simpática muscular nos pacientes hipertensos. Essa resposta também foi evidenciada no grupo NT. Esses achados fortemente sugerem que o controle quimiorreflexo arterial participa positivamente contribuindo para o aumento da atividade nervosa simpática durante o exercício físico. Até onde sabemos, a participação do controle quimiorreflexo arterial durante o exercício não havia sido demonstrada na hipertensão arterial e parece controversa nos indivíduos saudáveis (HOUSIERE *et al.*, 2006; STIKCLAND *et al.*, 2008).

Vale ressaltar ainda que, apesar da redução da resposta da atividade nervosa simpática durante o exercício observada em nosso estudo nos pacientes hipertensos com a desativação dos quimiorreceptores periféricos, esta resposta ainda continuou maior quando comparada aos indivíduos normotensos. Esse resultado reforça o conceito de que, nos pacientes hipertensos, além dos quimiorreceptores periféricos outros mecanismos participam da exacerbação simpática observada nesses pacientes durante o exercício.

Um mecanismo que desempenha papel importante na regulação cardiovascular durante o exercício e que tem sido relacionado à hiperatividade das respostas hemodinâmicas, via

ativação do sistema simpático, nos pacientes hipertensos, são os mecanorreceptores musculares (MIZUNO *et al.*, 2011; SMITH *et al.*, 2006; SAUSEN *et al.*, 2009).

Alternativamente, sabe-se que o controle metaborreflexo muscular é um dos principais mecanismos envolvidos na regulação da atividade nervosa simpática nessa condição fisiológica (MARK *et al.*, 1985; VICTOR *et al.*, 1989). Conforme já mencionado anteriormente, vimos que a sensibilidade metaborreflexa muscular encontra-se prejudicada na hipertensão arterial (RONDON *et al.*, 2006) e que, no presente estudo observamos melhora na sensibilidade desses receptores durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos. Assim, é possível hipotetizar que, pelo menos em parte, quando o controle quimiorreflexo é bloqueado pela hiperóxia, os metaborreceptores são mais sensibilizados gerando melhor controle neurovascular durante o exercício nesses pacientes.

Já, nos indivíduos normotensos, a diminuição da resposta da atividade nervosa simpática durante o exercício, embora controversa, poderia ser explicada pela própria desativação dos quimiorreceptores periféricos, já que não observamos melhora na sensibilidade metaborreflexa nesses indivíduos. De fato, estudo realizado por Stickland e colaboradores (STICKLAND *et al.*, 2008) demonstrou redução da atividade nervosa simpática durante o exercício com hiperóxia em indivíduos saudáveis. Esses autores concluíram que essa resposta foi decorrente da inibição dos quimiorreceptores periféricos (STICKLAND *et al.*, 2008). Ao contrário, estudo realizado por Houssiere e colaboradores (HOUSSIERE *et al.*, 2006) verificou aumento da atividade nervosa simpática durante a desativação dos quimiorreceptores periféricos. Nesse sentido, contribuindo para dirimir essa controversa nosso estudo reforça o conceito da participação do controle quimiorreflexo arterial durante o exercício físico também nos indivíduos saudáveis.

A desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o exercício não modificou estatisticamente a resposta do fluxo sanguíneo muscular e da condutância vascular nos pacientes hipertensos. Esses resultados reforçam a ideia de que além da influência do controle neural limitando o fluxo sanguíneo muscular no hipertenso, conforme discutido anteriormente, durante o exercício outros mecanismos devem modular essa resposta vasodilatadora nesses pacientes. De fato, tem sido bem documentada a disfunção endotelial em pacientes hipertensos (FERRO e WEBB, 1997; CAI e HARRISON, 1997; GHIADONI *et al.*, 2001; ROSSI *et al.*, 2004) que contribui com essa resposta vasodilatadora diminuída, principalmente durante o exercício ou infusão farmacológica (HIGASHI *et al.*, 1999; RONDON *et al.*, 2006). Outra possibilidade que não podemos excluir é a hipertrofia do músculo liso vascular, consequência da hipertensão arterial e importante agente limitador da resposta vasodilatadora nessa patologia

(SCHIFFRIN *et al.*, 2000; INTENGAN e SCHIFFRIN, 2001). Adicionalmente, tem sido documentado e, precisamos considerar que durante a condição de hiperóxia a vasoconstrição mediada a nível microvascular pode também contribuir para essa resposta.

Nenhuma alteração significativa no fluxo sanguíneo muscular e na condutância vascular do antebraço durante o exercício com desativação dos quimiorreceptores periféricos foi observada no grupo NT.

Em relação à pressão arterial, também não observamos mudanças significativas durante o exercício em resposta a desativação dos quimiorreceptores periféricos tanto nos pacientes hipertensos como nos indivíduos normotensos. Esse comportamento foi observado apesar da redução na resposta da atividade nervosa simpática durante o exercício. De forma semelhante, outros estudos também demonstraram que a desativação dos quimiorreceptores periféricos não alterou a pressão arterial média durante o exercício nos indivíduos saudáveis (STICKLAND *et al.*, 2008; STICKLAND *et al.*, 2011). No entanto, mais estudos são necessários para que possamos entender melhor a influência dos quimiorreceptores periféricos na resposta de pressão arterial durante o exercício tanto em pacientes hipertensos quanto em indivíduos saudáveis.

No presente estudo, a desativação dos quimiorreceptores periféricos durante o exercício não promoveu mudanças nos valores de frequência cardíaca em ambos os grupos.

7.3 Desativação dos quimiorreceptores periféricos durante a oclusão circulatória

Outro resultado inédito e interessante do presente estudo foi que a desativação dos quimiorreceptores periféricos durante a oclusão circulatória, manobra que isola a ativação dos metaborreceptores musculares provocada pelo exercício, aumentou e normalizou a resposta da atividade nervosa simpática muscular nos pacientes hipertensos. Esses resultados evidenciam a melhora na sensibilidade metaborreflexa desses pacientes, nessa condição.

Os mecanismos responsáveis pela melhora do controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática durante a hiperóxia, não foram objeto do presente estudo, porém poderíamos imaginar que a maior oferta de oxigênio (hiperóxia) nesses pacientes, poderia promover um aumento na sensibilização metaborreflexa. De fato, um estudo em coelhos demonstrou que as fibras musculares aferentes do tipo IV (não mielinizadas) foram 5 vezes mais estimuladas durante a hiperóxia, quando comparada à normóxia (ARBOGAST *et al.*, 2000). Alternativamente, a sensibilidade quimiorreflexa aumentada documentada em pacientes hipertensos (TRZEBSKI *et al.*, 1982; SOMERS *et al.*, 1988) poderia contribuir para a diminuição na sensibilidade dos metaborreceptores nesses pacientes e a desativação dos

quimiorreceptores promoveria o aumento nessa sensibilidade metaborreflexa muscular. Em indivíduos normotensos, os quais apresentam controle metaborreflexo preservado, é possível que esse efeito não seja tão evidenciado.

7.4 Implicações Clínicas

É conhecido que a disfunção neurovascular durante o exercício, nos pacientes hipertensos, pode aumentar o risco de eventos durante e imediatamente após uma sessão de exercício físico (HOBERG *et al.*, 1990; MITTLEMAN *et al.*, 1993; KOKKINOS *et al.*, 2002). Existe o consenso na literatura que o exercício físico regular deve ser prescrito para pacientes hipertensos por promover importantes efeitos benéficos na saúde e na qualidade de vida desses pacientes. Contudo, somente a melhor compreensão dos mecanismos de regulação cardiovascular podem garantir prescrições adequadas e seguras durante a prática do exercício nos pacientes hipertensos.

Adicionalmente, a evidencia de que a maior oferta de oxigênio leva a diminuição na atividade nervosa simpática nesses pacientes pode trazer importantes implicações clínicas a partir de estudos mais aprofundados, que possam contribuir com novas terapias no tratamento da hiperativação simpática e consequentemente melhor prognóstico nesses pacientes.

7.5 Limitações

Uma possível limitação no presente estudo é a diferença observada no peso e, consequentemente no IMC entre os grupos estudados. Contudo, apesar dessa diferença observada, o que poderia levar a um aumento adicional da atividade nervosa simpática no grupo HT, nossos pacientes não são obesos e estão classificados na mesma faixa de classificação de obesidade que o grupo NT, isto é, na faixa de sobrepeso. Desta forma, não acreditamos que este fator possa ter influenciado de forma importante nossos resultados. No entanto, estudos futuros sobre a influência do sobrepeso no controle quimiorreflexo durante o exercício merece maior atenção.

Outro possível aspecto que pode ser questionado no presente estudo é que o controle neurovascular foi estudado somente durante a condição de desativação dos quimiorreceptores periféricos. Portanto, não podemos extrapolar os presentes resultados para condições em que a influência do controle quimiorreflexo fosse avaliada durante a sua ativação como, por exemplo,

durante a hipóxia. Frente aos nossos interessantes achados, esta condição experimental será objeto de futuras investigações em nosso laboratório.

8. CONCLUSÃO

Em pacientes hipertensos, a desativação dos quimiorreceptores periféricos promove:

- 1- Diminuição da atividade nervosa simpática muscular e aumento do fluxo sanguíneo muscular e do ganho do controle barorreflexo da frequência cardíaca durante o repouso;
- 2- Diminuição da resposta da atividade nervosa simpática muscular durante o exercício;
- 3- Normalização do controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular.

Analisados em conjunto, esses resultados demonstram a participação do mecanismo quimiorreflexo periférico no controle neurovascular não só em repouso, mas também, durante a manobra fisiológica de exercício nos pacientes hipertensos.

9. REFERÊNCIAS

- ABDALA, A. P. *et al.* Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. **J Physiol**, v.590, n.17, Sep, p.4269-77. 2012.
- ALLEN, A. M. Angiotensin AT1 receptor-mediated excitation of rat carotid body chemoreceptor afferent activity. **Journal of Physiology**, v.510, n.3, Aug, p.773-781. 1998.
- ARBOGAST, S. *et al.* Influence of oxygen supply on activation of group IV muscle afferents after low-frequency muscle stimulation. **Muscle Nerve**, v.23, n.8, Aug, p.1187-1193. 2000.
- BAND, D. M.; LINTON, R. A. F. The effect of potassium on carotid body chemoreceptor discharge in the anaesthetized cat. **J Physiol**, v.381, Dec, p.39-47. 1986.
- BASELLI, G. *et al.* Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification. **IEEE Trans Biomed Eng**, v.44, n.11, Nov, p.1092-101. 1997.
- BEAGLEHOLE, R.; HORTON, R. Chronic diseases: global action must match global evidence. **Lancet**, v.373, n. 9753, Nov, p.1619-21. 2010.
- BORON, W. F. **Medical Physiology**. Elsevier, 2009.
- BRISTOW, J. D. *et al.* Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. **Circulation**, v.39, n.1, Jan, p.48-54. 1969.
- CAI, H.; HARRISON, D. G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. **Circ Res**, v.87, n.10, Nov, p.840-4, 2000.
- CALVELO, M. G. *et al.* Reflex vascular responses to stimulation of chemoreceptors with nicotine and cyanide. Activation of adrenergic constriction in muscle and noncholinergic dilatation in dogs paw. **Circ Res**, v.27, n.2, Aug, p.259-276. 1970.
- CEVESE, A. *et al.* Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by Alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. **J Physiol**, v.531, n.1, Feb, p.235-244. 2001.
- 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, May, p.2560-72. 2003.
- CIARKA, A. *et al.* Effects of peripheral chemoreceptors deactivation on sympathetic activity in heart transplant recipients. **Hypertension**, v.45, n.5, May, p.894-900. 2005.
- CICONELLI, R.M. *et al.* Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol**, v.39, n.3, /mai, p.143-50, 1999.
- CRILL, W. E. & REIS, D. J. Distribution of carotid sinus and depressor nerves in cat brain stem. **Am J Physiol**, v.214, n.2, Feb, p.269-276. 1968.
- DESPAS, F. *et al.* Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. **J Hypertens**, v.30, n.4, Apr, p.753-760. 2012.

DURAND, M.T. *et al.* Autonomic cardiocirculatory control in mice with reduced expression of the vesicular acetylcholine transporter. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.309, n.4, Aug, p.H655-662. 2015.

FERREIRA-SANTOS, L. *et al.* Neurovascular control during exercise in acute coronary syndrome patients with Gln27Glu polymorphism of β 2-adrenergic receptor. **PLoS One**, v.12, n.2, Feb, p.e0173061. 2017.

FERRO, C. J.; WEBB D. J. Endothelial dysfunction and hypertension. **Drugs**, v.53, n.1, p.30-41. 1997.

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

FORD, E. S. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. **Circulation**, v.123, n.16, Apr, p.1737-44. 2011.

FOROUZANFAR, M. H. *et al.* Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. **JAMA**. V.317, n.2, Jan, p.165-182. 2017.

GHIADONI, L. *et al.* Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. **J Hypertens**. v.19, n.3, Mar, p.547-51. 2001.

GRAHAM, L. N. *et al.* Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. **Circulation**, v.106, n.7, Aug, p.793-7. 2002.

GRASSI, G.; RAM, V. S. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. **J Am Soc Hypertens**, v.10, n.5, May, p.457-66. 2016.

GUSTAFSSON, U. & SJOBERG, F. Serotonin – one possible link between oxygen metabolism and the regulation of blood flow in the brain? **Int J Microcirc Clin Exp**, v.16, n.3, May, p.143–146. 1996.

HABECK, J.O. Peripheral arterial chemoreceptors and hypertension. **J Auton Nerv Syst**, v.34, n.1, Jun, p.1–7. 1991.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Circulation**, v.93, n.5, Mar, p.1043-65, 1996.

HEISTAD, D. *et al.* Effect of baroreceptor activity on ventilatory response to chemoreceptor stimulation. **J Appl Physiol**, v.39, n.3, Sep, p.411-6. 1975.

HENSON, L. C.; WARD, D. S.; WHIPP, B.J. Effect of dopamine on ventilatory response to incremental exercise in man. **Respir Physiol**, v.89, n.2, Aug, p.209–224. 1992.

HIGASHI, Y. *et al.* Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. **Circulation**, v.100, n.11, Sep, p. 1194-202. 1999.

HOBERG, E. *et al.* Silent myocardial ischemia as a potential link between lack of premonitoring symptoms and increased risk of cardiac arrest during physical stress. **Am J Cardiol**, v.65, n.9, Mar, p.583–589. 1990.

HONIG, A. Peripheral arterial chemoreceptors and reflex control of sodium and water homeostasis. **Am J Physiol**. v.257, n.6, Dec, p.R1282-R1302. 1989.

HOUSIERE, A. *et al.* Hyperoxia enhances metaboreflex sensitivity during static exercise in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.291, n.1, Jun, p.H210–H215. 2006.

INTENGAN, H. D.; SCHIFFRIN, E. L. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. **Hypertension**, v.38, n.3, Sep, p.581–587. 2001.

IZDEBSKA, E.; IZDEBSKI, J.; TRZEBSKI, A. Hemodynamic responses to brief hyperoxia in healthy and in mild hypertensive human subjects in rest and during dynamic exercise. **J Physiol Pharmacol**, v.47, n.2, Jun, p.243-56. 1996.

JAMES, P. A. *et al.* 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v.311, n.5, Feb, p.507-520. 2014.

KARA, T.; NARKIEWICZ, K.; SOMERS, V. K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. **Acta Physiol Scand**, v.177, n.3, Mar, p.377–384. 2003.

KOKKINOS, P. F. *et al.* Determinants of exercise blood pressure response in normotensive and hypertensive women: role of cardiorespiratory fitness. **J Cardiopulm Rehab**, v.22, n.3, May, p.178–183. 2002.

KUMAR, P.; PRABHAKAR, N. R. Peripheral Chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body. **Compr Physiol**, v.2, n.1, Jan, p.141-219. 2012.

LAHIRI, S. *et al.* Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v.51, n.1, Jul, p.55–61. 1981a.

LAHIRI, S.; POKORSKI, M.; DAVIES, R. O. Augmentation of carotid body chemoreceptor responses by isoproterenol in the cat. **Respir Physiol**, v.44, n.3, Jun, p.351–364. 1981b.

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

LAUDE, D. *et al.* Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study). **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.286, n.1, Jan, p.R226-231. 2004.

LAW, M. R.; MORRIS, J. K.; WALD, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, v.338, n., May, p.b1665. 2009.

LIM, S.S. *et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v.380, n.9859, p.2224-60. 2012. Erratum in: **Lancet**, v.381, n.9867, p.628. 2013.

- 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, Jan, p.51-4. 2000.
- LOPES, H. F. *et al.* Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. **Braz J Med Biol Res**, v.41, n.10, Oct, p.849-53. 2008.
- MAGDER, S. Venous mechanics of contracting gastrocnemius muscle and the muscle pump theory. **J Appl Physiol**, V.79, n.6, Dec, p.1930-5. 1995.
- MANCIA, G. Influence of carotid baroreceptors on vascular responses to carotid chemoreceptor stimulation in the dog. **Circ Res**, v.36, n.2, Feb, p.270-276. 1975.
- MANCIA, G.; GRASSI, G. The autonomic nervous system and hypertension. **Circ Res**, v.114, n.11, May, p.1004-1021, 2014.
- MARK, A.L. *et al.* Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, v.57, n.3, Sep, p.461-9. 1985.
- MARSHALL, J. M. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. **Physiol Rev**, v.74, n.3, Jul, p.543–594. 1994.
- MARTINEZ, D. G. *et al.* Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**. v. 58, n.6, Dec, p.1049-56. 2011.
- MCQUEEN, D. S.; RIBEIRO, J. A. Effect of adenosine on carotid chemoreceptor activity in the cat. **Br J Pharmacol**, v.74, n.1, Sep, p.129–136. 1981.
- MESSINA, E.J. *et al.* Increases in oxygen tension evoke arteriolar constriction by inhibiting endothelial prostaglandin synthesis. **Microvasc Res**, v.48, n.2, Sep, p.151–160. 1994.
- MICHELINI, L. C. **Regulação da pressão arterial: Mecanismos neuro-hormonais**. In: Ayres MM. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan. p.571-93. 2008.
- MICHELINI, L. C. *et al.* Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.309, n.3, Aug, p.H381-H392. 2015.
- MITCHELL, J. H. Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanisms. **Am J Cardiol**, v.55, n.10, Apr, p.34D-41D. 1985.
- MITTLEMAN, M. A. *et al.* Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. **N Engl J Med**, v.329, n.23, Dec, p.677–1683. 1993.
- MIURA, M.; REIS, D. J. The role of the solitary and paramedian reticular nuclei in mediating cardiovascular reflex responses from carotid baro- and chemoreceptors. **J Physiol**, v.223, n.2, Jun, p.525-548. 1972.
- MIURA, M. & REIS, D. J. The paramedian reticular nucleus: a site of inhibitory interaction between projections from fastigial nucleus and carotid sinus nerve acting on blood pressure. **J Physiol**, v.216, n.2, Jul, p.441-460. 1971.

- MIZUNO, M. 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, Mar, p.H968-77. 2011.
- MONTANO, N. *et al.* Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. **Circulation**, v.90, n.4, Oct, p.1826-31. 1994.
- NAZARÉ, N. A. M. J. *et al.* Mechanisms of blunted muscle vasodilation during peripheral chemoreceptor stimulation in heart failure patients. **Hypertension**, v.60, n.3, Sep, p.669-76. 2012.
- NEGRÃO, C.E. *et al.* Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.280, n.3, Mar, p.H1286-92. 2001.
- NOBREGA, A. C. *et al.* Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. **Biomed Res Int**, v.2014, Apr. 2014.
- OHTA, H.; TALMAN, W.T. Alteration of baroreceptor and chemoreceptor reflexes in spontaneously hypertensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl**, v.22, n.1, Dec, p.S60 – S61. 1995.
- PAGANI, M. *et al.* Low and high frequency components of blood pressure variability. **Ann N Y Acad Sci**, v.783, Aug, p.10-23. 1996.
- PLOTNICK, G. D.; BECKER, L. C.; FISHER, M. L. Use of the Frank-Starling mechanism during submaximal versus maximal upright exercise. **Am J of Physiol Heart Circ Physiol**, v.251, n.6, Dec, p.H1101–H1105. 1986.
- PONIKOWSKI, P. *et al.* Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. **Circulation**, v. 96, n.8, Oct, p.2586-94. 1997.
- PRABHAKAR, N.R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. **J Physiol**, v.591, n.9, p.2245–2257. 2013.
- PRZYBYLSKI, J. *et al.* Responses to hyperoxia, hypoxia, hypercapnia and almitrine in spontaneously hypertensive rats. **Bull Eur Physipathol Respir**, v.18, p.145–154. 1982.
- RONDON, M. U. P. B. *et al.* Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. **Am J Hypertens**, v.19, p.951–957. 2006.
- ROSSI, R. *et al.* Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. **J Am Coll Cardiol**, v.44, n.8, p.1636-40. 2004.
- ROUSSEAU, A. *et al.* Acute hyperoxaemia-induced effects on regional blood flow, oxygen consumption and central circulation in man. **Acta Physiol Scand**, v.183, n.3, Mar, p.231-40. 2005.
- ROVEDA, F. *et al.* The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol**. V.42, n.5, Sep. P.854-60. 2003.

RUBANYI, G. M.; VANHOUTTE, P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. **Am J Physiol**, v.250, n.5, May, p.H822-7. 1986.

SAEIDI, M. *et al.* Effects of a comprehensive cardiac rehabilitation program on quality of life in patients with coronary artery disease. **Arya Atheroscler**, v.9, n.3, May, p.179-85, 2013.

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

SAVARD, G. *et al.* Noradrenaline spillover during exercise in active versus resting skeletal muscle in man. **Acta Physiol Scand**, v.131, n.4, Dec, p.507–515. 1987.

SEALS, D. R. Influence of muscle mass on sympathetic neural activation during isometric exercise. **J Appl Physiol**, v.67, n.5, Nov, p.1801–1806. 1989.

SCHIFFRIN, E. L. *et al.* Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. **Circulation**, v.101, n.14, Apr, p.1653–1659. 2000.

SCHIMIDT, M. I. *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n.9781, Jun, p.1949-61. 2011.

SCHULTZ, H. D.; LI, Y. L.; DING Y. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity – implications for hypertension and heart failure. **Hypertension**, v.50, n.1, Jul, p.6-13. 2007.

SHEPHERD, J. T. Circulatory response to exercise in health. **Circulation**, v.76, n. 6, Dec, p.VI3-10. 1987.

SINSKI, M. *et al.* Deactivation of carotid body chemoreceptors by hyperoxia decreases blood pressure in hypertensive patients. **Hypertension Res**, v.37, n.9, Sep, p.858-62, 2014.

SINSKI, M. *et al.* Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension. **Hypertension Res**, v.35, n.5, May, p.487-491. 2012.

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

SOMERS, V. K. *et al.* Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. **Lancet**, v.337, n.8754, Jun, p.1363–1368. 1991a.

SOMERS, V. K.; MARK, A. L.; ABBOUD, F. M. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. **J Clin Invest**, v.87, n.6, Jun, p.1953-7. 1991b.

SOMERS, V. K.; MARK, A. L.; ABBOUD, F.M. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. **Hypertension**, v.11, n.6, Jun, p.608-12, 1988.

- STICKLAND, M. K. *et al.* Carotid chemoreceptor modulation of regional blood flow distribution during exercise in health and chronic heart failure. **Circulation**, v.100, n.9, May, p.1371-1378, 2007.
- STICKLAND, M. K.; MORGAN, B. J.; DEMPSEY, J. A. Carotid chemoreceptor modulation of sympathetic vasoconstrictor outflow during exercise in healthy humans. **J Physiol**, v.586, n.6, Mar. p.1743–1754. 2008.
- STICKLAND, M. K. *et al.* Carotid chemoreceptor modulation of blood flow during exercise in healthy humans. **J Physiol**, v.589, n.24, Dec, p.6219-6230. 2011.
- TOSCHI-DIAS, E. *et al.* Symptoms of anxiety and mood disturbance alter cardiac and peripheral autonomic control in patients with metabolic syndrome. **Eur J Appl Physiol**, v.113, n.3, Mar, p.671-9. 2013a.
- TOSCHI-DIAS, E. *et al.* Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.304, n.7, Apr, p.H1038-44. 2013b.
- TOSCHI-DIAS, E. *et al.* Contribution of Autonomic Reflexes to the Hyperadrenergic State in Heart Failure. **Front Neurosci**, v. 11, Mar, p.162. 2017.
- TROMBETTA, I. C. *et al.* Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.285, n.3, Sep, p.H974–H982. 2003.
- TRZEBSKI, A. *et al.* Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. **Cardiovasc Res**, v.16, n.3, Mar, p.163-72. 1982.
- VALLBO, A. B. *et al.* Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. **Physiol Rev**, v.59, n.4, Oct, p.919-57. 1979.
- VICTOR, R. G. *et al.* Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. **Circ Res**, v.65, n.2, Aug, p.468-76. 1989.
- VII Diretriz Brasileira de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**. 107 (3 supl.3), p.1-82. 2016.
- WEIL, J. V. *et al.* Augmentation of chemosensitivity during mild exercise in normal man. **J Appl Physiol**, v.33, n.6, Dec, p.813–819. 1972.
- WHELTON, P.K. *et al.* The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. **JAMA**, v.318, n.21, Dec, p.2073-2074. 2017.
- WILLIAMS, B. The year in hypertension. **J Am Coll Cardiol**, v.55, p.65-73. 2010.

ANEXOS - International physical activity questionnaire (IPAQ) versão curta

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____

Data: ____/____/____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas _____ minutos