

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA

DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO
EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: A CONTRIBUIÇÃO DO
BARORREFLEXO ARTERIAL E DO METABORREFLEXO MUSCULAR

Jeann Lúccas de Castro Sabino de Carvalho

Brasília
2021

DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO
EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: A CONTRIBUIÇÃO DO
BARORREFLEXO ARTERIAL E DO METABORREFLEXO MUSCULAR

JEANN LÚCCAS DE CASTRO SABINO DE CARVALHO

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

ORIENTADOR: PROF. DR. LAURO CASQUEIRO VIANNA

JEANN LÚCCAS DE CASTRO SABINO DE CARVALHO

DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO
EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON: A CONTRIBUIÇÃO DO
BARORREFLEXO ARTERIAL E DO METABORREFLEXO MUSCULAR

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

Brasília, 13 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora:

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

Prof. Dra. Ana Carolina Takakura (Examinadora externa)
Universidade de São Paulo - USP

Prof. Dr. Bruno Moreira Silva (Examinador externo)
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

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

Brasília
2021

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais, Nilce e Sabino (*in memorian*), por terem se esforçado ao máximo para que eu chegasse neste momento em minha vida.
A meu primo Vitor (*in memorian*), que foi mais do que um primo, foi um irmão caçula.
A todos meus amigos, afinal os amigos são a família que escolhemos.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Lauro Vianna, meu mentor e orientador, pelo aceite em me orientar e por todos os ensinamentos compartilhados durante estes cinco anos, todos eles foram cruciais para minha formação. Agradeço imensamente pela oportunidade de me envolver em um grupo sólido e conduzir um trabalho desafiador, *work hard/play hard*. Agradeço por toda experiência para além da pesquisa, como o envolvimento em conselhos e colegiados, que foram cruciais para minha formação global. Acredito que consegui absorver muita coisa do meio acadêmico e sempre com uma visão imparcial.

Ao Lauro Vianna, meu amigo, por todos os momentos de descontração e companheirismo. Não foi fácil mudar de cidade e iniciar uma nova jornada em uma cidade tão peculiar. Obrigado por deixar esse processo de mudança, que é sempre turbulento, muito mais leve. Durante essa jornada de cinco anos, o que não faltou foram momentos de diversão e alegria, mas também os puxões de orelha necessários. Agradeço imensamente pela amizade e confiança em mim, e dessa história ainda teremos papos pra bem mais de 40 chopps. Muito obrigado, meu rei!

Ao André Teixeira, obrigado por me receber em sua casa na minha primeira semana em Brasília. Agradeço pela parceria na coleta de dados, no recrutamento dos pacientes, nas reuniões, nas respostas aos revisores... Agradeço também os momentos de descontração que a nossa convivência permitiu, das viagens internacionais ao hot-dog da igrejinha. Foram três anos recheados de histórias, muito obrigado por tudo.

Ao Igor Fernandes, meu muito obrigado pela parceria, pelas conversas, pelos jogos do flamengo nesses dois anos de convivência quase que diária... seja no laboratório, seja dando um corridão por Brasília. Obrigado por me resgatar, muito obrigado, meu amigo.

Ao Alessandro Pinheiro, primeiramente obrigado por me ajudar sempre. Nossa amizade transcendeu as ajudas com os equipamentos, quando o fusível da LBNP

queimava e etc.... Com pouco tempo de convivência se tornou um irmão. Só tenho a agradecer.

Ao Paulo Marcelo Maia-Lopes, obrigado pela estadia no meu início em Brasília. Agradeço ao Mauro Sincero e por todas as verdades ditas sem papas na língua e pela zoeira do Mauro “troco errado”. Agradeço os momentos de lazer, relaxar com um mergulho no lago quando possível. Obrigado por tudo.

Aos amigos de forma geral, em especial aos colegas de laboratório: Fernanda Teles, Luiz Junquillo, Adamor, Diego Antonino, Rafael, Camilinha, Mayara, Taís, Milena... Agradeço o companheirismo durante essa trajetória.

Agradeço meu porto seguro aqui nessa Brasília, minha família Ana Cristina, Ana Luiza, Isabela e Rafa!

Ao meu amor, Thais Takai por me apoiar e incentivar nessa jornada. Agradeço por participar desta fase da minha vida, obrigado por me arrumar voluntários, por ler e reler tudo que eu escrevo. Obrigado por estar comigo diante dos obstáculos e fazer meus dias mais felizes.

Aos voluntários que participaram dos estudos, pois sem a força de vontade, a confiança e o respeito deles, esta tese não existiria.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro indispensável para realização deste projeto.

Ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física, a todos os funcionários em especial o José Carlos Santos Moraes, Henrique Ribeiro e a Marília Fernandes da Silva.

Por fim, meu agradecimento à minha mãe e meu irmão. Não somente pelo carinho, amor, mas por todo o apoio e confiança que depositam em mim. Apoio que, sem o qual jamais conquistaria as coisas que conquistei. Obrigado por compreenderem minha ausência, amo vocês.

*“You only live once”
(The Strokes)*

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE ANEXOS.....	13
LISTA DE SIGLAS, ABREVIações E SÍMBOLOS	14
RESUMO	15
ABSTRACT.....	17
2.2 Objetivo geral.....	23
2.2 Objetivos específicos.....	23
2.2.1 Primeiro Estudo.....	23
2.2.2 Segundo Estudo.....	23
2.2.3 Terceiro Estudo	23
2.2.4 Quarto Estudo	23
2.2.5 Quinto Estudo.....	23
3.1 Doença de Parkinson: histórico, prevalência e fisiopatologia	24
3.2 Respostas cardiovasculares ao exercício.....	33
3.2 Controle neural da circulação.....	36
3.2.1 Controle Barorreflexo da Pressão Arterial	37
3.2.1.1 Avaliação da função barorreflexa	40
3.2.1.2 Função barorreflexa em pacientes com Doença de Parkinson (Estudo 4)...	43
3.2.1.3 Componentes centrais e periféricos que afetam a função barorreflexa na Doença de Parkinson	48
3.2.2 Reflexo Pressor do Exercício	54
3.2.2.1 Avaliação do componente metabólico do reflexo pressor do exercício	55
3.2.2.2 Resposta Cardiovascular em pacientes com Doença de Parkinson (Estudo 5).....	57
4.1 Título	60
4.2 Objetivo	60
4.3 Hipótese	60
4.4 Métodos	60
4.4.1. Participantes.....	60
4.4.2. Procedimentos experimentais	62
4.4.3. Análise de dados.....	63
4.4.4. Análises Estatísticas	65
4.5 Resultados	65

4.6 Conclusão	69
5.1 Título	70
5.2 Objetivo	70
5.3 Hipótese	70
5.4 Métodos	70
5.4.1. Participantes.....	70
5.4.2 Medidas Experimentais.....	71
5.4.3 Procedimentos experimentais	71
5.4.4 Análise de dados e estatística	72
5.5 Resultados	73
5.6 Conclusão	77
6. TERCEIRO ESTUDO.....	78
6.1 Título	78
6.2 Objetivo	78
6.3 Hipótese	78
6.4 Métodos	78
6.4.1. Participantes.....	78
6.4.2. Medidas experimentais	79
6.4.3. Procedimentos experimentais	79
6.4.4. Variabilidade da Frequência Cardíaca	80
6.4.5. Sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea	81
6.4.6 Análise dos dados.....	81
6.4.7. Análises Estatísticas	82
6.5 Resultados	82
6.6 Conclusão	88
7. DISCUSSÃO.....	89
7.1 Limitações	97
7.2 Perspectivas clínicas	99
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
ANEXOS	120

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 – Características da função barorreflexa em estudos de DP	44
TABELA 2 - Característica de repouso (ESTUDO 1).....	66
TABELA 3 - Diferenças no ganho estimado do barorreflexo	67
TABELA 4 - Característica de repouso (ESTUDO 2).....	74
TABELA 5 – Característica de repouso (ESTUDO 3).....	83
TABELA 6 - Respostas hemodinâmicas de pico para o exercício a 40% da CVM...	86

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 - O Ensaio sobre a Paralisia Agitante. A monografia de James Parkinson foi o primeiro documento claro que tratou da DP	25
FIGURA 2 - Curvas miográficas de Charcot publicadas por Charcot.....	26
FIGURA 3 – Comparação entre a escala Hoehn e Yahr original e modificada	27
FIGURA 4 – Representação esquemática da via nigroestriatal normal (A) e na DP (B)	29
FIGURA 5 – Representação esquemática do funcionamento dos circuitos dos núcleos da base	31
FIGURA 6 – Mecanismo colinérgico envolvido nas respostas circulatórias iniciais ao exercício em humanos	35
FIGURA 7 – Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na mediação dos ajustes autonômicos em repouso e em exercício.....	37
FIGURA 8 – Representação esquemática das respostas do barorreflexo arterial a estímulos hipotensivo ou hipertensivo.....	38
FIGURA 9 – Representação esquemática das vias neurais e periféricas do barorreflexo arterial	39
FIGURA 10 – Representação do protocolo de Oxford-modificado e as respostas de frequência cardíaca (HR); pressão arterial sistólica (SBP); pressão arterial diastólica (PAD) e atividade nervosa simpática muscular (MSNA) durante as infusões de nitroprussiato de sódio e fenilefrina.....	40
FIGURA 11 – A; representação da Manobra de Valsalva e as respostas de frequência cardíaca (HR); pressão arterial (BP) durante a manobra. B; relação entre a PA sistólica (SBP) e o intervalo R-R durante as duas fases	41
FIGURA 12 – Representação esquemática da técnica da sequência para a estimativa da sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea	43
FIGURA 13 – Representação esquemática dos arcos neurais e periféricos do sistema barorreflexo potencialmente alterados na DP	49
FIGURA 14 – Representação esquemática de vias neuroanatômicas relacionadas à ativação das aferências do músculo esquelético do grupo III/IV	55
FIGURA 15 – Representação da preparação para realizar o protocolo utilizado em 1937 por Alam e Smirk (painel A) e a resposta da pressão arterial sistólica durante o	

exercício realizado sem (painel B - superior) e com oclusão circulatória (painel B - inferior)	56
FIGURA 16 - Modelo hipotético proposto quanto as potenciais consequências deletérias da alteração da atividade aferente dos músculos esqueléticos dos grupos III e IV na DP	59
FIGURA 17 - Fluxograma de pacientes com DP no estudo	61
FIGURA 18 - Preparação para testar a presença/ausência de Hipotensão Ortostática nos pacientes	62
FIGURA 19 - Preparação para a realização dos procedimentos experimentais da avaliação farmacológica do barorreflexo. NTP, nitroprussiado de sódio; PE, cloridrato de fenilefrina.....	63
FIGURA 20 - A: Relação da pressão arterial sistólica (PAS) com o intervalo R-R em sujeitos representativos; um modelo sigmóide simétrico foi aplicado aos dados. B: Ganho médio obtido da 1ª derivada da relação sigmóide. C: limiar, obtido a partir do pico da curva da 2ª derivada. D: saturação, obtida do nadir da curva da 2ª derivada. E: ponto de resposta, a faixa de intervalo R-R em resposta às mudanças na pressão arterial. F: ponto de operação, a faixa de pressão arterial sobre a qual as mudanças na pressão induzem mudanças reflexas no intervalo R-R	68
FIGURA 21 - Preparação para realização dos procedimentos experimentais da avaliação das respostas circulatórias ao início do exercício. EIPM, exercício isométrico de preensão manual	72
FIGURA 22 - Pressão arterial média (MAP; a) e resistência vascular periférica (RVP; b) ao longo dos primeiros 20 s de exercício de preensão manual isométrica para os jovens (símbolos pretos), pacientes com doença de Parkinson (PD; símbolos cinzas) e sujeitos idosos (símbolos brancos)	75
FIGURA 23 - Frequência cardíaca (FC; a), volume sistólico (VS; b) e débito cardíaco (DC; c) ao longo dos primeiros 20 s de exercício isométrico de preensão manual para jovens (símbolos pretos), pacientes com doença de Parkinson (PD; símbolos cinza) e sujeitos idosos (símbolos brancos).....	76
FIGURA 24 - Preparação para realização dos procedimentos experimentais da avaliação das respostas cardiovasculares do EIPM a 40% e da ativação isolada do metaborreflexo muscular. EIPM, exercício isométrico de preensão manual; IPE, isquemia pós-exercício.....	80

FIGURA 25 - A–C: caixas de 30-s de pressão arterial média (PAM; A), débito cardíaco (DC; B) e resistência vascular periférica total (RVP; C) durante o exercício isométrico de preensão manual (EIPM; 40% de contração voluntária máxima) e isquemia pós-exercício (IPE) em controles pareados por idade (CT; n=9; triângulos invertidos abertos) e pacientes com Doença de Parkinson (DP; n=11; círculos sombreados). D–G: mudança absoluta (Δ) de repouso para EIPM e IPE em CT pareados por idade (n=9; barras abertas) e pacientes com DP (n=11; barras sombreadas)85

FIGURA 26 - A–C: caixas de 30-s de pressão arterial média (PAM; A), débito cardíaco (DC; B) e resistência vascular periférica total (RVP; C) durante o *cold pressor test* (CPT). CPT em controles pareados por idade (CT; n=9; triângulos invertidos abertos) e pacientes com Doença de Parkinson (DP; n = 11; círculos sombreados). D–G: mudança absoluta (Δ) de repouso para CPT em CT pareados por idade (n=9; barras abertas) e pacientes com DP (n=11; barras sombreadas). Círculos abertos representam dados individuais..... 87

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética.....	119
ANEXO B – Primeiro estudo publicado	120
ANEXO C – Segundo estudo publicado	122
ANEXO D – Terceiro estudo publicado	124
ANEXO E – Quarto estudo publicado	126
ANEXO F – Quinto estudo publicado	128
ANEXO G – Sexto estudo publicado	130
ANEXO H - Produções científicas durante o doutoramento (primeiro autor).....	132
ANEXO K – Produções científicas durante o doutoramento (em colaboração).....	140
ANEXO J – Premiações recebidas durante o doutoramento.....	160
ANEXO K – Permissão para reprodução de figuras.....	165

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACOES E SÍMBOLOS

ANOVA = Analysis of variance
ANSM = Atividade nervosa simpática muscular
BMI = Body mass index
BP = Blood pressure
cBRS = Cardiac baroreflex sensitivity
CO = Cardiac output
CPT = Cold pressor test
CVM = Contrao voluntária máxima
DBP = Diastolic Blood Pressure
DC = Débito Cardíaco
DP = Doença de Parkinson
EIPM = Exercício isométrico de preensão manual
EPR = Exercise Pressor Reflex
FC = Frequência cardíaca
HF = High frequency
HO = Hipotensão ortostática
HR = Heart rate
IHG = Isometric handgrip exercise
IPE = Isquemia ps-exercício
LF = Low frequency
MBP = Mean Blood Pressure
MSNA = Muscle sympathetic nerve activity
MVC = Maximal voluntary contraction
OH = Orthostatic hypotension
PA = Pressão arterial
DP = Doença de Parkinson
PEI = Post-Exercise ischemia
RMSSD = Square root of the mean of the sum of successive differences in RR interval
RPE = Reflexo Pressor do exercício
RVP = Resistência Vascular Periférica
SBP = Systolic Blood Pressure
SV = Systolic Volume
TIF = Teste de imersão ao frio
TPR = Total Peripheral Resistance
VS = Volume Sistólico

RESUMO

CARVALHO, Jeann Lúccas de Castro Sabino de. Distúrbios Cardiovasculares em Repouso e durante o Exercício em Pacientes com Doença de Parkinson: a Contribuição do Barorreflexo Arterial e Metaborreflexo Muscular. 2021. 176f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, 2021.

A doença de Parkinson (DP) é a segunda mais comum desordem neurodegenerativa. O acúmulo intracelular da proteína α -sinucleína causa a disfunção dos neurônios responsáveis pela produção de dopamina no sistema nervoso central. Esta deficiência na produção de dopamina é responsável pelas alterações características no padrão motor dos pacientes com DP. Entretanto, sabe-se que a DP acomete, além dos aspectos motores, aspectos não motores. Estudos têm demonstrado que a desregulação do sistema cardiovascular é um dos aspectos não motores que afeta adversamente a qualidade de vida do paciente em situações de repouso e exercício. Neste sentido, compreender a contribuição de mecanismos que regulam e ativam a pressão arterial (PA) se faz necessário. O barorreflexo é um dos mecanismos que tem um papel central na manutenção da homeostase da PA, entretanto não está claro se a disfunção do barorreflexo está presente na desregulação cardiovascular da DP. No mesmo sentido, o componente metabólico do reflexo pressor do exercício (metaborreflexo muscular), que é um potente estímulo ativador da resposta cardiovascular durante o exercício, pode estar envolvido nas respostas cardiovasculares alteradas reportadas por estudos prévios em pacientes com DP. Deste modo, a presente tese foi desenvolvida com o objetivo de investigar o controle neurocardiovascular em repouso e durante diferentes fases do exercício em pacientes com DP. Além disso, a presente tese tem por objetivo apresentar o estado da arte por meio de uma série de revisões da literatura sobre o controle cardiovascular em repouso e em exercício na DP. No primeiro estudo, a frequência cardíaca (FC) e PA batimento a batimento foram obtidas durante a infusão de bolus de nitroprussiato seguido de fenilefrina (técnica de Oxford-modificada) em 11 pacientes com DP idiopática (três mulheres) e sete controles (uma mulher) pareados por idade. A PA sistólica resultante das infusões e as respostas do intervalo R-R foram plotadas e ajustadas com regressão linear segmentar e modelo sigmoide, além disso, a técnica da sequência também foi usada para estimar a sensibilidade barorreflexa. Em comparação aos controles, às sensibilidades estimadas pela regressão linear segmentar e modelo sigmoide foram menores em pacientes com DP. Vale ressaltar que a sensibilidade obtida a partir dos índices espontâneos foi semelhante entre os grupos. No segundo estudo, as respostas circulatórias foram medidas durante os primeiros 20 segundos de um exercício isométrico de prensão manual [EIPM, contração voluntária máxima (CVM)]. Durante o início do EIPM, ocorre aumento da PA e uma redução da resistência vascular periférica (RVP), sendo essa redução imediata da RVP mediada por um mecanismo colinérgico. Dado que a DP também afeta os neurônios colinérgicos, 12 pacientes com DP idiopática, 11 sujeitos idosos e 10 sujeitos jovens (todos do sexo masculino) foram recrutados para realizar o protocolo. O EIPM provocou um maior aumento da PA nos pacientes com DP e nos sujeitos idosos em comparação com os jovens. No entanto, o aumento da PA foi menor nos pacientes com DP comparado com os sujeitos idosos. A redução induzida pelo EIPM na

resistência vascular periférica (RVP) foi atenuada em pacientes com DP e indivíduos mais velhos em comparação com indivíduos jovens. No terceiro estudo, o componente metabólico do reflexo pressor do exercício foi estudado de maneira isolada nos pacientes com DP. Para isso, a PA média, o débito cardíaco (DC) e a RVP foram medidos usando fotopletismografia de dedo durante realizaram 90 segundos de EIPM a 40% da força máxima seguidos de dois minutos de isquemia pós-exercício (IPE - ativação isolada do metaborreflexo) em 11 pacientes com DP e nove controles pareados por idade (todos do sexo masculino). Além disso, um teste pressor frio foi utilizado para confirmar que as respostas cardiovasculares alteradas eram específicas ao exercício e não representativas de uma responsividade central simpática generalizada. As alterações na PA média foram atenuadas em pacientes com DP durante o exercício e essas diferenças entre os grupos permaneceram durante a IPE. Além disso, as alterações na RVP estavam atenuadas durante o exercício e a IPE, indicando uma vasoconstrição reflexa alterada em pacientes com DP. As respostas ao teste pressor frio não diferiram entre os grupos, sugerindo que não há diferenças de grupo na responsividade central simpática generalizada. Em conclusão, os resultados do primeiro estudo demonstraram que a sensibilidade barorreflexa obtida através do protocolo farmacológico estava reduzida em >50% na DP, fornecendo assim evidências claras e diretas de que a disfunção barorreflexa cardiovagal ocorre na DP. Já no segundo estudo, os resultados mostram que as respostas circulatórias no início do exercício parecem não ser afetadas pela DP, mas que o envelhecimento pode comprometer o mecanismo colinérgico. Enquanto que no terceiro estudo os resultados suportam o conceito de que as respostas cardiovasculares atenuadas ao exercício observadas em pacientes com DP são, pelo menos em parte, explicadas por um metaborreflexo muscular alterado.

Palavras-chave: Reflexo pressor do exercício; Barorreflexo; Doença de Parkinson; Frequência cardíaca; Pressão arterial

ABSTRACT

CARVALHO, Jeann Lúccas de Castro Sabino de. Cardiovascular Impairments at Rest and during Exercise in Patients with Parkinson's Disease: the Arterial Baroreflex and Muscle Metaboreflex Contribution. 2021. 176f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, 2021.

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. The intracellular accumulation of α -synuclein protein causes dysfunction of neurons responsible for dopamine production in the central nervous system. This deficiency is responsible for the characteristic alterations in the motor symptoms of patients with PD. However, it is known that PD also affects non-motor aspects. Studies have shown that the dysregulation of the cardiovascular system is one of the non-motor aspects that adversely affect the patient's quality of life in rest and exercise situations. In this sense, understanding the contribution of mechanisms that regulate and activate blood pressure (BP) control is necessary. The baroreflex is one of the mechanisms that play a central role in the maintenance of BP homeostasis, however, it is not clear whether baroreflex dysfunction is present in the cardiovascular dysregulation of PD. With regards to exercise, the metabolic component of the exercise pressor reflex (muscle metaboreflex), which is a powerful stimulus to the cardiovascular response to exercise, might play a role in the altered cardiovascular responses presented by patients. Thus, the present thesis was developed with the aim of investigating the neurocardiovascular control at rest and during exercise in patients with PD. In addition, this thesis aims to present a series of literature reviews on cardiovascular control at rest and during exercise in PD. In the first study, heart rate (HR) and beat-to-beat BP were obtained during a bolus infusion of nitroprusside followed by phenylephrine (modified-Oxford technique) in 11 idiopathic PD patients (three women) and seven controls (one woman) age-matched. Systolic BP resulting from the infusions and R-R interval responses were plotted and adjusted with segmental linear regression and sigmoid model, in addition, the sequence technique was also used to estimate baroreflex sensitivity. Compared to controls, the sensitivities estimated by segmental linear regression and the sigmoid model were lower in patients with PD. It is noteworthy that the sensitivity obtained from the spontaneous indices was similar between the groups. In the second study, circulatory responses were measured during the first 20 seconds of an isometric handgrip exercise [EIPM, maximum voluntary contraction (MVC)]. During the onset of EIPM, there is an increase in BP and a reduction in peripheral vascular resistance (PVR), and this immediate reduction in PVR is mediated by a cholinergic mechanism. Since PD also affects cholinergic neurons, 12 patients with idiopathic PD, 11 elderly subjects, and 10 young subjects (all male) were recruited to perform the protocol. EIPM caused a greater increase in BP in patients with PD and in elderly subjects compared to young people. However, the increase in BP was lower in patients with PD compared to elderly subjects. The EIPM-induced reduction in peripheral vascular resistance (PVR) was attenuated in PD patients and older individuals compared to younger individuals. In the third study, the metabolic component of the exercise pressor reflex was studied in isolation in patients with PD. For this purpose, mean BP, cardiac output (CO), and PVR were measured using finger photoplethysmography during 90-second EIPM at 40% of maximum strength followed by two minutes of post-exercise ischemia (PEI – isolated activation of the metaboreflex) in 11 patients with PD and nine age-matched controls (all males). In

addition, a cold pressor test was used to confirm that the altered cardiovascular responses were exercise-specific and not representative of a generalized central sympathetic responsiveness. Changes in mean BP were attenuated in patients with PD during exercise and these differences between groups remained during EPI. Furthermore, changes in PVR were attenuated during exercise and EPI, indicating altered reflex vasoconstriction in patients with PD. Responses to the cold pressor test did not differ between groups, suggesting that there are no group differences in generalized central sympathetic responsiveness. In conclusion, the results of the first study demonstrated that the baroreflex sensitivity obtained through the pharmacological protocol was reduced by >50% in PD, thus providing clear and direct evidence that cardiovagal baroreflex dysfunction occurs in PD. In the second study, the results show that circulatory responses at the beginning of exercise seem not to be affected by PD, but that aging can compromise the cholinergic mechanism. While in the third study, the results support the concept that the attenuated cardiovascular responses to exercise observed in patients with PD are, at least in part, explained by an altered muscle metaboreflex.

Keywords: Exercise Pressor reflex; Baroreflex; Parkinson's disease; Heart rate; Blood pressure

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurológica caracterizada por diversas disfunções motoras, sendo a segunda mais comum desordem neurodegenerativa (Hirsch, *et al.*, 2016). As taxas de incidência padronizada por idade da DP em estudos de base populacional da Europa e dos EUA variam de 9 a 19 casos por 100,000 habitantes (Twelves, *et al.*, 2003). DP é crônica e progressiva e, apesar dos tratamentos modernos, a mortalidade é alta. Elbaz *et al.* (2003) reportam uma sobrevida de 10,3 anos dos pacientes após o diagnóstico, sendo que o estágio da doença, a presença de demência e a idade avançada são fatores de risco independentes para o aumento da mortalidade na DP. A causa da doença ainda é desconhecida (o que a caracteriza como idiopática), entretanto, diversos fatores podem estar relacionados como a morte dos neurônios dopaminérgicos, desde aspectos genéticos, e também aqueles relacionados com o envelhecimento *per se*, têm sido reportados (Hirsch, *et al.*, 2016).

A DP possui sintomas cardinais motores característicos como de tremor, rigidez, bradicinesia, e alterações posturais, entretanto, outros sintomas como o distúrbio gastrointestinal, distúrbios do sono, déficit de visão e olfato, transtornos de humor e disfunção autonômica (Goldstein, 2014), precedem o início das desordens motoras. Em relação à disfunção autonômica, os pacientes com DP frequentemente apresentam sinais ou sintomas dessa disfunção, tais como constipação, incontinência urinária, vertigens pós-prandiais, calor ou intolerância ao frio, disfunção erétil e hipotensão ortostática (HO) (Senard, *et al.*, 1997;Goldstein, 2014). Os mecanismos por trás destas disfunções autonômicas manifestadas em pacientes com PD, especificamente a cardiovascular, não estão completamente compreendidos. Entretanto, trabalhos recentes sugerem que uma disfunção autonômica cardíaca, por uma insuficiência de estímulo simpático, tem um papel importante na DP (Sharabi, *et al.*, 2008;Goldstein, 2014;Vianna, *et al.*, 2016;Kaufmann, *et al.*, 2020).

Um dos mecanismos estudados na disfunção autonômica cardíaca dos pacientes com DP é o barorreflexo arterial (Sharabi and Goldstein, 2011;Kaufmann, *et al.*, 2020;Sabino-Carvalho, *et al.*, 2021a). O barorreflexo arterial têm seus receptores mecânicos situados nas paredes do arco aórtico e no seio carotídeo e são sensíveis a oscilações da pressão arterial (PA) que atuam, através de *feedback* negativo, na regulação da PA a cada ciclo cardíaco (Fisher, *et al.*, 2015). É possível

avaliar a função barorreflexa de diferentes formas e técnicas, normalmente associadas a aumentos e/ou quedas da PA, de modo evocado ou espontâneo. Estudos que avaliaram a função barorreflexa em pacientes com DP por meio da manobra de Valsalva tem demonstrado uma menor sensibilidade quando comparado aos indivíduos saudáveis pareados por idade (Goldstein, *et al.*, 2003). Entretanto, o padrão ouro de avaliação, que consiste na infusão de fármacos vasoativos (i.e., nitroprussiato de sódio e fenilefrina) (Laterza, *et al.*, 2007;Hart, *et al.*, 2010;Tzeng, *et al.*, 2010a;Tzeng, *et al.*, 2010b;Schwartz and Stewart, 2012), só foi realizado em modelo experimental da DP (Falquetto, *et al.*, 2017;Cabral, *et al.*, 2020). Portanto, o **primeiro objetivo** da presente tese foi examinar a sensibilidade barorreflexa cardíaca de pacientes com DP por meio de uma abordagem farmacológica conhecida como Oxford-modificado (i.e., infusões sequenciais de nitroprussiato de sódio e cloridrato de fenilefrina).

Apesar das limitações motoras inerentes da DP, as disfunções autonômicas também afetam a resposta cardiovascular ao exercício dos pacientes (Ludin, *et al.*, 1987;Werner, *et al.*, 2006;Kanegusuku, *et al.*, 2016). O início do exercício isométrico de prensão manual (EIPM) é marcado por um aumento da PA e uma queda na resistência vascular periférica (RVP) (Lind, *et al.*, 1964). Essa queda inicial na RVP é mediada por vários reflexos e ajustes hemodinâmicos no início do exercício, com destaque para a contribuição colinérgica (Sanders, *et al.*, 1989;Matsukawa, *et al.*, 1997;Vianna, *et al.*, 2015). Essa vasodilatação colinérgica simpática foi descrita pela primeira vez em animais (Bülbring and Burn, 1935), já em humanos, o mecanismo colinérgico envolvido nas respostas circulatórias iniciais ao exercício foi demonstrado através do bloqueio colinérgico, que foi capaz de abolir a queda inicial na RVP, aumentando a resposta pressórica ao início do EIPM em indivíduos jovens saudáveis (Vianna, *et al.*, 2015). Em relação à DP, pacientes com DP apresentam disfunção colinérgica (Müller and Bohnen, 2013), sendo que essa disfunção colinérgica tem sido mostrada como uma importante contribuinte para uma série de condições clínicas da DP, incluindo aspectos motores e não motores. No entanto, não se sabe se as respostas circulatórias iniciais ao exercício são afetadas na DP. Portanto, o **segundo objetivo** da presente tese foi investigar as respostas circulatórias iniciais ao EIPM em pacientes com DP. Dado que a prevalência da DP é maior entre indivíduos mais velhos (Alves, *et al.*, 2008), também testamos sujeitos jovens e idosos a fim de controlar qualquer efeito do envelhecimento.

Quanto à resposta cardiovascular a uma sessão de exercício, estudos têm demonstrado que pacientes com DP apresentam uma resposta atenuada, sendo que esta resposta observada parece ser independente do tipo (ou seja, aeróbico ou força) ou intensidade do exercício (Ludin, *et al.*, 1987; Werner, *et al.*, 2006; Nakamura, *et al.*, 2010; Kanegusuku, *et al.*, 2016; Strano, *et al.*, 2016; Mavrommati, *et al.*, 2017). No entanto, os mecanismos fisiopatológicos que potencialmente contribuem para essas respostas atenuadas em pacientes com DP ainda não são totalmente compreendidos. Isso se torna importante, uma vez que o exercício é frequentemente empregado como um recurso de enfrentamento para gerenciar a qualidade de vida, a função motora, a capacidade física, a percepção de fadiga e a progressão da doença em pacientes com DP (Kelly, *et al.*, 2014; David, *et al.*, 2016; Santos, *et al.*, 2016; Allen, *et al.*, 2017; Krumpolec, *et al.*, 2017; Silva-Batista, *et al.*, 2017; Zhou, *et al.*, 2017; Silveira, *et al.*, 2018). É importante ressaltar que as respostas anormais ao exercício podem tornar a prescrição de exercícios mais desafiadora quando administrada em pacientes com DP. Visto que uma resposta cardiovascular alterada (queda da PA de > 20 mmHg ou um aumento na PA de <20 mmHg) ao exercício tem sido associada a um risco aumentado de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica (Sadoul, *et al.*, 1997), uma condição encontrada em pacientes com DP (Piqueras-Flores, *et al.*, 2018).

Outros mecanismos também são ainda mais determinantes na regulação das respostas cardiovasculares em situações de estresse físico (Fisher, *et al.*, 2015). Essas respostas são mediadas por sinais centrais resultantes de centros cerebrais superiores (i.e., comando central) e pelo *feedback* periférico do músculo esquelético (i.e., reflexo pressor do exercício; RPE) (Fisher, *et al.*, 2015; Shoemaker, *et al.*, 2015). O controle neural circulatório dos eventos mecânicos e metabólicos que ocorrem nos músculos em contração durante o exercício físico, RPE, é composto pelo mecanorreflexo (predominantemente mediado pelas fibras aferentes do tipo III), e pelo metaborreflexo (predominantemente mediado pelas fibras aferentes do tipo IV) (Fisher, *et al.*, 2015). Este último tem um papel importante na regulação dos aumentos simpaticamente mediados na contratilidade cardíaca, volume sistólico (VS), frequência cardíaca (FC), RVP e, conseqüentemente, PA durante o exercício (Fisher, *et al.*, 2015; Teixeira, *et al.*, 2018a). O metaborreflexo é um mecanismo de *feedback* periférico do componente metabólico envolvido na regulação neural da

resposta cardiovascular à situação estressora (Fisher, *et al.*, 2015; Shoemaker, *et al.*, 2015). O arco neural é composto por receptores, fibras aferentes, integração no sistema nervoso central (núcleo do trato solitário, NTS), fibras eferentes, e órgãos efetores. Assim, em face às respostas cardiovasculares atenuadas apresentadas por pacientes com DP, o **terceiro objetivo** da presente tese foi de determinar a contribuição do componente metabólico do RPE (i.e., metaborreflexo) como um dos mecanismos que pudessem explicar a resposta cardiovascular ao exercício atenuada em pacientes com DP. Em adição, com objetivo de ganharmos uma possibilidade de interpretação dos resultados de maneira mais mecanicista, um teste de imersão da mão no gelo (*cold pressor test*) foi realizado para compreender em qual nível do arco neural esta resposta simpaticamente mediada pode estar afetada (central/periférico).

Em função da temática proposta, a presente tese também objetivou revisar de forma compreensiva as temáticas do objetivo 1 e 3. Visto que os resultados da função barorreflexa na DP não são claros (Friedrich, *et al.*, 2008; Lipp, *et al.*, 2009; Ariza, *et al.*, 2015a). Portanto, o **quarto objetivo** da presente tese foi revisar a função do barorreflexo arterial na DP, bem como os mecanismos centrais e periféricos que podem ser afetados no controle do barorreflexo da DP. Já o **quinto objetivo** da presente tese foi revisar as respostas cardiovasculares ao exercício na DP, visto que a incapacidade de elevar a PA adequadamente durante o exercício pode ser um componente importante da intolerância ao exercício em pacientes com DP.

2. OBJETIVOS

2.2 Objetivo geral

Verificar a contribuição dos reflexos neurais no controle cardiovascular em repouso e durante o exercício em pacientes com DP.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Primeiro Estudo

Investigar a função barorreflexa em pacientes com DP através de uma abordagem farmacológica. (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2020)

2.2.2 Segundo Estudo

Investigar as respostas circulatórias ao início do exercício de preensão manual em pacientes com DP. (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2019b)

2.2.3 Terceiro Estudo

Investigar a contribuição do metaborreflexo muscular nas respostas cardiovasculares atenuadas de pacientes com DP. (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018)

2.2.4 Quarto Estudo

Revisar a função do barorreflexo arterial na DP, bem como os mecanismos centrais e periféricos que podem estar afetados no controle cardiovascular em pacientes com DP. (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2021a)

2.2.5 Quinto Estudo

Revisar as respostas cardiovasculares integradas ao exercício em pacientes com DP. (Sabino-Carvalho and Vianna, 2020; Sabino-Carvalho, *et al.*, 2021b)

3. REVISÃO DA LITERATURA

A presente tese versa sobre a contribuição modulatória do barorreflexo arterial e ativadora do componente metabólico do reflexo pressor do exercício na DP, neste sentido será realizada uma revisão sobre a DP, bem como sobre os mecanismos modulatório (barorreflexo arterial) e, posteriormente, ativador (reflexo pressor do exercício), com ênfase em pesquisas realizadas em seres humanos.

3.1 Doença de Parkinson: histórico, prevalência e fisiopatologia

A primeira descrição da Doença de Parkinson (DP) foi feita há mais de 200 anos (Parkinson, 2002) como uma síndrome neurológica. Tal descrição foi publicada em 1817 em uma monografia com a descrição de seis casos (*An Essay on the Shaking Palsy*, Figura 1). Entretanto, digno de nota, há evidências que indicam que a DP já havia sido observada e registrada na China há pelo menos 600 anos antes dos registros feitos por James Parkinson (Zhang, *et al.*, 2006; Goetz, 2011). Além disso, há também evidências de cerca de 1000 a.C. de condição similar na Índia (Manyam, 1990). Nas descrições desta condição similar (conhecida como *kampatava*), os tremores, a rigidez e a depressão foram sinais reportados. Curiosamente, o tratamento sugerido na época era a ingestão de sementes de uma planta contendo levodopa, a *mucuna pruriens* (Manyam, 1990). Essas características também foram reportadas por James Parkinson em seu ensaio, descrevendo o paciente com “*paralisia agitante*” tendo movimento trêmulo involuntário, com diminuição da força muscular, em partes fora de ação e mesmo quando apoiadas, com uma propensão a dobrar o tronco para frente e a passar de um passo de caminhada para um ritmo de corrida e com os sentidos e o intelecto ílesos (Parkinson, 2002).

Atualmente, a maioria dessas observações clínicas originais resiste ao tempo. Entretanto, o termo adotado por James Parkinson na época, “*paralisia agitante*”, foi rejeitado, pois alguns pacientes não necessariamente apresentavam fraqueza e tremor como principais características (Goetz, 2011). Assim, o professor francês Jean-Martin Charcot sugeriu o termo “Doença de Parkinson” (*la maladie de Parkinson*) em reconhecimento ao ensaio publicado pelo Dr. Parkinson. O grupo do professor Charcot em muito avançou a compreensão da DP, como por exemplo, descrevendo o espectro clínico da doença em duas formas, a primeira com a condição do tremor de repouso e a segunda com a rigidez e acinesia (Charcot,

1889;Goetz, 2011). Além disso, o professor Charcot descreveu o padrão do tremor de pacientes com DP em suas palestras na enfermaria de *La Salpêtrière* (Charcot, 1889) (Figura 2).

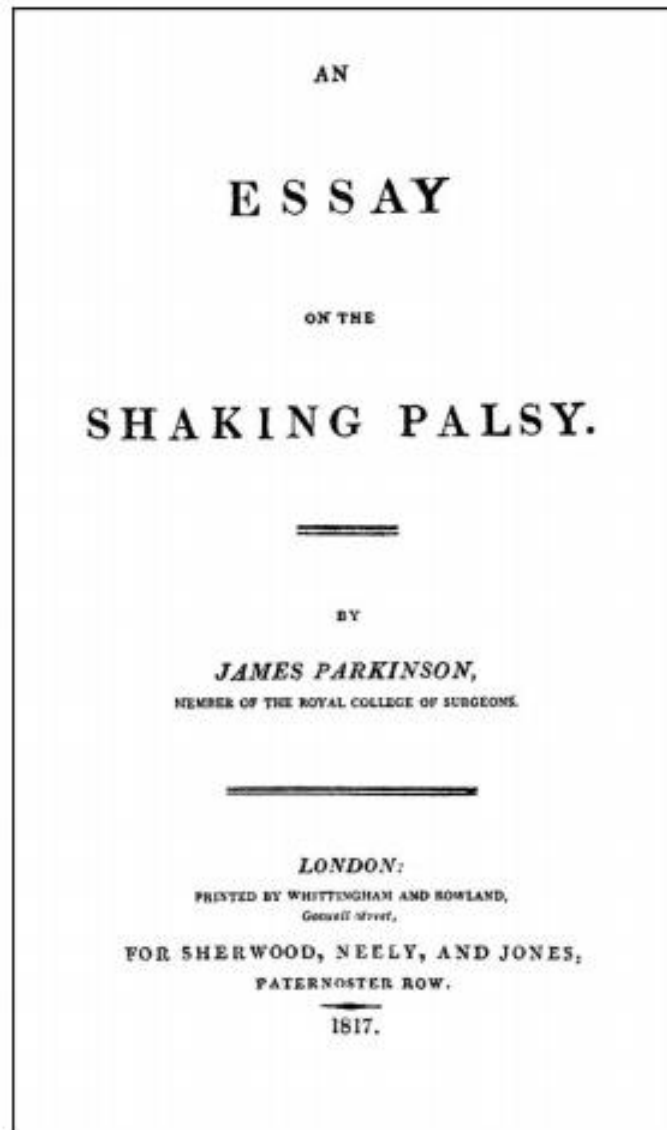


FIGURA 1 - O Ensaio sobre a Paralisia Agitante. A monografia de James Parkinson foi o primeiro documento claro que tratou da DP (Parkinson, 2002).

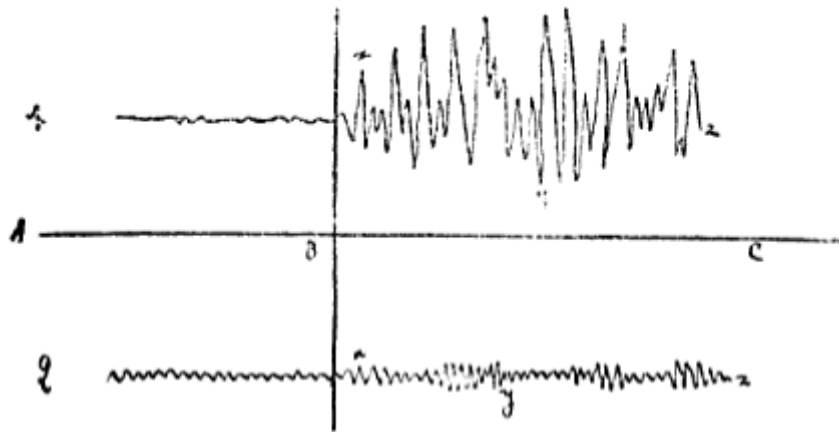


FIGURA 2 - Curvas miográficas de Charcot publicadas por Charcot (1889). O traçado superior representa um tremor de intenção na Esclerose Múltipla. O segmento AB indica “em repouso” e BC indica oscilações crescentes durante o movimento voluntário. O traçado inferior representa um tremor característico de uma paciente com DP, com o segmento AB indicando um tremor de repouso, que persiste no segmento BC durante o movimento voluntário.

Os esforços do professor Charcot para elucidar a fisiopatologia da DP foram continuados por alguns de seus alunos. Um deles, Edouard Brissaud, propôs a *substantia nigra* como principal ponto anatômico da DP, afetando o controle do tônus muscular e que uma lesão nesta estrutura causava a DP (Parent and Parent, 2010). Apesar desses insights, a hipótese de Brissaud foi validada apenas em 1919 por Constantin Trétiakoff em um estudo *post-mortem* da *substantia nigra* (Lees, et al., 2008; Parent and Parent, 2010), entretanto, pouca atenção foi dada à *substantia nigra* durante os 20 anos que se seguiram.

A análise patológica mais completa da DP e o delineamento claro das lesões no tronco cerebral foram realizados em 1953 por Greenfield e Bosanquet. Quanto à morbidade e a progressão clínica da DP, foram estudadas no importante artigo de *Hoehn e Yahr*, no qual seu sistema de estadiamento foi reconhecido internacionalmente (Hoehn and Yahr, 1967). Este sistema de estadiamento está fundamentado na distinção entre doença unilateral (Estágio 1) e doença bilateral (Estágios 2-5) e o desenvolvimento do comprometimento do reflexo postural (Estágio 3) como um limiar fundamental no significado clínico da doença (Hoehn and Yahr, 1967). Atualmente, a escala de *Hoehn e Yahr* recebeu uma modificação para permitir a avaliação do envolvimento da linha média com sinais unilaterais (1,5) e

comprometimento postural muito leve (2,5; com recuperação após um teste postural). Esta adaptação é usada de forma variável em relatórios, às vezes sob a designação de "H-Y modificado" (Goetz, *et al.*, 2004).

Hoehn and Yahr scale	Modified Hoehn and Yahr scale
1: Unilateral involvement only usually with minimal or no functional disability	1.0: Unilateral involvement only
	1.5: Unilateral and axial involvement
2: Bilateral or midline involvement without impairment of balance	2.0: Bilateral involvement without impairment of balance
	2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test
3: Bilateral disease: mild to moderate disability with impaired postural reflexes; physically independent ^a	3.0: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
4: Severely disabling disease; still able to walk or stand unassisted	4.0: Severe disability; still able to walk or stand unassisted
5: Confinement to bed or wheelchair unless aided	5.0: Wheelchair bound or bedridden unless aided

FIGURA 3 – Comparação entre a escala Hoehn e Yahr original e modificada. Reproduzido de Goetz *et al.* (2004) com permissão (Anexo K)

A incidência da DP é mais alta em sujeitos com idade entre 70 e 79 anos (Hirsch, *et al.*, 2016). Digno de nota, a DP de início jovem (menos de 50 anos) é responsável por apenas 10% dos diagnósticos (Mehanna, *et al.*, 2014). Análises globais mostram uma proporção entre homens e mulheres de 1,4 (Dorsey, *et al.*, 2018), demonstrando uma tendência à predominância do sexo masculino na DP. Entretanto, em uma análise separada, a incidência da DP foi estatisticamente maior em homens apenas nas idades de 60 a 69 anos e de 70 a 79 anos (Hirsch, *et al.*, 2016). Em linhas gerais, a incidência da DP é de 37,16 e 44,21 por 100.000 pessoas-ano para mulheres e homens respectivamente, demonstrando que a DP é comum em ambos os sexos. Em 2016 havia mais de seis milhões de pessoas com a DP, sendo que a estimativa no Brasil era de que aproximadamente 128.836 pessoas tinham a DP (Dorsey, *et al.*, 2018). Globalmente, a estimativa de mortes relacionadas à DP é de 211.296 mortes, já no Brasil a estimativa de mortes foi de 4033 mortes no ano de 2016 (Dorsey, *et al.*, 2018).

A DP é geralmente descrita como um distúrbio do movimento causado pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos nos gânglios da base, especificamente na substância nigra pars compacta (SNpc), além da presença de inclusões intracelulares dos “Corpos de Lewy”. Os neurônios nigroestriatais estão no SNpc e se projetam principalmente para o putâmen, neste sentido, a perda desses neurônios produz o achado neuropatológico clássico de despigmentação da SNpc (Figura 4). No momento do diagnóstico, os pacientes geralmente já perderam 70-80% dos neurônios dopaminérgicos da SNpc (Fearnley and Lees, 1991). Tais núcleos, localizados nos gânglios da base, estão envolvidos na expressão de padrões de movimento, particularmente movimento automático. As lesões nos gânglios da base resultam em dificuldade para iniciar o movimento (acinesia), dificuldade em controlar o movimento contínuo, rigidez e o desenvolvimento de movimento involuntário, como tremor ou coreia. Embora os distúrbios motores associados à DP tenham sido bem avaliados, as disfunções do sistema nervoso autônomo (SNA) também são comuns e podem resultar em deficiências do sistema cardiovascular, disfunção do intestino e da bexiga e termorregulação prejudicada (Magerkurth, *et al.*, 2005).

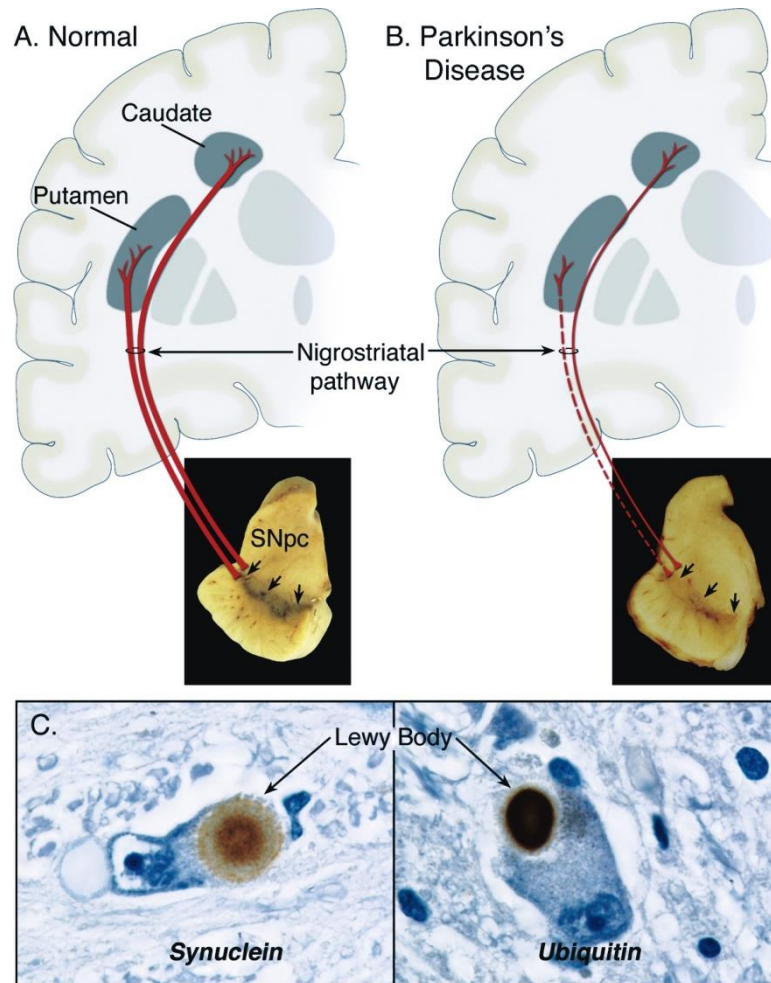


FIGURA 4 – Representação esquemática da via nigroestriatal normal (A) e na DP (B). Na DP há uma perda acentuada de neurônios dopaminérgicos que se projetam para o putâmen (linha tracejada) e uma perda muito mais modesta daqueles que se projetam para o caudado (linha sólida vermelha fina). A fotografia demonstra despigmentação (setas pretas na SNpc) da SNpc devido à perda de neurônios dopaminérgicos. No item C há a representação imunohistoquímica de inclusões intraneuronais de corpos de Lewy, em um neurônio dopaminérgico SNpc. Reproduzido de Dauer *et al.* (2003) com permissão (Anexo K)

A principal causa da DP é uma disfunção dos gânglios da base. Os gânglios da base são constituídos por várias estruturas ou núcleos subcortiais interconectados que são alvos de aferências do córtex cerebral. Os gânglios da base são formados por quatro estruturas principais: o estriado (caudado e putâmen), o globo pálido (interno e externo), o núcleo subtalâmico e a substância nigra do mesencéfalo (pars compacta e reticulada). Dessa forma, temos uma alça aferente que vai do córtex cerebral aos gânglios da base pela sua estrutura de entrada (estriado) e de eferência para o córtex cerebral, em especial para o lobo frontal, onde está localizada área motora suplementar (área pré-motora), pelas estruturas de

saída dos gânglios da base (globo pálido e a parte reticulada da substância nigra), sendo essa eferência realizada sempre via tálamo. O córtex cerebral envia aferências glutamatérgicas para o estriado. Tal área recebe diversas outras aferências, mas principalmente, da SNpc.

A principal estrutura dopaminérgica do cérebro, o estriado, recebe densa inervação dopaminérgica (Menegas, *et al.*, 2015). No estriado, a dopamina atua por meio de receptores metabotrópicos, ou seja, acoplados a proteína G (Gurevich, *et al.*, 2016). Dos cinco receptores de dopamina, quatro são expressos no estriado, sendo o receptor D1 o mais abundante dos cinco no sistema nervoso central, seguido pelo D2. Os receptores D1 acoplam-se à proteína G excitatória e ativam a adenilato ciclase. A ativação da adenilato ciclase leva à produção do segundo mensageiro, o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), produzindo a proteína quinase A (PKA), levando à posterior transcrição ao núcleo (via direta). Já os receptores D2 se acoplam a proteína G inibitória, que inibem a adenilato ciclase e ativam os canais de potássio (via indireta) (Beaulieu and Gainetdinov, 2011). Os receptores do tipo D1 formam a via direta de facilitação do movimento (que enviam aferências do estriado para o globo pálido interno e SNpr), e os receptores do tipo D2 compõem a via indireta - inibitória do movimento (que enviam aferências para o globo pálido externo). A degeneração dos neurônios dopaminérgicos e a perda resultante da dopamina no estriado de pacientes com DP causam desregulação dos circuitos estriados e conseqüentemente os déficits motores.

Na via direta, facilitadora do movimento, as aferências glutamatérgicas do córtex cerebral chegam à região do estriado, excitando-o. Por sua vez, o estriado envia projeções GABAérgicas para o GPi/SNpr. Tal área contém neurônios GABAérgicos, gerando o efeito de inibição da inibição fazendo com que o tálamo fique desinibido, excitando o córtex gerando o movimento. Já na via indireta (que inibirá o movimento), as aferências glutamatérgicas do córtex cerebral excitam o estriado, o qual enviará projeções GABAérgicas para o GPe. Com a inibição do GPe os neurônios do núcleo subtalâmico (glutamatérgicos) ficam ativos e excitam os neurônios do GPi/SNpr aumentando o tônus inibitório do tálamo ao córtex cerebral.

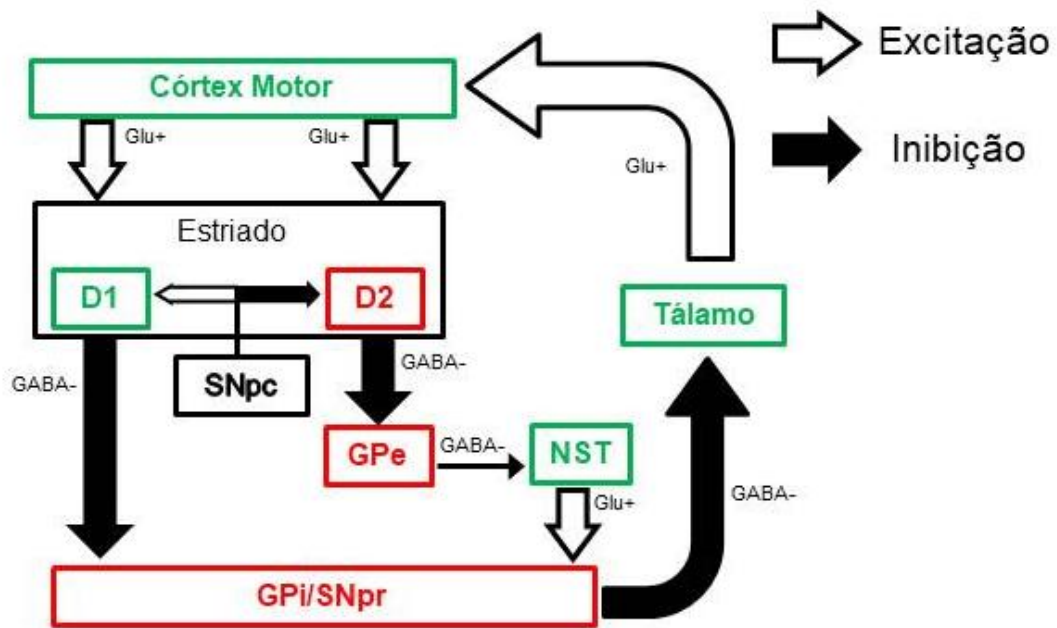


FIGURA 5 – Representação esquemática do funcionamento dos circuitos dos núcleos da base. Os neurônios dopaminérgicos localizados na SNpc fornecem aferências excitatórias mediadas pelos receptores D1 (via direta, facilita o movimento) e aferências inibitórias mediadas pelos receptores D2 (via indireta, inibe o movimento) dos neurônios espinhosos médios do estriado. Setas pretas, inibição; Setas vazadas, excitação. SNpc, substância nigra pars compacta; SNpr, substância nigra pars reticulada; GPe, globo pálido externo; NST, núcleo subtalâmico; GPi, globo pálido interno.

Além da percepção da DP como um distúrbio do movimento, tornou-se aparente que uma infinidade de características não motoras, como deficiência cognitiva, disfunção autonômica, distúrbios do sono, depressão e hiposmia (olfato prejudicado) fazem parte da DP e impactam consideravelmente a qualidade de vida do paciente (Dewey, 2004;Goldstein, 2014). Na DP a reconhecida insuficiência autonômica tem envolvimento de ambos os sistemas nervoso central e periférico (Beach, *et al.*, 2010;Machhada, *et al.*, 2015;Walter, *et al.*, 2018;Metzger and Emborg, 2019). Embora as principais características da DP sejam reconhecidas como perda de neurônios dopaminérgicos e a presença de corpos de Lewy na substância nigra, a perda de células neuronais e corpos de Lewy também ocorrem em outras áreas: nos centros autonômicos do tronco cerebral, bem como lesões pós-ganglionares. A literatura indica que mais de 90% das pessoas com diagnóstico de DP apresentarão

sintomas de disfunção autonômica durante o curso de sua doença (Dewey, 2004). Portanto, tem sido sugerido que a DP deve ser considerada não apenas como um distúrbio do movimento, mas também como uma disautonomia (Dewey, 2004). Um tremendo progresso foi feito na compreensão da neuropatologia da DP. Acima de tudo, estão disponíveis terapias altamente eficazes, que têm como foco a substituição farmacológica da dopamina (tratamento com L-DOPA), mas com importantes refinamentos e expansões inovadoras, como a introdução da estimulação cerebral profunda (DBS). Esses avanços no tratamento sem dúvida levam a DP ao controle sustentado dos sintomas e à qualidade de vida por até décadas após o início da doença. No entanto, nenhum desses tratamentos é curativo e a DP continua sendo um distúrbio progressivo que eventualmente causa incapacidades graves - principalmente pelo aumento da gravidade dos problemas motores e dos sintomas não motores. Assim, modificar a progressão da doença e retardar ainda mais a deficiência são as principais necessidades não atendidas a serem tratadas pelas pesquisas futuras. Digno de nota com grande potencial futuro é o desenvolvimento de métodos para identificar sujeitos em risco e manifestações precoces que antecedem o início dos sintomas motores clássicos.

3.2 Respostas cardiovasculares ao exercício

Início do exercício

Durante condições de estresse físico, como o exercício, pensava-se que havia ativação generalizada do sistema nervoso simpático para toda a circulação. Esta ativação, juntamente com a liberação de adrenalina da medula adrenal, foi pensada para preparar para a luta ou fuga. Em geral, o esquema de descarga simpática generalizada baseia-se no fato de que durante a reação de luta ou fuga a FC, a PA, o DC e o fluxo sanguíneo aumentam e conseqüentemente proveem combustível para contração muscular. Para facilitar o aumento do fluxo sanguíneo para o músculo esquelético, uma ideia que emergiu nas décadas de 1920 e 1930 é que poderia haver nervos vasodilatadores simpáticos para a musculatura esquelética.

As respostas cardiovasculares ao exercício são frequentemente estudadas nas mais diversas condições, incluindo exercícios isométricos e exercícios dinâmicos. A literatura demonstra que os ajustes hemodinâmicos nos primeiros segundos da transição repouso exercício ocorrem principalmente devido à redução da atividade parassimpática e que esta precede o aumento da atividade simpática. O início do exercício dinâmico é caracterizado por uma resposta bifásica da PA, que inclui um aumento inicial seguido por uma queda da PA, independente do aumento do DC e, assim, secundário a queda sistêmica da RVP. Múltiplos reflexos e fatores hemodinâmicos podem contribuir para essa queda da RVP no início do exercício. A ação do músculo esquelético como uma bomba, é um importante fator, o qual, pela facilitação do retorno venoso pode aumentar a ativação das aferências cardiopulmonares (Sprangers, *et al.*, 1991) levando a uma retirada da atividade vasoconstritora simpática, e a liberação de substâncias vasodilatadoras nos músculos esqueléticos ativos (por exemplo, prostaglandinas). Além disso, estudos recentes demonstraram que o mecanismo colinérgico pode também estar envolvido nas respostas circulatórias iniciais no exercício em seres humanos (Sprangers, *et al.*, 1991; Matsukawa, *et al.*, 2013; Vianna, *et al.*, 2015).

Em diversas espécies (e.g., gatos e cachorros) a musculatura esquelética e outras regiões do organismo (e.g., pele e circulação mesentérica) são inervadas por nervos vasodilatadores simpáticos colinérgicos (Bolme and Fuxe, 1970). Por exemplo, a estimulação de áreas de defesa no cérebro de gatos anestesiados e

descerebrados provoca vasodilatação na musculatura esquelética, a qual é abolida por bloqueio colinérgico com atropina (Eliasson, *et al.*, 1951;Abrahams, *et al.*, 1960;Matsukawa, *et al.*, 1997). Além disso, a administração intravenosa de atropina atenua o aumento da PA, do fluxo sanguíneo na artéria braquial, bem como na condutância da artéria braquial durante o exercício isométrico voluntário em gatos conscientes (Komine, *et al.*, 2008;Matsukawa, *et al.*, 2013). Já o bloqueio muscarínico durante um exercício dinâmico não foi capaz de provocar tais respostas, entretanto, parece afetar a resposta hiperêmica nos músculos de caninos durante exercício de corrida na esteira (Donald, *et al.*, 1970;Buckwalter and Clifford, 1999). Esses achados conflitantes podem ser atribuídos a diferenças na modalidade de exercício. Em outras palavras, uma grande quantidade de fatores redundantes contribui para o grande aumento no fluxo sanguíneo observado no início do exercício dinâmico com maior uso de massa muscular, o que pode mascarar os efeitos do bloqueio da contribuição colinérgica muscarínica. Em contrapartida, os efeitos circulatórios do bloqueio muscarínico podem ser mais evidentes durante o exercício isométrico por causa da menor resposta hiperêmica, na medida em que os músculos em contração comprimem os vasos sanguíneos, em particular, em intensidades de exercício maiores (Barcroft and Millen, 1939;Bonde-Petersen, *et al.*, 1975;Gaffney, *et al.*, 1990;Komine, *et al.*, 2008). O qual foi investigado através do bloqueio colinérgico com glicopirrolato, onde bloqueio muscarínico aboliu a queda inicial na RVP (Figura 5) e, portanto, aumentou a resposta pressórica no início do EIPM (Vianna, *et al.*, 2015). Essas descobertas evidenciaram uma influência subestimada da vasodilatação colinérgica na PA e RVP no início do exercício isométrico.

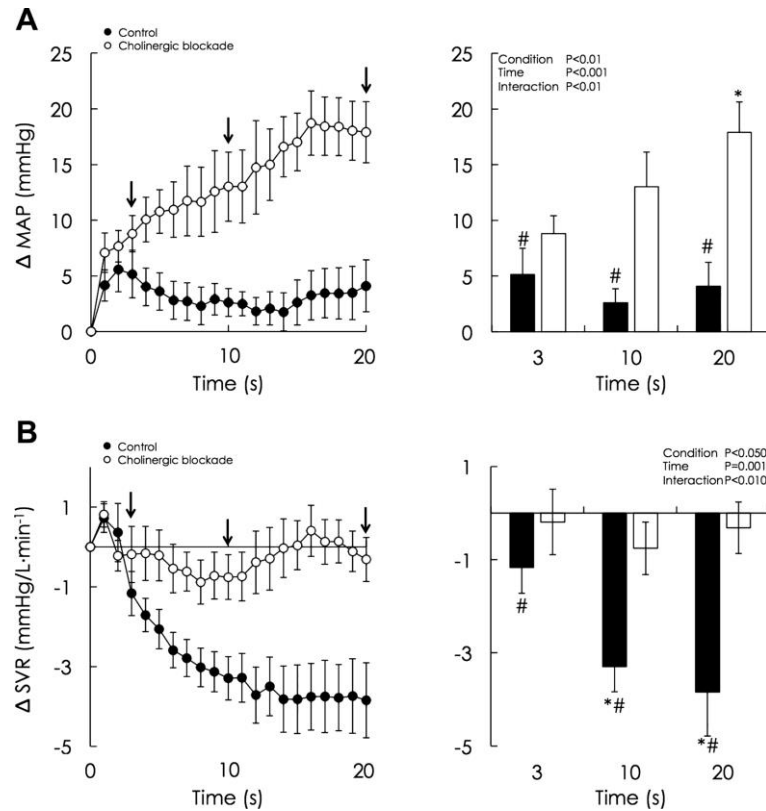


FIGURA 6 – Mecanismo colinérgico envolvido nas respostas circulatórias iniciais ao exercício em humanos. Resposta da pressão arterial média (MAP; painel A) e resistência vascular periférica (SVR; painel B) ao longo dos primeiros 20-s do exercício de prensão manual isométrica para as condições de controle (símbolos fechados) e bloqueio colinérgico (símbolos abertos). Reproduzido de Vianna *et al.* (2015) com permissão (Anexo K).

3.2 Controle neural da circulação

Vários mecanismos neurais são responsáveis pelo controle autonômico em repouso e em exercício através de complexas interações que ajustam precisamente o sistema cardiovascular e as alterações hemodinâmicas. Atualmente, é bem estabelecido que sinais provenientes de regiões corticais e subcorticais, associados ao componente voluntário do exercício (isto é, comando central), possuem a função de ativar os sistemas motor e cardiorrespiratório em paralelo (mecanismo de *feedforward*). Adicionalmente, sinais periféricos provenientes de aferências mecanicamente e metabolicamente sensíveis em decorrência da contração muscular (isto é, reflexo pressor de exercício), também são responsáveis por ativar o sistema cardiorrespiratório durante o exercício. Ambos os mecanismos são considerados ativadores do sistema cardiovascular. Enquanto que, o *feedback* de receptores de estiramento originadas nas artérias carótidas e aórticas (isto é, barorreflexo arterial), os receptores de estiramento de baixa pressão mecanicamente sensíveis localizados no coração, grandes veias e vasos sanguíneos dos pulmões que detectam mudanças no volume central de sangue (isto é, o barorreflexo cardiopulmonar), os quimiorreceptores arteriais localizados nos seios carotídeos e aferentes frênicos dos músculos respiratórios (isto é, metaborreflexo respiratório) tem a capacidade de modular as respostas autonômicas em repouso e durante o exercício (Figura 7).

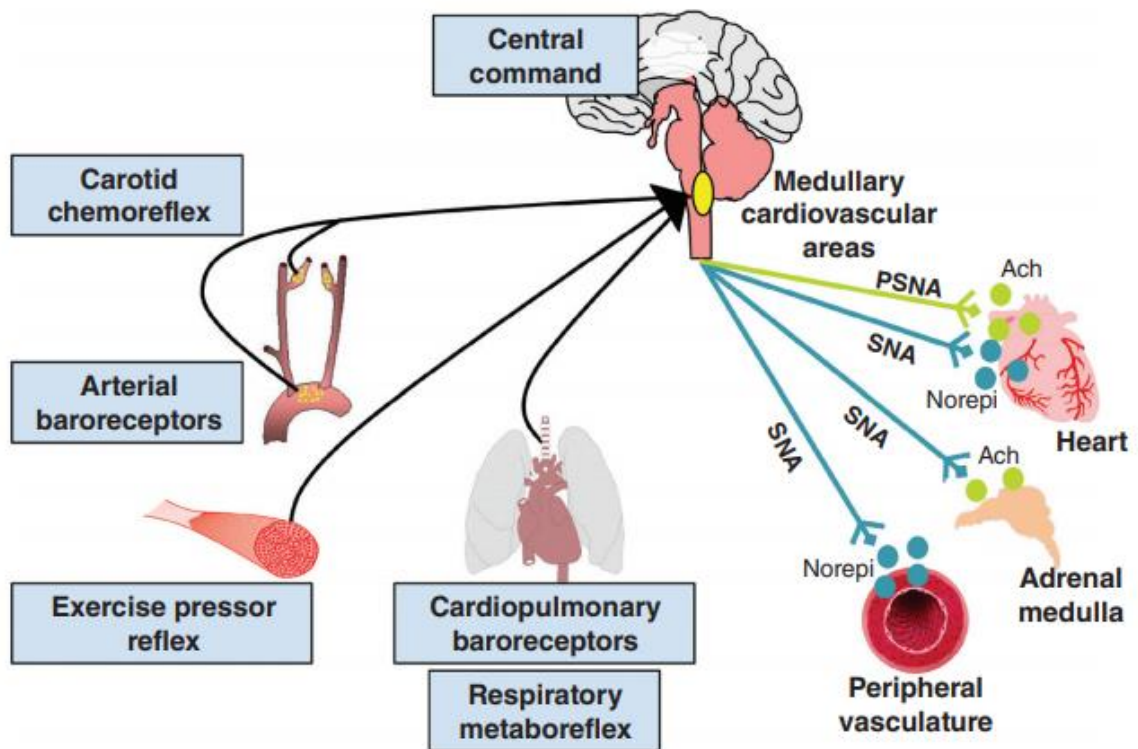


FIGURA 7 – Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na mediação dos ajustes autonômicos em repouso e em exercício. Reproduzido de Fisher *et al.* (2015) com permissão (Anexo K).

3.2.1 Controle Barorreflexo da Pressão Arterial

O barorreflexo arterial representa um mecanismo de *feedback* negativo composto por terminações nervosas livres não encapsuladas, sensíveis ao estiramento, localizadas na bifurcação do seio carotídeo e arco aórtico, com a recepção sendo mediada por vários canais de íons excitatórios ativados mecanicamente, como PIEZO1 e PIEZO2 (Zeng, *et al.*, 2018), canais iônicos sensíveis a acidez (ASIC) (Lu, *et al.*, 2009) e canais de potencial receptor transiente (TRP) (Lin and Corey, 2005), que retransmitem informações sensoriais para o tronco cerebral relacionada à alteração da PA (Benarroch, 2008; Fisher, *et al.*, 2015). Uma função barorreflexa prejudicada, avaliada pela sensibilidade barorreflexa, tem sido associada à mortalidade em várias doenças (La Rovere, *et al.*, 1998).

Flutuações na PA causam uma mudança conformacional nos barorreceptores levando a mudanças no disparo neuronal aferente (Figura 8). As aferências barorreceptoras convergem centralmente no núcleo do trato solitário (NTS, a área integrativa mais importante do controle cardiovascular) do bulbo, através dos nervos

glosssofaríngeo (CN IX) e vago (CN X) (Person, 1989; Zhang and Mifflin, 1995) (Figura 9). Quando a PA é elevada, os neurônios do NTS barossensíveis iniciam uma via simpatoinibitória que envolve uma projeção para um grupo de interneurônios localizados no bulbo ventrolateral caudal (CVLM) que enviam projeções inibitórias para neurônios simpatoexcitatórios localizados no bulbo ventrolateral rostral (RVLM) (Dampney, *et al.*, 2003), inibindo as projeções excitatórias diretas para os neurônios pré-ganglionares da coluna intermediolateral e, portanto, desativando a atividade simpática tônica para o coração e vasos sanguíneos (Figura 8). A via barorreflexa-cardioinibitória também envolve uma projeção direta do NTS para um grupo de neurônios pré-ganglionares vagais localizados no núcleo ambíguo (NA). Esses neurônios colinérgicos inibem o automatismo do nó sinusal no coração e fornecem efeito cronotrópico negativo (Spyer, 1994). Por outro lado, quando a PA é reduzida, o disparo aferente é reduzido, removendo o efeito inibitório dos neurônios da RVLM e do NA, incluindo os neurônios C1, permitindo o aumento da atividade simpática tônica para o coração e vasos sanguíneos (Dampney, *et al.*, 2003) (Figura 8). Além disso, o barorreflexo arterial pode ser dividido em dois arcos principais (Kawada, *et al.*, 1997; Ogoh, *et al.*, 2009): um arco neural e um arco periférico (Figura 9).

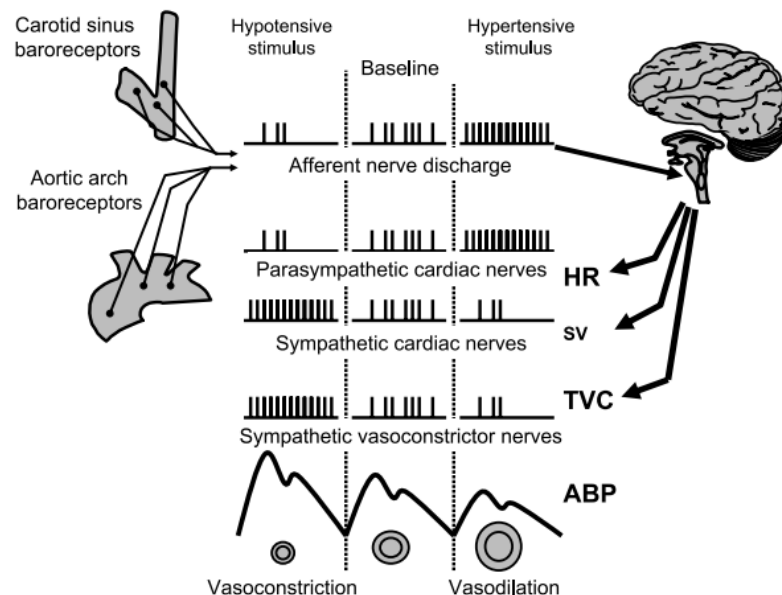


FIGURA 8 – Representação esquemática das respostas do barorreflexo arterial a estímulos hipotensivo ou hipertensivo. Reproduzido de Fadel *et al.* (2008) com permissão (Anexo K).

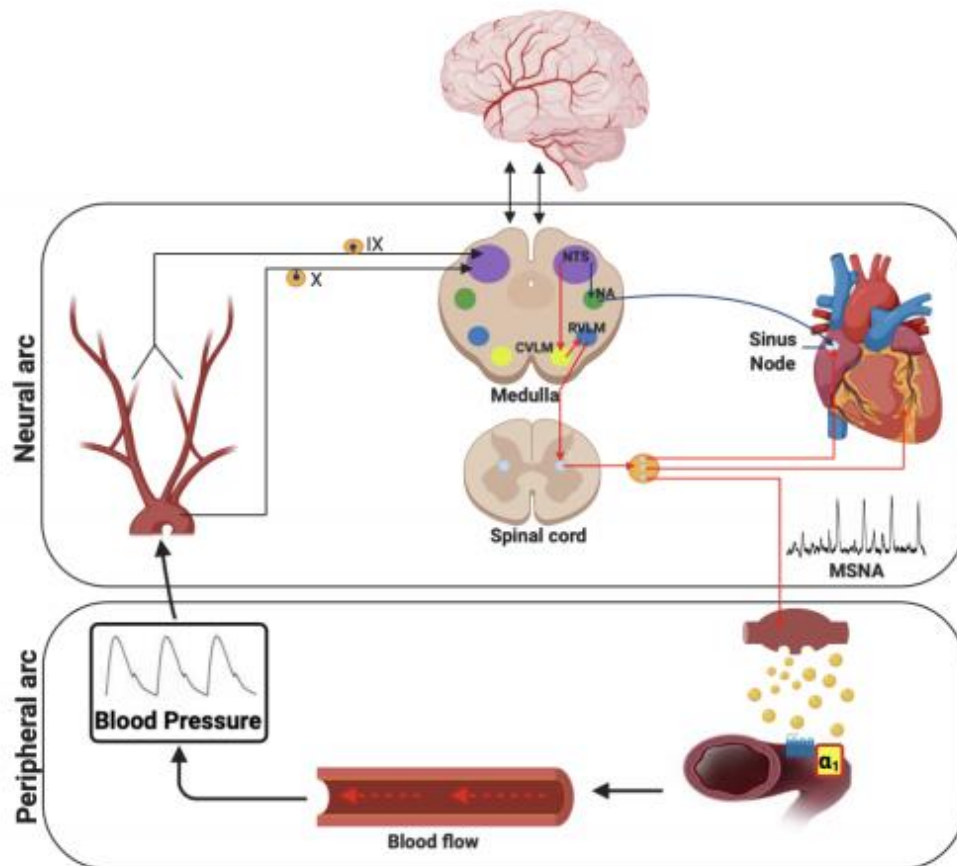


FIGURA 9 – Representação esquemática das vias neurais e periféricas do barorreflexo arterial. O arco neural consiste na detecção da pressão arterial pelos barorreceptores (entrada) para uma resposta do nervo simpático eferente (saída), enquanto o arco periférico consiste na transdução da atividade nervosa eferente simpática (entrada) para uma mudança na vasoconstrição, conseqüentemente pressão arterial (saída) Fonte: o próprio autor.

Em condições fisiológicas normais, as mudanças na PA afetam o SNA por meio do arco neural. O arco neural descreve a relação entre a descarga simpática e parassimpática das vias barorreceptoras aferentes e eferentes, enquanto as alterações na atividade nervosa simpática (ANS) eferente afetam a PA através do arco periférico (Figura 9). Assim, o arco periférico descreve a relação entre a ANS e PA (ou seja, a transdução simpático-vascular) (Kawada, *et al.*, 1997;Ogoh, *et al.*, 2009;Kamiya, *et al.*, 2011;Vianna, *et al.*, 2012;Taylor, *et al.*, 2015).

3.2.1.1 Avaliação da função barorreflexa

A avaliação do controle barorreflexo arterial tem sido útil no estudo de vários estados patológicos, incluindo, mas não se limitando a hipertensão, diabetes e doenças neurológicas (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2021a). A função barorreflexa pode ser avaliada abrindo a alça barorreflexa e medindo sua sensibilidade. Uma das primeiras técnicas utilizadas em humanos para medir a sensibilidade barorreflexa foi desenvolvida por Smyth *et al.* (1969). Os autores presumiram que a bradicardia após aumentos agudos da PA, através de injeções de angiotensina, era decorrente de um reflexo originado nos barorreceptores aórticos e carotídeos (Figura 9). Esta técnica experimental amplamente utilizada é conhecida como técnica de drogas vasoativas “Oxford” (Smyth, *et al.*, 1969), onde a PA é elevada farmacologicamente (Smyth, *et al.*, 1969) ou diminuída (Pickering, *et al.*, 1972), e plotada contra as respostas do intervalo RR. Anos mais tarde, Ebert e Cowley (1992) descreveram uma modificação na técnica de Oxford (isto é, técnica de Oxford-modificada), que consiste em bolus sequenciais de nitroprussiato de sódio e cloridrato de fenilefrina. Essa abordagem tem uma vantagem sobre a descrição original, visto que o controle barorreflexo à queda e elevação da PA pode ser caracterizado durante uma sequência de mudanças de pressão. Além disso, esta abordagem consiste em uma estimativa mais robusta da sensibilidade do barorreflexo e avalia diretamente a linearidade da resposta (Lipman, *et al.*, 2003).

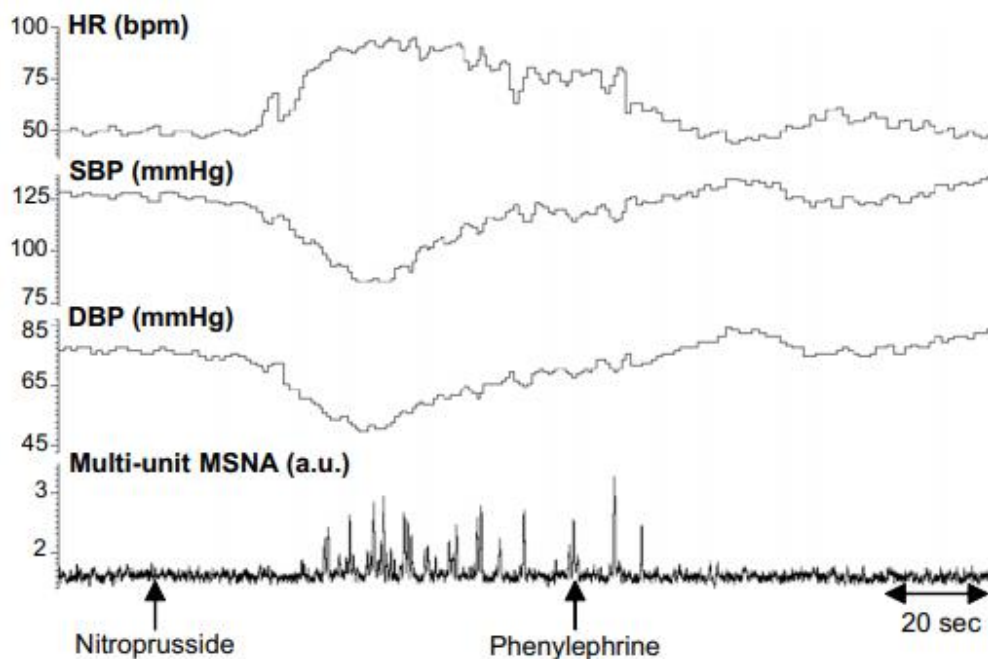


FIGURA 10 – Representação do protocolo de Oxford-modificado e as respostas de frequência cardíaca (HR); pressão arterial sistólica (SBP); pressão arterial diastólica (PAD) e atividade nervosa simpática muscular (MSNA) durante as infusões de nitroprussiato de sódio e fenilefrina. Adaptado de Incognito *et al.* (2018) com permissão (Anexo K).

Outra técnica comumente utilizada para avaliar a função barorreflexa é a Manobra de Valsalva (VM). A VM representa um desafio natural induzido por elevações transitórias abruptas voluntárias nas pressões intratorácica e intra-abdominal, provocando carga e descarga dos barorreceptores (La Rovere, *et al.*, 2008). Resumidamente, essas mudanças na pressão intratorácica impulsionam um estímulo hipotensivo na fase II inicial (devido a mudanças rápidas na pré-carga) e um estímulo hipertensivo na fase IV (devido a mudanças rápidas na pós-carga) (Porth, *et al.*, 1984). A manobra pode ser realizada realizando uma expiração forçada contra uma glote fechada ou soprando contra uma resistência, como um tubo de borracha/seringa conectada a um transdutor de pressão e mantendo uma pressão de ~40mmHg por ~15 segundos (Goldstein, *et al.*, 1982). Portanto, a sensibilidade barorreflexa pode ser medida a partir da relação entre a PA sistólica e o intervalo R-R durante as duas fases (Figura 11). Esta abordagem tem uma vantagem sobre as outras técnicas devido ao fato de não ser invasivo, embora, a

sensibilidade não possa ser medida em alguns sujeitos (La Rovere, *et al.*, 2008). Além disso, as mudanças na PA sistólica, o gatilho do sistema, não podem ser padronizadas.

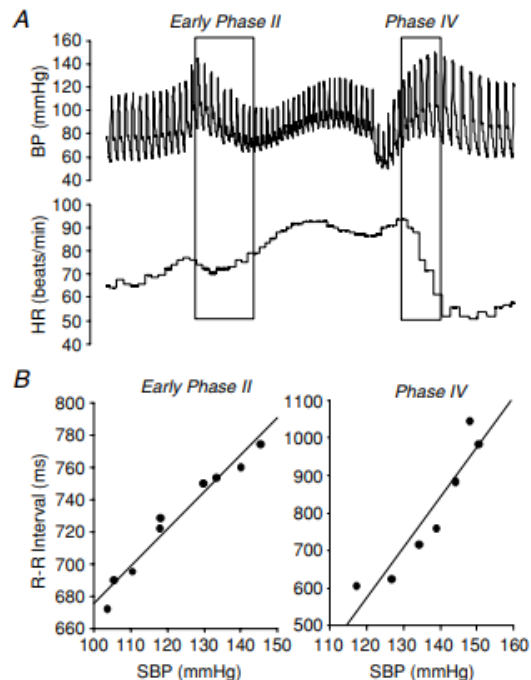


FIGURA 11 – A; representação da Manobra de Valsalva e as respostas de frequência cardíaca (HR); pressão arterial (BP) durante a manobra. B; relação entre a PA sistólica (SBP) e o intervalo R-R durante as duas fases. Adaptado de Fu *et al* (2009) com permissão (Anexo K).

Com base no fato de que o barorreflexo arterial atua em sistema fechado, também existem técnicas que nos permitem avaliar a função do barorreflexo por meio da análise das flutuações espontâneas batimento-a-batimento da PA e da FC. Atualmente, existem duas abordagens para medir a sensibilidade espontânea, uma baseada no domínio do tempo e a outra no domínio da frequência (La Rovere, *et al.*, 2008). O método da sequência, descrito por Parati *et al.* (1988), baseia-se na identificação de três ou mais batimentos consecutivos nos quais aumentos/diminuições progressivas na PA sistólica são reflexivamente seguidos por um alongamento/encurtamento no intervalo R-R (Figura 12). O método espectral é baseado no conceito de que cada oscilação espontânea na PA induz reflexivamente uma oscilação na mesma frequência no intervalo R-R através do sistema barorreflexo. As duas principais oscilações consideradas são uma centrada na

banda de baixa frequência (LF) (0,04 - 0,15 Hz) e a outra associada à atividade respiratória na banda de alta frequência (HF) (0,15 - 0,40 Hz) (Pagani, *et al.*, 1988). Além disso, essas técnicas representam uma ferramenta valiosa e não invasiva de baixo custo, e fornecem uma estimativa útil dos componentes espontâneos da sensibilidade barorreflexa.

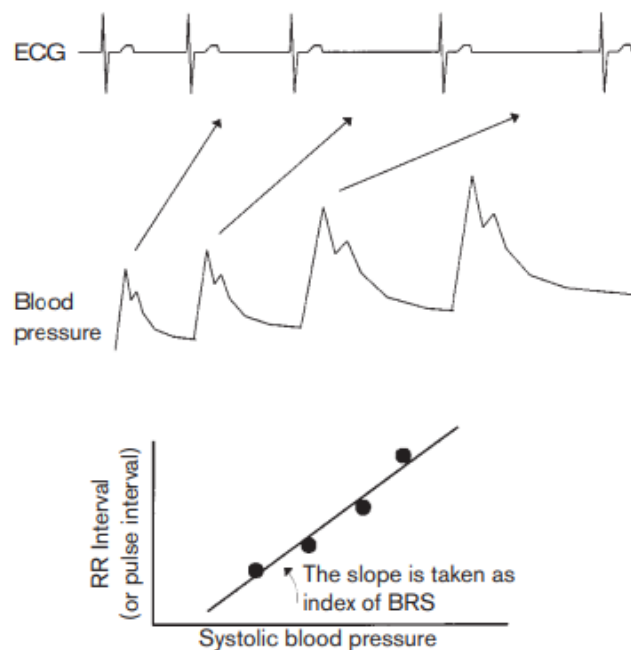


FIGURA 12 – Representação esquemática da técnica da sequência para a estimativa da sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea. Adaptado de Persson *et al* (2001) com permissão (Anexo K).

3.2.1.2 Função barorreflexa em pacientes com Doença de Parkinson (Estudo 4)

Estudos sugerem que a disfunção do barorreflexa é um dos mecanismos subjacentes da desregulação cardiovascular na DP (Goldstein, *et al.*, 2003;Friedrich, *et al.*, 2010;Blaho, *et al.*, 2017;Lin, *et al.*, 2017;Kaufmann, *et al.*, 2020;Sabino-Carvalho, *et al.*, 2021a). No entanto, os resultados observados na literatura não são claros. Existem vários estudos que mostram a função barorreflexa preservada em pacientes com DP (Goldstein, *et al.*, 2003;Oka, *et al.*, 2003;Bouhaddi, *et al.*, 2004;Barbic, *et al.*, 2007;Friedrich, *et al.*, 2008;Lipp, *et al.*, 2009;Buob, *et al.*,

2010;Strano, *et al.*, 2016;Sabino-Carvalho, *et al.*, 2020) e até mesmo em modelos animais de DP (Ariza, *et al.*, 2015a;Silva, *et al.*, 2015). Outros relataram função barorreflexa prejudicada em comparação com indivíduos de controle (Szili-Török, *et al.*, 2001;Oka, *et al.*, 2003;Blaho, *et al.*, 2017;Lin, *et al.*, 2017;Suzuki, *et al.*, 2017;Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018;Sabino-Carvalho, *et al.*, 2020) um resultado que também é visto em alguns modelos animais de DP (Yu, *et al.*, 2008;Fleming, 2011;Falquetto, *et al.*, 2017;Cabral, *et al.*, 2020). Especificamente, em modelos animais de DP, valores mais elevados de BRS também foram observados (Ariza, *et al.*, 2015b).

As flutuações na PA e na FC são fatores de risco independentes para morbidade e mortalidade cardiovascular (La Rovere, *et al.*, 1998). Portanto, a avaliação da função barorreflexa é crucial para a DP. No entanto, na ausência de uma técnica padrão-ouro para avaliar o sistema barorreflexo, diferentes tipos de técnica e/ou análise de dados foram utilizados e podem estar contribuindo para a discordância nos resultados entre os estudos. Nesse sentido, uma saída para contornar esse problema técnico é adotar mais de uma técnica e/ou método de análise de dados para dar uma imagem mais clara da resposta. Curiosamente, alguns estudos levaram em consideração diferentes métodos para avaliação da sensibilidade barorreflexa (Oka, *et al.*, 2003;Sabino-Carvalho, *et al.*, 2020), e é claramente demonstrado que às vezes perturbações cardiovasculares são necessárias para detectar deficiências na função barorreflexa, que podem passar despercebidas com o uso de índices espontâneos.

Nesse contexto, o objetivo desta seção será destacar a complexidade dos estudos entre as diferentes técnicas utilizadas para avaliar a função barorreflexa em pacientes com DP (Tabela 1).

Tabela 1. Características da função barorreflexa em estudos de DP

Estudos	Sujeitos (M/F)	CT idade (anos)	PD idade (anos)	Duração da doença (anos)	Fase da Medicação	Principal Resultado
Técnica espontânea						
Szili-Török et al. 2001	11/13	70±6	65±9	6	ON	Menor do que o CT
Oka et al. 2003	-	60±9	63±8	4	ON/OFF	Similar ao CT
Bouhaddi et al. 2004	06/03	63±7	61±10	1	ON/OFF	Similar ao CT
Bouhaddi et al. 2004	09/09	63±7	69±7	6	ON/OFF	Similar ao CT
Friedrich et al. 2008	29/17	60±6	66±8	8	ON	Similar ao CT
Barbic et al. 2007	13/06	64±2	62±2	8	ON	Similar ao CT
Strano et al. 2016	12/06	-	59±10	2	Nunca Tratado	Similar ao CT
Blaho et al. 2017	32/20	66±11	65±9	5	ON	Menor do que o CT
Lin et al. 2017	06/14	60±1	63±6	2	ON	Menor do que o CT
Sabino-Carvalho et al. 2018	11/00	66±7	66±9	7	ON	Menor do que o CT
Sabino-Carvalho et al. 2020	08/03	47±6	51±6	6	ON	Similar ao CT
Manobra de Valsalva						
Goldstein et al. 2003	24/03	62±2	60±1	-	ON	Similar ao CT
Oka et al. 2003	-	60±9	63±8	4	ON/OFF	Menor do que o CT
Friedrich et al. 2010	29/17	60±6	66±8	8	ON	Similar ao CT
Susuki et al. 2017	31/25	65±12	64±9	4	ON	Menor do que o CT
Abordagem farmacológica						
Lipp et al. 2009	09/07	60±2	67±2*	4	OFF	Similar ao CT
Buob et al. 2010	11/29	50±5	50±5	4	OFF	Similar ao CT
Sabino-Carvalho et al. 2020	08/03	47±6	51±6	6	ON	Menor do que o CT

Os valores são média ± DP; * P <0,05 vs. controle.

Técnica Espontânea

Apesar das vantagens (ou seja, não invasividade, baixo custo) dos índices espontâneos, a sensibilidade obtida deve ser interpretada com cautela (Lipman, *et al.*, 2003). Conforme indicado na Tabela 1, os resultados dos estudos que usaram índices espontâneos para avaliar a função barorreflexa em pacientes com DP são ambíguos. Portanto, alguns aspectos devem ser considerados. 1) Os métodos aplicados para a análise foram diferentes entre os estudos, com alguns usando índice no domínio da frequência (Barbic, *et al.*, 2007; Friedrich, *et al.*, 2008; Strano, *et al.*, 2016), e outros usando o domínio do tempo (Szili-Török, *et al.*, 2001; Oka, *et al.*, 2003; Bouhaddi, *et al.*, 2004; Barbic, *et al.*, 2007; Blaho, *et al.*, 2017; Lin, *et al.*, 2017; Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018; Sabino-Carvalho and Vianna, 2020). 2) Apesar do aumento da prevalência de DP em homens, o número de casos em mulheres está aumentando (Savica, *et al.*, 2018). Isso levanta uma preocupação, uma vez que diferenças relacionadas ao sexo já são demonstradas em indivíduos saudáveis e em modelos animais de DP (Bispo, *et al.*, 2019; de Campos, *et al.*, 2020). No entanto, nenhum dos estudos comparou diretamente se há diferença no BRS entre homens e mulheres, apesar do aumento do número de mulheres nos estudos. Digno de nota, um estudo não relatou a proporção de mulheres e homens incluídos (Oka, *et al.*, 2003). 3) A maioria dos estudos avaliou pacientes com > 60 anos de idade. Na

verdade, a incidência de DP é maior em pacientes entre 60 e 79 anos (Hirsch, *et al.*, 2016). No entanto, dado que a função autonômica diminui com a idade (Shimada, *et al.*, 1985), é importante entender se a disfunção pode ter ocorrido mais cedo na doença e como o envelhecimento poderia interagir com a doença, conforme sugerido por uma associação negativa entre sensibilidade barorreflexa e a idade (Blaho, *et al.*, 2017; Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018). 4) Outro aspecto importante que deve ser destacado diz respeito ao tempo de doença. Dois estudos, um com pacientes recém-diagnosticados (Bouhaddi, *et al.*, 2004) e outro com pacientes nunca tratados (Strano, *et al.*, 2016), mostraram sensibilidade barorreflexa semelhantes entre pacientes e controles. No entanto, em um grupo de pacientes com DP tratados em longo prazo (6 anos desde o diagnóstico), Bouhaddi *et al.* (2004) relataram valores de sensibilidade barorreflexa semelhantes em comparação com indivíduos recém-diagnosticados e controles, um resultado que também é observado em outros estudos em pacientes com > 6 anos de diagnóstico (Barbic, *et al.*, 2007; Friedrich, *et al.*, 2008; Sabino-Carvalho and Vianna, 2020). 5) Tanto o efeito do tratamento medicamentoso quanto o estado ON/OFF também podem desempenhar um papel nos achados contraditórios apresentados na Tabela 1. O regime de medicação para o tratamento da DP varia de paciente para paciente e, em alguns casos, a combinação de certos medicamentos pode afetar a sensibilidade barorreflexa (Blaho, *et al.*, 2017). Bouhaddi *et al.* (2004) observaram que o tratamento com l-dopa por 3 meses diminuiu o número de sequências barorreflexas, mas, no entanto, não alterou a sensibilidade na posição supina em um grupo de pacientes recém-diagnosticados. Eles também não observaram alterações na sensibilidade em pacientes tratados cronicamente que pararam de tomar a medicação por 12 horas (Bouhaddi, *et al.*, 2004). Oka *et al.* (2003) não relataram diferenças na sensibilidade em repouso entre pacientes que receberam medicação e pacientes que não receberam medicação. No entanto, Blaho *et al.* (2017) observaram que a sensibilidade era menor em pacientes tratados com l-dopa mais inibidor da catecol-O-metiltransferase. Curiosamente, no estudo de Oka *et al.* (2003), a sensibilidade não foi obtida em 46% dos pacientes com DP. Ressalta-se que os autores utilizaram apenas um período de 2 minutos para análise, o que certamente afetou o número de rampas aceitáveis, comprometendo, portanto, o cálculo da sensibilidade barorreflexa.

Manobra de Valsalva

A VM é uma ferramenta útil para medir a sensibilidade do sistema barorreflexo. No entanto, da mesma forma que outras técnicas, a MV tem suas próprias limitações. 1) Por exemplo, a quantidade de PA que impulsiona o sistema (*input* para o barorreflexo) pode ser diferente. De fato, um estudo relatou alteração significativamente menor da PA sistólica durante a MV (23 ± 14 vs. 9 ± 12 mmHg, para controles e pacientes), enquanto os outros não relataram alterações na PA sistólica (Goldstein, *et al.*, 2003; Oka, *et al.*, 2003; Friedrich, *et al.*, 2010). 2) Outro ponto que deve ser mencionado é como e onde a sensibilidade foi analisado durante a MV, pois parece não haver um padrão entre os estudos. Por exemplo, Goldstein *et al.* (2003) mediu a sensibilidade a partir da relação do intervalo RR com a PA sistólica durante a Fase II da MV. Enquanto que Suzuki *et al.* (2017) usaram a curva de regressão do intervalo RR e da PA sistólica do início da fase III ao pico da fase IV (ou 15 s após o final da MV). Oka *et al.* (2003) calculou a inclinação da relação linear entre a PA sistólica e o intervalo RR 5 batimentos antes do pico da PA sistólica durante a fase IV. Friedrich *et al.* (2010) usaram uma análise espectral trigonométrica em janelas de tempo únicas de 15 s e 30 s para a MV. 3) O efeito do tratamento medicamentoso sobre a sensibilidade obtido pela MV também deve ser mencionado. Oka *et al.* (2003) não relataram diferenças na sensibilidade obtida pela MV em relação ao paciente estar ou não sob medicação. Interessantemente, Oka *et al.* (2003) e Friedrich *et al.* (2010) relataram que a sensibilidade barorreflexa não pôde ser estimado porque alguns pacientes foram incapazes de manter a pressão no bocal a 40 mm Hg por 15 s devido a distúrbios motores dos músculos respiratórios e fraqueza muscular.

Abordagem Farmacológica

Apenas alguns estudos tentaram estimar a sensibilidade utilizando técnicas farmacológicas (Lipp, *et al.*, 2009; Buob, *et al.*, 2010; Sabino-Carvalho and Vianna, 2020). As rápidas mudanças na PA induzidas por drogas vasoativas são consideradas o método padrão-ouro para avaliar a função barorreflexa. No entanto, certos aspectos relativos aos protocolos utilizados, bem como, as características do paciente devem ser cuidadosamente considerados: 1) Lipp *et al.* (2009) e Buob *et al.* (2010) usaram apenas drogas pressóricas, que não abrangem a função geral do sistema barorreflexo (ou seja, os *ups* e *downs*), ao passo que, Sabino-Carvalho *et al.*

(2020) usaram a administração sequencial de agentes depressores e pressores (técnica de Oxford modificada). 2) Outro aspecto diz respeito à forma como o medicamento foi administrado. Nesse sentido, Lipp et al. (2009) e Sabino-Carvalho et al. (2020) usaram injeções em bolus de fenilefrina, enquanto Buob et al. (2010) usaram uma infusão contínua de norfenefrina. 3) Em relação ao tratamento medicamentoso para DP, Lipp et al. (2009) e Buob et al. (2010) interromperam o tratamento antes das avaliações, enquanto, Sabino-Carvalho et al. (2020) realizaram as avaliações sob o regime completo de medicação para DP. Pode-se argumentar que, ao fazer isso, o estudo atinge mais validade externa e aplicabilidade para a população do mundo real. No entanto, isso também pode levantar a questão sobre se os medicamentos para DP afetam a sensibilidade barorreflexa. 4) Ambos os estudos analisaram a sensibilidade usando a relação entre a PA sistólica e o intervalo RR durante a administração do medicamento. No entanto, apenas um estudo relatou como a parte linear da análise foi identificada (Sabino-Carvalho and Vianna, 2020). O uso de ambas as drogas (nitroprussiato de sódio e fenilefrina) permitiu que a PA seja movida por uma faixa mais ampla, permitindo um exame mais completo da relação sigmóide e uma determinação mais precisa do ganho linear (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2020). O modelo sigmóide fornece parâmetros adicionais, além das estimativas de sensibilidade, como a faixa de resposta R-R e ponto de operação PA (Hunt and Farquhar, 2005).

3.2.1.3 Componentes centrais e periféricos que afetam a função barorreflexa na Doença de Parkinson

Apesar do envolvimento de mecanismos centrais observados em alguns modelos animais de DP e em estudos humanos pós-morte, acredita-se que a disfunção barorreflexa seja provocada por disfunções além da parte central do arco reflexo. Como dito anteriormente, o arco barorreflexo é composto por receptores, fibras aferentes, integração em nível central, fibras eferentes e órgãos efetores. Portanto, uma interrupção em qualquer parte deste arco pode ter um impacto potencial na função barorreflexa (Figura 13).

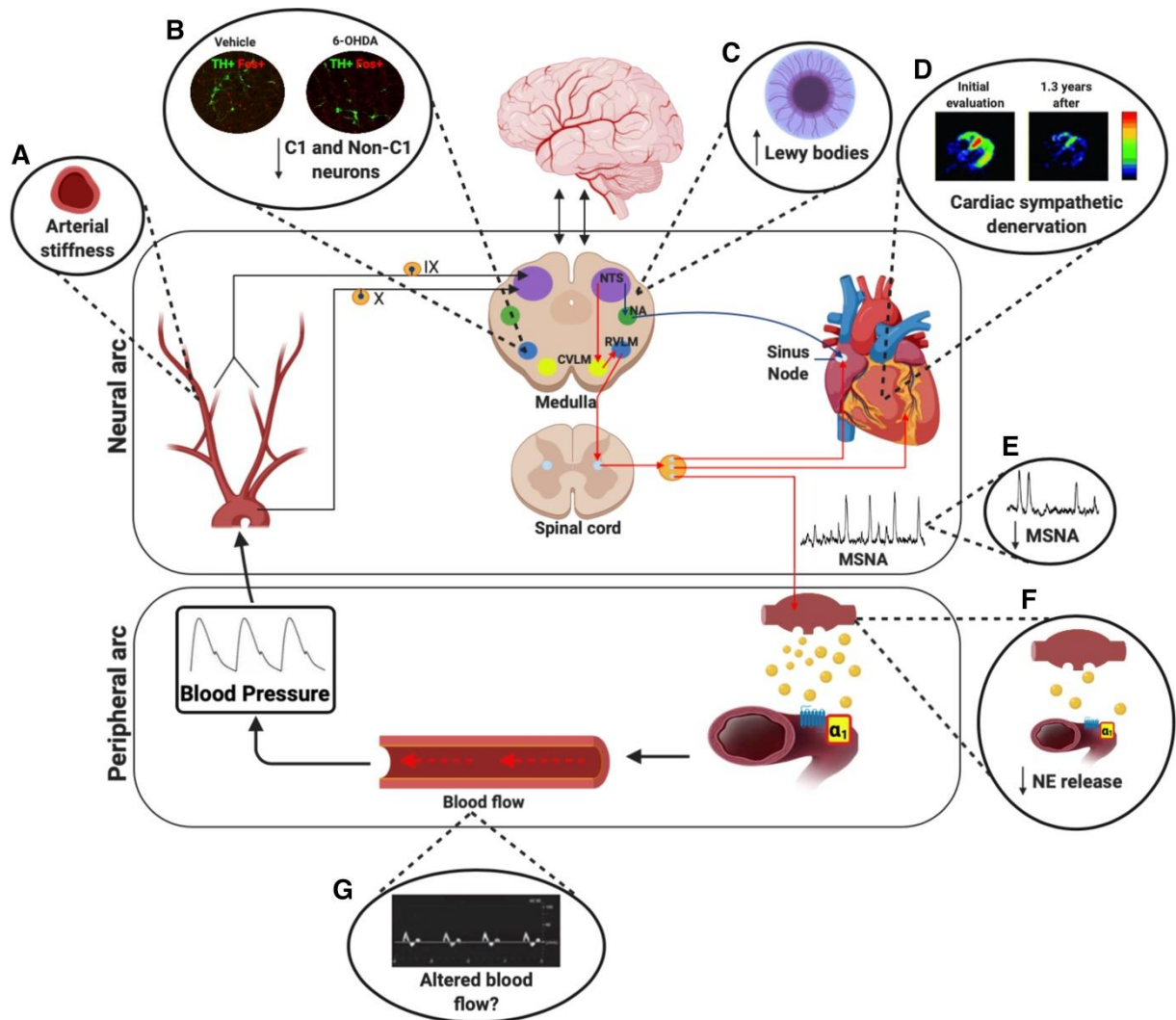


FIGURA 13 – Representação esquemática dos arcos neurais e periféricos do sistema barorreflexo. Os círculos representam os componentes potencialmente alterados que afetam a função barorreflexa na DP. A: presença de rigidez arterial. B: número reduzido de neurônios C1 e ativação de neurônios não C1 na RVLM em modelo animal de DP. C: presença de agregação de α -sinucleína no bulbo. D: progressão da perda de radioatividade miocárdica derivada de 6-[18 F]fluorodopamina a partir da avaliação inicial em um paciente com DP. E: resposta atenuada da atividade nervosa simpática muscular (MSNA). F: menor liberação de norepinefrina (NE) na fenda sináptica. G: possível resposta alterada do fluxo sanguíneo devido a uma cascata de disfunções. Reproduzido de Sabino-Carvalho *et al* (2021a) com permissão (Anexo K).

Aumento da rigidez arterial com a idade e a doença

A deformação do vaso detectada pelos barorreceptores durante mudanças agudas na PA é necessária para iniciar o disparo neural. Portanto, qualquer mudança estrutural certamente afetará o ganho do sistema barorreflexo. De fato, vários estudos demonstraram um aumento relacionado à idade na rigidez de grandes artérias elásticas (artéria carótida e arco aórtico) que foi associado a um declínio na sensibilidade barorreflexa (Monahan, *et al.*, 2001; Mattace-Raso, *et al.*, 2007), essa possibilidade ainda precisa ser determinada na DP. Pode-se especular que esse vínculo mecânico pode se manifestar na DP, visto que um estudo anterior demonstrou que os pacientes com DP em terapia com L-dopa apresentam elasticidade aórtica prejudicada (Günaydin, *et al.*, 2016), e também há uma associação positiva entre as alterações da PA observadas durante o estresse ortostático e rigidez arterial em pacientes com DP (Kim, *et al.*, 2017). No entanto, mais investigações são necessárias para fornecer uma imagem mais clara do potencial papel do componente mecânico na sensibilidade barorreflexa em pacientes com DP (Figura 13A).

Presença e agregação de α -sinucleína no bulbo

A análise pós-morte de pacientes com DP mostrou uma perda seletiva de neurônios C1 e C3 (Gai, *et al.*, 1993) e a presença de patologia α -sinucleína no nervo vago (Bloch, *et al.*, 2006; Beach, *et al.*, 2010) e no tronco encefálico inferior, particularmente na região do núcleo motor dorsal do vago (Bloch, *et al.*, 2006), sugerindo que a propagação de α -sinucleína pode começar na parte inferior do tronco encefálico e subsequentemente seguir um curso rostral ascendente. Esses agregados anormais da proteína α -sinucleína, amplamente distribuídos no hipotálamo, centros simpáticos (núcleo intermediolateral da medula torácica e gânglios simpáticos) e centros parassimpáticos (núcleo dorsal do nervo vago, núcleo ambíguo e núcleos parassimpáticos sacrais) podem interromper o componente central dos arcos reflexos autonômicos, que estão envolvidos na função barorreflexa (Braak and Braak, 2000; Del Tredici and Braak, 2016; Nakamura, *et al.*, 2016; Walter, *et al.*, 2018; Wang, *et al.*, 2020). Em conjunto, essas alterações mencionadas podem contribuir para a disfunção barorreflexa observada na DP (Figura 13C).

Denervação Cardíaca Simpática

Atualmente, existem vários estudos sugerindo que não apenas a perda neuronal nos centros simpáticos e a deposição de α -sinucleína nos ramos simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso autônomo, mas também a denervação simpática cardíaca progressiva pode ocorrer em pacientes com DP, mesmo nos estágios iniciais de a doença (Courbon, *et al.*, 2003) (Figura 13D). O uso de diferentes agentes de imagem simpaticoneurais, como ^{123}I -MIBG e 6-[^{18}F]fluorodopamina, avançou significativamente a área (Haensch, *et al.*, 2009;Goldstein and Sharabi, 2019). Estudos mostram baixas concentrações de radioatividade miocárdica após injeção do agente de imagem simpaticoneural 6-[^{18}F]fluorodopamina (Goldstein and Sharabi, 2019), sugerindo uma denervação cardiosseletiva pós-ganglionar precoce em pacientes com DP. Vale ressaltar que essa denervação das fibras simpáticas para o coração foi demonstrada em pacientes com e sem hipotensão ortostática (HO) (Haensch, *et al.*, 2009). Estudos recentes mostraram que os pacientes com DP apresentam uma diminuição na captação do ^{123}I -MIBG (Braune, *et al.*, 1999;Suzuki, *et al.*, 2017). Assim, se uma disfunção simpática generalizada estiver presente na DP, pode existir uma relação entre a captação cardíaca de ^{123}I -MIBG e os dados da ANSM. No entanto, Shindo *et al.* (2005) não demonstraram associação significativa entre ANSM e a captação de ^{123}I -MIBG em pacientes com DP. Além disso, não houve associação entre a captação de ^{123}I -MIBG e a progressão da doença, o que sugere que a captação de ^{123}I -MIBG já é muito baixa nos estágios iniciais da doença e, portanto, não diminui muito mais com o tempo (Shindo, *et al.*, 2005). A ausência de sintomas cardiovasculares evidentes, em muitos casos associados à redução da captação cardíaca de ^{123}I -MIBG, torna difícil correlacionar essa anormalidade de imagem com sintomas clinicamente relevantes (Haensch, *et al.*, 2009;Strano, *et al.*, 2016).

Resposta de atividade nervosa simpática muscular atenuada

Registros diretos da ANSM pós-ganglionar, por meio da técnica de microneurografia, são úteis para quantificar o tráfego simpático neural eferente. Essa técnica tem sido amplamente utilizada em diferentes condições (Carter, 2019); no entanto, registros claros de ANSM em pacientes com DP costumam ser difíceis de obter por causa dos artefatos gerados pelo tremor involuntário. Krämer *et al.* (2019) relataram menor frequência de disparos da ANSM e incidência de disparos em

repouso em pacientes com DP em comparação com controles saudáveis, enquanto Shindo *et al.* (2003) demonstraram uma frequência de disparos da ANSM em repouso semelhante entre pacientes com DP e controles. No entanto, a ANSM foi negativamente associada com a idade e a duração da DP, enquanto uma associação positiva foi observada no grupo controle. Além dessas observações, os resultados de Shindo *et al.* sugerem um envolvimento da progressão da doença com uma ANSM atenuada em pacientes mais velhos (Figura 13E), bem como a influência de declínios relacionados à idade na PA de pacientes com DP (Shindo, *et al.*, 2021). Digno de nota, atualmente não se sabe se a transdução vascular simpática está alterada em pacientes com DP (Figura 13F).

Liberação inferior de noradrenalina na fenda sináptica

Estudos que avaliaram os níveis de NE fornecem informações adicionais sobre a denervação simpática generalizada na DP (Sharabi, *et al.*, 2008), onde a presença de denervação simpática periférica pode ocorrer em pacientes com DP (Figura 13F). Nesse sentido, Lipp *et al.* (2009) observaram que os níveis plasmáticos basais de NE não diferiram significativamente entre pacientes e controles, enquanto que Barbic *et al.* (2007) mostraram que pacientes com DP apresentaram valores plasmáticos de NE mais baixos em comparação com indivíduos controle e Goldstein *et al.* (2003) observaram níveis mais baixos de NE apenas em pacientes com DP acompanhada de HO. Além disso, as mudanças nos níveis de NE também são menores durante teste de stress ortostático em pacientes com HO (Sharabi, *et al.*, 2008). Esses níveis mais baixos de NE podem explicar a RVP basal inferior em pacientes com DP acompanhada de HO relatada por Groothuis *et al.* (2011). No geral, a combinação de disfunção barorreflexa, denervação simpática cardíaca e perda de inervação simpática para a vasculatura estão contribuindo para HO na DP.

Possível fluxo sanguíneo alterado

Com base na representação esquemática da visão integrada proposta de componentes alterados que podem estar afetando a função barorreflexa na DP (Figura 13), uma melhor compreensão dos arcos neurais e periféricos é apresentada. As mudanças na atividade simpática eferente estimulam o botão simpático pós-ganglionar, que libera a NE. A NE secretada pelos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático liga-se aos receptores adrenérgicos da

vasculatura. Portanto, a quantidade de constrição induzida por tal processo afetará tanto o fluxo sanguíneo quanto a PA (Figura 13G). Em um sistema de circuito fechado, portanto, o *output* do arco periférico afetará constantemente o *input* do arco neural. Nesse sentido, estudos com o objetivo de compreender como a transdução vascular simpática está funcionando em pacientes com DP, bem como isso pode estar afetando a variável de entrada do arco neural, certamente ajudariam a compreender totalmente a fisiologia do barorreflexo na DP.

3.2.2 Reflexo Pressor do Exercício

O reflexo pressor do exercício é um mecanismo de *feedback* originado no músculo em exercício (Coote, *et al.*, 1971). A ativação do braço aferente é iniciada pela estimulação de receptores mecânicos e metabólicos na musculatura esquelética (mecano e metabo receptores). Os mecanorreceptores (grupo III) são estimulados por alongamento muscular, enquanto os metaboreceptores (grupo IV) são ativados por substâncias químicas liberadas durante a contração muscular (McCloskey and Mitchell, 1972; Teixeira, *et al.*, 2020). Essas fibras aferentes (grupo III e grupo IV) projetam aferências excitatórias para a raiz dorsal da medula espinhal, onde uma rede complexa de neurônios e interneurônios interagem através de vários tipos de receptores e então se projetam ao centro de controle cardiovascular, mais especificamente ao NTS no bulbo. O braço eferente do reflexo envolve a projeção de neurônios simpáticos ativados do tronco cerebral para os neurônios pós-ganglionares (que inervam o coração e a vasculatura) por meio dos neurônios pré-ganglionares simpáticos. Essa ativação periférica regula a atividade simpática e parassimpática durante o exercício: especificamente, induzindo taquicardia, aumento da contratilidade miocárdica e vasoconstrição periférica resultando em aumento da PA. Sendo que o componente metabólico do reflexo pressor do exercício (ou seja, metaborreflexo) tem um papel predominante nessa regulação durante o exercício (Fisher, *et al.*, 2015; Teixeira, *et al.*, 2018a).

O metaborreflexo, especificamente, responde a uma mudança na concentração de metabólitos, que incluem, mas não estão limitados a, ácido láctico, hidrogênio, potássio, ATP, prostaglandinas, bradicinina e adenosina no músculo esquelético. O acúmulo desses metabólitos estimula receptores específicos do componente metabólico do reflexo, como os receptores TRPA1, bradicinina₂ (B₂), canais iônicos sensíveis a acidez (ASICs), endoperóxido 4 (EP4), tromboxano (TP), purinérgico (P2X), receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1 (TRPv1) e receptores opióides (Fadel, *et al.*, 2003; Cui, *et al.*, 2011; Leal, *et al.*, 2013; Vianna, *et al.*, 2018). Vários estados de doença crônica com sinalização aferente do músculo esquelético alterada foram identificados (Vianna and Fisher, 2019).

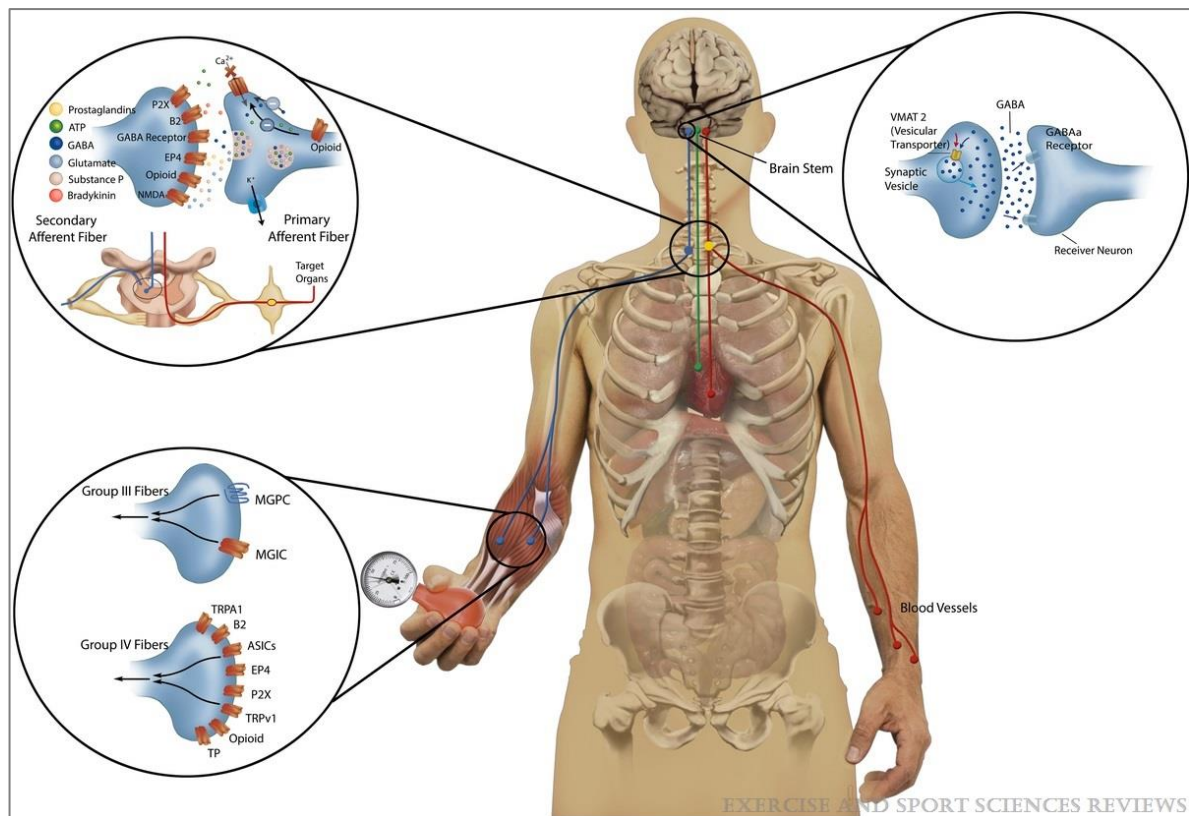


FIGURA 14 – Representação esquemática de vias neuroanatômicas relacionadas à ativação das aferências do músculo esquelético do grupo III/IV. Reproduzido de Teixeira *et al.* (2020) com permissão (Anexo K).

3.2.2.1 Avaliação do componente metabólico do reflexo pressor do exercício

Em meados do século XIX, em 1937 especificamente, Alam e Smirk reportaram as primeiras observações sobre as alterações na PA em resposta à oclusão circulatória do músculo esquelético ativo em humanos (Alam and Smirk, 1937). Os resultados dessa observação forneceram a primeira evidência do papel do acúmulo de metabólitos na resposta da PA (Figura 15). Elevações na PA foram observadas em resposta ao exercício dinâmico de membros inferiores com uma queda na pressão arterial de apenas alguns milímetros de mercúrio quando a interrupção do exercício foi acompanhada por oclusão circulatória. Além disso, essa elevação da PA foi mantida até que a circulação fosse restaurada. O exercício com oclusão do manguito do antebraço também foi investigado e novamente resultou em um aumento da pressão arterial durante o exercício com uma leve queda na cessação, sustentada até o restabelecimento da circulação. Os resultados sugeriram

que o aumento inicial da PA também dependia da intensidade do exercício realizado. Essas descobertas apontaram para o papel do acúmulo de metabólitos na sustentação da PA, bem como a ligação entre circulação insuficiente, PA elevada e fadiga muscular, e foram os primeiros estudos bem desenhados avaliando o papel da periferia isolada.

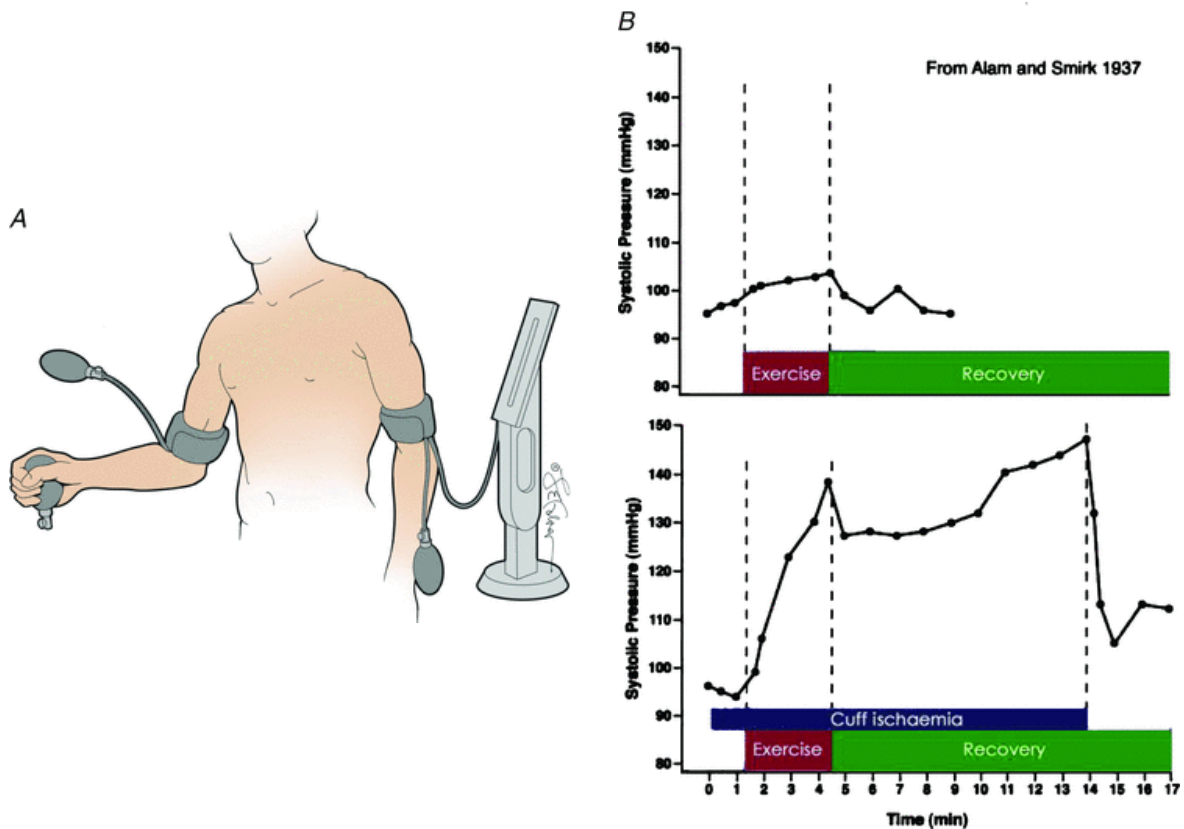


FIGURA 15 – Representação da preparação para realizar o protocolo utilizado em 1937 por Alam e Smirk (painel A) e a resposta da pressão arterial sistólica durante o exercício realizado sem (painel B - superior) e com oclusão circulatória (painel B - inferior). Reproduzido de Mitchell (2013) com permissão (Anexo K)

Em 1971, Coote *et al* (1971) estabeleceram posteriormente, em modelo animal, tanto a natureza reflexa da resposta da PA ao exercício. Usando gatos anestesiados, eles estimularam uma resposta da PA através de contração eletricamente induzida dos músculos posteriores por meio das raízes ventrais lombares e sacrais. Ao interromper a entrada aferente na medula espinhal, por meio da secção das raízes dorsais no nível da medula espinhal ou bloqueio ganglionar da raiz dorsal, a resposta da PA foi abolida. Eles demonstraram que a estimulação da

raiz ventral sem exercícios não gera uma resposta na PA. Por fim, Coote *et al* (1971) estabeleceram que a oclusão circulatória exagera, mas não cria, a resposta de PA observada ao durante o exercício isquêmico; mas sim o acúmulo de metabólitos produzidos em decorrência da contração muscular e a estimulação geram um aumento reflexo na PA. Esses achados permitem concluir que o aumento da PA observado após o exercício isométrico é devido à estimulação de fibras aferentes metabolicamente sensíveis.

3.2.2.2 Resposta Cardiovascular em pacientes com Doença de Parkinson (Estudo 5)

O exercício físico regular é benéfico para o sistema cardiovascular e está associado à diminuição da mortalidade cardiovascular, bem como ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Indivíduos fisicamente ativos geralmente apresentam pressão arterial bem controlada. O aumento da FC e da PA em exercícios dinâmicos e isométricos/resistidos é orquestrado por vários mecanismos neurais que atuam em conjunto para controlar com precisão as respostas cardiovasculares e hemodinâmicas que ocorrem durante o exercício (Fisher, *et al.*, 2015). As diferenças marcantes entre exercícios dinâmicos e isométricos/resistidos são a resposta pressórica, que ocorre em uma extensão muito maior durante o exercício isométrico devido a um maior aumento na atividade simpática.

Os distúrbios neurodegenerativos com disfunções motoras semelhantes apresentadas pela DP, como atrofia de múltiplos sistemas (MSA) e insuficiência autonômica pura (PAF), também apresentam respostas cardiovasculares alteradas ao exercício (Low, *et al.*, 2012). Os pacientes com MSA e PAF apresentam aumento atenuado da PA durante o exercício (Khurana and Setty, 1996; Akinola, *et al.*, 2001). Essas respostas alteradas foram atribuídas à diminuição da RVP e, em exercícios dinâmicos, aumento da vasodilatação nos músculos em exercício. Juntamente com estudos que mostram uma atividade nervosa simpática muscular (ANSM) acentuadamente reduzida nesses pacientes (Kachi, *et al.*, 1988; Dotson, *et al.*, 1990; Donadio, *et al.*, 2010) e, considerando que as respostas cardiovasculares ao exercício dependem em grande parte da ANSM, não é surpreendente que esses pacientes não elevem suficientemente a PA. No geral, esse cenário é bastante semelhante na DP, especialmente naqueles pacientes com HO (Marshall *et al.*,

1961), onde a disfunção parassimpática e simpática juntas podem interagir para causar as respostas cardiovasculares anormais ao exercício.

A primeira evidência de uma resposta cardiovascular atenuada ao exercício na DP foi publicada no final dos anos 80 por Sachs *et al.* (1985), Ludin *et al.* (1987) e Turkka *et al.* (1987) que demonstraram um aumento atenuado da PA durante o EIPM. Este achado foi recentemente reproduzido em exercício dinâmico envolvendo grande massa muscular (Reuter, *et al.*, 1999; Werner, *et al.*, 2006; DiFrancisco-Donoghue, *et al.*, 2009; Kanegusuku, *et al.*, 2016), exercício de resistência (Miyasato, *et al.*, 2018). Este cenário levou a criação de um modelo hipotético proposto quanto as potenciais consequências da resposta cardiovascular atenuada na DP. Na verdade, uma incapacidade de aumentar a atividade simpática para importantes regiões complacentes (ou seja, circulação esplâncnica), poderia prejudicar a redistribuição do fluxo sanguíneo para os músculos em contração durante o exercício em DP (Sabino-Carvalho and Vianna, 2020) e, portanto, a vasoconstrição reduzida em nos leitos vasculares afetarão diretamente a resposta da PA ao exercício. Consequentemente, essas respostas prejudicadas podem contribuir para hipoperfusão de tecidual e cerebral, fadiga, disfunção autonômica cardíaca e uma capacidade de exercício reduzida, no entanto, essa hipótese ainda precisa ser testada (Figura 16).

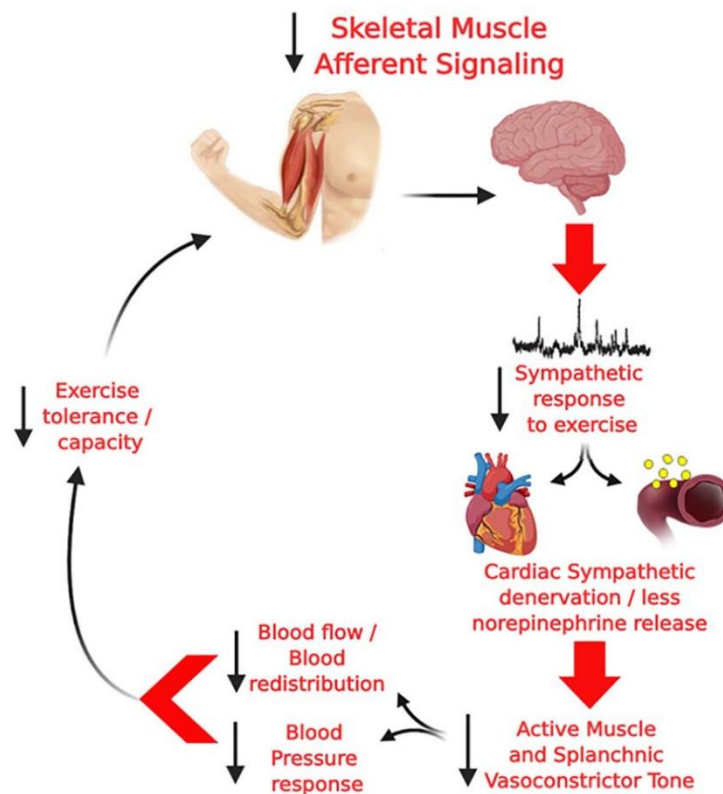


FIGURA 16 - Modelo hipotético proposto quanto as potenciais consequências deletérias da alteração da atividade aferente dos músculos esqueléticos dos grupos III e IV na DP. A diminuição da sinalização aferente do músculo esquelético, juntamente com a degeneração central na DP, pode resultar em uma vasoconstrição simpática atenuada levando a uma resposta pressórica também atenuada, o que, conseqüentemente, para diminuir o aumento do fluxo sanguíneo para o músculo ativo, levando a distúrbios metabólicos, hipoperfusão cerebral, fadiga, desequilíbrio autonômico cardíaco e capacidade de exercício prejudicada. Reproduzido de Sabino-Carvalho e Vianna (2020) com permissão (Anexo K).

4. PRIMEIRO ESTUDO

4.1 Título

Função barorreflexa na doença de Parkinson: Insights da técnica Oxford modificada (Ver anexo D). (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2020)

4.2 Objetivo

Investigar a função barorreflexa em pacientes com DP através de uma abordagem farmacológica.

4.3 Hipótese

A hipótese inicial é de que os pacientes com DP apresentarão sensibilidade barorreflexa atenuada.

4.4 Métodos

4.4.1. Participantes

Cento e sessenta e quatro pacientes com diagnóstico de DP foram triados (Figura 17). Sendo que, 11 pacientes com DP idiopática (50 ± 2 anos), cujos diagnósticos foram confirmados por um neurologista certificado (pelo cumprimento dos critérios de diagnóstico do *London Brain Bank*) e exibiram uma boa resposta ao tratamento com levodopa [isto é, definido por uma redução de pelo menos 30% na escala de classificação da DP unificada (escala MDS-UPDRS-III) no teste de desafio com levodopa] completaram todas as visitas. Sete controles pareados por idade (47 ± 2 anos) foram recrutados. Os sujeitos visitaram o laboratório duas vezes, nas primeiras horas da manhã, separados por aproximadamente três dias. Os medicamentos antiparkinsonianos não foram descontinuados ao longo do estudo. Em ambas as visitas, os pacientes foram avaliados quarenta minutos após a ingestão da medicação.

A primeira visita foi usada para familiarização com os procedimentos do estudo e para avaliar a presença/ausência de HO, conforme descrito anteriormente (Finucane, *et al.*, 2019). Resumidamente, a PA e a FC foram monitoradas enquanto os pacientes repousavam em decúbito dorsal por 10 minutos e durante 5 minutos na posição ortostática (Figura 18). A segunda visita foi usada para avaliar a função barorreflexa cardíaca. Os sujeitos se abstiveram de bebidas com cafeína, atividade

física extenuante e álcool 24 horas antes dos experimentos. Os sujeitos estavam 2 horas pós-prandiais na chegada ao laboratório. Todos os procedimentos foram realizados em uma temperatura ambiente de aproximadamente 24°C.

Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo comitê de pesquisa institucional local (CAAE: 56986616.0.0000.5103) de acordo com a Declaração de Helsinque, exceto para registro em um banco de dados. Todos os sujeitos participaram do presente estudo de forma voluntária, não recebendo nenhum incentivo financeiro. Os participantes foram informados de que poderiam desistir a qualquer momento e cada sujeito leu e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido específico antes da participação.

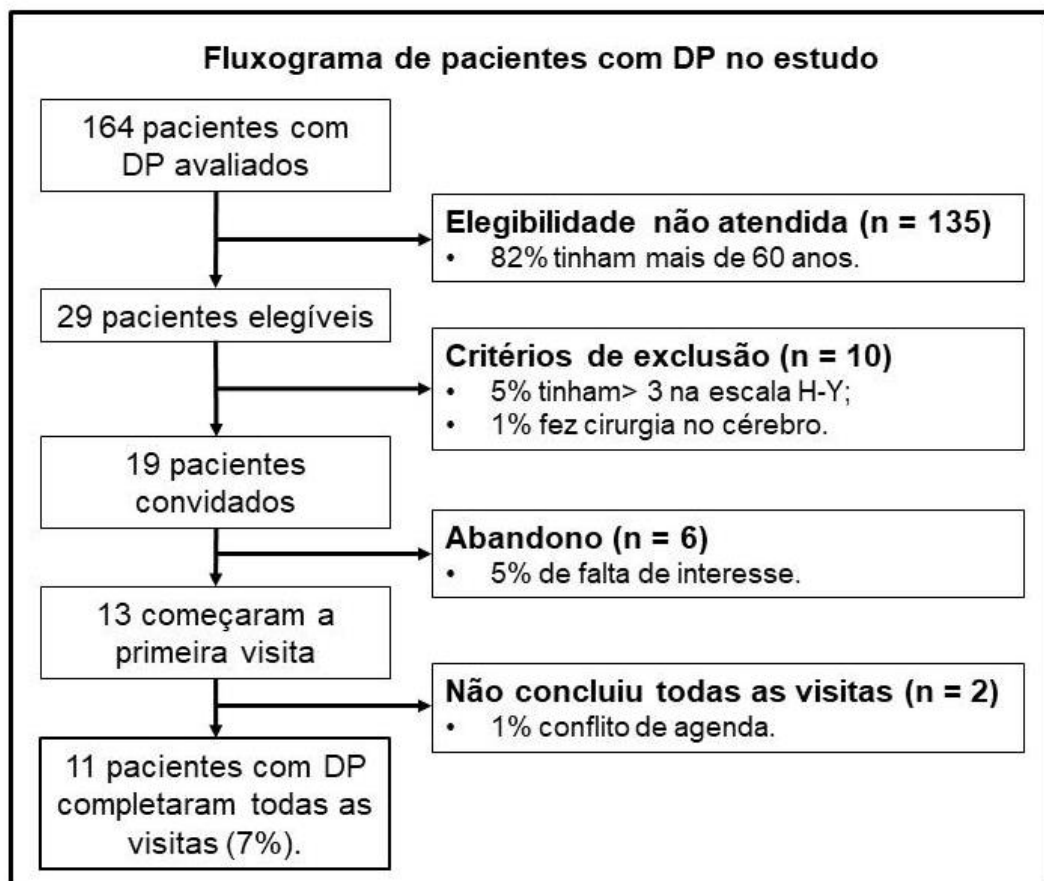


FIGURA 17 - Fluxograma de pacientes com DP no estudo.

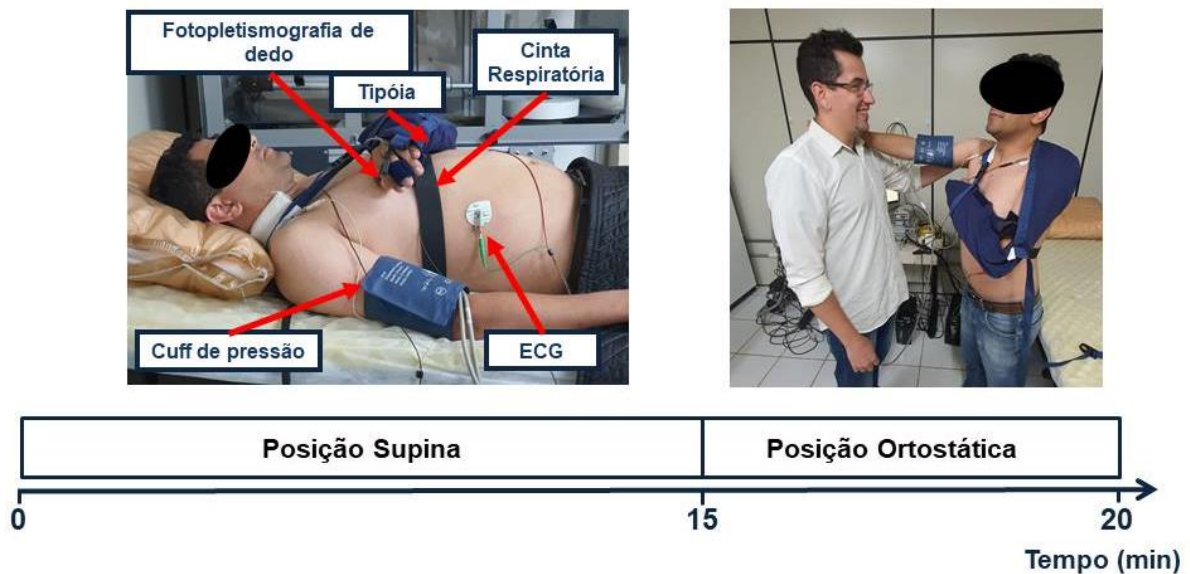


FIGURA 18 – Preparação para testar a presença/ausência de Hipotensão Ortostática nos pacientes.

4.4.2. Procedimentos experimentais

Em todos os estudos, os sujeitos em decúbito dorsal foram instrumentados com eletrocardiografia de duas derivações (CardioMatic, MSC-6111, Nova York, EUA) para registro do intervalo RR, fotopletismografia de dedo para medição da PA batimento-a-batimento (*Human NIBP Controller, ADInstruments, NSW, Australia*) colocado no dedo médio da mão não dominante posicionada ao nível do coração, um esfigmomanômetro digital automatizado (Dixtal, DX2022, Brasil) para medidas absolutas da PA e para confirmar as medidas dos dedos, uma cinta respiratória elástica para medida da frequência respiratória (*Pneumotrace; UFI, Morro Bay, CA*), e um cateter intravenoso de 22-gauge na veia antecubital esquerda do braço não dominante para infusões de drogas em bolus (Figura 19).

A técnica de Oxford-modificada foi usada para abrir a alça barorreflexa e avaliar a função barorreflexa (Rudas, *et al.*, 1999). Uma injeção em bolus de nitroprussiato de sódio (65-100 μ g) foi seguida 60s depois por um bolus de cloridrato de fenilefrina (65-100 μ g) para induzir uma queda e aumento na PA sistólica de pelo menos 15 mmHg abaixo e acima da linha de base. Esta sequência foi repetida duas a três vezes, com aproximadamente 10 minutos de descanso entre as tentativas. Todos os dados foram coletados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz e

armazenados para análise *offline* (PowerLab 16/35, software LabChart 8; ADInstruments).

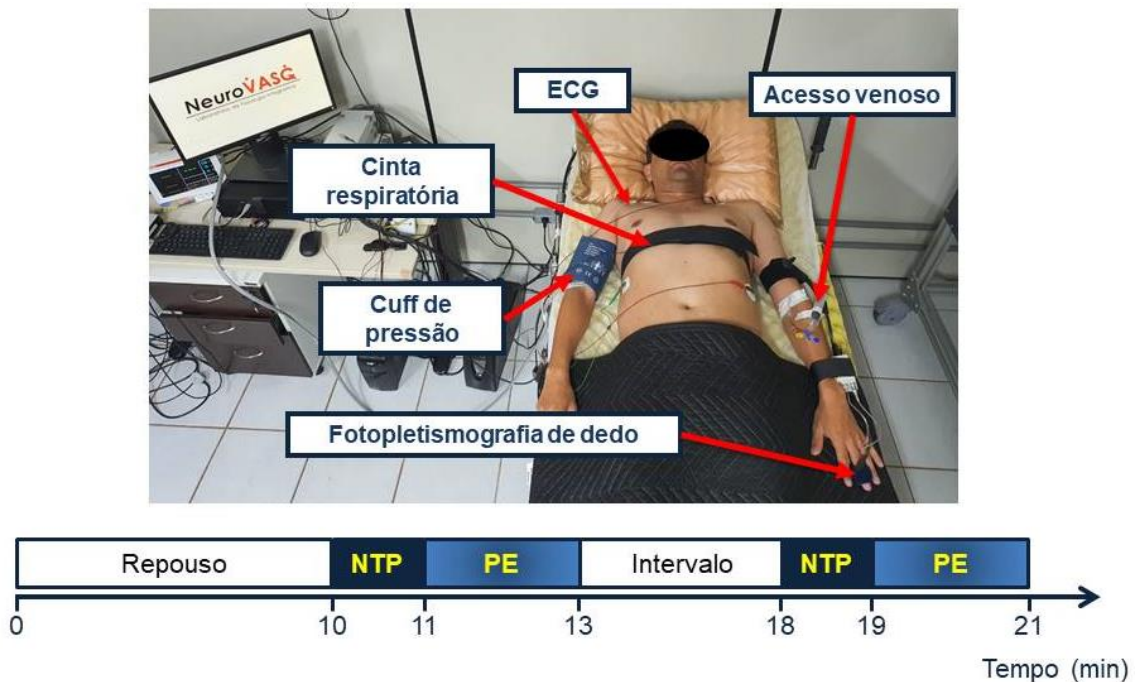


FIGURA 19 – Preparação para realização dos procedimentos experimentais da avaliação farmacológica do barorreflexo. NTP, nitroprussiado de sódio; PE, cloridrato de fenilefrina.

4.4.3. Análise de dados

Para determinar se a técnica de Oxford-modificado envolve consistentemente o barorreflexo em uma ampla faixa da natureza não linear do loop de reflexo, uma regressão segmentar e um modelo sigmóide simétrico foram usados para modelar os dados.

Regressão linear segmentar. A porção linear da queda/aumento da PA foi identificada por meio de uma regressão segmentar (por partes), conforme descrito anteriormente (Studingier, *et al.*, 2007; Incognito, *et al.*, 2020). Em seguida, as respostas ao NTP e PE foram plotadas separadamente. Somente inclinações com coeficientes de correlação ($r \geq 0,70$) foram aceitas. A inclinação desta relação foi usada como uma estimativa de ganho do barorreflexo.

Modelo sigmoide simétrico. O modelo sigmoide simétrico foi usado para modelar os dados de cada ensaio, conforme descrito anteriormente (Hunt and Farquhar, 2005). O ganho médio na região linear (obtido através da curva 2ª derivada do modelo sigmoide) foi calculado pela 1ª derivada da função logística

(ganho 1ª derivada) (Hunt and Farquhar, 2005). A 1ª derivada foi usada para determinar o ganho de pico, bem como o ganho no ponto de ajuste do reflexo. Os parâmetros do limiar da PA e dos pontos de saturação, bem como a faixa de resposta do RR e a faixa operacional da PA foram derivados do modelo sigmoide simétrico (Hunt and Farquhar, 2005).

Barorreflexo cardíaco espontâneo. A função barorreflexa cardíaca espontânea foi avaliada usando a técnica de sequência conforme relatado anteriormente (*CardioSeries* v2.4, Brasil) (Parati, *et al.*, 2000; Antonino, *et al.*, 2017; Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018). As sequências foram detectadas apenas quando a variação no intervalo RR foi maior do que 1,0 ms, as alterações da PA sistólica foram maiores do que 1 mmHg e ≥ 3 ciclos cardíacos consecutivos. Uma regressão linear foi aplicada a cada sequência individual e apenas aquelas sequências em que R^2 foi $> 0,85$ foram aceitas. As inclinações das relações da PA sistólica e do intervalo RR foram então calculadas e a média calculada para uma medida da estimativa espontânea do ganho do barorreflexo. Dez minutos de dados de FC e PA estáveis, batimento-a-batimento, foram usados para análise.

Variabilidade da Frequência Cardíaca. A variabilidade da FC em repouso foi determinada de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Marca Passos e Eletrofisiologia (Task Force, 1996). Os dados do eletrocardiograma coletados foram primeiro analisados usando o módulo *LabChart HRV*. Um segmento de 350 batimentos de dados de ECG estáveis próximo, mas não mais próximo do que trinta segundos do final do período de medição, foi selecionado e rastreado para remover batimentos ectópicos (ou seja, batimentos 20% maiores ou menores do que a FC média para o segmento). Após a triagem, o sinal de ECG foi inspecionado para remover da análise os ciclos cardíacos contaminados com artefato de movimento. A variabilidade da FC no domínio do tempo foi realizada pela raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas no intervalo RR (RMSSD). Uma transformação rápida de Fourier foi usada para análise espectral de VFC. Os espectros de potência foram quantificados medindo a área sob as seguintes bandas de frequência: potência de frequência muito baixa (VLF) ($< 0,04$ Hz), potência de baixa frequência (LF) (0,04–0,15 Hz) e potência de alta frequência (HF) (0,15–0,4 Hz). As unidades normalizadas foram calculadas dividindo cada banda espectral pela potência total menos a potência de VLF e foram multiplicadas por 100. A razão de LF para potência de HF (LF / HF)

também foi calculada como uma medida do equilíbrio autonômico cardíaco (Task Force, 1996).

4.4.4. Análises Estatísticas

Todas as variáveis apresentaram distribuição normal no teste de Shapiro-Wilk. O teste T de *Student* foi usado para comparar as características basais e as estimativas de ganho do barorreflexo entre pacientes com DP e controles. Os tamanhos de efeito (Hedges' g) das foram calculados e exibidos para as principais comparações. A relação entre a queda da PA durante o teste de HO e a faixa operacional da PA foi avaliada usando um coeficiente de correlação produto-momento de Pearson. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP). Todas as análises foram feitas no software STATISTICA (*Statsoft, EUA*) e o nível de significância estatística foi $P \leq 0,05$.

4.5 Resultados

Os dados de baseline foram resumidos na Tabela 2. Em repouso, a PA e a FC foram semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$). O componente LF absoluto e a relação LF/HF foram menores em pacientes com DP em comparação com os controles ($P < 0,05$). Todos os pacientes com DP estavam recebendo levodopa com um inibidor da descarboxilase (dose média diária de 642mg e 144mg, respectivamente). Havia pacientes tomando medicação adicional, como agonista da dopamina (dose 1,8mg, n = 2), antagonista do receptor de N-metil-D-aspartato (dose 250mg, n = 2), inibidor da monoamina oxidase-B (dose 1mg, n = 2), e inibidor da catecol-O-metiltransferase (dose 800mg, n = 1). Durante o teste de HO, a queda média da PA em pacientes com DP foi de $\Delta -12 \pm 12$ mmHg e $\Delta -5 \pm 9$ mmHg, para PA sistólica e diastólica, respectivamente.

Tabela 2. Característica de repouso

	DP (11)	CT (7)	P
Descritiva			
Idade, anos	51 ± 6	47 ± 6	0,280
Peso, kg	76,9 ± 14	79 ± 12	0,730
Altura, cm	172 ± 9	176 ± 9	0,330
IMC, kg/m ²	25,9 ± 1	25 ± 1	0,710
Sexo, n de homens	8	6	
Tempo de Diagnóstico, anos	6 ± 4		
<i>Hoehn and Yhar</i> , a.u.	2 ± 1		
Hipotensão Ortostática, n	3		
Medicações			
Inibidor da descarboxilase, n	11		
Agonistas dopaminérgicos, n	2		
Antagonistas NMDA, n	2		
Inibidor da COMT, n	1		
Inibidor da MAO-B, n	2		
Hemodinâmica			
PAS, mmHg	116 ± 9	124 ± 10	0,200
PAD, mmHg	70 ± 7	73 ± 7	0,580
PAM, mmHg	85 ± 8	92 ± 5	0,430
FC, batimentos/min	69 ± 13	59 ± 6	0,060
Variabilidade da FC			
RMSSD	22 ± 8	33 ± 25	0,390
LF, ms ²	191 ± 148*	648 ± 276	0,010
HF, ms ²	188 ± 184	555 ± 874	0,190
LF, nu	47 ± 19	64 ± 22	0,110
HF, nu	45 ± 15	34 ± 22	0,230
LF/HF	1,3 ± 1,0*	2,8 ± 1,0	0,010

Os valores são média ± DP; a.u., unidades arbitrárias; IMC, índice de massa corporal; NMDA, N-Metil-D-aspartato; COMT, catecol-O-metiltransferase; MAO-B, monoamina oxidase-B; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; MBP, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; RMSSD, raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas no intervalo RR; LF, potência de baixa frequência; HF, potência de alta frequência; nu, unidades normalizadas.

* P <0,05 vs. controle.

A magnitude da queda (Δ PAS: -35 ± 10 mmHg vs. -32 ± 7 mmHg; P=0,470) e aumento da PA (Δ PAS: 22 ± 11 mmHg vs. 20 ± 12 mmHg; P=0,926) durante o protocolo do Oxford-modificado foi semelhante entre pacientes com DP e controles. O modelo sigmoide simétrico se ajustou bem aos dados em todos os ensaios

($r^2=0,83 \pm 0,1$). Para a regressão linear segmentar, as médias dos coeficientes de correlação da inclinação foram maiores do que 0,7 em todas as tentativas ($r=0,85 \pm 0,1$ e $r=0,88 \pm 0,1$; para PE e NTP, respectivamente).

As estimativas de ganho obtidas por regressão linear segmentar (PD: $3,83 \pm 2,6$ ms/mmHg vs. controles: $7,78 \pm 1,7$ ms/mmHg; $P=0,003$; tamanho do efeito: 1,70; intervalo de confiança de 95%: 0,53-2,71) e modelo sigmoide simétrico foram significativamente menores em pacientes com DP ($P<0,05$; Tabela 3), enquanto nenhuma diferença foi observada com a técnica de sequência (DP: $12,99 \pm 4,5$ ms/mmHg vs. controles: $11,61 \pm 2,2$ ms/mmHg; $P=0,496$; Tabela 3).

Tabela 3. Diferenças no ganho estimado do barorreflexo

	DP (11)	CT (7)	P
Modelo simétrico sigmóide			
1ª derivada, ms/mmHg	$12,362 \pm 6,9^*$	$32,022 \pm 19,0$	0,009
Pico, ms/mmHg	$14,322 \pm 8,1^*$	$34,858 \pm 21,8$	0,010
Ponto de ajuste, ms/mmHg	$7,740 \pm 4,8^*$	$19,528 \pm 7,3$	0,001
Regressão linear segmentar			
Up, ms/mmHg	$5,445 \pm 3,5^*$	$10,228 \pm 4,2$	0,018
Down, ms/mmHg	$4,703 \pm 3,1^*$	$9,032 \pm 3,0$	0,010
All, ms/mmHg	$3,834 \pm 2,6^*$	$7,779 \pm 1,7$	0,003
Técnica da sequência			
Up, ms/mmHg	$8,731 \pm 7,4$	$11,030 \pm 3,8$	0,513
Down, ms/mmHg	$11,888 \pm 4,4$	$13,715 \pm 3,3$	0,388
All, ms/mmHg	$12,989 \pm 4,5$	$11,607 \pm 2,2$	0,496

Os valores são média \pm DP; * $P < 0,05$ vs. controle.

A Figura 20 mostra os parâmetros sigmóides simétricos, com uma diferença significativa no ganho obtido pela 1ª derivada (PD: $12,36 \pm 6,9$ ms/mmHg vs. controles: $32,02 \pm 19,0$ ms/mmHg; $P=0,009$; tamanho do efeito: 1,53; 95% intervalo de confiança: 0,50–2,52; Fig.20B). O limiar (PD: 108 ± 12 mmHg vs. controles: 115 ± 11 mmHg; $P=0,199$; Fig.20C), pontos de saturação (PD: 121 ± 10 mmHg vs. controles: 122 ± 10 mmHg; $P=0,803$; Fig.20D) e a faixa de resposta (PD: 262 ± 129 ms vs. controles: 290 ± 91 ms; $P=0,625$; Fig.20E) foram semelhantes entre os grupos. Houve uma diferença significativa na faixa operacional (PD: 13 ± 7 mmHg vs. controles: 7 ± 3 mmHg; $P=0,032$; tamanho do efeito: 1,14; intervalo de confiança de 95%: 0,07-2,10; Fig.20F). Digno de nota houve uma forte correlação negativa entre a queda da PA sistólica durante o teste de HO e a faixa operacional da PA ($r =$

-0,70; $P=0,023$). Não houve correlação significativa entre qualquer ganho estimado (modelo sigmoide espontâneo, segmentar, simétrico) e queda da PA durante o teste de HO.

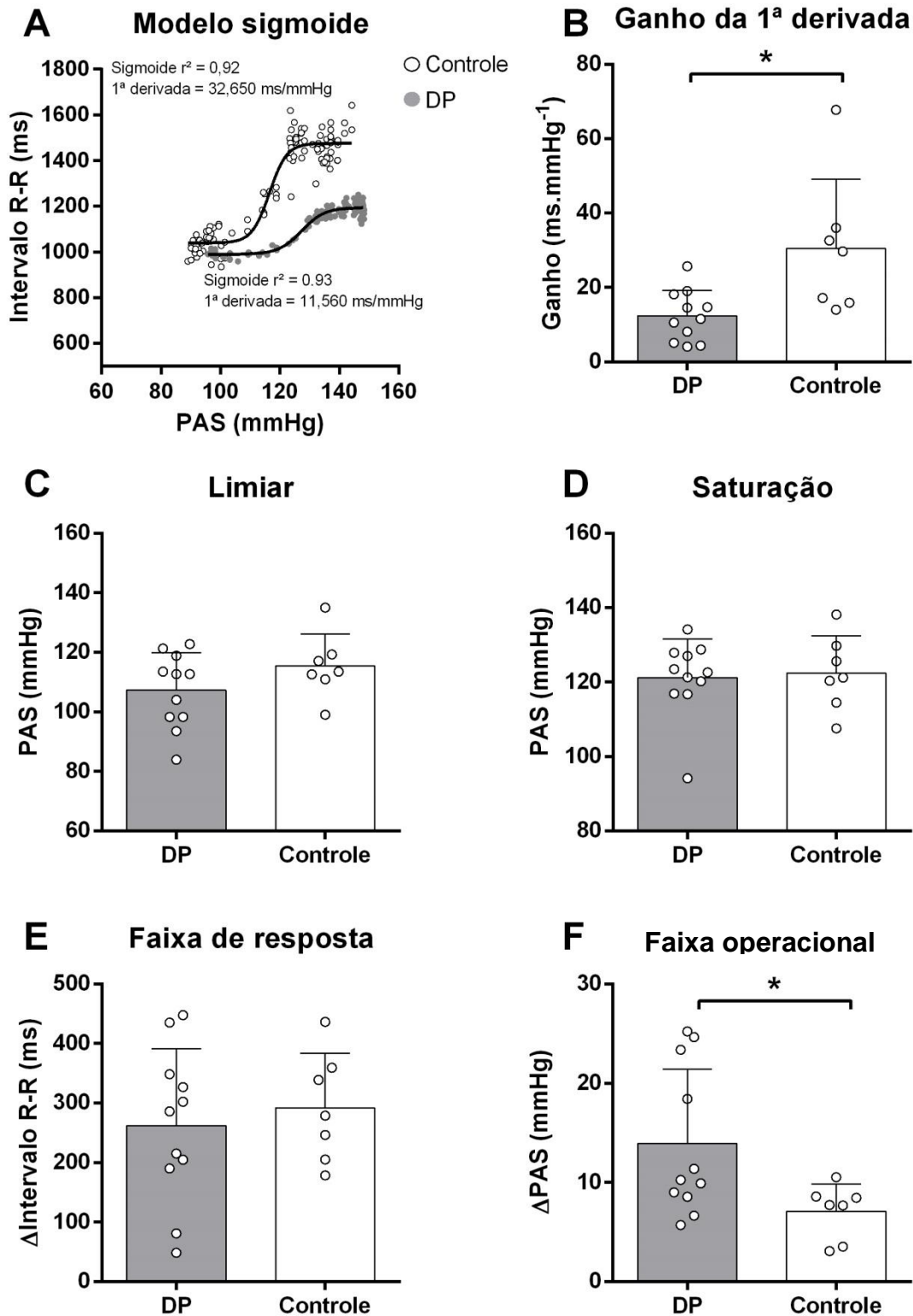


FIGURA 20. A: Relação da pressão arterial sistólica (PAS) com o intervalo R-R em sujeitos representativos; um modelo sigmóide simétrico foi aplicado aos dados. B: Ganho médio obtido da 1ª derivada da relação sigmóide. C: limiar, obtido a partir do pico da curva da 2ª derivada. D: saturação, obtida do nadir da curva da 2ª derivada. E: ponto de resposta, a faixa de intervalo R-R em resposta às mudanças na pressão arterial. F: Faixa operacional, a faixa de pressão arterial sobre a qual as mudanças na pressão induzem mudanças reflexas no intervalo R-R. Os dados são expressos como média±DP. *P <0,05 versus controle. DP, doença de Parkinson.

4.6 Conclusão

Em resumo, o presente estudo fornece evidências claras e diretas de que a disfunção barorreflexa cardiovagal ocorre em pacientes de meia-idade com DP. Esses achados podem aumentar nosso entendimento sobre a desregulação cardiovascular observada em pacientes com DP, incluindo respostas anormais da pressão arterial ao desafio ortostático.

5. SEGUNDO ESTUDO

5.1 Título

Respostas circulatórias no início do exercício de preensão manual em pacientes com Doença de Parkinson (Ver anexo C). (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2019b)

5.2 Objetivo

Investigar as respostas imediatas de pressão arterial e circulatória ao início do exercício preensão manual em pacientes com Doença de Parkinson.

5.3 Hipótese

A hipótese inicial é que os pacientes com DP e sujeitos idosos (controles) teriam uma redução abolida na RVP e uma resposta pressórica aumentada no início do exercício quando comparados com sujeitos jovens. No entanto, tais respostas prejudicadas seriam mais pronunciadas nos pacientes com DP do que nos sujeitos idosos (controles).

5.4 Métodos

5.4.1. Participantes

Doze pacientes do sexo masculino com DP idiopática que tiveram uma boa resposta ao tratamento com levodopa (idade média \pm desvio padrão, 66 ± 9 anos; altura, 171 ± 7 cm; peso, 74 ± 7 kg; e Hoehn e Yahr, 2 ± 1), 11 sujeitos idosos do sexo masculino (65 ± 7 anos, 173 ± 7 cm e 74 ± 10 kg) e 10 sujeitos jovens do sexo masculino (21 ± 1 anos, 178 ± 6 cm e 79 ± 9 kg) foram incluídos. Todos os sujeitos foram avaliados no início da manhã, no mesmo horário do dia para um determinado sujeito. Os pacientes com DP foram avaliados 40 minutos após o uso de medicação antiparkinsoniana (ou seja, na fase ON droga). Todos os sujeitos visitaram o laboratório duas vezes. A primeira visita foi para familiarização com todos os procedimentos experimentais e a segunda visita para os procedimentos experimentais. Todos os pacientes foram diagnosticados clinicamente com DP de acordo com os critérios do *British Brain Bank*. Os participantes não tinham histórico médico significativo e não estavam usando medicamentos prescritos ou sem receita. Todos os sujeitos foram solicitados a se abster de bebidas com cafeína por 12 horas e de atividades físicas extenuantes e álcool por um mínimo de 24 horas antes dos experimentos. Os sujeitos estavam 2 horas pós-prandiais na chegada ao laboratório.

A altura e o peso foram obtidos por métodos padronizados, e todos os procedimentos foram realizados em temperatura ambiente (24°C).

Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pela Universidade de Brasília comitê de ética em pesquisa (CAAE: 56986616.0.0000.5103) em de acordo com a Declaração de Helsinque, exceto para registro em um banco de dados. Todos os sujeitos leram e assinaram um formulário de consentimento informado específico antes da inscrição.

5.4.2 Medidas Experimentais

A FC e a PA foram medidas batimento-a-batimento através da técnica de fotopletismografia de dedo (*Human NIBP Controller; ADInstruments, NSW, Austrália*). Para confirmação das medidas fotopletismográficas, a PA também foi avaliada pelo método oscilométrico, com o manguito posicionado no braço oposto em intervalos fixos (Dixtal, DX2022, Manaus, Brasil). Os movimentos respiratórios foram monitorados para garantir que os sujeitos não realizassem manobras de Valsalva inadvertidas durante os experimentos (*Pneumotrace; UFI, Morro Bay, CA*). O VS foi derivado da forma de onda PA usando o método *Modelflow* (Wesseling, et al., 1993) (*Beatscope 1.1a; Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, Holanda*). O DC foi calculado como o produto da FC e VS. A RVP foi calculada como a PA média dividida pelo DC. Os sinais foram registrados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz e armazenados para análise offline (*PowerLab 16/35, software LabChart 8; ADInstruments*).

5.4.3 Procedimentos experimentais

Os sujeitos foram posicionados na posição sentada, empunhando o dinamômetro de preensão manual na mão dominante. Os sujeitos completaram três CVM, separadas por um minuto de repouso, e o valor mais alto foi designado como MVC. A força de preensão manual exercida foi conectada a um computador pessoal e exibida em um painel colocado na frente dos sujeitos para fornecer *feedback* visual. Após um período de descanso de 10 minutos, os participantes foram instruídos a iniciar uma contração de preensão manual rápida a 40% MVC, evitando movimentos bruscos no início do movimento.

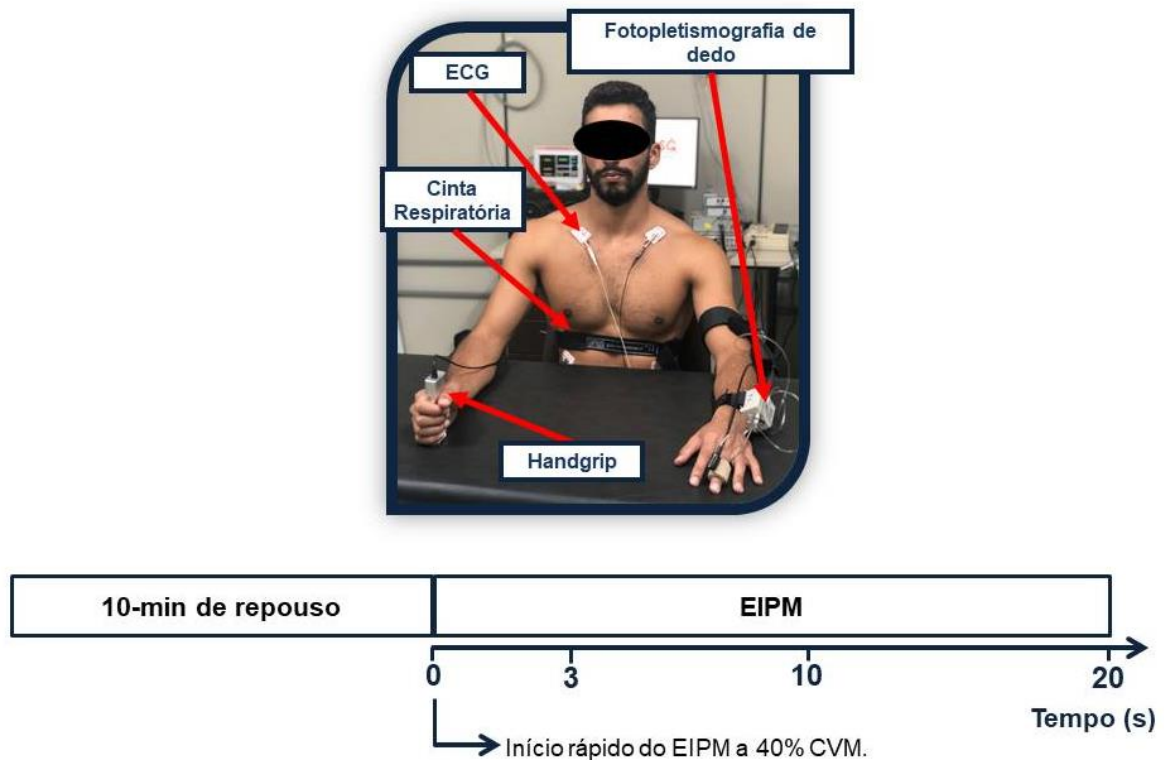


FIGURA 21 - Preparação para realização dos procedimentos experimentais da avaliação das respostas circulatórias ao início do exercício. EIPM, exercício isométrico de prensão manual.

5.4.4 Análise de dados e estatística

O dado batimento-a-batimento foi registrado continuamente em repouso (10 minutos) e durante sessões de 20-s de exercício EIPM. Variáveis de repouso foram comparadas usando uma ANOVA de uma via (jovens vs. idosos vs. pacientes com DP). A PA, FC, VS, DC e RVP batimento-a-batimento durante o exercício foram interpolados linearmente a 1Hz e expressos como uma alteração da linha de base segundo-a-segundo (*Origin 6.0; Microcal, Northampton MA, EUA*). A área sob a curva (AUC) foi então calculada para resumir a resposta hemodinâmica ao exercício, e as comparações foram feitas entre os grupos para cada protocolo usando uma ANOVA de uma via.

Além disso, a ANOVA de medidas repetidas foi usada para avaliar os principais efeitos do tempo (3, 10 e 20-s de exercício) e do grupo (jovens, idosos e pacientes com DP) nas variáveis hemodinâmicas durante o exercício. A correção de *Greenhouse-Geisser* foi usada para ajustar os resultados da ANOVA, sempre que a esfericidade foi violada no teste de *Mauchly*. O teste post hoc de *Fisher* foi usado

quando valores F significativos foram encontrados. Os resultados são apresentados como média \pm DP. As análises foram conduzidas usando o software STATISTICA (*Statsoft, Tulsa, OK, EUA*), e a significância estatística foi estabelecida em $P \leq 0,05$.

5.5 Resultados

Todos os 12 pacientes com DP estavam tomando levodopa com um inibidor da descarboxilase (levodopa/benserazida: dose diária média de 633 mg e 158 mg, respectivamente) e três estavam tomando agonistas dopaminérgicos (pramipexol: dose diária média de 1 mg). O tratamento não foi descontinuado durante o estudo.

As características basais para jovens, idosos e pacientes com DP estão resumidas na Tabela 4. Em repouso, os valores de IMC, FC, VS, DC e RVP foram semelhantes entre todos os grupos. Pacientes com DP tinham PA mais baixa do que os sujeitos idosos, mas semelhantes aos jovens.

Tabela 4. Característica de repouso

	Jovens (n = 10)	Idosos (n = 11)	PD (n = 12)	P
Descritiva				
Idade, anos	21 ± 1	65 ± 7*	66 ± 9*	0,01
Peso, kg	79 ± 9	74 ± 10	74 ± 7	0,41
Estatura, cm	178 ± 6	173 ± 7	171 ± 7	0,07
IMC, kg/m ²	25 ± 3	25 ± 2	26 ± 2	0,89
CVM, N	464 ± 118	355 ± 126*	334 ± 63*	0,02
Tempo de diagnóstico, anos	-	-	7 ± 3	-
<i>Hohen and Yhar</i> , a.u.	-	-	2 ± 1	-
1 (n)	-	-	2	-
1.5 (n)	-	-	1	-
2 (n)	-	-	7	-
3 (n)	-	-	2	-
Medicações				
Inibidor da descarboxilase, n	-	-	12	-
Agonistas dopaminérgicos, n	-	-	3	-
Hemodinâmica				
PAS, mmHg	116 ± 7	120 ± 6†	109 ± 12	0,02
PAD, mmHg	61 ± 7	71 ± 6*†	63 ± 12	0,01
PAM, mmHg	79 ± 8	88 ± 6*†	79 ± 12	0,01
FC, batimentos/min	70 ± 11	62 ± 9	64 ± 8	0,12
VS, mL	87 ± 8	88 ± 21	75 ± 19	0,14
DC, L.min ⁻¹	6 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	0,06
RVP, mmHg ⁻¹ .L.min ⁻¹	13 ± 4	17 ± 5	16 ± 3	0,08

Os valores são média ± DP. IMC, índice de massa corporal; CVM, contração voluntária máxima; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; VS, volume sistólico; DC, débito cardíaco; RVP, resistência vascular periférica. *significativamente diferente dos jovens (P<0,05). †significativamente diferente do PD (P<0,05).

Sujeitos idosos e pacientes com DP apresentaram uma resposta pressórica aumentada ao exercício EIPM em comparação com sujeitos jovens (AUC: 48±68 versus 171±98 versus 154±51 mmHg.s⁻¹ para sujeitos jovens, idosos e pacientes com DP, respectivamente; P<0,05). O aumento progressivo na PA média durante os 20-s do EIPM foi significativamente menor em pacientes com DP em comparação com sujeitos idosos (18±8 versus 12±5 mmHg para sujeitos idosos e pacientes com DP, respectivamente; P<0,05; Figura 22a). Em sujeitos jovens, o EIPM produziu uma diminuição na RVP (AUC: -56±32 mmHg/L.min⁻¹.s), que foi atenuada em sujeitos idosos e pacientes com DP (AUC: -4±51 versus -14±28 mmHg/L.min⁻¹.s, respectivamente; P<0,05; Figura 22b). O EIPM evocou um aumento progressivo na FC em todos os três grupos, mas nenhuma diferença na magnitude foi observada

(AUC: 89 ± 137 versus 83 ± 47 versus 86 ± 77 batimentos.min⁻¹.s para jovens, idosos e pacientes com DP, respectivamente; $P < 0,05$; Figura 23a). O VS e as respostas de DC ao EIPM foram menores em sujeitos idosos e pacientes com DP em comparação com sujeitos jovens (AUC: 223 ± 163 versus 101 ± 116 versus 109 ± 152 ml.s⁻¹, e 28 ± 18 versus 13 ± 13 versus 14 ± 8 L.min⁻¹.s⁻¹ para jovens, idosos e pacientes com DP, respectivamente; ambos $P < 0,05$; Figura 23b, c).

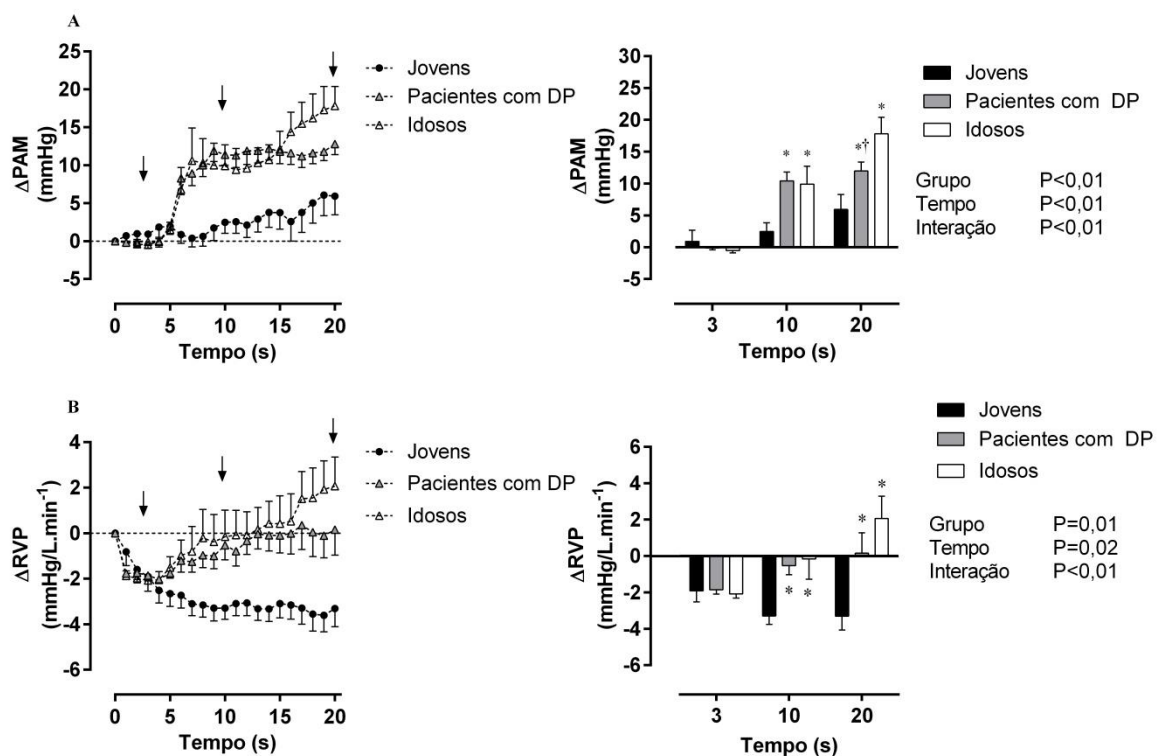


FIGURA 22 - Pressão arterial média (MAP; a) e resistência vascular periférica (RVP; b) ao longo dos primeiros 20 s de exercício de prensão manual isométrica para os jovens (símbolos pretos), pacientes com doença de Parkinson (PD; símbolos cinzas) e sujeitos idosos (brancos símbolos). A MAP e a RVP médios batimento a batimento foram interpolados linearmente a 1 Hz e expressos como uma mudança do repouso segundo a segundo (a). As setas indicam os pontos de tempo de 3, 10 e 20 s usados para ANOVA. * $P < 0,05$ versus jovens; † $P < 0,05$ versus sujeitos idosos. Os valores são expressos como médias \pm EPM

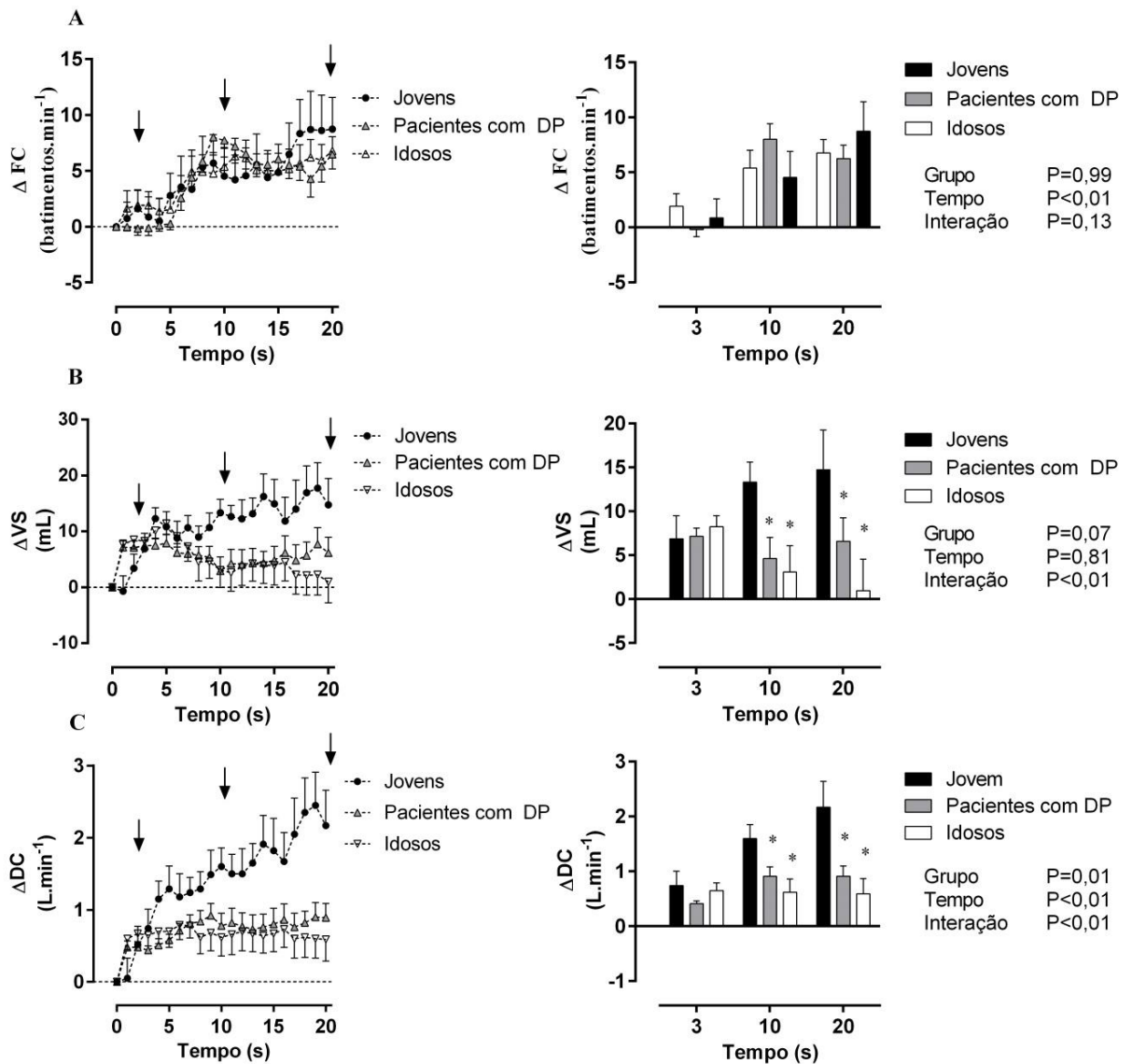


FIGURA 23 - Frequência cardíaca (FC; a), volume sistólico (VS; b) e débito cardíaco (DC; c) ao longo dos primeiros 20 s de exercício isométrico de prensão manual para jovens (símbolos pretos), pacientes com doença de Parkinson (PD; símbolos cinza) e sujeitos idosos (símbolos brancos). As setas indicam os pontos de tempo de 3, 10 e 20 s usados para ANOVA (b). Os valores P são o resultado da ANOVA. * P <0,05 versus jovens. Os valores são expressos como médias \pm EPM.

5.6 Conclusão

Em resumo, nossos resultados mostram que as respostas circulatórias no início do EIPM são prejudicadas tanto em pacientes com DP quanto em sujeitos idosos, quando comparados com sujeitos jovens. No geral, esses achados sugerem que o mecanismo colinérgico no início do exercício pode estar comprometido com o envelhecimento, independentemente da presença da DP.

6. TERCEIRO ESTUDO

6.1 Título

Respostas cardiovasculares atenuadas ao exercício em pacientes com doença de Parkinson: Papel do Metaborreflexo Muscular (Ver anexo B). (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018)

6.2 Objetivo

Investigar a contribuição do metaborreflexo muscular nas respostas cardiovasculares atenuadas durante o exercício em pacientes com DP.

6.3 Hipótese

A hipótese inicial é de que os pacientes com DP apresentarão respostas cardiovasculares atenuadas à ativação isolada do metaboreflexo muscular após o exercício.

6.4 Métodos

6.4.1. Participantes

Onze pacientes do sexo masculino com DP classificados entre 1 e 3 dos estágios *Hoehn e Yahr* modificado (66 ± 2 anos, média \pm DP) e nove controles masculinos pareados por idade (CT; 66 ± 3 anos) foram incluídos. Todos os sujeitos realizavam atividades recreativas regulares na Universidade de Brasília. Os sujeitos foram avaliados nas primeiras horas da manhã, em horários semelhantes em cada visita para um determinado sujeito. Os pacientes com DP foram acessados quarenta minutos após o uso da medicação antiparkinsoniana (ou seja, estado ON). Os sujeitos visitaram o laboratório duas vezes separado por aproximadamente três dias. A primeira visita foi usada para familiarização com todos os procedimentos do estudo. Foram recrutados pacientes com DP idiopática cujos diagnósticos foram confirmados pelos critérios do *British Brain Bank* que exibiram uma boa resposta ao tratamento com levodopa (ou seja, definida pelo alívio de tremores). Além disso, os pacientes com DP foram avaliados em relação à presença ou ausência de hipotensão ortostática (Goldstein, *et al.*, 2003). Os sujeitos foram solicitados a se abster de bebidas com cafeína por 12 horas e de atividades físicas extenuantes e álcool por um mínimo de 24 horas antes dos experimentos. Os sujeitos estavam 2 horas pós-prandiais na chegada ao laboratório. A altura e o peso foram obtidos por

métodos padrão e todos os procedimentos foram realizados em temperatura ambiente de aproximadamente 24°C.

Todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Brasília (CAAE: 56986616.0.0000.5103) de acordo com a Declaração de Helsinque. Todos os sujeitos leram e assinaram um formulário de consentimento informado específico antes da inscrição.

6.4.2. Medidas experimentais

A FC e a PA foram medidas em uma base batimento-a-batimento usando fotopleitismografia de dedo (*Human NIBP Controller, ADInstruments, NSW, Australia*) colocada no dedo médio da mão não dominante e apoiada em uma mesa frontal posicionada no nível do coração. A PA braquial também foi medida com um esfigmomanômetro digital automatizado (Dixtal, DX2022, Brasil) para medidas absolutas da PA e para confirmar as medidas dos dedos. O VS foi derivado da forma de onda da PA usando o método *Modelflow* (Wesseling, *et al.*, 1993) (*Beatscope 1.1a; Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, Holanda*). O DC foi calculado pelo produto da FC e do VS. A RVP foi calculada pela razão entre a PA média e o DC. Os movimentos respiratórios foram monitorados para garantir que os sujeitos não realizassem manobras de Valsalva inadvertidas durante os experimentos (*Pneumotrace; UFI, Morro Bay, CA*). Esses sinais foram registrados a uma taxa de amostragem de 1000 Hz e armazenados para análise *offline* (*PowerLab 16/35, software LabChart 8; ADInstruments*).

6.4.3. Procedimentos experimentais

Exercício Isométrico de preensão manual (EIPM)

Os sujeitos foram posicionados sentados com um dinamômetro de preensão manual na mão dominante com o membro apoiado. Os sujeitos completaram três contrações voluntárias isométricas máximas (CVM), separadas por um minuto de repouso e o valor mais alto foi designado como CVM. A força de preensão manual exercida foi conectada a um computador pessoal e exibida em um painel colocado na frente dos sujeitos para fornecer *feedback* visual (*Powerlab 16/35, ADInstruments, Australia*). Após um período de descanso de 10 minutos, cada sujeito realizou 90-s de EIPM a 40% da CVM seguido por três minutos de IPE para isolar o metaborreflexo muscular. A IPE foi alcançada por meio da rápida insuflação

do manguito posicionado ao redor do braço em exercício até a pressão suprasistólica (220 mmHg) 5s antes do final do exercício.

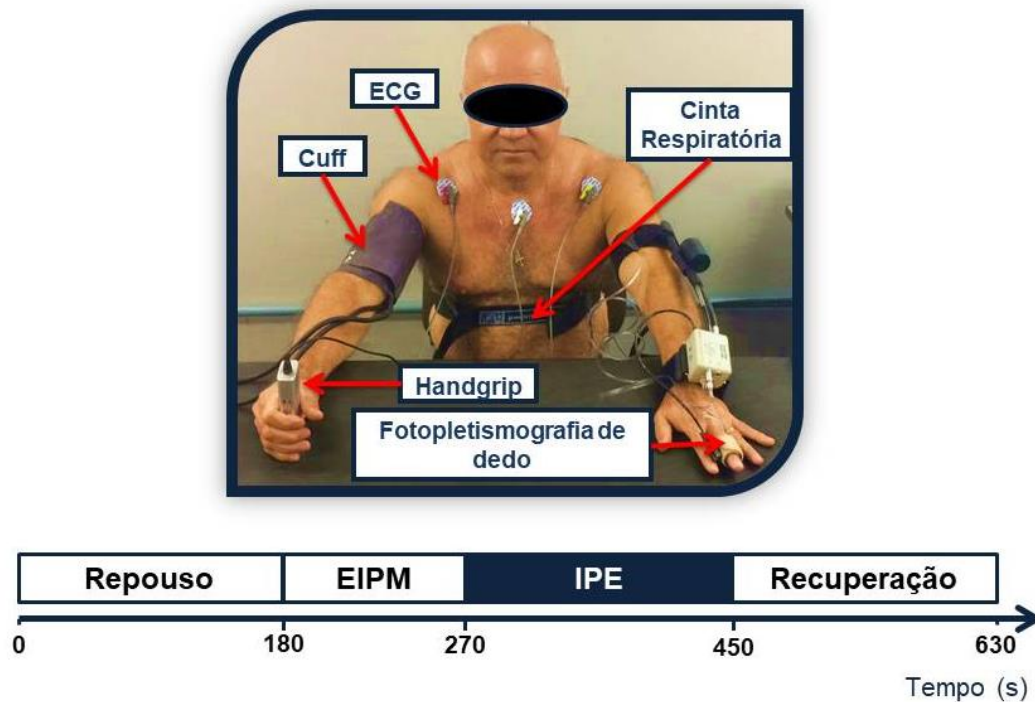


FIGURA 24 - Preparação para realização dos procedimentos experimentais da avaliação das respostas cardiovasculares do EIPM a 40% e da ativação isolada do metaborreflexo muscular. EIPM, exercício isométrico de preensão manual; IPE, isquemia pós-exercício.

Além disso, o *cold pressor test* (CPT) foi usado para determinar as respostas cardiovasculares a um estímulo simpatoexcitatório generalizado e sem exercício, conforme descrito anteriormente (Victor, *et al.*, 1987). Para isso, a mão dominante do voluntário foi colocada em água gelada ($\sim 4^{\circ}\text{C}$) por 2 min, seguido por 3 min de recuperação. O CPT sempre foi conduzido primeiro para evitar qualquer efeito de hipotensão pós-exercício devido ao exercício isométrico. Além disso, os ensaios experimentais foram separados por pelo menos 20 minutos para garantir o retorno das variáveis cardiovasculares aos valores de repouso.

6.4.4. Variabilidade da Frequência Cardíaca

A variabilidade da FC em repouso foi determinada de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Marca Passos e Eletrofisiologia (Task Force, 1996). As variáveis foram

amostradas a 1000 Hz e armazenadas para análise *offline* (*CardioSeries* v2.4, Brasil). Apenas segmentos sem sinal de ruído foram analisados. Todos os batimentos ectópicos no traçado de ECG foram identificados de forma automática e manual antes da exclusão. A variabilidade da FC no domínio do tempo foi realizada usando a raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas no intervalo RR (RMSSD), conforme recomendado para a estimativa da variabilidade de alta frequência de curto prazo da FC que é mediada principalmente pela atividade do nervo parassimpático (Task Force, 1996). Uma transformação rápida de Fourier (512 pontos) foi usada para análise espectral de variabilidade da FC. O espectro de potência foi quantificado medindo a área sob as seguintes bandas de frequência: potência de frequência muito baixa (VLF) (<0,04 Hz), potência de baixa frequência (LF) (0,04–0,15 Hz) e potência de alta frequência (HF) (0,15–0,4 Hz). As unidades normalizadas foram calculadas dividindo cada banda espectral pela potência total menos a potência de VLF e foram multiplicadas por 100. A proporção de LF para potência de HF (LF/HF) também foi calculada como uma medida do equilíbrio autonômico cardíaco (Task Force, 1996).

6.4.5. Sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea

A sensibilidade barorreflexa cardíaca espontânea (cBRS) foi avaliada usando a técnica de sequência (*CardioSeries* v2.4, Brasil) (Parati, *et al.*, 2000; Antonino, *et al.*, 2017; Teixeira, *et al.*, 2018c). As sequências foram detectadas apenas quando a variação no intervalo RR foi maior que 1,0 ms, as alterações da PA sistólica foram maiores que 1 mmHg e ≥ 3 ciclos cardíacos consecutivos. Uma regressão linear foi aplicada a cada sequência individual e apenas aquelas sequências em que R^2 foi $> 0,85$ foram aceitas. As inclinações das relações de intervalo RR e PA sistólica foram calculadas como uma medida de cBRS espontâneo (Antonino, *et al.*, 2017).

6.4.6 Análise dos dados

Os dados de FC e PA foram obtidos batimento-a-batimento e as médias calculadas na linha de base (últimos 30s), final do CPT (últimos 30s), final do exercício (últimos 30s de EIPM) e IPE (últimos 30s). A variabilidade da FC e as medidas de cBRS foram calculadas ao longo de períodos de 3 minutos em repouso.

6.4.7. Análises Estatísticas

O tamanho da amostra foi calculado considerando a resposta cardiovascular como o principal desfecho na ANOVA de medidas repetidas (*G*Power 3.1 Dusseldorf University, Germany*), considerando um tamanho de efeito médio de 1,3 entre as respostas cardiovasculares de estudos anteriores (Ludin, *et al.*, 1987; Werner, *et al.*, 2006; Kanegusuku, *et al.*, 2016; Strano, *et al.*, 2016), valor P em 0,05 e potência em 0,80. Como resultado, o cálculo amostral indicou que seriam necessários 11 sujeitos para a realização do estudo. Todas as variáveis apresentaram distribuição normal no teste de Shapiro-Wilk. O teste T de *Student* foi usado para comparar as características basais e as mudanças absolutas nas respostas hemodinâmicas. As comparações estatísticas das variáveis fisiológicas foram feitas por ANOVA de dois fatores para medidas repetidas, em que o grupo (controles e pacientes com DP) e o tempo (repouso, exercício, isquemia pós-exercício e recuperação) foram os principais fatores. A correção de *Greenhouse-Geisser* foi usada para ajustar os resultados da ANOVA, sempre que a esfericidade foi violada no teste de *Mauchly*. O post hoc de *Fisher* foi usado quando houve interação na ANOVA. A relação entre idade, tempo de diagnóstico, estado da doença com cBRS/RMSSD foi avaliada usando um coeficiente de correlação produto-momento de *Pearson*. Os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM). Todas as análises foram feitas no software STATISTICA (*Statsoft, EUA*) e a significância estatística foi aceita para $P \leq 0,05$.

6.5 Resultados

Características dos sujeitos

Durante o exame preliminar, sete pacientes com DP (64%) apresentaram hipotensão ortostática (confirmada em duas ocasiões). Todos os pacientes com DP estavam recebendo levodopa com um inibidor da descarboxilase (levodopa/benserazida: dose média diária de 633 mg e 158 mg, respectivamente), enquanto três também estavam recebendo agonistas da dopamina (pramiprexol: dose média diária de 1 mg). O tratamento não foi descontinuado durante o estudo.

Não houve diferenças significativas entre pacientes e controles em relação à idade, altura, peso, índice de massa corporal (IMC) ou CVM (Tabela 5). Os pacientes com DP apresentavam PA sistólica e diastólica significativamente mais

baixa em comparação com os controles (Tabela 5). Os pacientes com DP exibiram variabilidade da FC e cBRS significativamente menores (Tabela 5). Além disso, cBRS e rMSSD mostraram uma correlação negativa fraca com a idade ($r = -0,4$; $r = -0,4$; $P > 0,05$), uma correlação negativa moderada com o estágio da doença ($r = -0,6$; $r = -0,7$; $P < 0,05$) e uma correlação negativa forte com a duração da doença ($r = -0,9$; $r = -0,7$; $P < 0,05$), para cBRS e RMSSD respectivamente.

Tabela 5. Característica de repouso

	CT	PD	P
Descritiva			
n	9	11	-
Idade, anos	66 ± 3	66 ± 2	0,95
Peso, kg	74 ± 2,9	74 ± 2,6	0,84
Estatura, cm	171 ± 3	170 ± 3	0,87
IMC, kg/m ²	25 ± 0,8	25,3 ± 0,7	0,98
CVM, N	356 ± 44	334 ± 20	0,62
Tempo de diagnóstico, anos	-	7 ± 1	-
Hohen and Yhar, a.u.	-	2 ± 1	-
1 (n)	-	2	-
1.5 (n)	-	1	-
2 (n)	-	6	-
3 (n)	-	2	-
Medicações			
Inibidor da descarboxilase, n	-	11	-
Agonistas dopaminérgicos, n	-	3	-
Hemodinâmica			
PAS, mmHg	121 ± 2	107 ± 3	0,01
PAD, mmHg	71 ± 2	63 ± 2	0,02
PAM, mmHg	88 ± 2	78 ± 2	0,01
FC, batimentos/min	60 ± 3	64 ± 2	0,29
Função barorreflexa cardíaca			
cBRS, ms/mmHg	7,5 ± 1	5,2 ± 0,5	0,02
Variabilidade da FC			
RMSSD	28 ± 4	15 ± 2	0,01
LF, ms ²	458 ± 140	124 ± 33	0,03
HF, ms ²	281 ± 57	76 ± 21	0,01
LF, nu	55 ± 7	54 ± 4	0,90
HF, nu	45 ± 7	46 ± 4	0,90
LF/HF	2,4 ± 0,7	1,7 ± 0,3	0,35

IMC, índice de massa corporal; CVM, contração voluntária máxima. Os valores são média ± EPM.

Exercício isométrico de prensão manual e Isquemia Pós-Exercício

As variações da PAM, DC e RVP de repouso, exercício e em todos os pontos de tempo da IPE (médias de 30 s) são exibidas na Figura 25 e os valores absolutos na Tabela 2. As mudanças na PAM foram atenuadas em pacientes com DP durante o EIPM (pacientes com DP: $\Delta 25 \pm 2$ mmHg vs. controles: $\Delta 31 \pm 3$ mmHg; $P < 0,05$), e essas diferenças entre os grupos permaneceram durante a IPE ($\Delta 17 \pm 1$ mmHg vs. $\Delta 26 \pm 1$ mmHg, respectivamente; $P < 0,01$; Fig. 25D). As respostas de DC tanto para EIPM quanto para IPE foram semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$; Fig. 25F). Além disso, as alterações na RVP foram atenuadas em pacientes com DP durante o EIPM (pacientes com DP: $\Delta 2 \pm 1$ mmHg⁻¹.L.min⁻¹ vs. controles: $\Delta 5 \pm 1$ mmHg⁻¹.L.min⁻¹, respectivamente; $P = 0,05$; Fig. 25G), e essas diferenças entre os grupos permaneceram durante o IPE (pacientes com DP: $\Delta 3 \pm 1$ mmHg⁻¹.L.min⁻¹ vs. controles: $\Delta 5 \pm 1$ mmHg⁻¹.L.min⁻¹, respectivamente; $P < 0,05$; Fig. 25G). É importante ressaltar que a produção de força foi semelhante entre pacientes com DP e controles durante o exercício ($38 \pm 0,8\%$ vs. $38 \pm 0,7\%$ da CVM, respectivamente; $P = 0,93$).

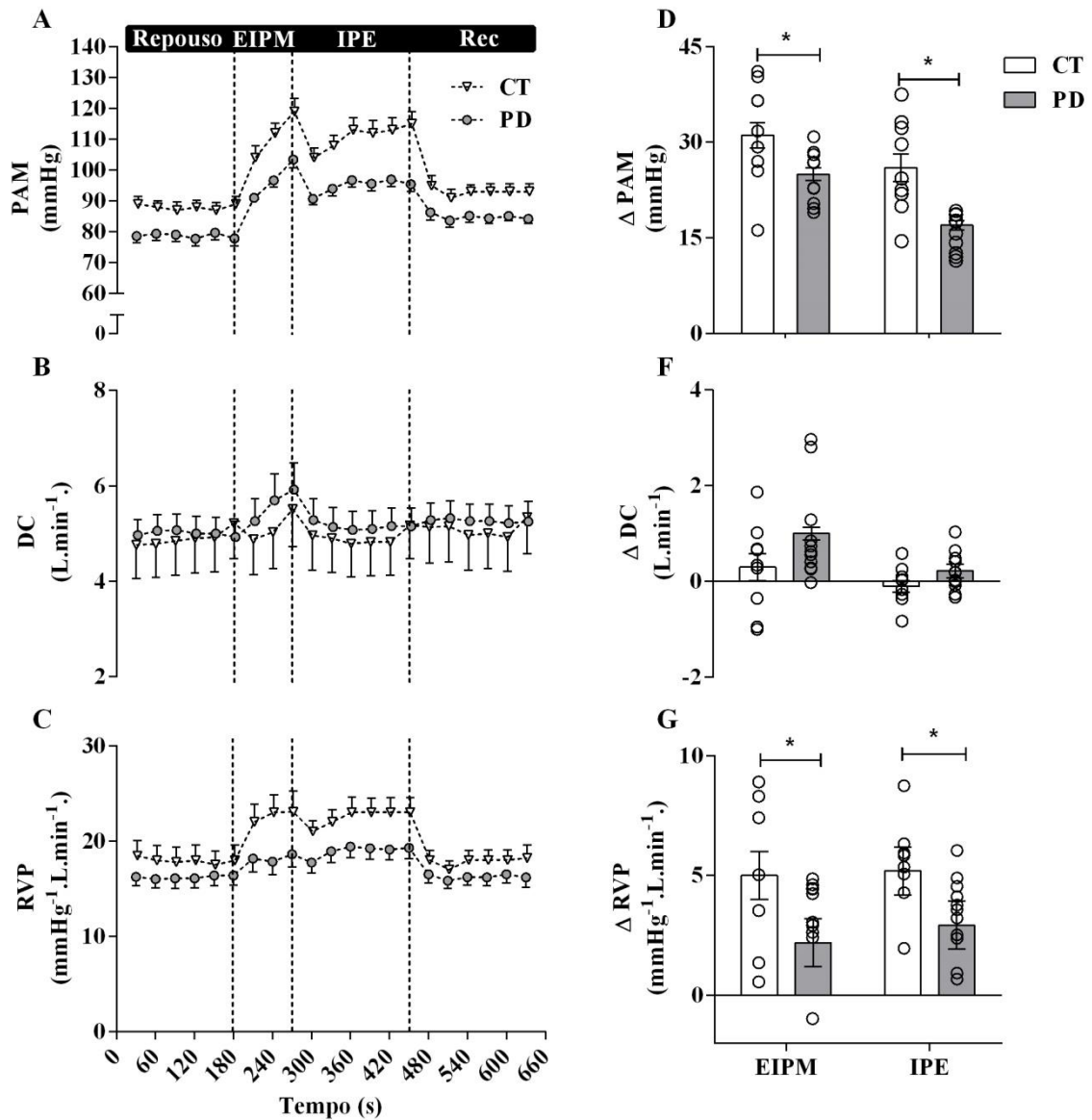


FIGURA 25 - A–C: caixas de 30-s de pressão arterial média (PAM; A), débito cardíaco (DC; B) e resistência vascular periférica total (RVP; C) durante o exercício isométrico de prensão manual (EIPM; 40% de contração voluntária máxima) e isquemia pós-exercício (IPE) em controles pareados por idade (CT; n=9; triângulos invertidos abertos) e pacientes com Doença de Parkinson (DP; n=11; círculos sombreados). **D–G:** mudança absoluta (Δ) de repouso para EIPM e IPE em CT pareados por idade (n=9; barras abertas) e pacientes com DP (n=11; barras sombreadas). Círculos abertos representam dados individuais. Os dados são médias \pm EPM. *P<0,05 em comparação com o grupo controle.

Tabela 6. Respostas hemodinâmicas de pico para o exercício à 40% da CVM.

	Repouso	EIPM	IPE	Rec	P valor		
					Grupo	Tempo	Interação
PAM (mmHg)							
CT	89 ± 2	119 ± 4†	114 ± 4†	92 ± 2			
PD	78 ± 2	103 ± 3†*	95 ± 2*†	81 ± 2	0,01	0,01	0,01
PAS (mmHg)							
CT	121 ± 2	166 ± 5†	159 ± 4†	126 ± 3			
PD	107 ± 3	144 ± 3†*	135 ± 4†*	116 ± 3	0,01	0,01	0,01
PAD (mmHg)							
CT	71 ± 2	92 ± 4	87 ± 3	74 ± 2			
PD	63 ± 2	81 ± 3	74 ± 2	64 ± 2	0,01	0,01	0,43
FC (bat.min ⁻¹)							
CT	60 ± 2	70 ± 4	57 ± 2	58 ± 2			
PD	64 ± 2	76 ± 4	64 ± 2	64 ± 2	0,14	0,01	0,91
VS (mL)							
CT	88 ± 8	81 ± 8	91 ± 6	93 ± 9			
PD	77 ± 5	78 ± 7	81 ± 6	83 ± 7	0,93	0,07	0,65
DC (L.min ⁻¹)							
CT	5,2 ± 0,3	5,5 ± 1	5,2 ± 0,4	5,3 ± 0,5			
PD	4,9 ± 0,3	5,9 ± 1	5,2 ± 0,4	5,4 ± 0,4	0,97	0,01	0,39
RVP (mmHg ⁻¹ .L.min ⁻¹)							
CT	18,0 ± 2	23,1 ± 2†	23,0 ± 2†	18,1 ± 1			
PD	16,4 ± 1	18,6 ± 1†*	19,3 ± 1†	16,2 ± 1	0,13	0,01	0,04

EIPM, exercício isométrico de preensão manual; IPE, isquemia pós-exercício; PAM, pressão arterial média; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; VS, volume sistólico; DC, débito cardíaco; RVP, resistência vascular periférica. Os valores são média ± EPM. P<0,05 vs. repouso (†) e vs. CT (*).

Cold Pressor Test

A PAM aumentou durante o CPT em ambos os pacientes com DP e sujeitos controle (P<0,05 para ambos). É importante ressaltar que esses aumentos foram semelhantes entre os grupos (P>0,05; Fig. 26A). Além disso, as mudanças no DC (P>0,05; Fig. 26F) e RVP (P>0,05; Fig. 26G) foram semelhantes entre os pacientes com DP e os sujeitos controle.

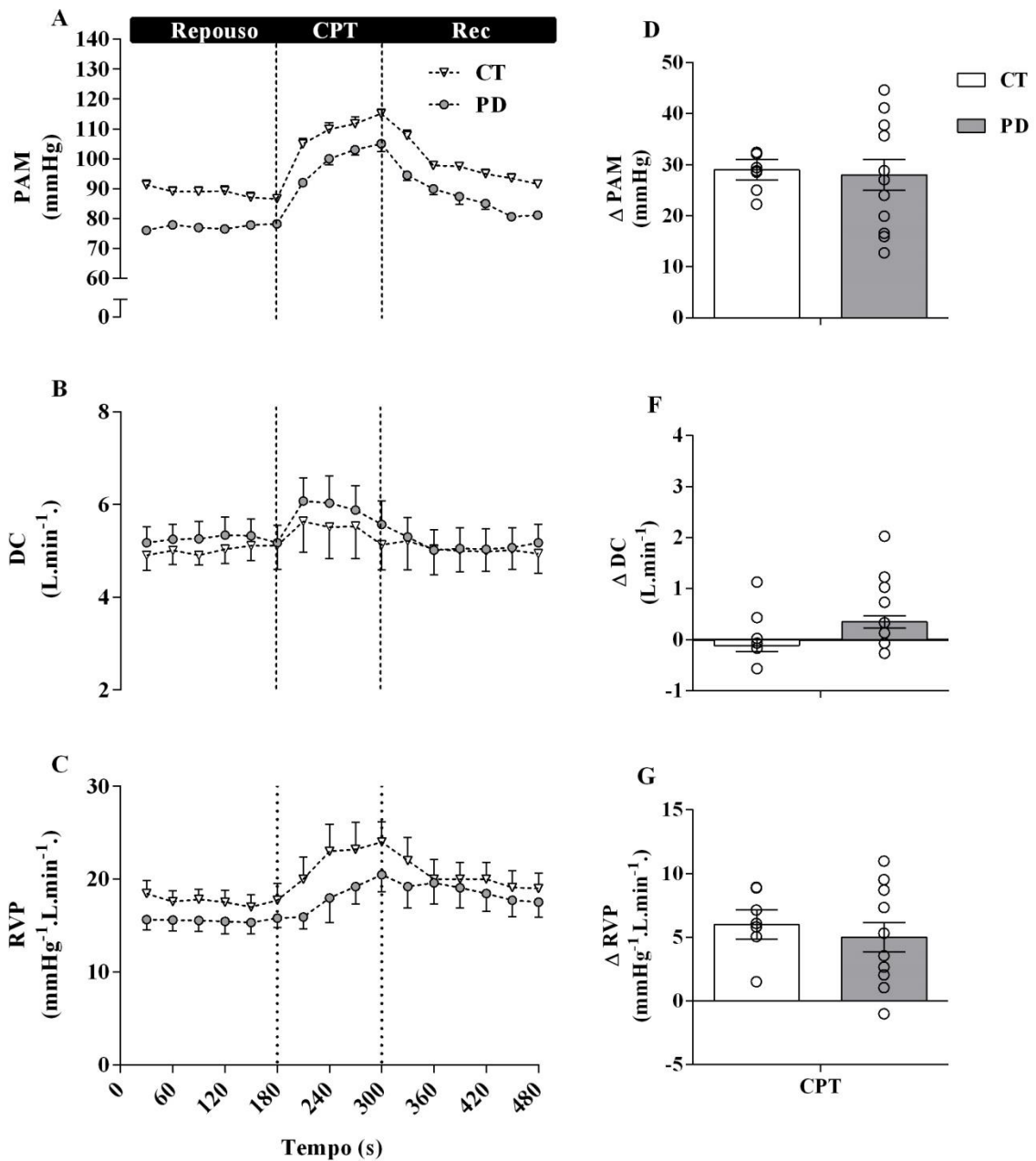


FIGURA 26 - A–C: caixas de 30-s de pressão arterial média (PAM; A), débito cardíaco (DC; B) e resistência vascular periférica total (RVP; C) durante o *cold pressor test* (CPT). CPT em controles pareados por idade (CT; n=9; triângulos invertidos abertos) e pacientes com Doença de Parkinson (DP; n = 11; círculos sombreados). **D–G:** mudança absoluta (Δ) de repouso para CPT em CT pareados por idade (n=9; barras abertas) e pacientes com DP (n=11; barras sombreadas). Círculos abertos representam dados individuais. Os dados são médias \pm EPM. *P<0,05 em comparação com o grupo controle.

6.6 Conclusão

Em resumo, as respostas da PA e RVP ao exercício de preensão manual foram menores em pacientes com DP, e essas respostas atenuadas permaneceram durante o isolamento do componente metabólico do EPR (ou seja, IPE). Esses dados sugerem que os pacientes com DP apresentam respostas pressóricas e vasoconstritoras atenuadas ao exercício, que podem ser pelo menos em parte, explicadas por uma resposta alterada do metaboreflexo do músculo esquelético.

7. DISCUSSÃO

ESTUDO 1

O principal achado do Estudo 1 suporta a hipótese de que a sensibilidade do barorreflexo (avaliado pela técnica de Oxford modificada) é atenuada em um grupo de meia-idade de pacientes com DP e essa atenuação foi acompanhada por aumento do ponto de operação. Essa técnica farmacológica permitiu a análise em uma ampla gama do arco reflexo, o que demonstrou claramente que a resposta reflexa cardíaca à mudança da PA é atenuada em pacientes com DP. Esses achados podem estar mecanisticamente relacionados à incapacidade de manter o controle da PA na DP. Conseqüentemente, uma função barorreflexa prejudicada pode contribuir de forma importante para os resultados cardiovasculares alterados, incluindo sintomas de intolerância ortostática (tipicamente observados em pacientes com DP). Além disso, os achados do Estudo 1 demonstraram que a sensibilidade barorreflexa espontânea não fornece poder discriminativo suficiente para distinguir claramente entre pacientes com DP e controles.

A falta de concordância entre os estudos anteriores que indicaram valores de sensibilidade barorreflexa atenuadas/preservadas em comparação com os controles (Goldstein, *et al.*, 2003; Friedrich, *et al.*, 2008; Lipp, *et al.*, 2009; Friedrich, *et al.*, 2010; Ariza, *et al.*, 2015a; Silva, *et al.*, 2015; Blaho, *et al.*, 2017; Lin, *et al.*, 2017; Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018) pode ser atribuída à técnica utilizada para avaliar a função barorreflexa. Apesar da vantagem de que os índices espontâneos podem ser calculados sem perturbar o sistema, a sensibilidade obtida neste *closed-loop* pode refletir apenas a variabilidade da FC (VFC) (Lipman, *et al.*, 2003). Na verdade, isso está de acordo com os achados no presente estudo. A análise da VFC no domínio do tempo foi semelhante entre pacientes com DP e controles, assim como a sensibilidade do barorreflexo obtido com os índices espontâneos. Digno de nota, no Estudo 3 (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018) e outros (Blaho, *et al.*, 2017; Suzuki, *et al.*, 2017) relataram anteriormente uma sensibilidade barorreflexa espontânea significativamente menor entre pacientes com DP e controles. No entanto, uma característica importante nesses estudos anteriores é a idade do paciente. No presente estudo, os pacientes com DP eram 17 anos mais jovens do que os pacientes examinados em estudos anteriores (Lipp, *et al.*, 2009; Friedrich, *et al.*, 2010; Blaho, *et al.*, 2017; Suzuki, *et al.*, 2017; Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018). O envelhecimento pode ser um importante fator de confusão, por isso foi controlado no

presente estudo durante a fase de recrutamento dos pacientes. Portanto, tanto o uso de índices espontâneos para análise da sensibilidade barorreflexa quanto à heterogeneidade da idade do paciente poderiam explicar os resultados conflitantes em estudos anteriores.

Alternativamente, a função barorreflexa pode ser avaliada abrindo a alça barorreflexa e medindo sua sensibilidade. Esta abordagem consiste em uma estimativa mais robusta da sensibilidade barorreflexa e avalia diretamente a linearidade da resposta (Lipman, *et al.*, 2003). Infusões de agentes pressóricos e depressores, para abrir o sistema, fornecem uma causa clara para o envolvimento de barorreceptores. Assim, a vantagem dessa técnica é que a PA é movida por uma faixa mais ampla, permitindo assim uma avaliação mais completa da relação sigmóide e uma determinação mais precisa da sensibilidade linear (Hunt and Farquhar, 2005). Até o momento, apenas dois estudos tentaram abrir a alça barorreflexa em pacientes com DP (Lipp, *et al.*, 2009; Rahman, *et al.*, 2011); no entanto, ambos os estudos infundiram apenas um agente farmacológico (isto é, pressor ou depressor). Diante disso, a função barorreflexa não foi totalmente avaliada em pacientes com DP. Contrariamente aos resultados do Estudo 1, Lipp *et al.* (2009) demonstraram uma sensibilidade barorreflexa semelhante a aumentos induzidos por fenilefrina na PA. A razão para isso é um tanto intrigante, mas seus pacientes apresentaram aumentos maiores na PA durante o bolus de fenilefrina, enquanto a média de queda (Δ PAS: $-35 \pm 0,3$ mmHg versus $-32 \pm 0,4$ mmHg; $P = 0,470$) e aumento da PA no presente estudo (Δ SBP: $22 \pm 0,3$ mmHg versus $20 \pm 0,5$ mmHg; $P = 0,926$) foi semelhante entre pacientes com DP e controles. No outro estudo, Rahman *et al.* (2011) infundiram apenas o agente depressor; entretanto, outras doenças neurológicas foram agrupadas na mesma análise, o que não permite uma comparação direta com os dados deste estudo.

Até o momento, apenas estudos em modelos animais de DP usaram a técnica de Oxford modificada para avaliar a função barorreflexa (Fleming, *et al.*, 2013; Ariza, *et al.*, 2015a; Falquetto, *et al.*, 2017; Cabral, *et al.*, 2020). Fleming *et al.* (2013) demonstrou uma sensibilidade menor para hipotensão induzida por bolus de NTP, mas sensibilidade preservada para hipertensão induzida por PE em camundongos com superexpressão humana de α -sinucleína de tipo selvagem. Resultados semelhantes também foram demonstrados em um modelo de DP diferente e foram atribuídos a uma ativação reduzida de neurônios não catecolaminérgicos na bulbo

ventrolateral rostral (Cabral, *et al.*, 2020). Outros estudos demonstraram sensibilidade preservada para hipotensão induzida por NTP, mas menor sensibilidade para hipertensão induzida por PE, atribuídos a uma redução no número de neurônios no núcleo ambíguo (Falquetto, *et al.*, 2017), enquanto outros não relataram diferenças na sensibilidade barorreflexa (Ariza, *et al.*, 2015a). Isso pode explicar, em parte, a redução no controle barorreflexo cardiovagal da FC em pacientes com DP; no entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que os modelos animais não reproduzem inteiramente os sintomas clínicos e patológicos da DP humana (Beal, 2010).

Um achado importante do Estudo 1 é que a disfunção barorreflexa é caracterizada por uma sensibilidade barorreflexa marcadamente prejudicada e um ponto de operação maior de PA. Apoiando essa visão, sujeitos com intolerância ortostática idiopática (Farquhar, *et al.*, 2000) e modelos de gravidez (Azar and Brooks, 2011) também demonstraram aumento do ponto de operação como um potencial contribuinte para a sensibilidade barorreflexa prejudicada. Embora o significado fisiológico desse achado não seja claro, ele pode ser um indicativo da progressão de manifestações clínicas não motoras, como sintomas de intolerância ortostática com ou sem HO. É importante ressaltar que tais alterações não podem ser medidas ou detectadas com índices espontâneos ou técnicas com pressões de alteração mínima (Farquhar, *et al.*, 2000; Lipman, *et al.*, 2003). Estudos anteriores usando índices espontâneos sugeriram que existem diferenças dependendo da presença/ausência de HO entre os pacientes (Goldstein, *et al.*, 2003; Barbic, *et al.*, 2007; Palma and Kaufmann, 2020). No entanto, no presente estudo a sensibilidade barorreflexa não foi diferente em pacientes com HO. Digno de nota, apenas três pacientes com DP atingiram os critérios para HO; no entanto, 91% e 82% dos pacientes com DP tiveram uma queda na PA sistólica e na PA diastólica durante o teste de HO, respectivamente (PA sistólica: $\Delta - 12 \pm 3$ mmHg; PA diastólica: $\Delta - 5 \pm 3$ mmHg). A partir deste estudo é levantada a hipótese de que tais alterações na função barorreflexa desses pacientes estejam relacionadas à progressão da desregulação cardiovascular e é reforçada pelo fato de ter sido observada uma forte correlação negativa entre a queda da PA sistólica durante o teste de HO e o ponto de operação da PA ($r = -0,70$; $P = 0,023$). Entretanto, mais estudos são necessários para explorar esta possível ligação mecanicista.

Outros mecanismos subjacentes da disfunção barorreflexa na DP devem ser identificados. Evidências de estudos anteriores demonstram a presença de denervação simpática cardíaca e menor liberação de norepinefrina em pacientes com DP (Goldstein, *et al.*, 2003; Nakamura, *et al.*, 2014). Concomitantemente, agregados anormais de proteína α -sinucleína, amplamente distribuídos no hipotálamo, centros simpáticos (núcleo intermediolateral da medula torácica e gânglios simpáticos) e centros parassimpáticos (núcleo dorsal do nervo vago, núcleo ambíguo e núcleos parassimpáticos sacrais) podem perturbar o componente central dos arcos reflexos autonômicos, que estão envolvidos na função barorreflexa ((Braak and Braak, 2000; Del Tredici and Braak, 2016; Nakamura, *et al.*, 2016; Walter, *et al.*, 2018; Wang, *et al.*, 2020). Além disso, a análise *post mortem* de pacientes com DP mostrou uma perda seletiva de neurônios C1 e C3 (Gai, *et al.*, 1993) e a junto à presença de patologia de α -sinucleína no nervo vago (Bloch, *et al.*, 2006), fornecendo evidências quantitativas para danos aos neurônios pré simpáticos e parassimpáticos do tronco cerebral. Em conjunto, pode-se apenas especular que essas alterações citadas podem explicar a disfunção barorreflexa observada nos pacientes com DP no Estudo 1.

ESTUDO 2

O objetivo principal do Estudo 2 foi determinar se as respostas circulatórias iniciais ao exercício estavam prejudicadas em pacientes com DP. As principais conclusões do estudo são duas. Em primeiro lugar, observamos que a queda inicial da RVP no início do EIPM estava abolida em pacientes com DP, o que foi semelhante às respostas observadas nos indivíduos mais velhos. Em segundo lugar, em comparação com indivíduos mais velhos e jovens, os pacientes com DP apresentaram uma resposta anormal da PA em 20 s de exercício de preensão manual. Coletivamente, os dados demonstraram que as respostas circulatórias iniciais ao exercício são prejudicadas tanto em pacientes com DP quanto em indivíduos mais velhos. Essas respostas circulatórias alteradas no início do exercício sugerem uma vasodilatação colinérgica prejudicada com o envelhecimento e, em contraste com nossa hipótese, esse efeito parece ser independente da presença de DP.

A primeira evidência direta de vasodilatação colinérgicamente mediada durante o exercício em humanos foi demonstrada por Sanders *et al* (1989). Neste

estudo, um bloqueio autonômico regional (com administração intra-arterial de atropina) antes do início do exercício bloqueou as respostas vasodilatadoras no braço em repouso. No entanto, se a vasodilatação do músculo esquelético durante a simpatoexcitação é mediada neuralmente, ainda é um debate (Reed, *et al.*, 2000; Matsukawa, *et al.*, 2013). Este tema foi revisitado por Vianna *et al.* (2015), que demonstraram que as respostas circulatórias iniciais ao exercício são colinergicamente mediadas, uma vez que o bloqueio muscarínico com glicopirrolato aboliu a queda inicial na RVP, aumentando a resposta pressórica no início do exercício em indivíduos jovens saudáveis. Nos resultados do Estudo 2, a queda inicial na RVP não foi observada em sujeitos idosos e nos pacientes com DP em comparação com os sujeitos jovens, o que sugere que a vasodilatação colinergicamente mediada no início do EIPM pode estar prejudicada nesses indivíduos.

Outro achado importante, mas contrário à nossa hipótese, foi que os pacientes com DP não apresentaram uma resposta circulatória mais alterada que o grupo controle pareado por idade. Assim, outros mecanismos relacionados ao processo de envelhecimento podem ter um papel na alteração da vasodilatação do músculo esquelético no início do exercício. Estudos demonstraram que a função vascular diminui com o envelhecimento nas artérias de resistência do músculo esquelético, o que pode causar prejuízos nas respostas vasodilatadoras e vasoconstritoras (Muller-Delp, *et al.*, 2002; Behnke and Delp, 2010). Especificamente, para as respostas vasodilatadoras, os mecanismos potenciais que contribuem para essas alterações relacionadas à idade podem envolver a diminuição da biodisponibilidade de NO. Além disso, Behnke e Delp (2010) mostraram que a vasodilatação mediada pela acetilcolina é abolida em arteríolas isoladas do músculo esquelético de animais mais velhos. Portanto, as reduções na biodisponibilidade de NO e a sinalização colinérgica prejudicada podem exacerbar a resposta da PA no início do exercício. Em suporte a essa ideia, a administração do inibidor exógeno de óxido nítrico sintase (L-NMMA) a jovens saudáveis provoca uma maior resposta pressórica (em ~300%) com atropina (Lepori, *et al.*, 2001), sugerindo que a vasodilatação colinérgica prejudicada contribui para uma resposta aumentada da PA ao exercício. Assim, dado que as respostas alteradas da PA ao exercício estão associadas ao risco cardiovascular (Mittleman, *et al.*, 1993), nossos resultados

podem, em parte, fornecer uma nova explicação para o elevado risco cardiovascular em pacientes com DP e o envelhecimento (Ben-Shlomo and Marmot, 1995).

Também foi observado um aumento significativamente menor na PA com 20 s de EIPM em pacientes com DP em comparação com os sujeitos idosos. Essas respostas, no entanto, foram significativamente maiores em comparação com sujeitos jovens. É difícil especular quais mecanismos são responsáveis por essa resposta (dada a rapidez da resposta), uma possibilidade razoável seria que outros mecanismos neurais possam estar envolvidos (Matsukawa, *et al.*, 2013). As respostas circulatórias ao início do exercício surgem a partir da ativação do comando central e do RPE (Fisher, *et al.*, 2015). Nesse sentido, estudos sugerem um envolvimento do comando central e do componente mecânico do RPE (ou seja, mecanorreflexo) na vasodilatação no início do exercício em humanos (Trinity, *et al.*, 2010; Ishii, *et al.*, 2013). Assim, outra explicação plausível para nossos resultados seria que sujeitos idosos e pacientes com DP apresentam comprometimento da ativação colinérgica simpática mediada por comando central e/ou mecanorreflexo. Além disso, no Estudo 3 foi demonstrado que o componente metabólico do RPE (ou seja, metaborreflexo) está prejudicado em pacientes com DP (Sabino-Carvalho, *et al.*, 2018) o que também poderia exercer um efeito de atenuação das respostas da PA no início do EIPM.

ESTUDO 3

O principal achado do Estudo 3 é que o componente metabólico do RPE está atenuado em pacientes com DP. De fato, em comparação com sujeitos controle, os pacientes com DP exibiram respostas atenuadas de PA e RVP ao EIPM e IPE, mas as respostas estavam preservadas durante o CPT. Durante a IPE, os metabólitos produzidos durante o exercício são aprisionados no antebraço, ativando continuamente as aferências metabolicamente sensíveis do RPE, na ausência de aferentes mecanicamente sensíveis e do comando central (Alam and Smirk, 1937; Fisher, *et al.*, 2015). É importante ressaltar que as respostas cardiovasculares atenuadas foram observadas em pacientes com DP, apesar do estímulo gatilho semelhante (ou seja, força de prensão manual produzida). Coletivamente, o Estudo 2 demonstra que os pacientes com DP apresentam resposta pressórica atenuada ao

EIPM que é, pelo menos em parte, explicada pela atenuação do metaborreflexo muscular.

Estudos anteriores mostraram que os pacientes com DP apresentam uma resposta cardiovascular atenuada ao exercício (Sachs, *et al.*, 1985;Ludin, *et al.*, 1987;Turkka, *et al.*, 1987;Martín, *et al.*, 1993;van Dijk, *et al.*, 1993;Werner, *et al.*, 2006;Strano, *et al.*, 2016). Em concordância com nossos resultados, Ludin *et al.* (1987) reportaram que a resposta da PA era significativamente diminuída em pacientes com DP idiopática durante o exercício de característica isométrica. Os mecanismos subjacentes dessa resposta pressórica atenuada ao exercício observada em indivíduos com DP não são claros, mas certos aspectos devem ser examinados. É provável que os corpos de Lewy, agregados anormais de proteínas amplamente distribuídos no hipotálamo, centros simpáticos (núcleo intermediolateral da medula e gânglios simpáticos) e centros parassimpáticos, possam romper o componente central de arcos reflexos autonômicos, que estão envolvidos na regulação autonômica (Braak and Braak, 2000). Além disso, Falquetto *et al.* (2017) recentemente mostrou, usando um modelo animal de DP, que a injeção intraestriatal de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) leva à degeneração maciça de neurônios imunorreativos de tirosina hidroxilase (TH) na substância negra e a reduções nos números de neurônios catecolaminérgicos enquanto poupam neurônios dentro do núcleo do trato solitário (NTS; a área integrativa mais importante do controle cardiovascular) (Person, 1989). Ao todo, o número reduzido de neurônios do tronco cerebral envolvidos na regulação cardiovascular pode levar à resposta cardiovascular prejudicada ao exercício observada em pacientes com DP. O Estudo 3 avança nesta temática mostrando, em humanos, que o componente metabólico do RPE pode ser um mecanismo potencial que contribui para a resposta cardiovascular prejudicada durante o exercício em pacientes com DP.

Um dos pontos fortes do Estudo 3 é que foi avaliado as respostas pressóricas ao CPT, um estímulo simpatoexcitatório não dependente de exercício (Victor, *et al.*, 1987;Yamamoto, *et al.*, 1992). Esta via reflexa origina-se de nociceptores na pele que conduzem sinais aferentes por meio de fibras do tipo C não mielinizadas que regulam a ANSM. O CPT é usado para estudar as fibras eferentes do arco neural simpático (Victor, *et al.*, 1987;Yamamoto, *et al.*, 1992;Delaney, *et al.*, 2010). No Estudo 3 foi observado que as respostas de PA e RVP ao CPT foram semelhantes entre pacientes com DP e sujeitos controle, sugerindo que o fluxo simpático geral é

preservado e, portanto, não pode explicar as respostas pressóricas atenuadas observadas durante o exercício em pacientes com DP. Esse achado dá suporte à nossa hipótese de que as respostas pressóricas e vasoconstritoras atenuadas ao exercício de preensão manual observadas em pacientes com DP são, pelo menos em parte, explicadas por uma resposta alterada da ativação do metaborreflexo muscular. O arco neural do metaborreflexo é composto por receptores, fibras aferentes, integração no NTS, fibras eferentes e órgãos efetores. Os aumentos de PA durante o CPT estão relacionados à ativação da coluna intermediolateral da medula toracolombar (IML) por meio de entrada excitatória que vem do bulbo ventrolateral rostral (RVLM) (Nakamura, *et al.*, 2008). Portanto, qualquer disfunção central no NTS não pode ser desconsiderada e, com base na resposta preservada ao CPT exibida por pacientes com DP, podemos apenas especular que o nível em que o reflexo é interrompido poderia estar na zona de gatilho (ou seja, uma possível dessensibilização dos metaborreceptores). Não há dados anteriores que demonstrem a dessensibilização de metaborreceptores em pacientes com DP, embora esse fenômeno tenha sido demonstrado em outras condições (Sterns, *et al.*, 1991; McClain, *et al.*, 1993; Antunes-Correa, *et al.*, 2014).

Para caracterizar ainda mais os aumentos da PA mediados pelo metaborreflexo que foram atenuados em pacientes com DP, foi medido separadamente os determinantes hemodinâmicos da PA (ou seja, DC e RVP). Nos dados do Estudo 3 não foram observadas diferenças entre os grupos nas respostas de FC, VS e DC durante o exercício e a IPE. No entanto, a resposta da RVP foi significativamente menor em pacientes com DP em ambas as situações, o que poderia indicar, assumindo uma transdução neurovascular normal, uma ANSM atenuada. Estudos anteriores mostraram que os homens mais velhos dependem muito da atividade simpática para a regulação batimento-a-batimento da PA (Vianna, *et al.*, 2012), e os pacientes com DP são conhecidos por apresentarem uma relação inversa entre ANSM e idade (Shindo, *et al.*, 2003; Shindo, *et al.*, 2005; Shindo, *et al.*, 2008). Conseqüentemente, os pacientes com DP apresentam respostas mais baixas da ANSM a situações estressantes (Shindo, *et al.*, 2003; Shindo, *et al.*, 2008), um achado que pode ser demonstrado em nossos experimentos pelo menor aumento da RVP. Além disso, estudos têm mostrado que pacientes com DP apresentam perda de nervos cardíacos simpáticos (Goldstein, *et al.*, 2005; Nakamura, *et al.*, 2010), menor liberação de norepinefrina (Goldstein, *et al.*, 2003) e menor sensibilidade α -

adrenérgica (Sharabi, *et al.*, 2008). A literatura atual é desprovida de características morfológicas do músculo esquelético de pacientes com DP. Estudos histológicos mostraram proporções semelhantes de fibras do tipo I, tipo II e tipo IIx entre pacientes com DP e indivíduos controle (Kelly, *et al.*, 2014); assim, junto com nossos achados de CVM e força produzida durante o exercício, é provável que a acidose muscular tenha sido semelhante entre os grupos. Assim, considerando esses achados em conjunto com nosso protocolo de CPT, o presente estudo sugere um possível comprometimento seletivo na sensibilidade dos metaboreceptores.

7.1 Limitações

Estudo 1

É importante considerar algumas das limitações potenciais do Estudo 1. Não foi medido quantitativamente o nível de atividade física habitual em nossos sujeitos. Este é um ponto relevante, visto que o exercício regular é capaz de melhorar a sensibilidade barorreflexa em pacientes com DP (Ganesan, *et al.*, 2014). No entanto, tanto os pacientes quanto os controles estavam envolvidos em atividades recreativas, mas não em programas regulares de exercícios. Em todos os estudos, os tratamentos dos pacientes não foram descontinuados nem modificados enquanto o protocolo era realizado por razões éticas. Isso pode parecer uma limitação (uma vez que pode ter afetado a hemodinâmica dos pacientes), devido aos potenciais efeitos hipotensivos da dopamina. No entanto, não acreditamos que os principais achados do presente estudo tenham sido afetados, porque as alterações da PA induzida pelas drogas (variável gatilho) foram semelhantes entre pacientes com DP e controles. Na verdade, uma infinidade de estudos também não interrompeu a medicação parkinsoniana antes da avaliação (Goldstein, *et al.*, 2003; Barbic, *et al.*, 2007; Friedrich, *et al.*, 2008; Suzuki, *et al.*, 2017) o que certamente melhora a validade externa e aplicabilidade clínica das descobertas. No entanto, outros estudos objetivaram compreender o impacto da medicação para DP nas medidas de sensibilidade (Bouhaddi, *et al.*, 2004; Blaho, *et al.*, 2017). Bouhaddi *et al.* (2004) mostraram que o tratamento com L-dopa por três meses não alterou a sensibilidade barorreflexa em pacientes nunca tratados. Nenhuma mudança na sensibilidade foi observada em pacientes tratados cronicamente que pararam de tomar a medicação por 12 horas. Blaho *et al.* (2017) mostrou um sensibilidade significativamente menor apenas em pacientes tratados com L-dopa mais inibidor de catecol-O-

metiltransferase. Digno de nota, nos pacientes do Estudo 1, apenas um paciente estava em seguindo este tratamento (ou seja, L-dopa mais inibidor de catecol-O-metiltransferase), e esse paciente apresentou um valor absoluto próximo a média de resposta do grupo. Na ausência de um consenso em relação a uma técnica padrão-ouro para medir a sensibilidade barorreflexa, aplicamos a técnica de Oxford modificada e a abordagem espontânea (técnica de sequência). Ambos os métodos têm seus prós e contras, e há uma ampla discussão sobre esse tópico (Casadei and Paterson, 2000; Lipman, *et al.*, 2003). Uma consideração importante da técnica de Oxford modificada é a influência potencialmente confusa do NTP, dadas às ações do óxido nítrico (NO) no nó sinoatrial (Casadei and Paterson, 2000). No entanto, dado o fato de que as drogas foram injetadas em bolus, parece improvável que a ação direta do NO na atividade sinoatrial afetaria a avaliação da sensibilidade barorreflexa.

Estudo 3

As limitações do Estudo 3 devem ser consideradas. Em primeiro lugar, estudamos apenas homens sob efeito de tratamento, dos quais sete apresentaram HO (confirmado em duas ocasiões), três tiveram uma queda da PA (mas não atenderam aos critérios para HO) e um teve um leve aumento da PA durante a teste. Embora nenhuma diferença na alteração da PA tenha sido observada entre pacientes com DP com ou sem HO, outros estudos mostraram que pacientes com DP com HO apresentam piores respostas autonômicas em comparação com pacientes sem HO (Vianna, *et al.*, 2016). Em segundo lugar, embora tenhamos padronizado nossos experimentos usando o mesmo valor absoluto de CVM e força produzida durante o EIPM, não medimos os metabólitos produzidos pela contração muscular. No entanto, estudos sob produção metabólica comparável em diferentes doenças relataram respostas pressóricas aumentadas (Delaney, *et al.*, 2010) ou atenuadas (Sterns, *et al.*, 1991). Isso poderia ser atribuído a uma dessensibilização dos metaboreceptores, porque a resposta reflexa geral ao CPT estava preservada devido a uma complexa interação entre os níveis dos estímulos iniciais e o funcionamento dos elementos que compõem o arco neural. Terceiro, embora as gravações de ANSM fornecerem uma medida direta da atividade simpática eferente, isso é bastante desafiador nesta população, dado que a janela de tempo ideal do efeito da droga para controlar os tremores (~90 minutos) é menor que a duração do presente protocolo de estudo. Alternativamente, foi medida a RVP e foi observada

uma resposta atenuada tanto ao exercício quanto à ativação isolada do metaborreflexo, o que sugere uma menor atividade simpática eferente para os leitos vasculares. Quarto, os medicamentos antiparkinsonianos podem afetar a função cardiovascular (Sachs, *et al.*, 1985;van Dijk, *et al.*, 1993;Goldstein, *et al.*, 2003), visto que esses medicamentos podem afetar potencialmente a resposta da PA ao exercício. No entanto, alguns estudos mostraram mudanças semelhantes na PA, apesar do tratamento com levodopa (Sénard, *et al.*, 1995;Goldstein, *et al.*, 2003). É importante ressaltar que o tratamento dos pacientes em todos os estudos não mudou nas semanas anteriores aos experimentos.

7.2 Perspectivas clínicas

As flutuações da PA e da FC têm relevância clínica como indicadores prognósticos de morbimortalidade cardiovascular. Dado que a função autonômica diminui com o envelhecimento, os resultados do Estudo 1 demonstram claramente que isso pode ocorrer mais precocemente em pacientes com DP. O trabalho aqui apresentado avança o corpo de conhecimento ao mostrar, por meio da técnica farmacológica, que a sensibilidade barorreflexa é atenuada, o que foi acompanhado por um ponto de operação maior da PA em um grupo de meia-idade de pacientes com DP (<60 anos). Nossos resultados destacam ainda que as perturbações cardiovasculares (ou seja, abrir a alça barorreflexa) são necessárias para detectar disfunções na função barorreflexa e que os índices espontâneos da função barorreflexa podem não revelar disfunção barorreflexa em pacientes de meia-idade com DP.

O Estudo 2 foi o primeiro a demonstrar a ausência de uma queda inicial no RVP em pacientes com DP e sujeitos idosos. Visto que a vasodilatação no início do EIPM seja mediada colinergicamente, nossos resultados sugerem um comprometimento dependente da idade dos mecanismos vasodilatadores colinérgicos. Investigações futuras devem explorar a eficácia dos inibidores da acetilcolinesterase em restaurar a resposta circulatória prejudicada no início do EIPM. Na verdade, os inibidores da acetilcolinesterase já foram usados para o tratamento de outros sintomas de DP, demonstrando efeitos benéficos na instabilidade postural (Chung, *et al.*, 2010;Henderson, *et al.*, 2016) comprometimento cognitivo e demência (Rolinski, *et al.*, 2012).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese fornece evidências claras e diretas de que a disfunção barorreflexa cardiovagal ocorre mesmo em pacientes de meia-idade com DP. Quanto aos resultados das respostas circulatórias ao exercício, apesar do mecanismo colinérgico no início do exercício prejudicado ser independentemente da presença da DP, a presente tese demonstrou que os pacientes com DP apresentam uma resposta cardiovascular prejudicada no geral. Foi demonstrado que as respostas cardiovasculares atenuadas durante o exercício permaneceram atenuadas durante o isolamento do componente metabólico do EPR. Sugerindo que os pacientes com DP apresentam respostas pressóricas e vasoconstritoras atenuadas ao exercício que podem ser, em parte, explicadas por uma resposta alterada do metaboreflexo do músculo esquelético.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93: 1043-1065, 1996.
2. **Abrahams VC, Hilton SM, and Zbrozyna A.** Active muscle vasodilatation produced by stimulation of the brain stem: its significance in the defence reaction. *The Journal of physiology* 154: 491-513, 1960.
3. **Akinola AB, Smith GD, Mathias CJ, Land J, Watson L, Puvi-Rajasingham S, et al.** The metabolic, catecholamine and cardiovascular effects of exercise in human sympathetic denervation. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 11: 251-257, 2001.
4. **Alam M, and Smirk FH.** Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *The Journal of physiology* 89: 372-383, 1937.
5. **Allen JL, McKay JL, Sawers A, Hackney ME, and Ting LH.** Increased neuromuscular consistency in gait and balance after partnered, dance-based rehabilitation in Parkinson's disease. *Journal of neurophysiology* 118: 363-373, 2017.
6. **Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, and Larsen JP.** Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 255 Suppl 5: 18-32, 2008.
7. **Antonino D, Teixeira AL, Maia-Lopes PM, Souza MC, Sabino-Carvalho JL, Murray AR, et al.** Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain stimulation* 10: 875-881, 2017.
8. **Antunes-Correa LM, Nobre TS, Groehs RV, Alves MJ, Fernandes T, Couto GK, et al.** Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 307: H1655-1666, 2014.
9. **Aranda LC, Sabino-Carvalho JL, Miranda-Silva T, and Paula-Ribeiro M.** Abnormal muscle metaboreflex control of ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what mechanisms should be blamed? *The Journal of physiology* 594: 7173-7174, 2016.
10. **Ariza D, Lopes FNC, Crestani CC, and Martins-Pinge MC.** Chemoreflex and baroreflex alterations in Parkinsonism induced by 6-OHDA in unanesthetized rats. *Neuroscience letters* 607: 77-82, 2015a.
11. **Ariza D, Sisdeli L, Crestani CC, Fazan R, and Martins-Pinge MC.** Dysautonomias in Parkinson's disease: cardiovascular changes and autonomic modulation in conscious rats after infusion of bilateral 6-OHDA in substantia nigra.

American journal of physiology Heart and circulatory physiology 308: H250-257, 2015b.

12. **Azar AS, and Brooks VL.** Impaired baroreflex gain during pregnancy in conscious rats: role of brain insulin. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 57: 283-288, 2011.
13. **Azevedo P, Bhammar DM, Babb TG, Bowen TS, Witte KK, Rossiter HB, et al.** Commentaries on Viewpoint: $\dot{V}o(2peak)$ is an acceptable estimate of cardiorespiratory fitness but not $\dot{V}o(2max)$. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 125: 233-240, 2018.
14. **Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G, et al.** Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 49: 120-126, 2007.
15. **Barcroft H, and Millen JL.** The blood flow through muscle during sustained contraction. *The Journal of physiology* 97: 17-31, 1939.
16. **Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, et al.** Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 119: 689-702, 2010.
17. **Beal MF.** Parkinson's disease: a model dilemma. *Nature* 466: S8-10, 2010.
18. **Beaulieu JM, and Gainetdinov RR.** The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological reviews* 63: 182-217, 2011.
19. **Behnke BJ, and Delp MD.** Aging blunts the dynamics of vasodilation in isolated skeletal muscle resistance vessels. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 108: 14-20, 2010.
20. **Ben-Shlomo Y, and Marmot MG.** Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 58: 293-299, 1995.
21. **Benarroch EE.** The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease. *Neurology* 71: 1733-1738, 2008.
22. **Bispo JMM, Melo JEC, Gois AM, Leal PC, Lins L, Souza MF, et al.** Sex differences in the progressive model of parkinsonism induced by reserpine in rats. *Behavioural brain research* 363: 23-29, 2019.
23. **Blaho A, Šutovský S, Valkovič P, Šiarnik P, Sýkora M, and Turčáni P.** Decreased baroreflex sensitivity in Parkinson's disease is associated with orthostatic hypotension. *Journal of the neurological sciences* 377: 207-211, 2017.
24. **Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, and Tolnay M.** Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathology and applied neurobiology* 32: 284-295, 2006.

25. **Bolme P, and Fuxe K.** Adrenergic and cholinergic nerve terminals in skeletal muscle vessels. *Acta physiologica Scandinavica* 78: 52-59, 1970.
26. **Bonde-Petersen F, Mork AL, and Nielsen E.** Local muscle blood flow and sustained contractions of human arm and back muscles. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 34: 43-50, 1975.
27. **Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, Cappelle S, Henriët MT, Rumbach L, et al.** Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 116: 30-38, 2004.
28. **Braak H, and Braak E.** Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 247 Suppl 2: II3-10, 2000.
29. **Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, and Lücking CH.** Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 53: 1020-1025, 1999.
30. **Buckwalter JB, and Clifford PS.** Autonomic control of skeletal muscle blood flow at the onset of exercise. *The American journal of physiology* 277: H1872-1877, 1999.
31. **Bülbring E, and Burn JH.** The sympathetic dilator fibres in the muscles of the cat and dog. *The Journal of physiology* 83: 483-501, 1935.
32. **Buob A, Winter H, Kindermann M, Becker G, Möller JC, Oertel WH, et al.** Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 99: 701-706, 2010.
33. **Cabral LM, Moreira TS, Takakura AC, and Falquetto B.** Attenuated baroreflex in a Parkinson's disease animal model coincides with impaired activation of non-C1 neurons. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 225: 102655, 2020.
34. **Carter JR.** Microneurography and sympathetic nerve activity: a decade-by-decade journey across 50 years. *Journal of neurophysiology* 121: 1183-1194, 2019.
35. **Casadei B, and Paterson DJ.** Should we still use nitrovasodilators to test baroreflex sensitivity? *Journal of hypertension* 18: 3-6, 2000.
36. **Charcot J-M.** *Clinical Lectures on Diseases of the Nervous System delivered at the Infirmary of La Salpêtrière*. London: New Sydenham Society, 1889, p. 183–197.
37. **Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, and Horak FB.** Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 75: 1263-1269, 2010.
38. **Coote JH, Hilton SM, and Perez-Gonzalez JF.** The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol* 215: 789-804, 1971.

39. **Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli MJ, Berry I, Montastruc JL, et al.** Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18: 890-897, 2003.
40. **Cui J, Leuenberger UA, Blaha C, King NC, and Sinoway LI.** Effect of P2 receptor blockade with pyridoxine on sympathetic response to exercise pressor reflex in humans. *The Journal of physiology* 589: 685-695, 2011.
41. **Dampney RA, Horiuchi J, Tagawa T, Fontes MA, Potts PD, and Polson JW.** Medullary and supramedullary mechanisms regulating sympathetic vasomotor tone. *Acta physiologica Scandinavica* 177: 209-218, 2003.
42. **Dauer W, and Przedborski S.** Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39: 889-909, 2003.
43. **David FJ, Robichaud JA, Vaillancourt DE, Poon C, Kohrt WM, Comella CL, et al.** Progressive resistance exercise restores some properties of the triphasic EMG pattern and improves bradykinesia: the PRET-PD randomized clinical trial. *Journal of neurophysiology* 116: 2298-2311, 2016.
44. **de Campos BH, de Jager L, Reginato GS, Pereira RS, Crestani CC, Pinge-Filho P, et al.** Cardiovascular evaluation of female rats with 6-OHDA-induced parkinsonism: Possible protection by ovarian hormones and participation of nitric oxide. *Life sciences* 259: 118259, 2020.
45. **Del Tredici K, and Braak H.** Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of α -synuclein pathology. *Neuropathology and applied neurobiology* 42: 33-50, 2016.
46. **Delaney EP, Greaney JL, Edwards DG, Rose WC, Fadel PJ, and Farquhar WB.** Exaggerated sympathetic and pressor responses to handgrip exercise in older hypertensive humans: role of the muscle metaboreflex. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 299: H1318-1327, 2010.
47. **Dewey RB, Jr.** Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurologic clinics* 22: S127-139, 2004.
48. **DiFrancisco-Donoghue J, Elokda A, Lamberg EM, Bono N, and Werner WG.** Norepinephrine and cardiovascular responses to maximal exercise in Parkinson's disease on and off medication. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 24: 1773-1778, 2009.
49. **Donadio V, Cortelli P, Elam M, Di Stasi V, Montagna P, Holmberg B, et al.** Autonomic innervation in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81: 1327-1335, 2010.
50. **Donald DE, Rowlands DJ, and Ferguson DA.** Similarity of blood flow in the normal and the sympathectomized dog hind limb during graded exercise. *Circulation research* 26: 185-199, 1970.

51. **Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al.** Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 17: 939-953, 2018.
52. **Dotson R, Ochoa J, Marchettini P, and Cline M.** Sympathetic neural outflow directly recorded in patients with primary autonomic failure: clinical observations, microneurography, and histopathology. *Neurology* 40: 1079-1085, 1990.
53. **Ebert TJ, and Cowley AW, Jr.** Baroreflex modulation of sympathetic outflow during physiological increases of vasopressin in humans. *The American journal of physiology* 262: H1372-1378, 1992.
54. **Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, et al.** Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Archives of neurology* 60: 91-96, 2003.
55. **Eliasson S, Folkow B, Lindgren P, and Uvnas B.** Activation of sympathetic vasodilator nerves to the skeletal muscles in the cat by hypothalamic stimulation. *Acta physiologica Scandinavica* 23: 333-351, 1951.
56. **Fadel PJ.** Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: rest and exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 40: 2055-2062, 2008.
57. **Fadel PJ, Wang Z, Tuncel M, Watanabe H, Abbas A, Arbique D, et al.** Reflex sympathetic activation during static exercise is severely impaired in patients with myophosphorylase deficiency. *The Journal of physiology* 548: 983-993, 2003.
58. **Falquetto B, Tuppy M, Potje SR, Moreira TS, Antoniali C, and Takakura AC.** Cardiovascular dysfunction associated with neurodegeneration in an experimental model of Parkinson's disease. *Brain Res* 1657: 156-166, 2017.
59. **Farquhar WB, Taylor JA, Darling SE, Chase KP, and Freeman R.** Abnormal baroreflex responses in patients with idiopathic orthostatic intolerance. *Circulation* 102: 3086-3091, 2000.
60. **Fearnley JM, and Lees AJ.** Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology* 114 (Pt 5): 2283-2301, 1991.
61. **Ferreira TN, Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, Ribeiro IC, Succi JE, AC DAS, et al.** Ischemic Preconditioning and Repeated Sprint Swimming: A Placebo and Nocebo Study. *Medicine and science in sports and exercise* 48: 1967-1975, 2016.
62. **Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW, Soraghan C, Byrne L, Westerhof BE, et al.** A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 29: 427-441, 2019.
63. **Fisher JP, Young CN, and Fadel PJ.** Autonomic adjustments to exercise in humans. *Comprehensive Physiology* 5: 475-512, 2015.

64. **Fleming SM.** Cardiovascular autonomic dysfunction in animal models of Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 1: 321-327, 2011.
65. **Fleming SM, Jordan MC, Mulligan CK, Masliah E, Holden JG, Millard RW, et al.** Impaired baroreflex function in mice overexpressing alpha-synuclein. *Frontiers in neurology* 4: 103, 2013.
66. **Friedrich C, Rüdiger H, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, et al.** Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25: 315-324, 2010.
67. **Friedrich C, Rüdiger H, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, et al.** Baroreflex sensitivity and power spectral analysis in different extrapyramidal syndromes. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 115: 1527-1536, 2008.
68. **Fu Q, Okazaki K, Shibata S, Shook RP, VanGunday TB, Galbreath MM, et al.** Menstrual cycle effects on sympathetic neural responses to upright tilt. *The Journal of physiology* 587: 2019-2031, 2009.
69. **Gaffney FA, Sjogaard G, and Saltin B.** Cardiovascular and metabolic responses to static contraction in man. *Acta physiologica Scandinavica* 138: 249-258, 1990.
70. **Gai WP, Geffen LB, Denoroy L, and Blessing WW.** Loss of C1 and C3 epinephrine-synthesizing neurons in the medulla oblongata in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 33: 357-367, 1993.
71. **Ganesan M, Pal PK, Gupta A, and Sathyaprabha TN.** Treadmill gait training improves baroreflex sensitivity in Parkinson's disease. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 24: 111-118, 2014.
72. **Gardner RN, Sabino-Carvalho JL, Kim J, Vianna LC, and Lang JA.** Two weeks of remote ischaemic preconditioning alters sympathovagal balance in healthy humans. *Experimental physiology* 105: 1500-1506, 2020.
73. **Goetz CG.** The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1: a008862, 2011.
74. **Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al.** Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19: 1020-1028, 2004.
75. **Goldstein DS.** Dysautonomia in Parkinson disease. *Comprehensive Physiology* 4: 805-826, 2014.
76. **Goldstein DS, Eldadah BA, Holmes C, Pechnik S, Moak J, Saleem A, et al.** Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension:

independence from levodopa treatment. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 46: 1333-1339, 2005.

77. **Goldstein DS, Horwitz D, and Keiser HR.** Comparison of techniques for measuring baroreflex sensitivity in man. *Circulation* 66: 432-439, 1982.

78. **Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, and Sharabi Y.** Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 42: 136-142, 2003.

79. **Goldstein DS, and Sharabi Y.** The heart of PD: Lewy body diseases as neurocardiologic disorders. *Brain Res* 1702: 74-84, 2019.

80. **Groothuis JT, Esselink RA, Seeger JP, van Aalst MJ, Hopman MT, and Bloem BR.** Lower vascular tone and larger plasma volume in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 111: 443-448, 2011.

81. **Günaydin ZY, Özer FF, Karagöz A, Bektaş O, Karataş MB, Vural A, et al.** Evaluation of cardiovascular risk in patients with Parkinson disease under levodopa treatment. *Journal of geriatric cardiology : JGC* 13: 75-80, 2016.

82. **Gurevich EV, Gainetdinov RR, and Gurevich VV.** G protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions. *Pharmacological research* 111: 1-16, 2016.

83. **Haensch CA, Lerch H, Jörg J, and Isenmann S.** Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 15: 134-137, 2009.

84. **Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Karlsson T, Curry TB, and Charkoudian N.** Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 298: H816-822, 2010.

85. **Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JC, et al.** Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 15: 249-258, 2016.

86. **Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, and Pringsheim T.** The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 46: 292-300, 2016.

87. **Hoehn MM, and Yahr MD.** Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442, 1967.

88. **Hunt BE, and Farquhar WB.** Nonlinearities and asymmetries of the human cardiovagal baroreflex. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 288: R1339-1346, 2005.

89. **Incognito AV, Samora M, Cartafina RA, Guimarães GMN, Daher M, Millar PJ, et al.** Pharmacological assessment of the arterial baroreflex in a young healthy obese male with extremely low baseline muscle sympathetic nerve activity. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 28: 593-595, 2018.
90. **Incognito AV, Samora M, Shepherd AD, Cartafina RA, Guimarães GMN, Daher M, et al.** Arterial baroreflex regulation of muscle sympathetic single-unit activity in men: influence of resting blood pressure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 318: H937-H946, 2020.
91. **Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Idesako M, Hamada H, et al.** Evidence for centrally induced cholinergic vasodilatation in skeletal muscle during voluntary one-legged cycling and motor imagery in humans. *Physiological reports* 1: e00092, 2013.
92. **Kachi T, Iwase S, Mano T, Saito M, Kunimoto M, and Sobue I.** Effect of L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine on muscle sympathetic nerve activities in Shy-Drager syndrome. *Neurology* 38: 1091-1094, 1988.
93. **Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, and Sugimachi M.** Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partly accurate for peripheral arc: predictability analysis. *The Journal of physiology* 589: 1769-1790, 2011.
94. **Kanegusuku H, Silva-Batista C, Pecanha T, Nieuwboer A, Silva ND, Jr., Costa LA, et al.** Blunted Maximal and Submaximal Responses to Cardiopulmonary Exercise Tests in Patients With Parkinson Disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 97: 720-725, 2016.
95. **Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, and Palma JA.** Baroreflex Dysfunction. *The New England journal of medicine* 382: 163-178, 2020.
96. **Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Miyano H, Shishido T, Miyashita H, et al.** Closed-loop identification of carotid sinus baroreflex open-loop transfer characteristics in rabbits. *The American journal of physiology* 273: H1024-1031, 1997.
97. **Kelly NA, Ford MP, Standaert DG, Watts RL, Bickel CS, Moellering DR, et al.** Novel, high-intensity exercise prescription improves muscle mass, mitochondrial function, and physical capacity in individuals with Parkinson's disease. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 116: 582-592, 2014.
98. **Khurana RK, and Setty A.** The value of the isometric hand-grip test--studies in various autonomic disorders. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 6: 211-218, 1996.
99. **Kim JS, Lee SH, Oh YS, Park JW, An JY, Choi HS, et al.** Arterial Stiffness and Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease. *Neuro-degenerative diseases* 17: 89-96, 2017.

100. **Komine H, Matsukawa K, Tsuchimochi H, Nakamoto T, and Murata J.** Sympathetic cholinergic nerve contributes to increased muscle blood flow at the onset of voluntary static exercise in conscious cats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 295: R1251-1262, 2008.
101. **Krämer HH, Lautenschläger G, de Azevedo M, Doppler K, Schänzer A, Best C, et al.** Reduced central sympathetic activity in Parkinson's disease. *Brain and behavior* 9: e01463, 2019.
102. **Krumpolec P, Vallova S, Slobodova L, Tirpakova V, Vajda M, Schon M, et al.** Aerobic-Strength Exercise Improves Metabolism and Clinical State in Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in neurology* 8: 698, 2017.
103. **La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, and Schwartz PJ.** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet (London, England)* 351: 478-484, 1998.
104. **La Rovere MT, Pinna GD, and Raczak G.** Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 13: 191-207, 2008.
105. **Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, et al.** Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 49: 1298-1306, 2007.
106. **Leal AK, Yamauchi K, Kim J, Ruiz-Velasco V, and Kaufman MP.** Peripheral δ -opioid receptors attenuate the exercise pressor reflex. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 305: H1246-1255, 2013.
107. **Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, and Duyckaerts C.** The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23: 777-783, 2008.
108. **Lepori M, Sartori C, Duplain H, Nicod P, and Scherrer U.** Interaction between cholinergic and nitrergic vasodilation: a novel mechanism of blood pressure control. *Cardiovascular research* 51: 767-772, 2001.
109. **Lin SY, and Corey DP.** TRP channels in mechanosensation. *Current opinion in neurobiology* 15: 350-357, 2005.
110. **Lin WC, Chen PC, Huang CC, Tsai NW, Chen HL, Wang HC, et al.** Autonomic Function Impairment and Brain Perfusion Deficit in Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology* 8: 246, 2017.
111. **Lind AR, Taylor SH, Humphreys PW, Kennelly BM, and Donald KW.** THE CIRCULATORY EFFECTS OF SUSTAINED VOLUNTARY MUSCLE CONTRACTION. *Clinical science* 27: 229-244, 1964.

112. **Lipman RD, Salisbury JK, and Taylor JA.** Spontaneous indices are inconsistent with arterial baroreflex gain. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 42: 481-487, 2003.
113. **Lipp A, Sandroni P, and Low PA.** Systemic postganglionic adrenergic studies do not distinguish Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Journal of the neurological sciences* 281: 15-19, 2009.
114. **Lopes TR, Sabino-Carvalho JL, Ferreira THN, Succi JE, Silva AC, and Silva BM.** Effect of Ischemic Preconditioning on the Recovery of Cardiac Autonomic Control From Repeated Sprint Exercise. *Frontiers in physiology* 9: 1465, 2018.
115. **Low DA, da Nóbrega AC, and Mathias CJ.** Exercise-induced hypotension in autonomic disorders. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 171: 66-78, 2012.
116. **Lu Y, Ma X, Sabharwal R, Snitsarev V, Morgan D, Rahmouni K, et al.** The ion channel ASIC2 is required for baroreceptor and autonomic control of the circulation. *Neuron* 64: 885-897, 2009.
117. **Ludin SM, Steiger UH, and Ludin HP.** Autonomic disturbances and cardiovascular reflexes in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology* 235: 10-15, 1987.
118. **Machhada A, Ang R, Ackland GL, Ninkina N, Buchman VL, Lythgoe MF, et al.** Control of ventricular excitability by neurons of the dorsal motor nucleus of the vagus nerve. *Heart rhythm* 12: 2285-2293, 2015.
119. **Magerkurth C, Schnitzer R, and Braune S.** Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 15: 76-82, 2005.
120. **Manyam BV.** Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 5: 47-48, 1990.
121. **Martín R, Manzanares R, Moltó JM, Canet T, Ruiz C, and Matías-Guiu J.** Cardiovascular reflexes in Parkinson disease. *Italian journal of neurological sciences* 14: 437-442, 1993.
122. **Matsukawa K, Ishii K, Liang N, and Endo K.** Have we missed that neural vasodilator mechanisms may contribute to exercise hyperemia at onset of voluntary exercise? *Frontiers in physiology* 4: 23, 2013.
123. **Matsukawa K, Shindo T, Shirai M, and Ninomiya I.** Direct observations of sympathetic cholinergic vasodilatation of skeletal muscle small arteries in the cat. *J Physiol* 500 (Pt 1): 213-225, 1997.
124. **Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, et al.** Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *Journal of hypertension* 25: 1421-1426, 2007.

125. **Mavrommati F, Collett J, Franssen M, Meaney A, Sexton C, Dennis-West A, et al.** Exercise response in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional comparison with sedentary controls and a per-protocol analysis of a randomised controlled trial. *BMJ open* 7: e017194, 2017.
126. **McClain J, Hardy C, Enders B, Smith M, and Sinoway L.** Limb congestion and sympathoexcitation during exercise. Implications for congestive heart failure. *The Journal of clinical investigation* 92: 2353-2359, 1993.
127. **McCloskey DI, and Mitchell JH.** Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *The Journal of physiology* 224: 173-186, 1972.
128. **Mehanna R, Moore S, Hou JG, Sarwar AI, and Lai EC.** Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 20: 530-534, 2014.
129. **Menegas W, Bergan JF, Ogawa SK, Isogai Y, Umadevi Venkataraju K, Osten P, et al.** Dopamine neurons projecting to the posterior striatum form an anatomically distinct subclass. *eLife* 4: e10032, 2015.
130. **Metzger JM, and Emborg ME.** Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 29: 397-414, 2019.
131. **Mitchell JH.** Neural circulatory control during exercise: early insights. *Experimental physiology* 98: 867-878, 2013.
132. **Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, and Muller JE.** Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *The New England journal of medicine* 329: 1677-1683, 1993.
133. **Miyasato RS, Silva-Batista C, Pecanha T, Low DA, de Mello MT, Piemonte MEP, et al.** Cardiovascular Responses During Resistance Exercise in Patients With Parkinson Disease. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 10: 1145-1152, 2018.
134. **Monahan KD, Tanaka H, Dinunno FA, and Seals DR.** Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovascular baroreflex sensitivity. *Circulation* 104: 1627-1632, 2001.
135. **Muller-Delp JM, Spier SA, Ramsey MW, and Delp MD.** Aging impairs endothelium-dependent vasodilation in rat skeletal muscle arterioles. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 283: H1662-1672, 2002.
136. **Müller ML, and Bohnen NI.** Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13: 377, 2013.
137. **Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, et al.** α -Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease.

Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology 36: 262-269, 2016.

138. **Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Mizutani Y, Suzuki J, Watanabe H, et al.** Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 20: 409-414, 2014.

139. **Nakamura T, Hirayama M, Yamashita F, Uchida K, Hama T, Watanabe H, et al.** Lowered cardiac sympathetic nerve performance in response to exercise in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25: 1183-1189, 2010.

140. **Nakamura T, Kawabe K, and Sapru HN.** Cold pressor test in the rat: medullary and spinal pathways and neurotransmitters. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 295: H1780-1787, 2008.

141. **Ogoh S, Fisher JP, Young CN, Raven PB, and Fadel PJ.** Transfer function characteristics of the neural and peripheral arterial baroreflex arcs at rest and during postexercise muscle ischemia in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 296: H1416-1424, 2009.

142. **Oka H, Mochio S, Yoshioka M, Morita M, and Inoue K.** Evaluation of baroreflex sensitivity by the sequence method using blood pressure oscillations and R-R interval changes during deep respiration. *European neurology* 50: 230-243, 2003.

143. **Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, et al.** Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 12: 600-610, 1988.

144. **Palma JA, and Kaufmann H.** Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clinics in geriatric medicine* 36: 53-67, 2020.

145. **Parati G, Di Rienzo M, Bertinieri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, et al.** Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 12: 214-222, 1988.

146. **Parati G, Di Rienzo M, and Mancia G.** How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *Journal of hypertension* 18: 7-19, 2000.

147. **Parent M, and Parent A.** Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 37: 313-319, 2010.

148. **Parkinson J.** An essay on the shaking palsy. 1817. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 14: 223-236; discussion 222, 2002.

149. **Person RJ.** Somatic and vagal afferent convergence on solitary tract neurons in cat: electrophysiological characteristics. *Neuroscience* 30: 283-295, 1989.

150. **Persson PB, DiRienzo M, Castiglioni P, Cerutti C, Pagani M, Honzikova N, et al.** Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *Journal of hypertension* 19: 1699-1705, 2001.
151. **Pickering TG, Gribbin B, and Sleight P.** Comparison of the reflex heart rate response to rising and falling arterial pressure in man. *Cardiovascular research* 6: 277-283, 1972.
152. **Piqueras-Flores J, López-García A, Moreno-Reig Á, González-Martínez A, Hernández-González A, Vaamonde-Gamo J, et al.** Structural and functional alterations of the heart in Parkinson's disease. *Neurological research* 40: 53-61, 2018.
153. **Porth CJ, Bamrah VS, Tristani FE, and Smith JJ.** The Valsalva maneuver: mechanisms and clinical implications. *Heart & lung : the journal of critical care* 13: 507-518, 1984.
154. **Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, and Goldstein DS.** Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 21: 133-141, 2011.
155. **Reed AS, Tschakovsky ME, Minson CT, Halliwill JR, Torp KD, Nauss LA, et al.** Skeletal muscle vasodilatation during sympathoexcitation is not neurally mediated in humans. *The Journal of physiology* 525 Pt 1: 253-262, 2000.
156. **Reuter I, Engelhardt M, Freiwaldt J, and Baas H.** Exercise test in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 9: 129-134, 1999.
157. **Rolinski M, Fox C, Maidment I, and McShane R.** Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* CD006504, 2012.
158. **Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU, Kuusela TA, et al.** Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine. *The American journal of physiology* 276: H1691-1698, 1999.
159. **Sabino-Carvalho JL.** The ventilatory and sympathetic responses to central and peripheral chemoreflex stimulation in disease states: the other side of the same coin. *The Journal of physiology* 597: 5045-5046, 2019.
160. **Sabino-Carvalho JL, Cartafina RA, Guimarães GM, Brandão PR, Lang JA, and Vianna LC.** Baroreflex function in Parkinson's disease: Insights from the modified-Oxford technique. *Journal of neurophysiology* 2020.
161. **Sabino-Carvalho JL, Falquetto B, Takakura AC, and Vianna LC.** Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: integration of central and peripheral mechanisms. *Journal of neurophysiology* 125: 1425-1439, 2021a.

162. **Sabino-Carvalho JL, Fisher JP, and Vianna LC.** Autonomic Function in Patients With Parkinson's Disease: From Rest to Exercise. *Frontiers in physiology* 12: 626640, 2021b.
163. **Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, Obeid-Freitas T, Ferreira TN, Succi JE, Silva AC, et al.** Effect of Ischemic Preconditioning on Endurance Performance Does Not Surpass Placebo. *Medicine and science in sports and exercise* 49: 124-132, 2017a.
164. **Sabino-Carvalho JL, Obeid-Freitas T, Paula-Ribeiro M, Lopes TR, Ferreira THN, Succi JE, et al.** Ischemic preconditioning boosts post-exercise but not resting cardiac vagal control in endurance runners. *European journal of applied physiology* 119: 621-632, 2019a.
165. **Sabino-Carvalho JL, Samora M, Teixeira AL, Daher M, and Vianna LC.** Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease. *Experimental physiology* 104: 793-799, 2019b.
166. **Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Daher M, and Vianna LC.** Blunted Cardiovascular Responses to Exercise in Parkinson's disease Patients: Role of the Muscle Metaboreflex. *Journal of neurophysiology* 120: 1516-1524, 2018.
167. **Sabino-Carvalho JL, and Vianna LC.** Altered cardiorespiratory regulation during exercise in patients with Parkinson's disease: A challenging non-motor feature. *SAGE open medicine* 8: 2050312120921603, 2020.
168. **Sabino-Carvalho JLC, Ferreira THN, Lopes TR, and Silva BM.** Response. *Medicine and science in sports and exercise* 49: 1497-1498, 2017b.
169. **Sachs C, Berglund B, and Kaijser L.** Autonomic cardiovascular responses in parkinsonism: effect of levodopa with dopa-decarboxylase inhibition. *Acta neurologica Scandinavica* 71: 37-42, 1985.
170. **Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, and McKenna WJ.** Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 96: 2987-2991, 1997.
171. **Samora M, Teixeira AL, Sabino-Carvalho JL, and Vianna LC.** Sex differences in cardiac vagal reactivation from the end of isometric handgrip exercise and at the onset of muscle metaboreflex isolation. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 228: 102714, 2020.
172. **Samora M, Teixeira AL, Sabino-Carvalho JL, and Vianna LC.** Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women. *European journal of applied physiology* 119: 103-111, 2019.
173. **Sanders JS, Mark AL, and Ferguson DW.** Evidence for cholinergically mediated vasodilation at the beginning of isometric exercise in humans. *Circulation* 79: 815-824, 1989.

174. **Santos PC, Gobbi LT, Orcioli-Silva D, Simieli L, van Dieen JH, and Barbieri FA.** Effects of leg muscle fatigue on gait in patients with Parkinson's disease and controls with high and low levels of daily physical activity. *Gait & posture* 47: 86-91, 2016.
175. **Savica R, Grossardt BR, Rocca WA, and Bower JH.** Parkinson disease with and without Dementia: A prevalence study and future projections. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 33: 537-543, 2018.
176. **Schwartz CE, and Stewart JM.** The arterial baroreflex resets with orthostasis. *Frontiers in physiology* 3: 461, 2012.
177. **Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, et al.** Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 63: 584-589, 1997.
178. **Sénard JM, Verwaerde P, Rascol O, and Montastruc JL.** Effects of acute levodopa administration on blood pressure and heart variability in never treated parkinsonians. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 18 Suppl 1: S175-177, 1995.
179. **Sharabi Y, and Goldstein DS.** Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences* 310: 123-128, 2011.
180. **Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, Pechnik S, and Goldstein DS.** Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord* 23: 1725-1732, 2008.
181. **Shimada K, Kitazumi T, Sadakane N, Ogura H, and Ozawa T.** Age-related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 7: 113-117, 1985.
182. **Shindo K, Iida H, Watanabe H, Ohta E, Nagasaka T, and Shiozawa Z.** Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 14: 548-552, 2008.
183. **Shindo K, Kaneko E, Watanabe H, Sugimoto T, Ohta E, Ohashi K, et al.** Analysis of the relationship between muscle sympathetic nerve activity and cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 20: 1419-1424, 2005.
184. **Shindo K, Morishima Y, Suwa Y, Fukao T, Kurita T, Satake A, et al.** Age-related changes in blood pressure and heart rates of patients with Parkinson's disease. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 23: 175-178, 2021.
185. **Shindo K, Watanabe H, Tanaka H, Ohashi K, Nagasaka T, Tsunoda S, et al.** Age and duration related changes in muscle sympathetic nerve activity in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74: 1407-1411, 2003.

186. **Shoemaker JK, Badrov MB, Al-Khazraji BK, and Jackson DN.** Neural Control of Vascular Function in Skeletal Muscle. *Comprehensive Physiology* 6: 303-329, 2015.
187. **Silva-Batista C, Corcos DM, Kanegusuku H, Piemonte MEP, Gobbi LTB, de Lima-Pardini AC, et al.** Balance and fear of falling in subjects with Parkinson's disease is improved after exercises with motor complexity. *Gait & posture* 61: 90-97, 2017.
188. **Silva AS, Ariza D, Dias DP, Crestani CC, and Martins-Pinge MC.** Cardiovascular and autonomic alterations in rats with Parkinsonism induced by 6-OHDA and treated with L-DOPA. *Life sciences* 127: 82-89, 2015.
189. **Silveira CRA, Roy EA, Intzandt BN, and Almeida QJ.** Aerobic exercise is more effective than goal-based exercise for the treatment of cognition in Parkinson's disease. *Brain and cognition* 122: 1-8, 2018.
190. **Smyth HS, Sleight P, and Pickering GW.** Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circulation research* 24: 109-121, 1969.
191. **Sprangers RL, Wesseling KH, Imholz AL, Imholz BP, and Wieling W.** Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 70: 523-530, 1991.
192. **Spyer KM.** Annual review prize lecture. Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *The Journal of physiology* 474: 1-19, 1994.
193. **Sterns DA, Ettinger SM, Gray KS, Whisler SK, Mosher TJ, Smith MB, et al.** Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation* 84: 2034-2039, 1991.
194. **Strano S, Fanciulli A, Rizzo M, Marinelli P, Palange P, Tiple D, et al.** Cardiovascular dysfunction in untreated Parkinson's disease: A multi-modality assessment. *Journal of the neurological sciences* 370: 251-255, 2016.
195. **Studinger P, Goldstein R, and Taylor JA.** Mechanical and neural contributions to hysteresis in the cardiac vagal limb of the arterial baroreflex. *The Journal of physiology* 583: 1041-1048, 2007.
196. **Suzuki M, Nakamura T, Hirayama M, Ueda M, Katsuno M, and Sobue G.** Cardiac parasympathetic dysfunction in the early phase of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 264: 333-340, 2017.
197. **Szili-Török T, Kálmán J, Paprika D, Dibó G, Rózsa Z, and Rudas L.** Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurobiology of aging* 22: 435-438, 2001.
198. **Taylor CE, Witter T, El Sayed K, Hissen SL, Johnson AW, and Macefield VG.** Relationship between spontaneous sympathetic baroreflex sensitivity and cardiac baroreflex sensitivity in healthy young individuals. *Physiological reports* 3: 2015.

199. **Teixeira AL, Daher M, Souza MC, Ramos PS, Fisher JP, and Vianna LC.** Sympathetically mediated cardiac responses to isolated muscle metaboreflex activation following exercise are modulated by body position in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 314: H593-H602, 2018a.
200. **Teixeira AL, Fernandes IA, and Vianna LC.** Cardiovascular Control During Exercise: the Connectivity of Skeletal Muscle Afferents to the Brain. *Exercise and sport sciences reviews* 2020.
201. **Teixeira AL, Ramos PS, Samora M, Sabino-Carvalho JL, Ricardo DR, Colombari E, et al.** GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 314: H716-H723, 2018b.
202. **Teixeira AL, Ritti-Dias R, Antonino D, Bottaro M, Millar PJ, and Vianna LC.** Sex Differences in Cardiac Baroreflex Sensitivity after Isometric Handgrip Exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 50: 770-777, 2018c.
203. **Teixeira AL, Samora M, and Sabino-Carvalho JL.** Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road? *The Journal of physiology* 596: 1531-1532, 2018d.
204. **Trinity JD, Amann M, McDaniel J, Fjeldstad AS, Barrett-O'Keefe Z, Runnels S, et al.** Limb movement-induced hyperemia has a central hemodynamic component: evidence from a neural blockade study. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 299: H1693-1700, 2010.
205. **Turkka JT, Tolonen U, and Myllylä VV.** Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *European neurology* 26: 104-112, 1987.
206. **Twelves D, Perkins KS, and Counsell C.** Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18: 19-31, 2003.
207. **Tzeng YC, Lucas SJ, Atkinson G, Willie CK, and Ainslie PN.** Fundamental relationships between arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 108: 1162-1168, 2010a.
208. **Tzeng YC, Willie CK, Atkinson G, Lucas SJ, Wong A, and Ainslie PN.** Cerebrovascular regulation during transient hypotension and hypertension in humans. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 56: 268-273, 2010b.
209. **van Dijk JG, Haan J, Zwinderman K, Kremer B, van Hilten BJ, and Roos RA.** Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 56: 1090-1095, 1993.
210. **Vianna LC, Fadel PJ, Secher NH, and Fisher JP.** A cholinergic contribution to the circulatory responses evoked at the onset of handgrip exercise in humans.

American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology 308: R597-604, 2015.

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

212. **Vianna LC, and Fisher JP.** Reflex control of the cardiovascular system during exercise in disease. *Current Opinion in Physiology* 10: 110-117, 2019.

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

214. **Vianna LC, Teixeira AL, Santos TS, Rodrigues GD, Bezerra LA, Soares PP, et al.** Symbolic dynamics of heart rate variability in Parkinson's disease patients with orthostatic hypotension. *International journal of cardiology* 225: 144-146, 2016.

215. **Victor RG, Leimbach WN, Jr., Seals DR, Wallin BG, and Mark AL.** Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 9: 429-436, 1987.

216. **Walter U, Tsiberidou P, Kersten M, Storch A, and Löhle M.** Atrophy of the Vagus Nerve in Parkinson's Disease Revealed by High-Resolution Ultrasonography. *Frontiers in neurology* 9: 805, 2018.

217. **Wang XJ, Ma MM, Zhou LB, Jiang XY, Hao MM, Teng RKF, et al.** Autonomic ganglionic injection of α -synuclein fibrils as a model of pure autonomic failure α -synucleinopathy. *Nature communications* 11: 934, 2020.

218. **Werner WG, DiFrancisco-Donoghue J, and Lamberg EM.** Cardiovascular response to treadmill testing in Parkinson disease. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT* 30: 68-73, 2006.

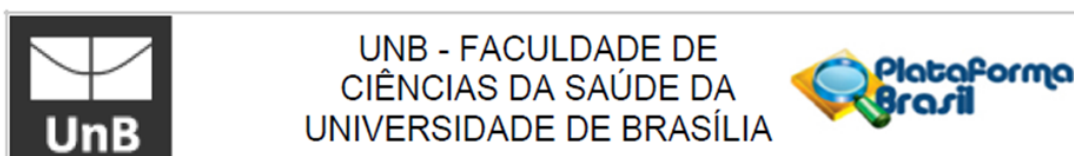
219. **Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, and Schreuder JJ.** Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 74: 2566-2573, 1993.

220. **Yamamoto K, Iwase S, and Mano T.** Responses of muscle sympathetic nerve activity and cardiac output to the cold pressor test. *The Japanese journal of physiology* 42: 239-252, 1992.

221. **Yu JG, Wu J, Shen FM, Cai GJ, Liu JG, and Su DF.** Arterial baroreflex dysfunction fails to mimic Parkinson's disease in rats. *Journal of pharmacological sciences* 108: 56-62, 2008.

222. **Zeng WZ, Marshall KL, Min S, Daou I, Chapleau MW, Abboud FM, et al.** PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science (New York, NY)* 362: 464-467, 2018.

223. **Zhang W, and Mifflin SW.** Excitatory amino-acid receptors contribute to carotid sinus and vagus nerve evoked excitation of neurons in the nucleus of the tractus solitarius. *Journal of the autonomic nervous system* 55: 50-56, 1995.
224. **Zhang ZX, Dong ZH, and Román GC.** Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Archives of neurology* 63: 782-784, 2006.
225. **Zhou W, Barkow JC, and Freed CR.** Running wheel exercise reduces alpha-synuclein aggregation and improves motor and cognitive function in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. *PloS one* 12: e0190160, 2017.

ANEXOS**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO PELO COMITÊ DE ÉTICA****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Controle Neurovascular em Repouso e Durante o Exercício em Pacientes com Doença de Parkinson

Pesquisador: Lauro Casqueiro Vianna

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 67005717.2.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Educação Física - UnB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.398.432

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 29 de Novembro de 2017

Assinado por:
Keila Elizabeth Fontana
(Coordenador)

ANEXO B – Primeiro estudo publicado

Sabino-Carvalho JL, Teixeira AL, Samora M, Daher M, Vianna LC. Blunted cardiovascular responses to exercise in Parkinson's disease patients: role of the muscle metaboreflex. *J Neurophysiol.* 2018 Oct 1;120(4):1516-1524.

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

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

Periódico: Journal of Neurophysiology

Fator de impacto (2020): 2,714

RESEARCH ARTICLE | *Nervous System Pathophysiology*

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCTION

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

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

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

ANEXO C – Segundo estudo publicado

Sabino-Carvalho JL, Samora M, Teixeira AL, Daher M, Vianna LC. Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease. *Exp Physiol*. 2019 Jun;104(6):793-799.

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

(Sabino-Carvalho, *et al.*, 2019b)

Periódico: Experimental Physiology

Fator de impacto (2020): 2,969



Received: 29 January 2019 | Accepted: 8 March 2019

DOI: 10.1111/EP087620

SHORT COMMUNICATION

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

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

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

Correspondence

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

Funding information

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

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

Abstract

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

KEYWORDS

acetylcholine, blood pressure, exercise, vascular resistance

1 | INTRODUCTION

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

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

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

ANEXO D – Terceiro estudo publicado

Sabino-Carvalho JL, Cartafina RA, Guimarães GM, Brandão PRP, Lang JA, Vianna LC. Baroreflex function in Parkinson's disease: insights from the modified-Oxford technique. J Neurophysiol. 2020 Oct 1;124(4):1144-1151.

<https://doi.org/10.1152/jn.00443.2020>

(Sabino-Carvalho and Vianna, 2020)

Periódico: Journal of Neurophysiology

Fator de impacto (2020): 2,714

RESEARCH ARTICLE | *Neuroscience of Disease*

Baroreflex function in Parkinson's disease: insights from the modified-Oxford technique

Jeann L. Sabino-Carvalho,¹ Roberta A. Cartafina,¹ Gabriel M. Guimarães,¹ Pedro R. P. Brandão,³ James A. Lang,⁴ and Lauro C. Vianna^{1,2}

¹NeuroVÁSQ - Integrative Physiology Laboratory, University of Brasília, Brazil; ²Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brazil; ³Neuroscience & Behavior Laboratory, University of Brasília, Brasília, Brazil; and ⁴Department of Kinesiology, Iowa State University, Ames, Iowa

Submitted 23 July 2020; accepted in final form 27 August 2020

Sabino-Carvalho JL, Cartafina RA, Guimarães GM, Brandão PR, Lang JA, Vianna LC. Baroreflex function in Parkinson's disease: insights from the modified-Oxford technique. *J Neurophysiol* 124: 1144–1151, 2020. First published September 2, 2020; doi:10.1152/jn.00443.2020.—Nonmotor symptoms are common in Parkinson's disease (PD) and they include dysregulation of cardiovascular system, which adversely affects quality of life. Recent studies provide indirect evidence that baroreflex dysfunction may be one of the mechanisms of cardiovascular dysregulation in PD. Herein, we tested the hypothesis that the baroreflex gain, assessed across an extensive range of the reflex arc by eliciting rapid changes in blood pressure (BP) induced by sequential boluses of vasoactive drugs (modified-Oxford technique) would be attenuated in middle-aged patients with PD. Beat-to-beat heart rate (electrocardiography) and BP (finger photoplethysmography) were obtained during 10 min of supine rest preceding the modified-Oxford (bolus of nitroprusside followed by phenylephrine 1 min afterward) in 11 patients with PD (51 ± 6 yr) and 7 age-matched controls (47 ± 6 yr). The resulting systolic BP and R-R interval responses were plotted and fitted with segmental linear regression and symmetric sigmoid model. Spontaneous indices obtained via sequence technique were also used to estimate baroreflex gain. Compared with controls, the estimated gains measured by segmental linear regression (patients: 3.83 ± 2.6 ms/mmHg versus controls: 7.78 ± 1.7 ms/mmHg; $P = 0.003$) and symmetric sigmoid model (patients: 12.36 ± 6.9 ms/mmHg versus controls: 32.02 ± 19.0 ms/mmHg; $P = 0.009$) were lower in patients with PD. The operating range of BP was larger in patients with PD compared with controls (13 ± 7 mmHg versus controls: 7 ± 3 mmHg; $P = 0.032$). Of note, the gain obtained from spontaneous indices was similar between groups. These data indicate that baroreflex gain was reduced by >50% in PD, thereby providing clear and direct evidence that cardiovascular baroreflex dysfunction occurs in PD.

NEW & NOTEWORTHY Attenuated baroreflex gain may contribute to adverse cardiovascular outcomes, including orthostatic intolerance symptoms typically observed in patients with Parkinson's disease. We found that the baroreflex gain (assessed by the modified-Oxford technique) is attenuated and accompanied by an increased operating range in patients with Parkinson's disease. These findings highlight that cardiovascular perturbations are required to detect baroreflex impairments and that spontaneous indices do not reveal cardiovascular-baroreflex dysfunction in a middle-aged group of patients with Parkinson's disease.

autonomic nervous system; baroreflex; blood pressure; Parkinson's disease

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that is known for its motor dysfunction (Obeso et al. 2017). Moreover, PD also causes nonmotor impairments (Liu et al. 2017; Obeso et al. 2017; Sabino-Carvalho et al. 2019), such as dysregulation of cardiovascular system (Goldstein et al. 2003; Vianna et al. 2016), which adversely affects patient's quality of life (Merola et al. 2018; Sklerov et al. 2020). In recent years, studies have commonly used spontaneous oscillations in blood pressure (BP) and heart rate (HR) to index cardiovascular regulation (La Rovere et al. 1998) and have suggested that baroreflex dysfunction (Kaufmann et al. 2020) is one of the underlying mechanisms of cardiovascular dysregulation in PD (Blaho et al. 2017; Friedrich et al. 2010; Goldstein et al. 2003; Lin et al. 2017; Sabino-Carvalho et al. 2018). However, the results are not consistent in the literature as there are several studies showing preserved baroreflex function in PD (Ariza et al. 2015; Friedrich et al. 2008; Lipp et al. 2009; Silva et al. 2015). Although baroreflex plays a central role in maintaining cardiovascular homeostasis, it is currently unclear whether baroreflex dysfunction could contribute to the cardiovascular dysregulation in PD.

A possible explanation of this discrepancy in the literature could be attributable to heterogeneity of patient's age. The majority of the studies assessed only patients with PD in advanced age (more than 65 yr old) (Blaho et al. 2017; Friedrich et al. 2008, 2010; Goldstein et al. 2003; Lipp et al. 2009; Sabino-Carvalho et al. 2018; Schmidt et al. 2009; Suzuki et al. 2017). Thus, given that autonomic function declines with aging (Shimada et al. 1985), one could argue that age is a confounding factor. With regards to the technique used to assess baroreflex sensitivity in PD, most of the studies rely on spontaneous fluctuations of BP or Valsalva's maneuver (VM) to obtain the baroreflex sensitivity (Ariza et al. 2015; Blaho et al. 2017; Friedrich et al. 2008, 2010; Goldstein et al. 2003; Lin et al. 2017; Lipp et al. 2009; Sabino-Carvalho et al. 2018; Schmidt et al. 2009; Silva et al. 2015). Although these indices might have some prognostic utility, the

Correspondence: L. C. Vianna (lcvanna@unb.br).

ANEXO E – Quarto estudo publicado

Sabino-Carvalho JL, Vianna LC. Altered cardiorespiratory regulation during exercise in patients with Parkinson's disease: A challenging non-motor feature. *SAGE Open Med.* 2020 May 6;8:2050312120921603.*

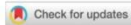
<https://doi.org/10.1177/2050312120921603>

(Sabino-Carvalho and Vianna, 2020)

Periódico: SAGE Open Medicine


Fator de impacto (2020): - - -

***Invited Review**



Altered cardiorespiratory regulation during exercise in patients with Parkinson's disease: A challenging non-motor feature

SAGE Open Medicine
Volume 8: 1–10
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2050312120921603
journals.sagepub.com/home/smo



Jeann L Sabino-Carvalho¹  and Lauro C Vianna^{1,2} 

Abstract

The incidence of Parkinson's disease is increasing worldwide. The motor dysfunctions are the hallmark of the disease, but patients also experience non-motor impairments, and over 40% of the patients experience coexistent abnormalities, such as orthostatic hypotension. Exercise training has been suggested as a coping resource to alleviate Parkinson's disease symptoms and delay disease progression. However, the body of knowledge is showing that the cardiovascular response to exercise in patients with Parkinson's disease is altered. Adequate cardiovascular and hemodynamic adjustments to exercise are necessary to meet the metabolic demands of working skeletal muscle properly. Therefore, since Parkinson's disease affects parasympathetic and sympathetic branches of the autonomic nervous system and the latter are crucial in ensuring these adjustments are adequately made, the understanding of these responses during exercise in this population is necessary. Several neural control mechanisms are responsible for the autonomic changes in the cardiovascular and hemodynamic systems seen during exercise. In this sense, the purpose of the present work is to review the current knowledge regarding the cardiovascular responses to dynamic and isometric/resistance exercise as well as the mechanisms by which the body maintains appropriate perfusion pressure to all organs during exercise in patients with Parkinson's disease. Results from patients with Parkinson's disease and animal models of Parkinson's disease provide the reader with a well-rounded knowledge base. Through this, we will highlight what is known and not known about how the neural control of circulation is responding during exercise and the adaptations that occur when individuals exercise regularly.

Keywords

Parkinson's disease, exercise pressor reflex, baroreflex, blood pressure

Date received: 3 January 2020; accepted: 3 April 2020

Introduction

Parkinson's disease (PD) prevalence is augmenting worldwide as age and life expectancy increases.¹ The first description of PD was made more than 200 years ago.² Currently, PD is the second most common neurodegenerative disorder.^{1,3} PD is characterized by a dysfunction of dopamine-producing neurons in the substantia nigra pars compacta. This dopamine deficiency leads to motor impairments (bradykinesia, rigidity, and resting tremor), which are the classic symptoms that characterize the disease.⁴ In addition, PD is also related to several non-motor symptoms, some of which precede the motor dysfunction by more than a decade.⁵ Patients with PD often report symptoms, such as constipation, urinary incontinence, postprandial hypotension, heat/cold intolerance, erectile dysfunction, and orthostatic

hypotension (OH),^{5–8} which altogether have a significant impact on the patients' quality of life.

There is no cure for PD, and the available medications only alleviate the symptoms. In this sense, exercise is gaining attention as a potential and important way of treatment for PD. Epidemiologic studies suggest that moderate to

¹NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil

²Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil

Corresponding author:

Lauro C Vianna, NeuroVASQ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Darcy Ribeiro Campus, Brasília 70910-900, Brazil.
Email: lvianna@unb.br



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open

ANEXO F – Quinto estudo publicado

Sabino-Carvalho JL, Falquetto B, Takakura AC, Vianna LC. Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: integration of central and peripheral mechanisms. *J Neurophysiol.* 2021 Apr 1;125(4):1425-1439.*

<https://doi.org/10.1152/jn.00548.2020>

(Sabino-Carvalho, *et al.*, 2021a)

Periódico: Journal of Neurophysiology

Fator de impacto (2020): 2.714

***Invited Review**

REVIEW
Neuroscience of Disease

Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: integration of central and peripheral mechanisms

Jeann L. Sabino-Carvalho,¹ Barbara Falquetto,² Ana C. Takakura,² and Lauro C. Vianna^{1,3}

¹NeuroVASÓ—Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil;

²Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, University de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; and ³Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

Abstract

The incidence of Parkinson's disease (PD) is increasing worldwide. Although the PD hallmark is the motor impairments, nonmotor dysfunctions are now becoming more recognized. Recently, studies have suggested that baroreflex dysfunction is one of the underlying mechanisms of cardiovascular dysregulation observed in patients with PD. However, the large body of literature on baroreflex function in PD is unclear. The baroreflex system plays a major role in the autonomic, and ultimately blood pressure and heart rate, adjustments that accompany acute cardiovascular stressors on a daily basis. Therefore, impaired baroreflex function (i.e., decreased sensitivity or gain) can lead to altered neural cardiovascular responses. Since PD affects parasympathetic and sympathetic branches of the autonomic nervous system and both are orchestrated by the baroreflex system, understanding of this crucial mechanism in PD is necessary. In the present review, we summarize the potential altered central and peripheral mechanisms affecting the feedback-controlled loops that comprise the reflex arc in patients with PD. Major factors including arterial stiffness, reduced number of C1 and activation of non-C1 neurons, presence of central α -synuclein aggregation, cardiac sympathetic denervation, attenuated muscle sympathetic nerve activity, and lower norepinephrine release could compromise baroreflex function in PD. Results from patients with PD and from animal models of PD provide the reader with a clearer picture of baroreflex function in this clinical condition. By doing so, our intent is to stimulate future studies to evaluate several unanswered questions in this research area.

autonomic function; autonomic nervous system; baroreflex; blood pressure; Parkinson's disease; sympathetic nervous system

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) prevalence is increasing worldwide, paralleled by the increases in age and life expectancy (1), making PD the second most common neurodegenerative disorder (1, 2). PD is part of a continuum of Lewy body diseases that also includes pure autonomic failure and dementia with Lewy bodies (3). The current understanding is that sporadic PD is a Lewy body form of synucleinopathy. PD is well characterized by a dysfunction of dopamine-producing neurons in the substantia nigra pars compacta (4). This dopamine deficiency leads to classic motor impairments (bradykinesia, rigidity, and resting tremor), which hallmark the disease (5, 6). However, evidence highlighting the nonmotor dysfunctions of the disease is increasing (6–14). It is noteworthy that some nonmotor dysfunctions can even precede

motor dysfunction by more than a decade (11), such as constipation, urinary incontinence, heat/cold intolerance, erectile and cardiovascular dysfunction, and orthostatic hypotension (OH) (8).

In recent years, several studies have advanced the knowledge on baroreflex function in patients with PD and have suggested that baroreflex dysfunction (9) is one of the underlying mechanisms of cardiovascular dysregulation observed in patients with PD (15–19). The baroreflex system comprises stretch-sensitive receptors located in the carotid body and aortic arch that relay sensory (afferent) information to the brain stem with regard to changes in blood pressure (BP) (20). The resultant neural feedback modulates efferent sympathetic and parasympathetic activity to the heart (neural arc), whereas the resultant sympathetic activity to the vasculature affecting BP describes the peripheral arc of the reflex

Correspondence: L. C. Vianna (lcviana@unb.br).

Submitted 15 September 2020 / Revised 22 February 2021 / Accepted 22 February 2021

www.jn.org

0022-3077/21 Copyright © 2021 the American Physiological Society



1425

ANEXO G – Sexto estudo publicado

Sabino-Carvalho JL, Fisher JP, Vianna LC. Autonomic Function in Patients with Parkinson's Disease: From Rest to Exercise. *Front Physiol.* 2021 Mar 19;12:626640. *

<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.626640>

(Sabino-Carvalho, *et al.*, 2021b)

Periódico: *Frontiers in Physiology*

Fator de impacto (2020): 4.566

***Invited Mini-Review**



Autonomic Function in Patients With Parkinson's Disease: From Rest to Exercise

Jeann L. Sabino-Carvalho¹, James P. Fisher² and Lauro C. Vianna^{1,3*}

¹ NeuroVÁSQ – Integrative Physiology Laboratory, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil, ² Manaaki Mānawa – The Centre for Heart Research, Department of Physiology, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland, Auckland, New Zealand, ³ Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder classically characterized by symptoms of motor impairment (e.g., tremor and rigidity), but also presenting with important non-motor impairments. There is evidence for the reduced activity of both the parasympathetic and sympathetic limbs of the autonomic nervous system at rest in PD. Moreover, inappropriate autonomic adjustments accompany exercise, which can lead to inadequate hemodynamic responses, the failure to match the metabolic demands of working skeletal muscle and exercise intolerance. The underlying mechanisms remain unclear, but relevant alterations in several discrete central regions (e.g., dorsal motor nucleus of the vagus nerve, intermediolateral cell column) have been identified. Herein, we critically evaluate the clinically significant and complex associations between the autonomic dysfunction, fatigue and exercise capacity in PD.

Keywords: exercise, dorsal motor nucleus of the vagus nerve, parasympathetic activity, sympathetic activity, blood pressure

OPEN ACCESS

Edited by:

Yin-Kuen Jan,
University of Illinois
at Urbana-Champaign, United States

Reviewed by:

Patricio Millar Vermetti,
New York University, United States
Phyllis Kravet Stein,
Washington University in St. Louis,
United States

*Correspondence:

Lauro C. Vianna
lcvianna@unb.br

Specialty section:

This article was submitted to
Clinical and Translational Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 06 November 2020

Accepted: 24 February 2021

Published: 19 March 2021

Citation:

Sabino-Carvalho JL, Fisher JP
and Vianna LC (2021) Autonomic
Function in Patients With Parkinson's
Disease: From Rest to Exercise.
Front. Physiol. 12:626640.
doi: 10.3389/fphys.2021.626640

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is currently the second most common neurodegenerative disorder (Alves et al., 2008; Rossi et al., 2018) and the worldwide prevalence is growing as age and life expectancy increases (Rossi et al., 2018). The disease is well-characterized by a dysfunction of dopamine-producing neurons in the substantia nigra pars compacta and was first described more than 200 years ago (Parkinson, 2002). This dopamine deficiency leads the classical motor dysfunctions (bradykinesia, rigidity, and resting tremor) featuring the disease (Braak and Braak, 2000). In addition, PD may include several non-motor impairments, including autonomic and cardiovascular dysfunction (Gallagher et al., 2010; Goldstein, 2014; Merola et al., 2018; Sabino-Carvalho et al., 2021). Furthermore, some aspects of the autonomic dysfunction can precede the motor dysfunction by more than a decade (Pont-Sunyer et al., 2015). Therefore, early detection of autonomic dysfunction may allow an early diagnosis (Kaufmann et al., 2004, 2017) and seem to make an important contribution to the PD pathophysiology (Goldstein, 2014; Greene, 2014).

Sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system are crucial for homeostasis control (Billman, 2020) and are essential for ensuring that the appropriate cardiovascular and hemodynamic adjustments to exercise occur, such that the metabolic demands of working skeletal muscle are met. Conversely, autonomic dysfunction is associated with fatigue,

ANEXO H - Produções científicas durante o doutoramento (primeiro autor)

Sabino-Carvalho JL. The ventilatory and sympathetic responses to central and peripheral chemoreflex stimulation in disease states: the other side of the same coin. J Physiol. 2019 Oct;597(20):5045-5046.*

<https://doi.org/10.1113/JP277691>

(Sabino-Carvalho, 2019)

Periódico: The Journal of Physiology

Fator de impacto (2020): 5,182

***Journal Club**



JOURNAL CLUB

The ventilatory and sympathetic responses to central and peripheral chemoreflex stimulation in disease states: the other side of the same coin

Jeann L. Sabino-Carvalho 
 NeuroVASQ—Integrative Physiology
 Laboratory, Faculty of Physical Education,
 University of Brasilia, Brasilia, DF, Brazil
 Email: jeannlucas@gmail.com

Edited by: Michael Hogan & Frank Powell

Linked articles: This Journal Club article highlights an article by Keir *et al.* To read this article, visit <https://doi.org/10.1113/JP277691>.

Breathing relies on a complex neural network in the brainstem that controls respiratory rhythm and pattern generation, which is continually modulated by specific central and peripheral chemoreflexes that maintain blood gas homeostasis in the body. Central chemoreceptors located in many brainstem areas, including the nucleus tractus solitarius (NTS), raphe nuclei, locus coeruleus, pre-Bötzinger complex and the retro trapezoid nucleus, sense local changes in tissue $[H^+]$ to drive ventilation. On the other hand, in response to reduced arterial oxygen tension, input from oxygen-sensing type I glomus cells in the carotid body (peripheral chemoreceptors) reaches medullary cardiorespiratory centres through the glossopharyngeal nerve, exciting neurons in the NTS that provoke hyperventilation, tachycardia and increased sympathetic outflow to the heart and blood vessels to maintain or re-establish tissue P_{O_2} . These peripheral chemoreceptors also sense changes in the chemical composition of the blood (e.g. carbon dioxide (CO_2), hydrogen ions (H^+), lactate, potassium, glucose, insulin and angiotensin) and despite the existence of different chemosensitive areas, the central and peripheral chemoreflex systems operate synergically via a powerful negative feedback loop, maintaining arterial P_{CO_2} (P_{aCO_2}) within very narrow limits (Zera *et al.* 2019). However, whether central and peripheral chemoreceptor-evoked sympathetic and ventilatory discharge exhibit different

recruitment thresholds and sensitivity is not fully understood.

In a recent issue of *The Journal of Physiology*, Keir and colleagues (2019) eloquently enlarged the body of knowledge about the independent contributions of the central and peripheral chemoreflexes to the integrated ventilatory and sympathetic response to changes in P_{aCO_2} in humans. To address this concern, three hypotheses were tested: whether muscle sympathetic nerve activity (MSNA) responses to selective central or peripheral chemoreceptor stimulation would be characterized; whether the elicited ventilatory and MSNA responses increase in parallel; and whether end-tidal P_{CO_2} (P_{ETCO_2}) thresholds and sensitivities for ventilatory and MSNA responses to central and peripheral chemoreflex stimulation would be similar within subjects. To test these hypotheses, the authors simultaneously quantified ventilatory and MSNA responses at rest and during a Duffin modified rebreathing procedure. Briefly, this method entails measurement of the ventilatory and sympathetic responses to CO_2 in subjects rebreathing from a bag of known P_{CO_2} and P_{O_2} . Each test consisted of a baseline phase where the subjects breathed room air, a hyperventilation phase where the subjects hyperventilated to a target $P_{ETCO_2} \sim 25$ mmHg for 3 min, followed by dynamic rebreathing. During rebreathing, there is an equilibration of P_{CO_2} within the bag, exhaled gas, lungs and arterial and venous blood, allowing an accumulation of CO_2 , which gradually increases the P_{CO_2} of the entire system. Dynamic rebreathing consisted of subjects rebreathing a bag which initially held O_2 at a P_{O_2} of ~ 150 mmHg (hyperoxic test) and 30 mmHg (hypoxic test), and CO_2 at a P_{CO_2} of ~ 42 mmHg. In order to explore chemoreflex sensitivity, silencing of hypoxia-related input from the peripheral chemoreceptors by hyperoxic rebreathing gas enables the assessment of the central chemoreflex contribution. Thus, the difference between the hypoxic and hyperoxic rebreathing tests reflects the specific peripheral chemoreflex contribution to the net response.

The main finding of Keir *et al.* (2019) was that the P_{ETCO_2} evoked an MSNA and ventilatory response at the same

threshold. However, during the isoxic hyperoxic condition (which estimates the central chemoreflex) P_{ETCO_2} evoked ventilatory and MSNA responses at a higher P_{ETCO_2} threshold (45.6 ± 3.3 mmHg vs. 45.0 ± 4.2 mmHg, respectively), whereas the evoked ventilatory and MSNA responses occur at a lower P_{ETCO_2} threshold (41.2 ± 3.1 mmHg vs. 41.4 ± 3.2 mmHg, respectively) for the estimated peripheral chemoreceptors (hypoxic minus hyperoxic rebreathing tests). The ventilatory and MSNA central chemoreflex sensitivities were 2.3 ± 0.9 $l \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$ and 2.1 ± 1.5 a.u. $mmHg^{-1}$, respectively, and the estimated peripheral chemoreflex sensitivities were 1.7 ± 0.1 $l \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$ and 2.9 ± 2.6 a.u. $mmHg^{-1}$, respectively (where a.u. represents arbitrary units). Despite the similar thresholds, the authors did not find a relationship between ventilatory and MSNA sensitivities, which means that the sympathetic responsiveness cannot be explained by the ventilatory sensitivities independent of the central and peripheral chemoreflexes.

From a clinical perspective, in the study of Keir *et al.* (2019) most attention focuses on conditions characterized by an exaggerated activation of the sympathetic nervous system, while much less is given to circumstances that present evidence of sympathetic hypoactivity. It is known that pathologies such as hypertension have been related to an increased sympathetic activity in the resting condition but also to exaggerated sympathoexcitation to peripheral chemoreflex activation (Fernandes *et al.* 2018). From the other side of the coin, however, there is a growing interest in neurological disorders that have been related to conditions of sympathetic hypoactivity. Recent studies have suggested that the attenuated chemoreflex response plays an important role in the respiratory dysfunction of patients with Parkinson's disease (PD) rather than impairment of the ventilatory muscle function. For example, Serebrovskaya *et al.* (1998) reported that male patients with PD under Sinemet-250 medication (to avoid any peripheral dopamine influence) presented a reduced ventilatory response during severe isocapnic hypoxia. Of note, the patients presented normal voluntary hyperventilation, suggesting that the motor impairment of

Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, Obeid-Freitas T, Ferreira TN, Succi JE, Silva AC, Silva BM. Effect of Ischemic Preconditioning on Endurance Performance Does Not Surpass Placebo. *Med Sci Sports Exerc.* 2017 Jan;49(1):124-132.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001088>

(Sabino-Carvalho, *et al.*, 2017a)

Periódico: Medicine & Science in Sports & Exercise

Fator de impacto (2020): 5.411

***Artigo recomendado no F1000Prime**

<https://facultyopinions.com/prime/726708584>

Effect of Ischemic Preconditioning on Endurance Performance Does Not Surpass Placebo

JEANN L. SABINO-CARVALHO^{1,2}, THIAGO R. LOPES^{2,3,4}, TIAGO OBEID-FREITAS^{2,4}, THIAGO N. FERREIRA^{1,2}, JOSÉ E. SUCCI⁵, ANTÔNIO C. SILVA^{2,4}, and BRUNO M. SILVA^{1,2,4}

¹Graduate Program in Translational Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo, BRAZIL; ²Laboratory of Exercise Physiology, Olympic Center of Training and Research, São Paulo, BRAZIL; ³São Paulo Association for Medicine Development, São Paulo, BRAZIL; ⁴Department of Physiology, Federal University of São Paulo, São Paulo, BRAZIL; and ⁵Department of Surgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, BRAZIL

ABSTRACT

SABINO-CARVALHO, J. L., T. R. LOPES, T. OBEID-FREITAS, T. N. FERREIRA, J. E. SUCCI, A. C. SILVA, and B. M. SILVA. Effect of Ischemic Preconditioning on Endurance Performance Does Not Surpass Placebo. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 49, No. 1, pp. 124–132, 2017. **Purpose:** Recent studies have reported ischemic preconditioning (IPC) can acutely improve endurance exercise performance in athletes. However, placebo and nocebo effects have not been sufficiently controlled, and the effect on aerobic metabolism parameters that determine endurance performance (e.g., oxygen cost of running, lactate threshold, and maximal oxygen uptake [$\dot{V}O_{2max}$]) has been equivocal. Thus, we circumvented limitations from previous studies to test the effect of IPC on aerobic metabolism parameters and endurance performance in well-trained runners. **Methods:** Eighteen runners (14 men/4 women) were submitted to three interventions, in random order: IPC; sham intervention (SHAM); and resting control (CT). Subjects were told both IPC and SHAM would improve performance compared to CT (i.e., similar placebo induction), and IPC would be harmless despite circulatory occlusion sensations (i.e., nocebo avoidance). Next, pulmonary ventilation and gas exchange, blood lactate concentration, and perceived effort were measured during a discontinuous incremental test on a treadmill. Then, a supramaximal test was used to verify the $\dot{V}O_{2max}$ and assess endurance performance (i.e., time to exhaustion). **Results:** Ventilation, oxygen uptake, carbon dioxide output, lactate concentration, and perceived effort were similar among IPC, SHAM, and CT throughout the discontinuous incremental test ($P > 0.05$). Oxygen cost of running, lactate threshold, and $\dot{V}O_{2max}$ were also similar among interventions ($P > 0.05$). Time to exhaustion was longer after IPC (mean \pm SEM, 165.34 \pm 12.34 s) and SHAM (164.38 \pm 11.71 s) than CT (143.98 \pm 12.09 s; $P = 0.02$ and 0.03, respectively), but similar between IPC and SHAM ($P = 1.00$). **Conclusions:** IPC did not change aerobic metabolism parameters, whereas improved endurance performance. The IPC improvement, however, did not surpass the effect of a placebo intervention. **Key Words:** ISCHEMIC PRECONDITIONING, AEROBIC EXERCISE, ERGOGENIC AID, PLACEBO EFFECT

Ischemic preconditioning (IPC; brief cycles of ischemia followed by reperfusion) is well known to induce protection against ischemia–reperfusion injury (9,26,36). Adenosine triphosphate (ATP) sparing (36) and increase of electron mitochondrial flux (9) are some of the mechanisms responsible for the IPC protection. In addition, IPC abolishes the endothelial function impairment induced by ischemia–reperfusion (26), which is mediated by the autonomic nervous system (26). The beneficial effects of IPC on mitochondria

and blood vessels, if translated to exercising muscles, could, supposedly, enhance efficiency of ATP use and resynthesis by the aerobic metabolism, as well as could increase skeletal muscle blood flow, leading to higher oxygen delivery and metabolites removal. The hypothetical effects of IPC on mitochondrial and vascular function have, consequently, driven studies that investigated the ergogenic effect of IPC on endurance performance (19). A meta-analysis recently reviewed 8 studies in this area (38), and concluded the IPC induces a small beneficial effect on endurance performance. Of note, however, no study has sufficiently controlled placebo and nocebo effects (37).

Previous studies have compared the IPC to a sham intervention where cuffs have been inflated at low pressure and subjects have not been informed about the possible effect of IPC on endurance performance (2,3,12–14,37). Such approach can possibly bias the interpretation about the IPC effect on endurance performance, because IPC induces pain during circulatory arrest and relief during reperfusion (25), which do not occur during the low cuff inflation. Thus, the net

Address for correspondence: Bruno Moreira Silva, P.T., Ph.D., Botucatu St 862, Biomedical Sciences Building, 5th Floor, São Paulo, SP04023-062, Brazil; E-mail: silva.bruno@unifesp.br.
Submitted for publication June 2016.
Accepted for publication August 2016.

0195-9131/17/4901-0124-0
MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®
Copyright © 2016 by the American College of Sports Medicine
DOI: 10.1249/MSS.0000000000001088

Sabino-Carvalho JLC, Ferreira THN, Lopes TR, Silva BM. Response. *Med Sci Sports Exerc.* 2017 Jul;49(7):1497-1498.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001269>

(Sabino-Carvalho, *et al.*, 2017b)

Periódico: *Medicine & Science in Sports & Exercise*

Fator de impacto (2020): 5.411

Response

Dear Editor-in-Chief,

We are pleased for the opportunity to debate our studies and the state-of-the-art literature. Nevertheless, we disagree with most points presented by Marocolo and colleagues (3). First, the following interpretation of the literature is incorrect: “in the majority of studies when a SHAM intervention (with low pressure) was applied, the results were not significantly different between IPC and SHAM.” Contrariwise, a meta-analysis (7), which is the best method to combine results of comparable studies, showed the ischemic preconditioning (IPC) effect size on exercise performance has been small and statistically significant. Second, in our repeated sprint swimming study, the IPC effect size on performance decrement (-0.20) and worst time (-0.23) was small, and thus, could be applicable for sports practice, instead of being irrelevant. Third, the swimmers were adults and had been training (six times a week) with supervision, for at least 4 yr, for regional-level competitions (2). Thus, it is unreasonable to state their training level was merely “recreational,” and to compare them with a study in adolescents. Fourth, the findings from Sabino-Carvalho et al. (6) were misunderstood. Please note IPC improved running performance versus control, which was comparable to the effect induced by a SHAM ultrasound intervention versus control. This is contrary to the statement that: “neither treatment affected running performance.” Fifth, variability in the responsiveness to interventions is known to occur in exercise physiology (8). Thus, it may also exist in the IPC context, regardless of biases related to placebo and nocebo effects.

Noteworthy, the literature about the ergogenic effect of IPC has been growing fast, but without proper methodological rigor. IPC has been compared with a low-pressure SHAM and/or no intervention, and subjects have not been informed about the possible effect of IPC and SHAM. The clear-cut problem is that IPC induces pain, change in limb temperature and color, which are undoubtedly noticed by the subjects, and, consequently, may trigger positive or negative expectations about the IPC use. We acknowledge, however, that Marocolo et al. (4) tried to improve the placebo control, informing that a low-pressure SHAM could improve performance similarly to the IPC. Nevertheless, it is very improbable that subjects in fact believed IPC and low-pressure SHAM could induce similar effects, because the low-pressure SHAM induces no symptoms, and has no concrete background to deceive the subjects, such as the ultrasound SHAM we have used (6). Moreover, subjects' expectations about interventions were not assessed (4), which is the key factor that determines placebo and nocebo induction (5).

The impossibility to blind the subjects is not exclusive to the IPC application. Another example is the investigation of cold water immersion during recovery from exercise (1). However, scientists must pursue scientific principles, and be creative, to overcome methodological difficulties. We think, therefore, the major scientific advance brought by our studies was the improved control of placebo and nocebo effects (2,6). We hope this will drive a reset in the IPC literature, such that, from now on, better control for placebo and nocebo effects will be the standard approach.

Jeann Luccas de Castro Sabino-Carvalho
Faculty of Physical Education
University of Brasília
Brasília, DF, BRAZIL

Thiago Henrique Nunes Ferreira
Laboratory of Exercise Physiology
Olympic Center of Training and Research
São Paulo, SP, BRAZIL

Thiago Ribeiro Lopes
Laboratory of Exercise Physiology
Olympic Center of Training and Research
São Paulo, SP, BRAZIL
São Paulo, Association for Medicine Development
São Paulo, SP, BRAZIL
Department of Physiology
Federal University of São Paulo
São Paulo, SP, BRAZIL

Bruno Moreira Silva
Laboratory of Exercise Physiology
Olympic Center of Training and Research
São Paulo, SP, BRAZIL
Department of Physiology
Federal University of São Paulo
São Paulo, SP, BRAZIL
Graduate Program in Translational Medicine
Federal University of São Paulo
São Paulo, SP, BRAZIL

DOI: 10.1249/MSS.0000000000001269

REFERENCES

1. Broatch JR, Petersen A, Bishop DJ. Postexercise cold water immersion benefits are not greater than the placebo effect. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(11):2139–47.
2. Ferreira TN, Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, et al. Ischemic preconditioning and repeated sprint swimming: a placebo and nocebo study. *Med Sci Sports Exerc.* 2016;48(10):1967–75.

Sabino-Carvalho JL, Obeid-Freitas T, Paula-Ribeiro M, Lopes TR, Ferreira THN, Succi JE, Silva AC, Silva BM. Ischemic preconditioning boosts post-exercise but not resting cardiac vagal control in endurance runners. *Eur J Appl Physiol.* 2019 Mar;119(3):621-632.

<https://doi.org/10.1007/s00421-018-4052-3>

(Sabino-Carvalho, *et al.*, 2019a)

Periódico: European Journal of Applied Physiology

Fator de impacto (2020): 3.078



Ischemic preconditioning boosts post-exercise but not resting cardiac vagal control in endurance runners

Jeann L. Sabino-Carvalho^{1,2} · Tiago Obeid-Freitas^{2,3} · Marcelle Paula-Ribeiro^{1,3} · Thiago R. Lopes^{2,3,4} · Thiago H. N. Ferreira^{1,2} · José E. Succi⁵ · Antônio C. Silva^{2,3} · Bruno Moreira Silva^{1,2,3}

Received: 4 July 2018 / Accepted: 7 December 2018 / Published online: 12 December 2018
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose High cardiac vagal control in endurance athletes has been generally associated with adequate recovery from training and readiness to cope high-intensity training. A method that improves cardiac vagal control in endurance athletes could therefore be advantageous. Accordingly, we sought to test whether ischemic preconditioning (IPC) could enhance cardiac vagal control in endurance runners.

Methods Fifteen subjects underwent IPC, sham ultrasound (SHAM) or control (CT), in random order. Subjects were informed both IPC and SHAM would be beneficial vs. CT (i.e., similar placebo induction), and IPC would be harmless despite ischemia sensations (i.e., nocebo avoidance). Resting cardiac vagal control was assessed via respiratory sinus arrhythmia (RSA) and heart rate variability (HRV) indexes. Post-exercise cardiac vagal control was assessed via heart rate recovery [HR time constant decay (T30) and absolute HR decay (HRR30s)] during 30-s breaks of a discontinuous incremental test. Capillary blood samples were collected for lactate threshold identification.

Results RSA and HRV were similar among interventions at pre- and post-intervention assessments. Lactate threshold occurred at $85 \pm 4\%$ of maximal effort. T30 was similar among interventions, but IPC increased HRR30s at 70% and 75% of maximal effort vs. SHAM and CT (70%: IPC = 31 ± 2 vs. SHAM = 26 ± 3 vs. CT = 26 ± 2 bpm, mean \pm SEM, $P < 0.01$; 75%: IPC = 29 ± 2 vs. SHAM = 25 ± 2 vs. CT = 24 ± 2 bpm, $P < 0.01$).

Conclusion IPC did not change resting cardiac vagal control, but boosted fast post-exercise cardiac vagal reactivation at exercise intensities below lactate threshold in endurance runners.

Keywords Ischemic preconditioning · Parasympathetic nervous system · Heart rate · Placebo effect · Exercise

Communicated by Massimo Pagani.

✉ Bruno Moreira Silva
 silva.bruno@unifesp.br

¹ Post-graduate Program in Translational Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

² Laboratory of Exercise Physiology, Olympic Center of Training and Research, São Paulo, SP, Brazil

³ Department of Physiology, Federal University of São Paulo, Botucatu street 862, Biomedical Sciences Building, 5th floor, São Paulo 04023-062, SP, Brazil

⁴ São Paulo Association for Medicine Development, São Paulo, Brazil

⁵ Department of Surgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Abbreviations

ANOVA	Analysis of variance
CT	Resting control
CV	Coefficient of variation
E/I_{\max}	Ratio between the longest R–R interval among all expirations and the shortest R–R interval among all inspirations
E/I_{mean}	Ratio between the mean of the longest R–R interval of each expiration and the mean of the shortest R–R interval of each inspiration
HF	High frequency
HR	Heart rate
HRRex	Heart rate at the end of a given stage of the discontinuous incremental
HRR	Heart rate recovery
HRR30s	Heart rate recovery at 30 s post-exercise
HRR60s	Heart rate recovery at 60 s post-exercise
HRV	Heart rate variability

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

Ferreira TN, **Sabino-Carvalho JL**, Lopes TR, Ribeiro IC, Succi JE, DA Silva AC, Silva BM. Ischemic Preconditioning and Repeated Sprint Swimming: A Placebo and Nocebo Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 Oct;48(10):1967-75.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000977>

(Ferreira, *et al.*, 2016)

Periódico: Medicine & Science in Sports & Exercise

Fator de impacto (2020): 5.411

Ischemic Preconditioning and Repeated Sprint Swimming: A Placebo and Nocebo Study

THIAGO N. FERREIRA^{1,2}, JEANN L. C. SABINO-CARVALHO^{1,2}, THIAGO R. LOPES^{2,3,4}, INDYANARA C. RIBEIRO², JOSE E. SUCCI⁵, ANTONIO CARLOS DA SILVA^{1,2,4}, and BRUNO M. SILVA^{1,2,4}

¹Graduate Program in Translational Medicine, Department of Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, BRAZIL; ²Laboratory of Exercise Physiology, Olympic Center for Training and Research, São Paulo, SP, BRAZIL; ³São Paulo Association for Medicine Development, São Paulo, BRAZIL; ⁴Department of Physiology, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, BRAZIL; and ⁵Department of Surgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, SP, BRAZIL

ABSTRACT

FERREIRA, T. N., J. L. C. SABINO-CARVALHO, T. R. LOPES, I. C. RIBEIRO, J. E. SUCCI, A. C. DA SILVA, AND B. M. SILVA. Ischemic Preconditioning and Repeated Sprint Swimming: A Placebo and Nocebo Study. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 48, No. 10, pp. 1967–1975, 2016. **Purpose:** Ischemic preconditioning (IPC) has been shown to improve performance of exercises lasting 10–90 s (anaerobic) and more than 90 s (aerobic). However, its effect on repeated sprint performance has been controversial, placebo effect has not been adequately controlled, and nocebo effect has not been avoided. Thus, the IPC effect on repeated sprint performance was investigated using a swimming task and controlling placebo/nocebo effects. **Methods:** Short-distance university swimmers were randomized to two groups. One group ($n = 15$, 24 ± 1 yr [mean \pm SEM]) was exposed to IPC (ischemia cycles lasted 5 min) and control (CT) (no ischemia); another ($n = 15$, 24 ± 1 yr) to a placebo intervention (SHAM) (ischemia cycles lasted 1 min) and CT. Seven subjects crossed over groups. Subjects were informed IPC and SHAM would improve performance compared with CT and would be harmless despite circulatory occlusion sensations. The swimming task consisted of six 50-m all-out efforts repeated every 3 min. **Results:** IPC, in contrast with SHAM, reduced worst sprint time (IPC, 35.21 ± 0.73 vs CT, 36.53 ± 0.72 s; $P = 0.04$) and total sprints time (IPC, 203.7 ± 4.60 vs CT, 206.03 ± 4.57 s; $P = 0.02$), moreover augmented swimming velocity (IPC, 1.45 ± 0.03 vs CT, 1.44 ± 0.03 m·s⁻¹; $P = 0.049$). Six of seven subjects who crossed over groups reduced total sprints time with IPC versus SHAM (delta = -3.95 ± 1.49 s, $P = 0.09$). Both IPC and SHAM did not change blood lactate concentration ($P = 0.20$) and perceived effort ($P = 0.22$). **Conclusion:** IPC enhanced repeated sprint swimming performance in university swimmers, whereas a placebo intervention did not. **Key Words:** EXERCISE, SPRINT INTERVAL TRAINING, ERGOGENIC, SWIMMING KINEMATICS

Repeated sprint exercise is characterized by short-duration, maximal muscular work, repeated after short recovery period (14,30,31,39). This type of exercise requires various integrated physiological adjustments, including great level of neural activation and muscle recruitment (30), as well as relevant contribution of both anaerobic and aerobic metabolic pathways to energy production (31). Noteworthy, physiological demands vary according with exercise mode and repeated sprint swimming may be more complex than repeated sprint cycling or running (12).

The reason for that is attributed to unique characteristics of swimming, such as perfusion pressure is reduced due to the horizontal position (18), breathing is constrained by stroke rhythm and water pressure (18), heat exchange is increased in water (28), and both arms and legs are highly recruited (17). Therefore, repeated sprint swimming is a unique exercise model in which the efficacy of ergogenic methods can be particularly challenged.

Ischemic preconditioning (IPC) consists of brief periods of ischemia followed by reperfusion, which is well-known to enhance tissue tolerance against ischemia–reperfusion injury (33,40). Given IPC induces, for example, adenosine triphosphate (ATP) sparing (7) and protects vascular function (24), it has been hypothesized that IPC could also improve physiological responses to exercise, leading to enhanced exercise performance. Many studies have recently addressed this hypothesis (1,2,10,11,14,19,25,27) and a meta-analysis summarized that IPC acutely improves performance in exercises lasting 10–90 s (i.e., anaerobic) and more than 90 s (i.e., aerobic) (35), but the same study showed that the IPC effect

Address for correspondence: Bruno Moreira Silva, Ph.D., P.T., Botucatu street 862, Biomedical Sciences Building, 5th floor São Paulo, SP, Brazil; E-mail: silva.bruno@unifesp.br.

Submitted for publication January 2016.

Accepted for publication April 2016.

0195-9131/16/4810-1967/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2016 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0000000000000977

Aranda LC, **Sabino-Carvalho JL**, Miranda-Silva T, Paula-Ribeiro M. Abnormal muscle metaboreflex control of ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what mechanisms should be blamed? *J Physiol.* 2016 Dec 15;594(24):7173-7174.*

<https://doi.org/10.1113/JP273462>

(Aranda, *et al.*, 2016)

Periódico: The Journal of Physiology

Fator de impacto (2020): 5,182

***Journal Club**

JOURNAL CLUB

Abnormal muscle metaboreflex control of ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what mechanisms should be blamed?

Liliane Cunha Aranda¹,
Jeann L. C. Sabino-Carvalho²,
Talita Miranda-Silva¹
and Marcelle Paula-Ribeiro^{1,3}

¹Pulmonary Function and Clinical Exercise Physiology Unit, Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

²Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília, Brazil

³Translational Medicine, Department of Physiology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Email: lilianearanda@yahoo.com.br

One of the main complaints of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is dyspnoea, which substantially contributes to exercise intolerance and physical inactivity. Dyspnoea has been mainly attributed to a phenomenon known as neuromechanical uncoupling. This consists of high efferent neural activity to effector organs, mainly to respiratory muscles, which paradoxically produces cardiorespiratory responses that are unable to maintain homeostasis of blood gases, or maintain the homeostasis of blood gases at high cost (e.g. high ventilation and energy expenditure of breathing). The uncoupling has been predominantly credited to changes in effector organs of the cardiorespiratory system that generate inefficient gas exchange (e.g. increased dead space, lung hyperinflation, etc.). However, it is possible that dysfunction of skeletal muscle reflexes also contributes to the COPD exercise pathophysiology. The reason for this is that COPD generally evolves with morphological and functional abnormalities in skeletal muscles, which may increase the stimuli to terminal endings of muscle afferents sensitive to mechanical (mostly type III afferents) and metabolic (mostly type IV afferents) stimuli. Alternatively, neural components of the reflex response to mechanical and metabolic stimuli may *per se* be altered by COPD.

In 2012, an important study published by Dr Maltais's group from the Université Laval in Canada confirmed the hypothesis that skeletal muscle afferents contribute to the COPD exercise pathophysiology. Intrathecal infusion of phentanyl at the lumbar region was used to blunt afferent feedback from both type III and IV muscle afferents of the lower limbs during cycling exercise in patients with COPD. This approach prolonged the time to exhaustion, and reduced the ventilatory response and dyspnoea during exercise. Nevertheless, patients with COPD were not compared to healthy controls. Moreover, the intrathecal infusion of phentanyl does not allow discrimination of the role specifically played by each type of muscle afferent.

In this context, a recent study published in *The Journal of Physiology* by Bruce *et al.* (2016) sought to shed light on cardiorespiratory responses, with particular focus on the ventilatory response, in the face of isolated metaboreflex activation in patients with COPD. Patients with COPD with and without chronic hypercapnia and healthy controls were asked to perform a rhythmic handgrip task, which consisted of 1 s contraction at 50% of maximum voluntary contraction and 1 s relaxation, for 2 min. The authors then trapped the metabolites produced during exercise in skeletal muscles via circulatory occlusion to interpret the effect of metaboreceptor activation on ventilation without the presence of cortex (i.e. central command) and mechanoreceptor activation. The main finding was that activation of the metaboreflex maintained ventilation significantly above baseline in patients with COPD, which was not observed in healthy subjects. In contrast, no differences in ventilation, heart rate and mean blood pressure were observed between patients with and without hypercapnia.

The results reported by Bruce *et al.* (2016) certainly enlarge the knowledge about the contribution of muscle afferents sensitive to metabolites to the control of ventilation in patients with COPD. However, the data from Bruce *et al.* (2016) differ from data reported by previous studies that also investigated patients with COPD. For example, Nakamoto *et al.* (2007) reported that the metaboreflex effect on ventilation was similar between patients with COPD

and healthy controls. Noteworthy, the inconsistency regarding the metaboreflex is not restricted to studies that assessed patients with COPD, but has also occurred in studies conducted in patients with other diseases, such as chronic heart failure. The reason for that is multifactorial, and some of the possible factors involved are discussed next.

Cardiorespiratory responses to the activation of metabosensitive muscle afferents function as a negative feedback loop. The neural arc is composed of receptors, afferent fibres, integration at the central nervous system, efferent fibres and effector organs. Thus, the net cardiorespiratory response to activation of metaboreceptors is the tip of the iceberg, and the overall reflex response may be reduced, preserved, or augmented due to a complex interaction between the levels of the initial stimuli and the functioning of the elements that compose the neural arc.

Patients with COPD have a reduction in the proportion of type I fibres and an increase in the proportion of type II fibres, along with a reduction in oxidative enzyme activity (Allaire *et al.* 2004), which, altogether, may result in earlier onset muscle acidosis. Therefore, for a given level of absolute exercise intensity, the stimuli for metaboreceptors are certainly greater in patients than controls. And the stimuli for metaboreceptors may still be greater, even when exercise intensity is set at a relative proportion of the maximal aerobic capacity or maximal voluntary contraction. For example, time to exhaustion during isometric contraction of the knee extensors at 60% of the maximal voluntary contraction in patients with COPD was reported to be approximately half the time to exhaustion of healthy controls (Allaire *et al.* 2004). Thus, a fixed time of relative intensity exercise may be more stressful for metaboreceptors in patients with COPD. The stimuli disparity may be greater when submaximal dynamic exercise is used to activate metaboreceptors, particularly when large muscle groups are engaged, compared with isometric exercise, recruiting small muscle mass, since the former represents a bigger challenge for integrative cardiorespiratory and muscular responses than the latter, and so, probably widens stimuli differences between patients

Antonino D, Teixeira AL, Maia-Lopes PM, Souza MC, **Sabino-Carvalho JL**, Murray AR, Deuchars J, Vianna LC. Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Stimul.* 2017 Sep-Oct;10(5):875-881.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.006>

(Antonino, *et al.*, 2017)

Periódico: Brain Stimulation

Fator de impacto (2020): 8,955



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

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

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

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

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

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

ARTICLE INFO

Article history:
Received 27 January 2017
Received in revised form
9 May 2017
Accepted 17 May 2017
Available online xxx

Keywords:
Baroreflex
Autonomic nervous system
Sympathetic nervous system
Neuro modulation

ABSTRACT

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

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

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

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

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

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

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

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

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

¹ Authors equally contributed.

Azevedo P, Bhammar DM, Babb TG, Bowen TS, Witte KK, Rossiter HB, Brugniaux JV, Perry BD, Dantas de Lucas R, Turnes T, **Sabino-Carvalho JL**, Lopes TR, Zacca R, Fernandes RJ, McKie GL, Hazell TJ, Helal L, da Silveira AD, McNulty CR, Roberg RA, Nightingale TE, Alrashidi AA, Mashkovskiy E, Krassioukov A, Clos P, Laroche D, Pageaux B, Poole DC, Jones AM, Schaun GZ, de Souza DS, de Oliveira Barreto Lopes T, Vagula M, Zuo L, Zhao T. Commentaries on Viewpoint: $\dot{V}O_{2peak}$ is an acceptable estimate of cardiorespiratory fitness but not $\dot{V}O_{2max}$. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Sep 1;125(3):970.

<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00319.2018>

(Azevedo, *et al.*, 2018)

Periódico: Journal of Applied Physiology

Fator de impacto (2020): 3,531

CORRIGENDUM

Azevedo P, Bhammar DM, Babb TG, Bowen S, Witte KK, Rossiter HB, Brugniaux JV, Perry BD, Dantas de Lucas R, Turnes T, Sabino-Carvalho JL, Lopes TR, Zacca R, Fernandes RJ, McKie GL, Hazell TJ, Helal L, Donelli da Silveira A, McNulty CR, Roberg RA, Nightingale TE, Alrashidi AA, Mashkovskiy E, Krassioukov A, Clos P, Laroche D, Pageaux B, Poole DC, Jones AM, Schaun GZ, Santos de Souza D, de Oliveira Barreto Lopes T, Vagula M, Zuo L, Zhou T. Commentaries on Viewpoint: $\dot{V}O_{2peak}$ is an acceptable estimate of cardiorespiratory fitness but not $\dot{V}O_{2max}$. *J Appl Physiol (1985)* 125: 233–240, 2018; doi:10.1152/jappphysiol.00319.2018.—Several commentaries were not included and have now been published: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00687.2018>.

Teixeira AL, Ramos PS, Samora M, **Sabino-Carvalho JL**, Ricardo DR, Colombari E, Vianna LC. GABAergic contribution to the muscle mechanoreflex-mediated heart rate responses at the onset of exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Apr 1;314(4):H716-H723.

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

(Teixeira, *et al.*, 2018b)

Periódico: American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology

Fator de impacto (2020): 4,733

RESEARCH ARTICLE | *Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*

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

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

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

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

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

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

autonomic nervous system; benzodiazepines; vagal withdrawal

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

INTRODUCTION

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

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

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

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

Teixeira AL, Samora M, **Sabino-Carvalho JL**. Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road? J Physiol. 2018 May 1;596(9):1531-1532.*

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

(Teixeira, *et al.*, 2018d)

Periódico: The Journal of Physiology

Fator de impacto (2020): 5,182

***Journal Club**



JOURNAL CLUB

Group III/IV muscle afferents play an independent role in arterial baroreflex resetting during exercise in humans: is it the end of the road?

André L. Teixeira , Milena Samora 
and Jeann L. Sabino-Carvalho 

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

Email: andre_teixeira@ymail.com

Edited by: Michael Hogan & John Osborn

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

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

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

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

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

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

Samora M, Teixeira AL, **Sabino-Carvalho JL**, Vianna LC. Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women. *Eur J Appl Physiol*. 2019 Jan;119(1):103-111.

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

(Samora, *et al.*, 2019)

Periódico: European Journal of Applied Physiology

Fator de impacto (2020): 3.078



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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

Abbreviations

ANOVA	Analyses of variance
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area
cBRS	Cardiac baroreflex sensitivity
CI	Cardiac index
CO	Cardiac output
DBP	Diastolic blood pressure
HF	High frequency
HR	Heart rate
HRV	Heart rate variability
ICC	Intraclass correlation coefficient
IHG	Isometric handgrip

LF	Low frequency
MBP	Mean blood pressure
MVC	Maximal voluntary contraction
NK1-R	Neurokinin-1 receptor
NTS	Nucleus tractus solitaries
PEI	Post-exercise ischemia
RMSSD	Root of the mean of the sum of successive differences
SBP	Systolic blood pressure
SV	Stroke volume
TVC	Total vascular conductance
TVCI	Vascular conductance index
VLF	Very low frequency

Communicated by Massimo Pagani.

✉ Lauro C. Vianna
 lvianna@unb.br

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

Introduction

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

Lopes TR, **Sabino-Carvalho JL**, Ferreira THN, Succi JE, Silva AC, Silva BM. Effect of Ischemic Preconditioning on the Recovery of Cardiac Autonomic Control From Repeated Sprint Exercise. *Front Physiol.* 2018 Oct 26;9:1465.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01465>

(Lopes, *et al.*, 2018)

Periódico: *Frontiers in Physiology*

Fator de impacto (2020): 4.566



Effect of Ischemic Preconditioning on the Recovery of Cardiac Autonomic Control From Repeated Sprint Exercise

Thiago R. Lopes^{1,2,3,4}, Jeann L. Sabino-Carvalho^{1,4}, Thiago H. N. Ferreira^{1,4}, José E. Succi⁵, Antônio C. Silva^{1,2} and Bruno M. Silva^{1,2,4*}

¹ Department of Physiology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ² Laboratory of Exercise Physiology, Olympic Center of Training and Research, São Paulo, Brazil, ³ São Paulo Association for Medicine Development, São Paulo, Brazil, ⁴ Postgraduate Program in Translational Medicine, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁵ Department of Surgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

OPEN ACCESS

Edited by:

Stephen D. Patterson,
St Mary's University, Twickenham,
United Kingdom

Reviewed by:

Mark Waldron,
University of New England, Australia
Moacir Marocolo,
Universidade Federal de Juiz de Fora,
Brazil

*Correspondence:

Bruno M. Silva
silva.bruno@unifesp.br

Specialty section:

This article was submitted to
Exercise Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 28 June 2018

Accepted: 27 September 2018

Published: 26 October 2018

Citation:

Lopes TR, Sabino-Carvalho JL,
Ferreira THN, Succi JE, Silva AC and
Silva BM (2018) Effect of Ischemic
Preconditioning on the Recovery of
Cardiac Autonomic Control From
Repeated Sprint Exercise.
Front. Physiol. 9:1465.
doi: 10.3389/fphys.2018.01465

Repeated sprint exercise (RSE) acutely impairs post-exercise heart rate (HR) recovery (HRR) and time-domain heart rate variability (i. e., RMSSD), likely in part, due to lactic acidosis-induced reduction of cardiac vagal reactivation. In contrast, ischemic preconditioning (IPC) mediates cardiac vagal activation and augments energy metabolism efficiency during prolonged ischemia followed by reperfusion. Therefore, we investigated whether IPC could improve recovery of cardiac autonomic control from RSE partially via improved energy metabolism responses to RSE. Fifteen men team-sport practitioners (mean \pm SD: 25 \pm 5 years) were randomly exposed to IPC in the legs (3 \times 5 min at 220 mmHg) or control (CT; 3 \times 5 min at 20 mmHg) 48 h, 24 h, and 35 min before performing 3 sets of 6 shuttle running sprints (15 + 15 m with 180° change of direction and 20 s of active recovery). Sets 1 and 2 were followed by 180 s and set 3 by 360 s of inactive recovery. Short-term HRR was analyzed after all sets via linear regression of HR decay within the first 30 s of recovery (T30) and delta from peak HR to 60 s of recovery (HRR60s). Long-term HRR was analyzed throughout recovery from set 3 via first-order exponential regression of HR decay. Moreover, RMSSD was calculated using 30-s data segments throughout recovery from set 3. Energy metabolism responses were inferred via peak pulmonary oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$), peak carbon dioxide output ($\dot{V}CO_{2peak}$), peak respiratory exchange ratio (RER_{peak}), first-order exponential regression of $\dot{V}O_{2peak}$ decay within 360 s of recovery and blood lactate concentration ([Lac-]). IPC did not change T30, but increased HRR60s after all sets (condition main effect: $P = 0.03$; partial eta square (η^2_p) = 0.27, i. e., large effect size). IPC did not change long-term HRR and RMSSD throughout recovery, nor did IPC change any energy metabolism parameter. In conclusion, IPC accelerated to some extent the short-term recovery, but did not change the long-term recovery of cardiac autonomic control from RSE, and such accelerator effect was not accompanied by any IPC effect on surrogates of energy metabolism responses to RSE.

Keywords: ischemia, supramaximal exercise, parasympathetic, heart beat, metabolism

Gardner RN, **Sabino-Carvalho JL**, Kim J, Vianna LC, Lang JA. Two weeks of remote ischaemic preconditioning alters sympathovagal balance in healthy humans. *Exp Physiol*. 2020 Sep;105(9):1500-1506.

<https://doi.org/10.1113/EP088789>

(Gardner, *et al.*, 2020)

Periódico: Experimental Physiology

Fator de impacto (2020): 2,969

Two weeks of remote ischaemic preconditioning alters sympathovagal balance in healthy humans

Richard N. Gardner¹  | Jeann L. Sabino-Carvalho^{1,2}  | Jahyun Kim¹  |
Lauro C. Vianna²  | James A. Lang¹ 

¹ Department of Kinesiology, Iowa State University, Ames, IA, USA

² Faculty of Physical Education, University of Brasilia, Distrito Federal, Brazil

Correspondence

James A. Lang, Iowa State University, 103A Forker Building, 534 Wallace Road, Ames, IA 50011, USA.
Email: jlang1@iastate.edu

Funding information

Iowa State University; Iowa Space Grant Consortium

Edited by: Michael White

Abstract

Remote ischaemic preconditioning (RIPC), induced by brief periods of ischaemia followed by reperfusion, protects against ischaemia–reperfusion injury and improves microvascular function. However, the effect of RIPC on autonomic function remains unclear. We hypothesized that RIPC, administered as a single bout or repeated over a 2-week period, will increase markers of cardiac vagal control measured by heart rate variability (HRV). Thirty-two young adults performed a single bout ($n = 13$), repeated bouts ($n = 11$), or served as a time control ($n = 8$). RIPC sessions consisted of four repetitions of 5 min unilateral brachial artery occlusion interspersed by 5 min of reperfusion. For the single bout protocol, resting lead II electrocardiogram (ECG) was collected before and 24, 48, 72 and 168 h post-RIPC. The repeated bout protocol consisted of three 4-day periods of RIPC training, each interspersed by a 1-day break. Similar to time controls, ECG was collected before and 24 h after the last RIPC bout. HRV was analysed by power spectral density and symbolic dynamics using 350-beat ECG segments. After a single bout of RIPC, no changes in HRV were observed at any time point ($P > 0.05$). After 2 weeks of repeated RIPC, the percentage of zero-variation fragments (baseline = $13.1 \pm 1.9\%$, post-RIPC = $6.9 \pm 1.5\%$, $P < 0.05$) and the LF/HF ratio decreased (baseline = 1.1 ± 0.2 , post-RIPC = 0.7 ± 0.1 , $P < 0.01$), whereas the percentage of two-variation fragments increased (baseline = $42.9 \pm 3.6\%$, post-RIPC = $52.5 \pm 3.0\%$, $P < 0.01$). These data indicate that repeated RIPC is necessary to elicit changes in sympathovagal balance, specifically resulting in increased vagal and decreased sympathetic activity.

KEYWORDS

autonomic function, parasympathetic activity, symbolic dynamics, sympathovagal balance, vagal activity sympathetic activity

1 | INTRODUCTION

Exposure to brief periods of ischaemia, even when applied remotely such as in a peripheral limb, improves ischaemic tolerance and

minimizes the damaging effects of ischaemia–reperfusion (IR) injury (Kharbada et al., 2002). This process, called remote ischaemic preconditioning (RIPC), evokes protective effects that have been demonstrated in animal (Bromage et al., 2017) and human models

Samora M, Teixeira AL, **Sabino-Carvalho JL**, Vianna LC. Sex differences in cardiac vagal reactivation from the end of isometric handgrip exercise and at the onset of muscle metaboreflex isolation. *Auton Neurosci*. 2020 Nov;228:102714.

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102714>

(Samora, *et al.*, 2020)

Periódico: Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

Fator de impacto (2020): 3,145



Contents lists available at ScienceDirect

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

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

Sex differences in cardiac vagal reactivation from the end of isometric handgrip exercise and at the onset of muscle metaboreflex isolation

Milena Samora^a, André L. Teixeira^a, Jeann L. Sabino-Carvalho^a, Lauro C. Vianna^{a,b,*}

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

^b Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil



ARTICLE INFO

Keywords:

Sex differences
Cardiac vagal reactivation
Heart rate
Exercise pressor reflex

ABSTRACT

A parasympathetic reactivation is an underlying mechanism mediating the rapid fall in heart rate (HR) at the onset of post-exercise ischemia (PEI) in humans. Herein, we tested the hypothesis that, compared to men, women present a slower HR recovery at the cessation of isometric handgrip exercise (i.e., onset of PEI) due to an attenuated cardiac vagal reactivation. Forty-seven (23 women) young and healthy volunteers were recruited. Subjects performed 90s of isometric handgrip exercise at 40% of maximal voluntary contraction followed by 3-min of PEI. The onset of PEI was analyzed over the first 30s in 10s windows. Cardiac vagal reactivation was indexed using the HR fall and by HR variability metrics (e.g., RMSSD and SDNN) immediately after the cessation of the exercise. HR was significantly increased from rest during exercise in men and women and increases were similar between sexes. However, following the cessation of exercise, the HR recovery was significantly slower in women compared to men regardless of the time point (women vs. men: $\Delta-14 \pm 8$ vs. $\Delta-18 \pm 6$ beats.min⁻¹ at 10s; $\Delta-20 \pm 9$ vs. $\Delta-25 \pm 8$ beats.min⁻¹ at 20s; $\Delta-22 \pm 10$ vs. $\Delta-27 \pm 9$ beats.min⁻¹ at 30s; $P = .027$). RMSSD and SDNN increased at the cessation of exercise in greater magnitude in men compared to women. These findings demonstrate that women had a slower HR recovery at the cessation of isometric handgrip exercise and onset of PEI compared to men, suggesting a sex-related difference in cardiac vagal reactivation in healthy young humans.

1. Introduction

Post-exercise ischemia (PEI) following isometric handgrip exercise is a well-established technique to isolate muscle metaboreflex activation in humans (Alam and Smirk, 1937). While arterial blood pressure (BP) and sympathetic nerve activity remain elevated during PEI, the exercise-induced increase in heart rate (HR) is typically reported to return to resting values (Fisher et al., 2015). The rapid fall in HR at the end of exercise over the first 30 s of PEI is a confounding and complex response during the transition between exercise and PEI (Fisher et al., 2010). The potential explanation for this observation is a cardiac parasympathetic reactivation, probably due to the loss of central command and muscle mechanoreceptors inputs and/or baroreflex mechanisms, as proposed by others (Fisher et al., 2010; Iellamo et al., 1999; O'Leary, 1985). To gain more insight into the mechanisms underlying the rapid fall in HR at the onset of PEI, Fisher et al. (2010) evaluated the autonomic control of HR during the first minute of PEI by employing a pharmacological approach in healthy men. They found

that HR rapidly returned towards baseline under both control and sympathetic blockade condition, while the HR fall was slower and less complete under parasympathetic blockade. Thus, this previous study provided strong evidence that rapid fall in HR in the first's seconds at the onset PEI is primarily mediated by cardiac vagal reactivation, which overcomes cardiac sympathetic activation induced by metaboreflex isolation. Although Fisher et al. (2010) elucidated the autonomic mechanisms whereby HR is regulated by the muscle metaboreflex, the possible sex differences on this rapid cardiac vagal reactivation immediately upon the cessation of the exercise are unknown. This becomes important because alterations in autonomic function contribute to the risk of sudden death, likely related to abnormal HR profiles (Jouven et al., 2005). For example, delayed HR recovery from exercise (attributed to altered parasympathetic reactivation) has been reported as a powerful independent predictor of mortality in healthy adults (Cole et al., 1999; Imai et al., 1994).

The existence of sex differences in cardiac vagal reactivation at the cessation of isometric handgrip exercise is highly plausible given that

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

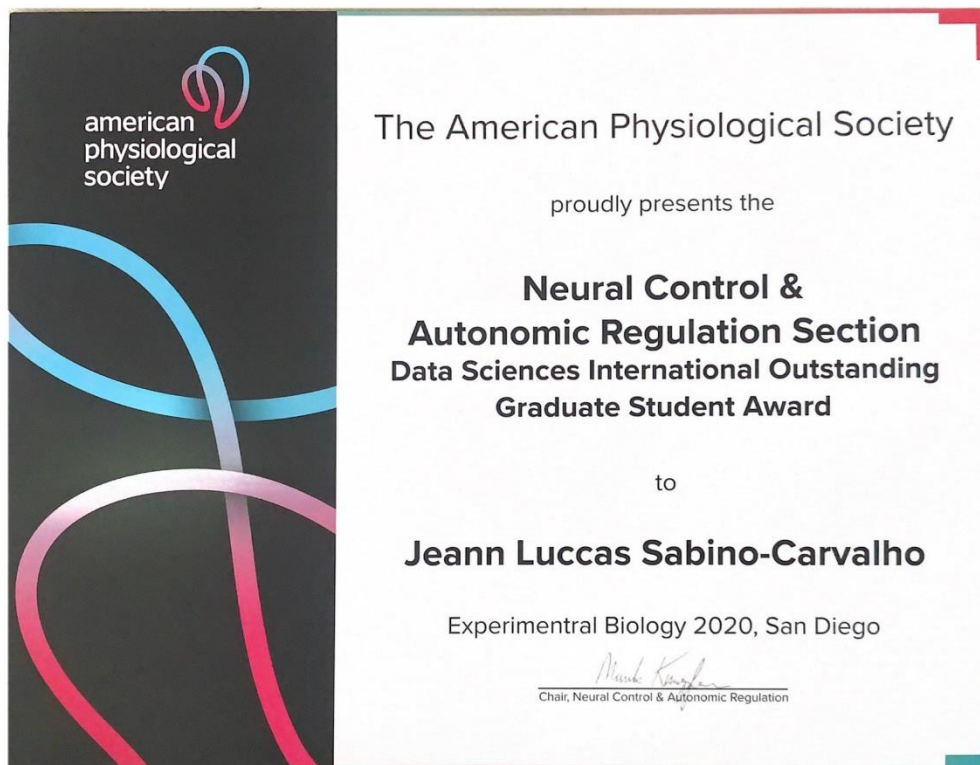
E-mail address: lcvianna@unb.br (L.C. Vianna).

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102714>

Received 29 May 2020; Received in revised form 9 July 2020; Accepted 7 August 2020
1566-0702/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

ANEXO J – Premiações recebidas durante o doutoramento

2020 – DSI Outstanding Graduate Student Award, The American Physiological Society, Neural Control and Autonomic Regulation Section.



2020 – Menção Honrosa na categoria Tema Livre Oral no XXIV Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular, Universidade Federal de Goiás (UFG).



The certificate is set against a background of a classical anatomical drawing of a human figure. At the top center is a circular logo featuring a stylized heart and two crossed stethoscopes. Below this, the text 'XXIV SIMPÓSIO BRASILEIRO DE FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR' is displayed in large, bold, red and black letters. The title 'MENÇÃO HONROSA' is centered below in bold black font. The main text, in black, states that the scientific committee of the XXIV Brazilian Symposium of Cardiovascular Physiology confers this distinction to Jeann L. Sabino Carvalho and her collaborators for the quality of their oral presentation. The title of the work is 'Função barorreflexa em pacientes com Doença de Parkinson: uma abordagem farmacológica.' Three signatures are present, each with a horizontal line underneath. Below the signatures are the names and titles of the signatories: Prof. Dr. Daniel Alves Rosa (Vice-Coordenador do Evento), Prof. Dr. Carlos Henrique Xavier Custodio (Coordenador do Evento), and Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrinho (Diretor do Instituto de Ciências Biológicas). At the bottom, the logos for ICB (Instituto de Ciências Biológicas), PROEC (Pró-Reitoria de Extensão e Cultura), and UFG (Universidade Federal de Goiás) are displayed.

XXIV SIMPÓSIO
BRASILEIRO
DE FISIOLOGIA
CARDIOVASCULAR

MENÇÃO HONROSA

A comissão científica do **XXIV Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular** confere a **Jeann L. Sabino Carvalho e seus colaboradores** esta distinção, em reconhecimento à qualidade do trabalho apresentado na forma de **Apresentação Oral**.

Título: **Função barorreflexa em pacientes com Doença de Parkinson: uma abordagem farmacológica.**

[Signature]
Prof. Dr. Daniel Alves Rosa
Vice-Coordenador do Evento

[Signature]
Prof. Dr. Carlos Henrique Xavier Custodio
Coordenador do Evento

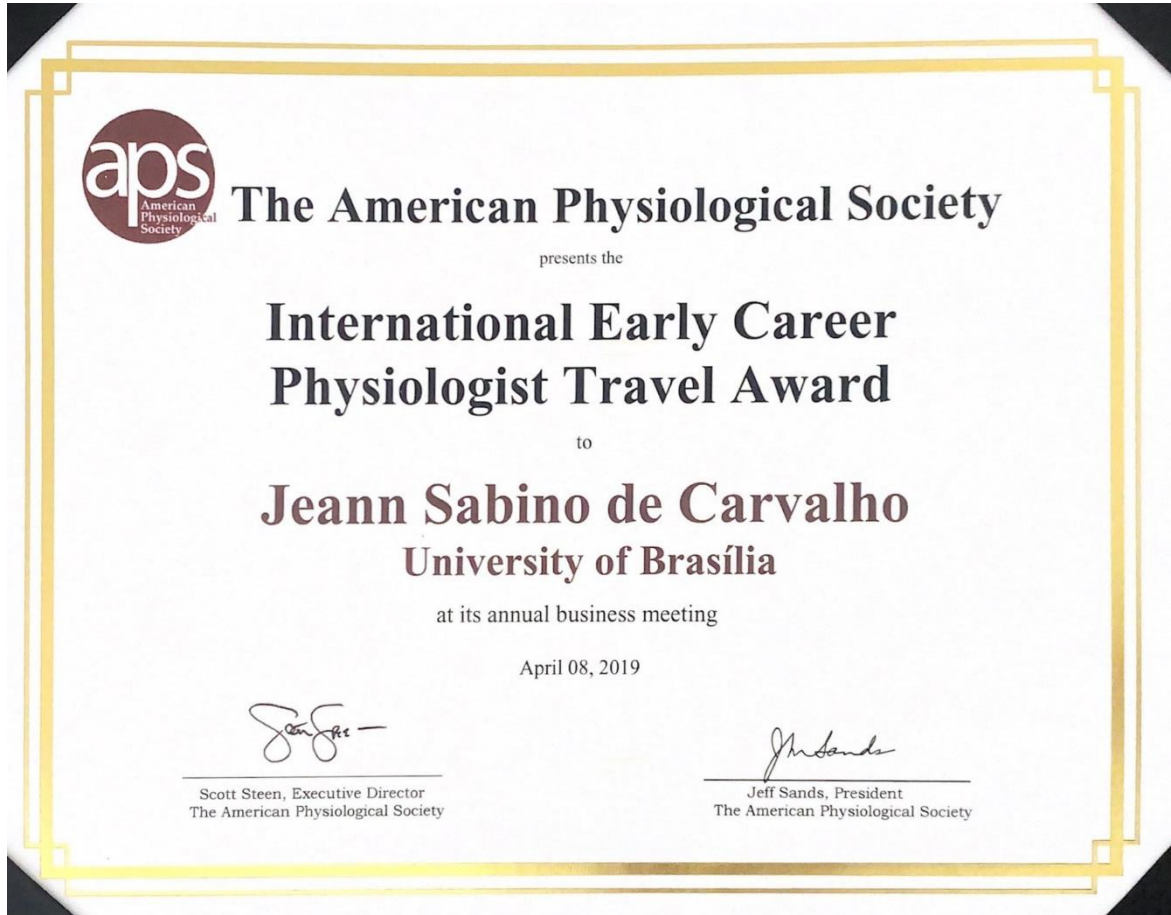
[Signature]
Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrinho
Diretor do Instituto de Ciências Biológicas

ICB INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROEC PRÓ-REITORIA DE EXTENSÃO E CULTURA

UFG UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

2019 – International Early Career Physiologist, The American Physiological Society.



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



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

January 23, 2019

Mr. Jeann Sabino-Carvalho
University of Brasília
Department of Physical Education
Asa Norte
Faculty of Physical Education
Brasília, 70910900
Brazil

Dear Mr. Sabino-Carvalho:

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

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

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

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Scott Steen', with a horizontal line extending to the right.

Scott Steen, FASAE, CAE
Executive Director

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



ANEXO K – Permissão para reprodução de figuras

16/08/2021

RightsLink - Your Account



[My Orders](#) [My Library](#) [My Profile](#)

Welcome [jeannluccas@gmail.com](#) [Log out](#) | [Help](#) | [FAQ](#)

[My Orders](#) > [Orders](#) > [All Orders](#)

License Details

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

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5107890847943
License date	Jul 14, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Movement Disorders
Licensed Content Title	Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease
Licensed Content Author	Lisa Seidl, Melvin D. Yahr, Gregor K. Wenning, et al
Licensed Content Date	Aug 30, 2004
Licensed Content Volume	19
Licensed Content Issue	9
Licensed Content Pages	9
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	No
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasília
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Table 1
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasília, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho EU826007151
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

[BACK](#)

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) . [Terms and Conditions](#) . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

16/08/2021

RightsLink - Your Account



[My Orders](#) [My Library](#) [My Profile](#)

Welcome [jeannlucas@gmail.com](#) [Log out](#) | [Help](#) | [FAQ](#)

[My Orders](#) > [Orders](#) > [All Orders](#)

License Details

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

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5110390951615
License date	Jul 15, 2021
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Clinical Autonomic Research
Licensed Content Title	Pharmacological assessment of the arterial baroreflex in a young healthy obese male with extremely low baseline muscle sympathetic nerve activity
Licensed Content Author	Anthony V. Incognito et al
Licensed Content Date	Aug 20, 2018
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1000 - 1999
Author of this Springer Nature content	no
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasília
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1B
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasília, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho
Total	0.00 USD

[BACK](#)

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) . [Terms and Conditions](#) . [Comments?](#) We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

16/08/2021

RightsLink - Your Account



[My Orders](#) [My Library](#) [My Profile](#)

Welcome [jeannlucas@gmail.com](#) [Log out](#) | [Help](#) | [FAQ](#)

[My Orders](#) > [Orders](#) > [All Orders](#)

License Details

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

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5110381218720
License date	Jul 15, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Circulation Research
Licensed Content Title	Reflex Regulation of Arterial Pressure during Sleep in Man
Licensed Content Author	HARLEY S. SMYTH, PETER SLEIGHT, GEORGE W. PICKERING
Licensed Content Date	Jan 1, 1969
Licensed Content Volume	24
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	No
Intend to modify/change the content	No
Publishing Open Access	
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasilia
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasília, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho 13-2932696
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

[BACK](#)

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) . [Terms and Conditions](#) . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com

17/08/2021

RightsLink - Your Account



My Orders My Library My Profile

Welcome jeannlucas@gmail.com Log out | Help | FAQ

My Orders > Orders > All Orders

License Details

This Agreement between Mr. Jeann Sabino-Carvalho ("You") and The American Physiological Society ("The American Physiological Society") consists of your license details and the terms and conditions provided by The American Physiological Society and Copyright Clearance Center.

Print Copy

License Number	5130391181486
License date	Aug 15, 2021
Licensed Content Publisher	The American Physiological Society
Licensed Content Publication	Journal of Neurophysiology
Licensed Content Title	Baroreflex dysfunction in Parkinson's disease: integration of central and peripheral mechanisms
Licensed Content Author	Jeann L. Sabino-Carvalho, Barbara Falquetto, Ana C. Takakura, et al
Licensed Content Date	Apr 1, 2021
Licensed Content Volume	125
Licensed Content Issue	4
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	author of original work
Format	electronic
Portion	figures/tables/images
Number of figures/tables/images	2
Will you be translating?	no
World Rights	no
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasilia
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1 and Table 1
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasilia, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho Invoice
Billing Type	Invoice
Billing address	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasilia, Brazil 70866550 Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho
Total	0.00 USD

BACK

16/08/2021

RightsLink - Your Account



[My Orders](#) [My Library](#) [My Profile](#)

Welcome [jeannlucas@gmail.com](#) [Log out](#) | [Help](#) | [FAQ](#)

[My Orders](#) > [Orders](#) > [All Orders](#)

License Details

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

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5110400809922
License date	Jul 15, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Physiology
Licensed Content Title	Menstrual cycle effects on sympathetic neural responses to upright tilt
Licensed Content Author	Qi Fu, Kazunobu Okazaki, Shigeki Shibata, et al
Licensed Content Date	Apr 29, 2009
Licensed Content Volume	587
Licensed Content Issue	9
Licensed Content Pages	13
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	No
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasilia
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figura 7A
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasilia, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho EU826007151
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

[BACK](#)

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) . [Terms and Conditions](#) . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com

17/08/2021

RightsLink - Your Account



[My Orders](#)
[My Library](#)
[My Profile](#)

Welcome jeannlucas@gmail.com [Log out](#) | [Help](#) | [FAQ](#)

[My Orders](#) > [Orders](#) > [All Orders](#)

License Details

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

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5130360955676
License date	Aug 15, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Experimental Physiology
Licensed Content Title	Neural circulatory control during exercise: early insights
Licensed Content Author	Jere H. Mitchell
Licensed Content Date	Feb 11, 2013
Licensed Content Volume	98
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	12
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	No
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasilia
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 7
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasilia, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho EU826007151
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

[BACK](#)

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) . [Terms and Conditions](#) . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer@copyright.com

17/08/2021

RightsLink - Your Account



My Orders My Library My Profile

Welcome jeannlucas@gmail.com Log out | Help | FAQ

My Orders > Orders > All Orders

License Details

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

Print Copy

License Number	5120580486301
License date	Aug 02, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Exercise and Sport Sciences Reviews
Licensed Content Title	Cardiovascular Control During Exercise: The Connectivity of Skeletal Muscle Afferents to the Brain
Licensed Content Author	André L. Teixeira, Igor A. Fernandes, and Lauro C. Vianna
Licensed Content Date	Jan 30, 2020
Licensed Content Volume	48
Licensed Content Issue	2
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	No
Intend to modify/change the content	No
Publishing Open Access	
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasília
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasília, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho 13-2932696
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

BACK

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. Privacy statement . Terms and Conditions . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com

17/08/2021

RightsLink - Your Account



[My Orders](#) [My Library](#) [My Profile](#)

Welcome [jeannlucas@gmail.com](#) [Log out](#) | [Help](#) | [FAQ](#)

[My Orders](#) > [Orders](#) > [All Orders](#)

License Details

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

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5119001494733
License date	Jul 30, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Wiley Books
Licensed Content Title	Autonomic Adjustments to Exercise in Humans
Licensed Content Author	Paul J. Fadel, Colin N. Young, James P. Fisher
Licensed Content Date	Mar 16, 2015
Licensed Content Pages	38
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	No
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasilia
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasilia, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho EU826007151
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

[BACK](#)

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) . [Terms and Conditions](#) . [Comments?](#) We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com

17/08/2021

RightsLink - Your Account



My Orders My Library My Profile

Welcome jeannlucas@gmail.com Log out | Help | FAQ

My Orders > Orders > All Orders

License Details

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

Print Copy

License Number	5118910725801
License date	Jul 30, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Neuron
Licensed Content Title	Parkinson's Disease Mechanisms and Models
Licensed Content Author	William Dauer,Serge Przedborski
Licensed Content Date	Sep 11, 2003
Licensed Content Volume	39
Licensed Content Issue	6
Licensed Content Pages	21
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasilia
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasilia, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho GB 494 6272 12
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

BACK

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. Privacy statement . Terms and Conditions . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

16/08/2021

RightsLink - Your Account



My Orders My Library My Profile

Welcome jeannlucas@gmail.com Log out | Help | FAQ

My Orders > Orders > All Orders

License Details

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

Print Copy

License Number	5110390951615
License date	Jul 15, 2021
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Clinical Autonomic Research
Licensed Content Title	Pharmacological assessment of the arterial baroreflex in a young healthy obese male with extremely low baseline muscle sympathetic nerve activity
Licensed Content Author	Anthony V. Incognito et al
Licensed Content Date	Aug 20, 2018
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	1000 - 1999
Author of this Springer Nature content	no
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasília
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1B
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasília, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho
Total	0.00 USD

BACK

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. Privacy statement . Terms and Conditions . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com

17/08/2021

RightsLink - Your Account



[My Orders](#) [My Library](#) [My Profile](#)

Welcome [jeannlucas@gmail.com](#) [Log out](#) | [Help](#) | [FAQ](#)

[My Orders](#) > [Orders](#) > [All Orders](#)

License Details

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

[Print](#) [Copy](#)

License Number	5119020186708
License date	Jul 30, 2021
Licensed Content Publisher	Wolters Kluwer Health, Inc.
Licensed Content Publication	Medicine & Science in Sports & Exercise
Licensed Content Title	Arterial Baroreflex Control of the Peripheral Vasculature in Humans: Rest and Exercise
Licensed Content Author	PAUL FADEL
Licensed Content Date	Dec 1, 2008
Licensed Content Volume	40
Licensed Content Issue	12
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/College
Sponsorship	No Sponsorship
Format	Electronic
Will this be posted online?	Yes, on a secure website
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Author of this Wolters Kluwer article	No
Will you be translating?	No
Intend to modify/change the content	No
Publishing Open Access	
Title	CONTROLE NEUROVASCULAR EM REPOUSO E DURANTE O EXERCÍCIO EM PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON
Institution name	Universidade de Brasília
Expected presentation date	Oct 2021
Portions	Figure 1
Requestor Location	Mr. Jeann Sabino-Carvalho CLN 411 Bloco E apt 218 Brasília, 70866550 Brazil Attn: Mr. Jeann Sabino-Carvalho 13-2932696
Publisher Tax ID	
Total	0.00 USD

[BACK](#)

Copyright © 2021 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#) . [Terms and Conditions](#) . Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer-care@copyright.com