



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

FABRÍCIO DA SILVA

**RESPOSTA CARDIOVASCULAR NO INÍCIO DO EXERCÍCIO
ISOMÉTRICO: HÁ DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS?**

Brasília, DF

2022

FABRÍCIO DA SILVA

**RESPOSTA CARDIOVASCULAR NO INÍCIO DO EXERCÍCIO
ISOMÉTRICO: HÁ DIFERENÇAS ENTRE OS SEXOS?**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

Orientador: Professor Dr. Lauro Casqueiro Vianna

Brasília, DF

2022

FABRÍCIO DA SILVA

**Resposta cardiovascular no início do exercício isométrico: há
diferenças entre os sexos?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Nível Mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito para o título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Lauro Casqueiro Vianna (Orientador)

Doutor em Educação Física
Universidade de Brasília

Prof. Dr. André Luis da Silva Teixeira

(Membro 1)
Doutor em Educação Física
Universidade Guelph, UOG, Canadá

Prof. Dr. Ricardo Jaco de Oliveira

(Membro 2)
Doutor em Educação Física
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Ricardo Moreno Lima

(Membro 3 - suplente)

Doutor em Educação Física

Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação ao meu esposo Fábio também aos meus pais, Valdimir e Rosangela, por terem paciência e perseverança juntamente comigo nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Lauro Vianna, meu mentor e orientador, pelo aceite em me orientar e por sempre prezar pela minha preparação e evolução no conhecimento.

Aos amigos do Laboratório NEUROVASQ, André, Milena, Jeann, Adamor, Antonino, Alessandro, Igor, Tais, Fernanda, Camilinha, Marcela, Rosa, Rafael.

RESUMO

A vasodilatação colinérgica desempenha um importante papel na resposta pressórica e de resistência vascular sistêmica (RVS) no início do exercício isométrico de preensão manual (EIPM) *handgrip*. Desta forma, nós testamos a hipótese de que mulheres apresentam uma queda atenuada na RVS e no aumento da resposta pressórica comparadas a homens no início do EIPM *handgrip*, decorrente da vasodilatação colinérgica simpática atenuada. Vinte (10 mulheres) voluntários jovens (idade média: 22 ± 1 ano) e saudáveis foram recrutados. Os participantes realizaram 20s EIPM em 40% da contração voluntária máxima (CVM). Respostas ao exercício na Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial (PA) média, Volume Sistólico (VS), Índice Cardíaco (IC) e RVS foram expressos como uma mudança de 10s imediatamente antes da contração voluntária. Os homens demonstraram uma redução na RVS em 3s ($\Delta -0.9 \pm 0.3$ mmHg.L⁻¹.min), 10s ($\Delta -1.6 \pm 0.4$ mmHg.L⁻¹.min) e 20s ($\Delta -1.9 \pm 0.7$ mmHg.L⁻¹.min) do início do EIPM e estas respostas tendem a ser atenuadas nas mulheres (3s: $\Delta -0.3 \pm 0.3$ mmHg.L⁻¹.min; 10s: $\Delta -1.2 \pm 0.4$ mmHg.L⁻¹.min; 20s: $\Delta -0.6 \pm 0.5$ mmHg.L⁻¹.min; P=0.131). Enquanto homens apresentam uma resposta bifásica da PA (3s: $\Delta 2 \pm 2$ mmHg; 10s: $\Delta 1 \pm 1$ mmHg; 20s: $\Delta 5 \pm 3$ mmHg; Fig. 1B), mulheres mostram um aumento progressivo na PA (3s: $\Delta 1 \pm 1$ mmHg; 10s: $\Delta 3 \pm 1$ mmHg; 20s: $\Delta 6 \pm 1$ mmHg; Fig. 1B) no início do EIPM. Não há diferenças entre os sexos nas respostas da FC, VS e DC ao exercício, de forma que todos aumentaram progressivamente ao longo dos 20s do EIPM. Estes achados demonstram a ausência de diferença entre os sexos nas respostas da RVS e PA no início do EIPM, sugerindo que a contribuição da vasodilatação colinérgica simpática na resposta cardiovascular no começo do exercício não se relaciona com o sexo.

Palavras-chave: Pressão arterial. Resistência vascular sistêmica. Vasodilatação colinérgica simpática. Exercício isométrico.

ABSTRACT

The cholinergic vasodilation plays an important role in the blood pressure (BP) and systemic vascular resistance (SVR) responses at the onset of isometric handgrip exercise. Herein, we tested the hypothesis that women present an attenuated fall in SVR and increased pressor response compared to men at the onset of isometric handgrip exercise due to a blunted sympathetic cholinergic vasodilation. Twenty (10 women) young and healthy volunteers (average age: 22 ± 1 years old) were recruited. Participants performed 20s bout of isometric handgrip exercise at 40% of maximal voluntary contraction. Heart rate (HR), mean BP, stroke volume (SV), cardiac output (CO), and SVR responses to exercise were expressed as a change from 10s immediately before the voluntary contraction. Men demonstrated a drop in SVR at 3s ($\Delta -0.9 \pm 0.3 \text{ mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$), 10s ($\Delta -1.6 \pm 0.4 \text{ mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$) and 20s ($\Delta -1.9 \pm 0.7 \text{ mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$) of the onset of isometric exercise, and these responses tend to be attenuated in women (3s: $\Delta -0.3 \pm 0.3 \text{ mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$; 10s: $\Delta -1.2 \pm 0.4 \text{ mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$; 20s: $\Delta -0.6 \pm 0.5 \text{ mmHg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$; $P=0.131$). While men present a typical exercise-evoked biphasic mean BP response, women show a progressive increase in BP at the onset of exercise. There are no sex differences in HR, SV and CO responses to exercise, which all increased progressively over the 20s of handgrip bout. These findings demonstrated a lack of sex differences in SVR and BP responses at the onset of isometric handgrip exercise, suggesting that the sympathetic cholinergic vasodilation contribution to circulatory responses at the beginning of exercise is irrespective of sex.

Key words: blood pressure, systemic vascular resistance, sympathetic cholinergic vasodilation, isometric exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Pressão Arterial Média (PAM; A) e resistência vascular sistêmica (RVS; C) ao longo dos primeiros 20s do exercício isométrico de handgrip para homem e mulher 23
- Figura 2 - Frequência Cardíaca (FC; A), volume sistólico (VS; C), e débito cardíaco (DC; E) nos primeiros 20s de exercício isométrico de handgrip para homens e mulheres 24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis hemodinâmicas de repouso

23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CVM	Contração Voluntária Máxima
COX	Ciclooxigenase
DC	Débito Cardíaco
FC	Frequência Cardíaca
IC	Índice Cardíaco
IPE	Isquemia pós-exercício
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
NTS	Núcleo do Trato Solitário
PA	Pressão arterial
RPE	Reflexo Pressor do Exercício
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNA	Sistema nervoso autônomo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVO	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1. RESPOSTAS HEMODINÂMICAS E CIRCULATÓRIAS AO EXERCÍCIO	15
3.2. REFLEXO PRESSOR DO EXERCÍCIO	16
3.3. BARORREFLEXO	17
3.4. DIFERENÇA ENTRE OS SEXOS	18
4. HIPÓTESE	19
5. MATERIAIS E MÉTODOS	19
5.1 PARTICIPANTES	19
5.2. PROTOCOLO DA ISQUEMIA PÓS-EXERCÍCIO	20
5.3 MEDIDAS CARDIOVASCULARES	20
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
6. RESULTADOS	21
7. DISCUSSÃO	25
8. LIMITAÇÃO DO ESTUDO	28
9. CONCLUSÕES	28
10. PERSPECTIVAS CLÍNICAS	28
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
12. REFERÊNCIAS	30
13. ANEXOS	33
ANEXO COMPROVANTE DE SUBMISSÃO EM REVISTA.	33

1. INTRODUÇÃO

A existência de fibras colinérgicas simpáticas para o músculo esquelético contribuindo para a vasodilatação foi reportada pela primeira vez em cães e gatos (BÜLBRING ; BURN, 1935), e depois confirmada em humanos (SANDERS *et al.*, 1989). Foi proposto que vasodilatação colinérgica simpática exerce um papel na redução pronunciada da RVS durante um ciclo curto (3s) (WIELING *et al.*, 1996) ou no início do exercício dinâmico (cicloergômetro) (ISHII *et al.*, 2013; ISHII *et al.*, 2012), levando a uma queda transitória na PA média, apesar da elevação no DC. Neste contexto, Vianna *et al.* (2015) avaliou a resposta pressórica durante os primeiros 20s do exercício isométrico de preensão manual (EIPM) *handgrip*, empregando uma abordagem farmacológica em homens saudáveis. Eles encontraram que sob bloqueio colinérgico (e.g., glicopirolato), a redução na RVS induzida pelo exercício e, deste modo, aumento da resposta pressórica foi abolida. Assim, este estudo prévio forneceu evidência robusta de que vasodilatador colinérgico simpático é um importante mecanismo para resposta na PA e RVS no início do EIPM em humanos (VIANNA *et al.*, 2015). Embora a vasodilatação colinérgica simpática no músculo esquelético durante o exercício tenha sido amplamente discutida (MATSUKAWA *et al.*, 2013; SANDERS *et al.*, 1989; ISHII *et al.*, 2012; ISHII *et al.*, 2013), o mecanismo preciso subjacente à vasodilatação simpática merece outras considerações.

Reed *et al.*, (2000) demonstraram que esta vasodilatação marcada na musculatura esquelética humana durante o EIPM não é neuro-mediado, uma vez que o bloqueio anestésico local dos nervos simpáticos (gânglio estrelado) manteve a resposta dilatadora. Este estudo prévio também sugeriu o papel do óxido nítrico (NO) e a catecolamina circulante operando através de receptores β -adrenérgicos como mecanismo viável da vasodilatação durante o EIPM. Por outro lado, Komine *et al.*, (2008) descobriu que a vasodilatação é atenuada por hexametônio (bloqueador simpático ganglionar), sugerindo que o comando central pode ativar fibras nervosas colinérgicas simpáticas durante o exercício estático em gatos conscientes (KOMINE *et al.*, 2008). A contribuição da vasodilatação colinérgica induzida centralmente durante o exercício foi posteriormente confirmada durante movimentos imaginários de ciclismo com uma perna em humanos (ISHII *et al.*, 2013). Além disto, estudos prévios demonstraram que o propranolol não alterava a vasodilatação colinérgica induzida pelo exercício imaginado (mental) decorrente de um atraso no mecanismo de vasodilatação β -adrenérgico (ISHII *et al.*, 2014). Assim, o papel do NO é

provavelmente subjacente a vasodilatação colinérgica simpática durante o início do exercício em humanos.

Embora o NO aparenta ser um importante contribuinte na vasodilatação colinérgica simpática em humanos, estudos mostram que a Oxido Nítrico Sintase (NOS), ciclooxigenase (COX), e/ou canais de K⁺ podem também contribuir para vasodilatação mediada por acetilcolina (BRUNING *et al.*, 2012; BRUNT *et al.*, 2015; FUJII *et al.*, 2013; FUJII *et al.*, 2017). Nestas linhas, Fujii *et al.* (2020) publicaram que uma alta dose de acetilcolina atenua a vasodilatação cutânea mediada por acetilcolina em mulheres jovens, comparadas à homens, onde nenhum efeito da NOS, COX ou inibição de canais K⁺ foram encontrados independentes do sexo. Eles sugeriram diferenças entre os sexos na responsividade vascular em parte explicada por uma diferença sexo-relacionada na função microvascular (Fujii *et al.* 2020). De fato, os hormônios femininos foram destacados como atuantes na resposta à vasodilatação mediada por acetilcolina (PINTO *et al.*, 1997), possivelmente agindo na regulação positiva da transcrição de NOS (Palmer *et al.* 1988).

Destaca-se que não há evidência mostrando em qual proporção estas diferenças entre os sexos na função microvascular poderiam afetar a vasodilatação colinérgica simpática e consequentemente a redução da RVS no início do exercício. Estes dados são razoáveis, uma vez que descobertas recentes de nosso laboratório mostraram diferenças entre os sexos na regulação pressórica durante o EIPM *handgrip* em jovens (SAMORA *et al.*, 2019). Assim, não se sabe se as diferenças relacionadas ao sexo na regulação da PA já são pronunciadas no início do exercício isométrico, onde a resposta bifásica da PA é impulsionada por uma queda na RVS mediada pela vasodilatação colinérgica simpática. Portanto, testamos a hipótese de que as mulheres apresentam resposta atenuada da queda da RVS e aumento da PA em comparação aos homens no início do exercício isométrico de preensão manual devido a uma vasodilatação colinérgica simpática atenuada.

2. OBJETIVO

Avaliar se existe diferença entre os sexos na resposta da PA e RVS no início do exercício isométrico de preensão manual *handgrip*.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Respostas hemodinâmicas e circulatórias ao Exercício

Desde o início do século XX, já eram descritas alterações hemodinâmicas relacionadas ao exercício, correlacionadas ao incremento na frequência cardíaca (FC). Em 1913, A. Krogh e J. Lindhard demonstraram elevação na FC à medida que o indivíduo pedalava no ciclo-ergômetro, acompanhada de variações ventilatórias (KROGH; LINDHARD, 1913). Este primeiro destaque lança luz aos mecanismos adaptativos circulatórios, hemodinâmicos e neurais durante o exercício.

O exercício físico é dividido essencialmente em dois tipos: dinâmico e estático. O primeiro, predomina estiramento da musculatura, em detrimento da tensão, como por exemplo durante uma corrida ou ciclismo. Já no estático, também denominado isométrico, há predominância da tensão muscular durante a contração sem que haja realização de movimentos e ocorre nas diversas atividades do cotidiano do ser humano e que é simulado através da preensão manual com *handgrip*, por exemplo (FISHER, M.L. 1973).

As mudanças hemodinâmicas ocorridas durante o exercício físico dependem diretamente da intensidade, representada como um percentual da Contração Voluntária Máxima (CVM), bem como da duração do esforço (MITCHELL *et al.*, 1974) (FISHER, M.L. 1973).

Posteriormente, observou-se que mudanças no sistema cardiovascular, envolvendo elevação da pressão arterial sistêmica, também ocorria com exercícios isométricos de pequenos grupos musculares, levantando a hipótese dos efeitos locais metabólicos e nos vasos sanguíneos, como protagonistas do reflexo pressórico (ALAM, M. 1937).

Os estudos avançaram e hoje está bem estabelecida a influência do sistema nervoso autônomo nas respostas cardiovasculares no esforço físico, necessárias para suprir demandas metabólicas do trabalho muscular. Na modulação sincrônica entre redução no tônus supressor parassimpático e estímulo neural simpático cardíaco, somado ao efeito da epinefrina advinda da adrenal, ganhamos aumento na FC e efeito inotrópico no coração, elevando o volume sistólico, consequentemente aumentando o débito cardíaco (DC) (FISHER *et al.*, 2015; FADEL *et al.*, 2015).

No início do exercício, a elevação da FC ocorre essencialmente pela supressão da atividade parassimpática. À medida que se aumenta intensidade e carga, especialmente em FC acima de 100 bpm, o efeito do Sistema Nervoso Simpático (SNS) é mais destacado (FISHER, J.P. 2015).

Concomitante aos efeitos cardíacos, as mudanças vasculares periféricas exercem papel importante na resposta ao exercício. A ativação do SNS muscular exerce efeito, juntamente com a liberação de norepinefrina pelos vasos cardíacos, renais e esplâncnicos, está relacionada também a intensidade e duração da contração realizada, sendo ativada inclusive no membro contralateral ao esforço (FISHER, J.P. 2015). Os efeitos vasculares periféricos durante o exercício são, sobremaneira, fisiológicos, atuando até mesmo como mecanismos otimizadores de funcionalidade dos vasos arteriais. Estudos demonstram que modalidades de treinamentos com exercícios isométricos melhoram performance vascular e reduzem pressão arterial em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (CORREIA, M. A. 2020).

3.2 Reflexo pressor do exercício

O reflexo pressor do exercício (RPE) é um mecanismo periférico, decorrente da ação de fibras aferentes tipos III e IV, advindas da musculatura, que são ativadas por alterações mecânica e metabolicamente sensíveis. Os receptores propostos dentro do músculo esquelético ativados pelo componente mecânico do RPE (predominantemente mediado por aferentes musculares do tipo III) são os canais iônicos mecânicos e os canais piezo mecânicos, enquanto os receptores químicos, relacionados ao metaborreflexo muscular (predominante mediado por aferentes musculares do tipo IV), respondem aos metabólitos produzidos durante a contração muscular (TEIXEIRA *et al.*, 2022). Esse reflexo trata-se de um mecanismo por *feedback* negativo que ascende para região no Núcleo do Trato Solitário, resultando em inibição da atividade parassimpática e ativação simpática. Desta forma, ocorre incremento em débito cardíaco, resistência vascular periférica e pressão arterial (PA) sistêmica (TEIXEIRA, A.L, 2020). O trabalho conjunto do mecanorreflexo, através do estiramento de fibras, e do metaborreflexo, com substâncias químicas produzidas localmente na musculatura, constituem o RPE (SAMORA, *et al.*, 2020).

Diferentes velocidades de condução das fibras aferentes tipos III e IV atendem a estímulos distintos. As fibras do tipo III, mielinizadas, (McCLOSKEY *et al.*, 1972), responsáveis pelo mecanorreflexo, são ativadas logo no início da contração muscular (com a distensão, estiramento ou aumento da pressão no músculo) (FISHER, *et al.*, 2015). Já as fibras do tipo IV, ligadas ao metaborreflexos, apresentam um atraso no início da condução, dependente da produção de metabólitos decorrentes da contração muscular (KAUFMAN M.P. 1983), uma vez que algumas

fibras do tipo III podem responder a mudanças metabólicas no músculo, enquanto algumas do tipo IV podem ser ativadas por distorções mecânicas (FADEL, P.J. 2015).

Diversos experimentos foram realizados a fim de demonstrar o RPE e seus protagonistas. A ação de prostaglandinas localmente na musculatura, dentre outros mediadores químicos, apresenta influência importante no mecanismo de ativação do RPE e o impacto na PA (SINOWAY, L.I. 2007; TEIXEIRA, A.L, 2020). Da mesma forma, o ácido lático, como resultado do metabolismo anaeróbico e degradação de glicogênio, tem papel primordial na ativação de canais íon-sensíveis e conseqüentemente do RPE (FADEL, P.J. et al, 2003)

Uma estratégia importante na investigação do RPE, especificamente, o metaborreflexo, é através da isquemia pós exercício (IPE). Através de um *cuff* no membro, exercendo uma pressão, é induzida isquemia distalmente, mantendo os metabólitos produzidos durante o exercício agindo por mais tempo. Desta forma, os aumentos da PA induzidos pelo exercício permaneceram elevados acima dos valores de repouso durante a IPE (FISHER, J.P. 2015; TEIXEIRA, A.L, 2020).

3.3 Barorreflexo

Os barorreceptores são terminações nervosas livres, não-encapsuladas que se concentram, de modo mais importante, no seio carotídeo e arco aórtico, estimuladas através do estiramento e agindo por meio de feedback negativo (GUYTON, 2006; FISHER, J.P. 2015), respondendo às variações da pressão arterial batimento-a-batimento (FADEL, P.J. 2015). Durante o exercício, o barorreflexo arterial se integra a diversos mecanismos neurais, agindo sobre coração (pelo DC) e vasos sanguíneos (na condutância vascular) (TEIXEIRA, A.L, 2020; HOLWERDA, S.W. et al, 2011). Desta forma, ocorre uma modulação dos sistemas simpáticos e parassimpático para regulação da pressão arterial (FADEL, P.J.2013; FISHER, J.P. 2015).

Um ramo do nervo glossofaríngeo carrega os impulsos advindos do barorreceptores carotídeos, enquanto fibras do nervo vago transmitem aqueles provenientes do arco aórtico. Estes estímulos convergem para o Núcleo do Trato Solitário (NTS). Quando ocorre elevação da PA, ocorre estímulo dos barorreceptores, com conseqüente aumento da atividade parassimpática e inibição da atividade nervosa simpática. Por outro lado, em quedas da PA, ocorre um incremento da atividade simpática e redução parassimpática. O objetivo, em suma, é o retorno da PA em valores próximos ao basais, numa espécie de “efeito tampão”. (FISHER, J.P. 2015; GUYTON, 2006; HOLWERDA, S.W. et al, 2011).

Ao longo da história, diferentes hipóteses foram postuladas sobre a função dos barorreceptores durante o exercício físico, pensando-se até em um total “desligamento” (BEVEGARD & SHEPHERD, 1966). Contudo, nas décadas de 70 e 80, experimentos utilizando a técnica de sucção e pressão do pescoço conseguiram demonstrar o funcionamento do barorreflexo durante o exercício e sua “flexibilidade” de ação mediante mudanças hemodinâmicas (JOYNER, M.J. 2005).

Diversos estudos comprovam o mecanismo de “resetamento” do barorreflexo para se ajustar e operar ao redor de novos patamares de PA durante o exercício. Foi levantada a hipótese da relação entre mudanças no DC e condutância vascular com as mudanças na PA orquestradas pelo barorreflexo. Entretanto, apesar de 25% da resposta pressórica mediada pelo barorreflexo carotídeo em repouso poder ser atribuída a variações no DC, durante o exercício, o desempenho do barorreflexo no controle da PA é essencialmente mediado por mudanças vasculares (FADEL, P.J. 2015).

Alterações no sistema barorreflexo, a curto e longo prazo, influenciam em condições patológicas, como hipertensão arterial sistêmica (OGOHO, S. 2019; SCHEFFERS, I.J.M. et al 2010), aumentando o risco cardiovascular global (McCRORY, C. et al, 2016).

3.4 Diferenças entre os sexos

Diversos estudos apontam para padrões distintos do comportamento da PA entre homens e mulheres. Curiosamente, entre jovens, enquanto no sexo masculino, eventos de hipotensão postural ou desmaios ocorrem em aproximadamente 25% dos homens, no sexo feminino, ultrapassa 50% (JOYNER, M.J. 2016). Já desde meados dos anos 70, postulava-se que nos corações de animais de sexos diferentes, encontrávamos expressão de receptores específicos, denotando uma especificidade gênero-dependente (KRIEG, M. 1978). Levantavam-se, então, diversas hipóteses sobre os mecanismos de resposta fisiológica serem diferentes entre os sexos, perante situações de estresse, como por exemplo, durante o exercício.

Não obstante às diferenças anatômicas, no que concerne à massa ventricular esquerda do coração, percentual de massa muscular corpórea, estatura média, um aspecto de extrema relevância para considerarmos na análise das diferenças entre os sexos na resposta ao exercício, é as concentrações hormonais; sejam de testosterona, mas em especial, a atuação do estrogênio (SAMORA, M.S. 2020; FU, Q. 2019).

Na década de 90, experimentos com infusão de fenilefrina ocasionando elevação pressórica e avaliando a resposta da FC, demonstrou as primeiras diferenças entre os sexos. No primeiro momento, sendo atribuído a um basal de PA menor nas mulheres em repouso (ABDEL-RAHMAN, A.R.A. 1994). Contudo, estudos posteriores demonstram que a velocidade da variação da PA impacta na diferença entre os sexos, de forma que mudanças mais bruscas, que dependente de uma atividade vagal mais pronunciada, são mais acentuadas em homens jovens do que em mulheres (FU, Q. 2019).

4. HIPÓTESE

Nossa hipótese é que mulheres apresentam resposta atenuada da queda da RVS e do aumento da PA em comparação aos homens no início do exercício isométrico de preensão manual, devido a uma vasodilatação colinérgica simpática atenuada.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 PARTICIPANTES

Vinte voluntários (10 homens e 10 mulheres, com idade média: 22 ± 1 ano) foram envolvidos no estudo. Registros foram analisados de estudos prévios (Samora et al. 2018, 2020) testando diferentes hipóteses para quais protocolos experimentais e procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética local (CAAE 76504017.1.0000.0030) e submetidos a consentimento com a Declaração de Helsinki. Os participantes foram orientados com explicações verbais e escritas sobre o experimento, seguido da assinatura do termo de consentimento. Todos os participantes eram saudáveis, normotensos, não-fumantes, ativos fisicamente e não usavam medicações prescritas. As mulheres não eram usuárias de contraceptivos orais por pelo menos seis meses consecutivos e foram avaliadas durante a fase folicular precoce do ciclo menstrual (e.g. primeiros cinco dias depois do início da menstruação). A temperatura ambiente do laboratório foi mantida ($22 - 24^{\circ}\text{C}$) e os estímulos externos foram minimizados. Os participantes abstiveram-se de cafeína/álcool e exercício físico por pelo menos 12h antes dos testes.

5.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Um dinamômetro-*handgrip* foi colocado na mão dominante do participante, enquanto ele estava sentado. O voluntário realizou três esforços máximos, separados por pelo menos 1 min, sendo designado o maior como CVM. Medidas hemodinâmicas basais de repouso foram registradas por 10 min, seguidas de 90s de exercício isométrico com *handgrip* em 40% da CVM. A intensidade do exercício foi controlada e mantida pelo feedback visual da tela do computador do pesquisador.

5.3 MEDIDAS CARDIOVASCULARES

FC, PA média, sistólica e diastólica foram continuamente medidas batimento-a-batimento por fotopletagem de onda (Human NIBP Controller, AD instruments, NSW, Australia). PA da artéria braquial também foi medida com um esfigmomanômetro digital (Dixtal, DX2022, Brazil), para validar as medidas da fotopletagem do dedo. As variáveis cardiovasculares foram colhidas em 1000 Hz e armazenadas por avaliação offline (Powerlab, AD Instruments, Bella Vista, New South Wales, Australia with LabChart 8 software, ADInstruments). O VS do ventrículo esquerdo batimento-a-batimento foi estimado da integração da forma de onda do fluxo aórtico computado utilizando o método Modelflow (Bogert and van Lieshout 2005), que incorpora idade e sexo. DC foi calculado como $VS \times FC$, e RVS como PA/DC . Movimentos respiratórios foram monitorados utilizando uma cinta pneumática localizada no abdome do indivíduo (MLT 1132 Piezo Respiratory Belt Transducer – ADInstruments) para garantir que os participantes não executariam manobra de Valsalva durante o exercício.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados cardiovasculares batimento a batimento foram registrados continuamente (10 min) e durante 90s de exercício isométrico. No entanto, as variáveis de repouso foram analisadas durante os 10 segundos imediatamente anteriores ao exercício para considerar as respostas antecipatórias da FC e PA ao exercício. A distribuição de normalidade dos dados foi verificada

pelo teste de Shapiro-Wilk e as variáveis de repouso são comparadas entre homens e mulheres por meio de um teste t independente. A FC batimento a batimento, PA média, VS, DC e RVS durante os primeiros 20 segundos de exercício foram interpolados linearmente a 1 Hz e expressos como uma mudança de 10 segundos imediatamente antes do exercício, segundo a segundo. Análise de variância de dois caminhos (ANOVA) para medidas repetidas foi empregada para avaliar o principal efeito de tempo (3, 10 e 20s de exercício) e sexo (homem e mulher) nas variáveis cardiovasculares durante o exercício. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0.05$ e os valores são apresentados como média \pm SE. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software IBM SPSS® Statistics (versão 20) e as figuras foram plotadas usando Prism, versão 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, Estados Unidos) para Windows.

6. RESULTADOS

Dez homens e dez mulheres (21 ± 1 anos e 24 ± 1 anos, respectivamente; $P=0,04$) participaram do presente estudo. Apesar dos homens apresentarem maior estatura ($1,77 \pm 0,02$ m vs $1,61 \pm 0,02$ m; $P < 0,001$), peso (77 ± 3 kg vs 58 ± 2 kg; $P < 0,001$) e CVM (573 ± 48 N vs 400 ± 23 ; $P < 0,001$) em relação às mulheres, os participantes foram pareados pelo índice de massa corporal (IMC; Homens: $24,6 \pm 1,0$ kg/m² e Mulheres: $22,4 \pm 0,5$ kg/m²; $P=0,07$). As características basais para homens e mulheres estão resumidas na Tabela 1. Em repouso, PA diastólica, FC, DC e RVS foram semelhantes entre homens e mulheres, enquanto PA, média e sistólica, e VS foram menores nas mulheres em comparação aos homens.

Tabela 1 – Variáveis Hemodinâmicas de repouso imediatamente antes do exercício isométrico de handgrip

	Homens (n=10)	Mulheres (n=10)	P value
PA sistólica, mmHg	126 ± 4	108 ± 4	0.003
PA diastólica, mmHg	62 ± 3	58 ± 2	0.249
PA média, mmHg	84 ± 3	75 ± 2	0.035
FC, beats.min⁻¹	80 ± 3	79 ± 3	0.844
VS, ml	83 ± 3	74 ± 3	0.047
DC, L/min	6.6 ± 0.3	5.8 ± 0.3	0.078
RVS, mmHg.L⁻¹.min	13.1 ± 0.8	13.3 ± 0.8	0.850

A Figura 1 mostra a resposta média da PA e RVS nos primeiros 20 segundos do exercício isométrico de prensão manual para homens e mulheres. O padrão de resposta da PA parece ser diferente entre homens e mulheres (Fig. 1A). Em outras palavras, enquanto os homens apresentam uma resposta típica da PA bifásica evocada pelo exercício (3s: $\Delta 2 \pm 2$ mmHg; 10s: $\Delta 1 \pm 1$ mmHg; 20s: $\Delta 5 \pm 3$ mmHg; Fig. 1B), as mulheres apresentam um aumento progressivo da PA média (3s: $\Delta 1 \pm 1$ mmHg; 10s: $\Delta 3 \pm 1$ mmHg; 20s: $\Delta 6 \pm 1$ mmHg; Fig. 1B). No entanto, nenhuma interação significativa ($P=0,490$) e efeito do sexo ($P=0,681$) foram encontrados na resposta da PA ao longo de 20s de exercício isométrico. A queda na PA média é secundária a uma queda na RVS no início do exercício (Fig. 1C). Embora nenhum efeito sexual significativo tenha sido observado ($P=0,131$), os homens demonstraram uma diminuição na RVS em 3s ($\Delta -0,9 \pm 0,3$ mmHg.L-1.min), 10s ($\Delta -1,6 \pm 0,4$ mmHg.L-1.min) e 20s ($\Delta -1,9 \pm 0,7$ mmHg.L-1.min; Fig. 1D), e essas respostas tendem a ser atenuadas em mulheres (3s: $\Delta -0,3 \pm 0,3$ mmHg.L-1.min; 10s: $\Delta -1,2 \pm 0,4$ mmHg.L-1.min; 20s: $\Delta -0,6 \pm 0,5$ mmHg.L-1.min; Fig. 1D).

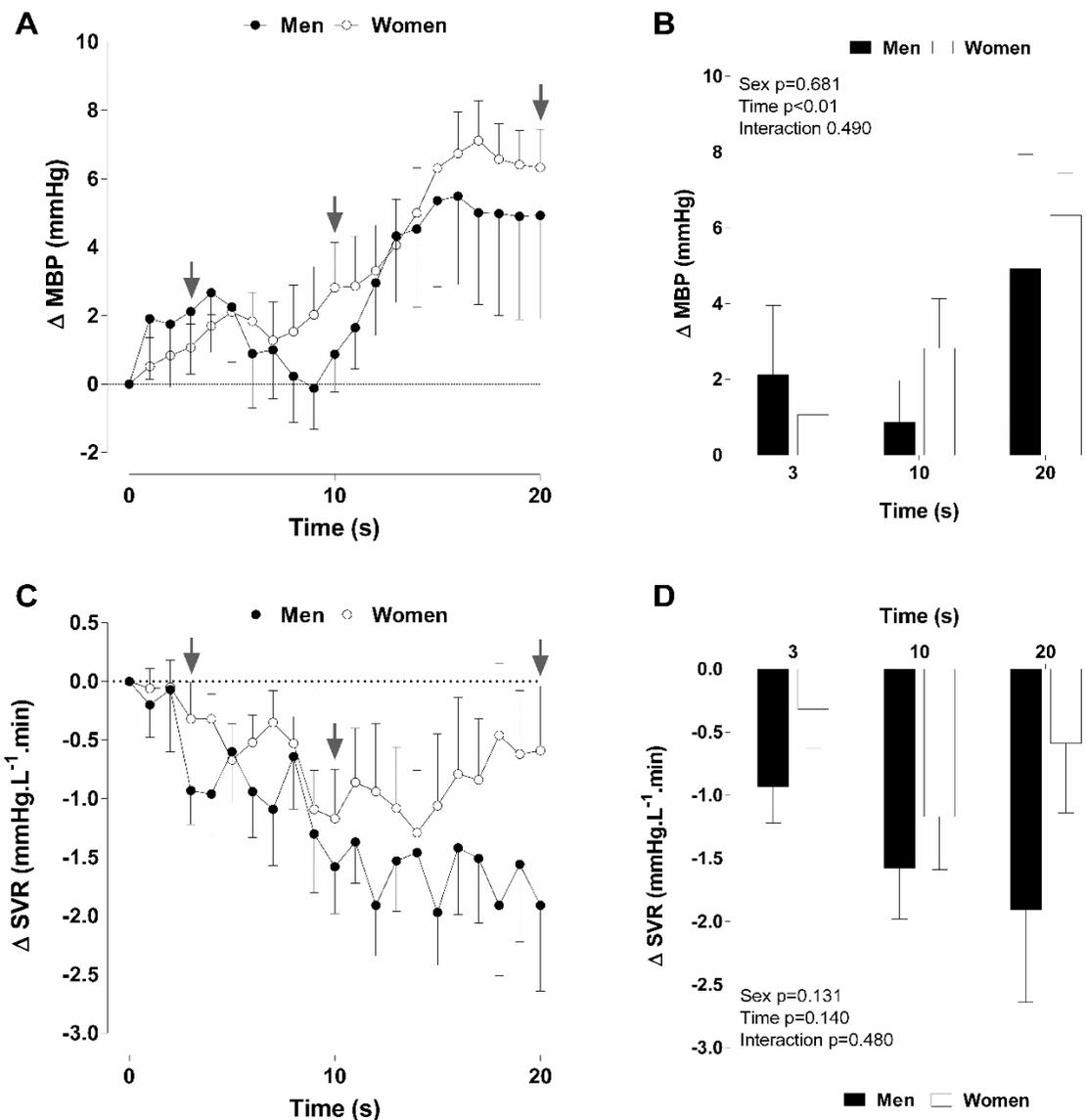


Figura 1 - Pressão Arterial Média (PAM; A) e resistência vascular sistêmica (RVS; C) ao longo dos primeiros 20s do exercício isométrico de handgrip para homem (círculos preenchidos) e mulheres (círculos não-preenchidos). PAM e RVS batimento-a-batimento foram linearmente interpoladas em 1Hz e expressas como variação de 10s imediatamente antes do exercício em uma base segundo-a-segundo (B e D). Seta indica os pontos dos tempos 3-, 10- e 20s usados para análise ANOVA (B e D). Valores são expressos como médias \pm SE.

A Figura 2 mostra a FC, VS e DC ao longo dos primeiros 20 segundos do exercício isométrico de prensão manual para homens e mulheres. O exercício isométrico evocou um aumento progressivo semelhante na FC em homens (3s: $\Delta 5 \pm 2$ batimentos.min⁻¹; 10s: $\Delta 6 \pm 2$ batimentos.min⁻¹; 20s: $\Delta 10 \pm 2$ batimentos.min⁻¹; Fig. 2B) e mulheres (3s: $\Delta 3 \pm 1$ batimentos.min⁻¹; 10s: $\Delta 6 \pm 2$ batimentos.min⁻¹; 20s: $\Delta 5 \pm 3$ batimentos.min⁻¹; Fig. 2B) ($P=0,352$). As respostas de VS e CO ao aperto de mão não foram diferentes entre homens e mulheres (Fig. 2C e 2E), e

ambos aumentaram de forma semelhante e progressivamente ao longo dos 20 segundos de aperto de mão (Fig. 2D e 2F).

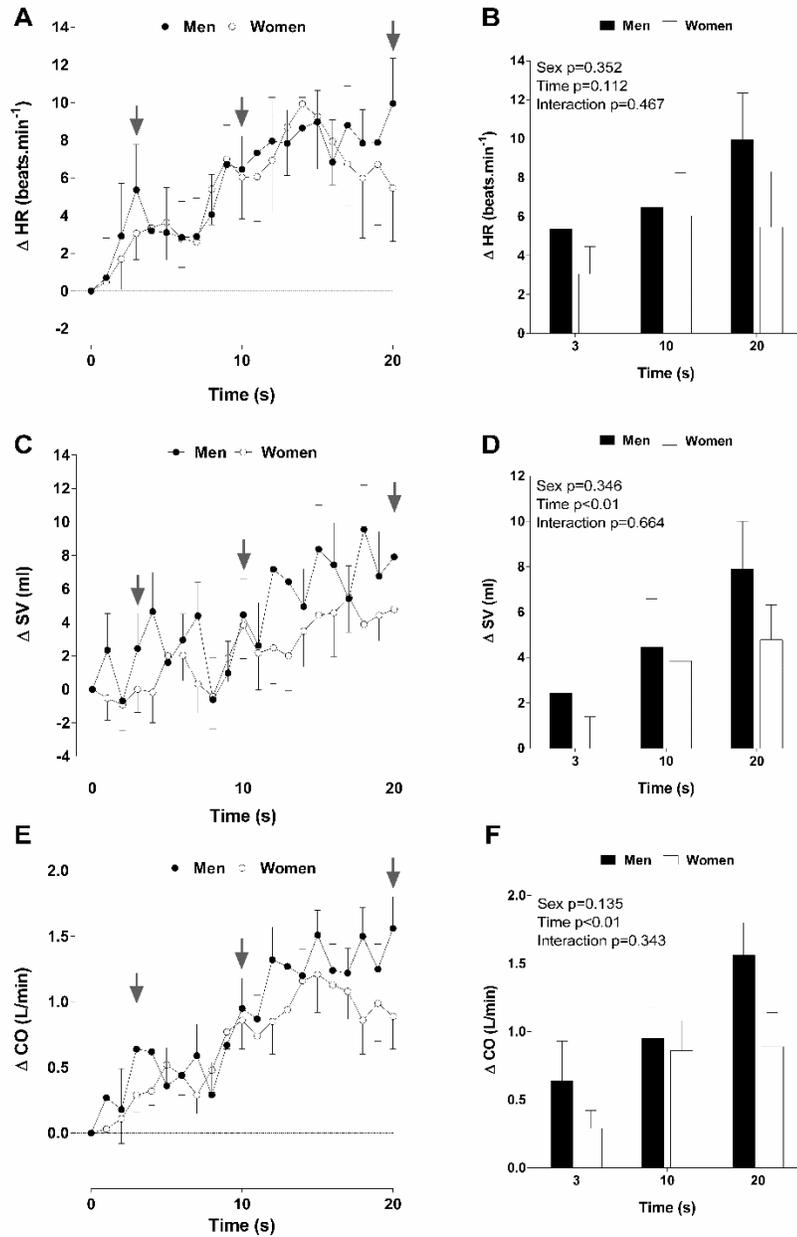


Figura 2 - Frequência Cardíaca (FC; A), volume sistólico (VS; C), e débito cardíaco (DC; E) nos primeiros 20s de exercício isométrico de handgrip para homens (círculos preenchidos) e mulheres (círculos não-preenchidos). FC batimento-a-batimento, VS e DC foram linearmente interpoladas em 1Hz e expressas como variação de 10s imediatamente antes do exercício em uma base segundo-a-segundo (B, D e F). Setas indicam os pontos dos tempos 3-, 10- e 20s usados para análise ANOVA (B, D e F). Valores são expressos como médias \pm SE.

7. DISCUSSÃO

Está bem estabelecido que o vasodilatador colinérgico simpático é um mecanismo importante para as respostas da PA e RVS no início do exercício isométrico de preensão manual em humanos. No entanto, até o momento, não se sabe se o sexo pode influenciar esse mecanismo e, conseqüentemente, as respostas circulatórias no início do exercício. O principal achado do presente estudo é que, enquanto os homens apresentam uma típica resposta bifásica da PA média evocada pelo exercício, as mulheres apresentam um aumento progressivo da PA no início do exercício. Além disso, os homens demonstraram uma diminuição da RVS no início do exercício, enquanto a queda da RVS tende a ser atenuada nas mulheres. Assim, ao contrário da nossa hipótese, há uma falta de diferenças sexuais nas respostas de RVS e PA no início do exercício isométrico de preensão manual, sugerindo que a contribuição da vasodilatação colinérgica simpática para as respostas circulatórias no início do exercício é independente do sexo.

Embora o mecanismo exato pelo qual a queda na RVS é semelhante em homens e mulheres no início do exercício isométrico não possa ser determinado a partir do presente estudo, especulamos que a falta de diferenças entre os sexos nessas respostas circulatórias pode ser atribuída a alterações centrais e/ou mecanismos periféricos. Um mecanismo neural subjacente à vasodilatação mediada pelo simpático se encaixa bem no conceito de comando central, pelo qual o sistema cardiovascular é coordenado centralmente para permitir ajustes rápidos no início do exercício (Fisher et al. 2015). O papel do comando central em iniciar as respostas vasodilatadoras durante o exercício isométrico foi relatado anteriormente (Eklund e Kaijser 1978; Sanders et al. 1989; Matsukawa et al. 2013; Ishii et al. 2012). Por exemplo, Ishii e colegas (2012) relataram que as imagens mentais do exercício de uma perna causaram aumentos na hemoglobina oxigenada do vasto lateral bilateral na mesma extensão. Eles sugeriram que o comando central transmite um sinal vasodilatador colinérgico igualmente para os músculos esqueléticos bilaterais no período inicial do exercício voluntário e contribui pelo menos parcialmente para a hiperemia inicial do exercício em humanos (Ishii et al. 2012). No entanto, Ishii et al. incluíram apenas homens em seu estudo e não investigaram as possíveis diferenças sexuais no comando central ativando as fibras nervosas colinérgicas simpáticas no músculo esquelético durante o exercício. De fato, o sexo pode afetar a rede autonômica central que tem um papel significativo na modulação do fluxo autonômico para o

sistema cardiovascular em condições de repouso e durante o exercício (Hayes et al. 2002; Saleh e Connell 1999; Saleh et al. 2000; Schmitt e Kaufman 2003; Samora et al. 2018; Teixeira et al. 2018). No entanto, usando a avaliação de fMRI, Wong et al. (2007) revelaram que a ativação de áreas corticais que estão associadas à execução motora (ou seja, córtex motor esquerdo e área motora suplementar) é semelhante em homens e mulheres no início do exercício isométrico. Além disso, eles descobriram que a magnitude das respostas dependentes do nível de oxigenação do sangue (BOLD) no córtex motor e a escala de Borg exercendo classificação durante o exercício de preensão manual foram semelhantes em homens e mulheres. Esses achados sugeriram que homens e mulheres ativaram uma rede neural semelhante na execução da tarefa motora (Wong et al. 2007). No entanto, se a falta de existência de diferenças sexuais em um mecanismo neural central durante o exercício pode explicar completamente as respostas circulatórias semelhantes no início do exercício encontradas neste estudo requer mais experimentação.

Outra possível explicação para nossos achados deve considerar as semelhanças entre homens e mulheres nos mecanismos periféricos envolvidos na vasodilatação simpática. Por exemplo, a acetilcolina liberada dos nervos colinérgicos ativa os receptores muscarínicos que também foram relatados como mediadores da vasodilatação cutânea (Johnson et al. 2014; Bülbbring e Burn 1935). Nessa linha, não foram descritas diferenças sexuais na vasodilatação cutânea usando estimulação farmacológica (Fujii et al. 2020; Gagnon et al. 2012), aquecimento local (Stanhewicz et al. 2014) ou durante o exercício com produção controlada de calor (Gagnon et al. Kenny 2011, 2012). Recentemente, outras evidências demonstraram que a administração de um inibidor não seletivo de NOS (ou seja, N ω -nitro-L-arginina, LNMMA) via microdiálise não afeta a vasodilatação cutânea induzida por acetilcolina em qualquer grupo de homens ou mulheres (Fujii et al. 2020). No entanto, não podemos simplesmente descartar o envolvimento do NO na vasodilatação colinérgica simpática no músculo esquelético durante o exercício. Notavelmente, ratas apresentam maior condutância vascular femoral durante o exercício e esse efeito foi abolido pela inibição de COX e NOS (Rogers e Sheriff 2004). Por outro lado, o estudo translacional em humanos mostrou que, apesar das mulheres apresentarem uma maior resposta vasodilatadora durante o exercício, a contribuição da NOS para a vasodilatação é semelhante entre os sexos (Kellawan et al. 2015). Ressalta-se que, neste último estudo, os sujeitos realizaram exercícios dinâmicos e rítmicos de antebraço em menor intensidade (ou seja, 15% da CVM), e a resposta vasodilatadora foi analisada durante o estado de equilíbrio do exercício. Uma vez que o conceito

de que a contribuição da NOS para a resposta vasodilatadora pode aumentar com a intensidade do exercício (Wray et al. 2011), é altamente plausível que o NO seja um dos mecanismos subjacentes à vasodilatação colinérgica simpática no início do exercício no presente estudo. Além disso, sugerimos que a ausência de diferenças entre os sexos na queda da RVS no início do exercício isométrico pode ser explicada pelas semelhanças entre os sexos no controle vascular pela NOS. Portanto, são necessários mais estudos avaliando até que ponto o NO contribui para a vasodilatação colinérgica no músculo esquelético e a interação com o sexo durante o exercício.

A magnitude das mudanças na PA média em homens no início do exercício foi de 2 ± 2 mmHg até 5 ± 3 mmHg. É interessante que, ao contrário de nossa hipótese, as mulheres apresentam um aumento progressivo da PA média de 1 ± 1 mmHg até 6 ± 1 mmHg. A contribuição da vasodilatação colinérgica simpática para a resposta da PA no início do exercício isométrico pode ser um mecanismo subjacente (Vianna et al. 2015). No entanto, o presente estudo não fornece evidências diretas para diferenças entre os sexos na diminuição da RVS e mecanismos vasodilatadores mediando essas respostas da PA. Assim, sugerimos que esse padrão diferente de resposta da PA em homens e mulheres pode ser explicado pelo aumento progressivo e sustentado do DC apresentado pelas mulheres. Essa resposta está de acordo com achados anteriores que mostram diferenças individuais consideráveis na regulação da PA durante o exercício isométrico (Watanabe et al. 2014), onde a resposta da PA em mulheres é predominantemente regulada por um aumento do DC, enquanto os homens mostraram um aumento tanto no DC quanto no SVR (Samora et al. 2018; Samora et al. 2019; Shoemaker et al. 2007).

Estudamos indivíduos jovens e saudáveis; portanto, nossos achados não podem ser simplesmente extrapolados para homens mais velhos, mulheres na pós-menopausa e/ou populações doentes (Sabino-Carvalho et al. 2019). Além disso, o exercício isométrico de prensão manual foi a única modalidade de exercício utilizada no presente estudo e deve-se ter cuidado ao extrapolar nossos achados para diferentes modalidades de exercícios, bem como exercitar grupos musculares, como o exercício dinâmico. Vale ressaltar que o bloqueio colinérgico teve efeito não significativo nas alterações da PA e RVS no início do exercício de ciclismo de perna, sugerindo outros mecanismos envolvidos no controle das respostas circulatórias durante o exercício dinâmico (Vianna et al. 2015). Além disso, o inibidor de NOS (ou seja, L-NMMA) não foi realizado neste estudo, portanto, não podemos determinar se a falta de diferenças sexuais nas respostas de BP e SVR no início do exercício é totalmente explicada pela via do NO.

8. LIMITAÇÃO DO ESTUDO

As limitações do estudo devem ser consideradas. Em primeiro lugar, estudamos apenas indivíduos jovens e saudáveis, não sendo possível extrapolar as conclusões para pessoas acima de 40 anos, mulheres pós menopausa, ou ainda condições patológicas de alta prevalência na população mundial (e.g., na hipertensão arterial sistêmica). No protocolo executado, não realizamos a inibição da NOS, não sendo possível afastar a correlação de uma eventual diferença no envolvimento da via do NO.

9. CONCLUSÕES

Demonstramos que os homens apresentam uma resposta típica da PA bifásica pelo exercício mediada por uma queda na RVS no início do exercício isométrico. Contrariamente à nossa hipótese, mesmo com a tendência de atenuação da RVS nas mulheres, a resposta da PA foi progressivamente aumentada. Em resumo, há uma ausência de diferenças entre os sexos nas respostas de RVS e PA no início do exercício isométrico de prensão manual, sugerindo que a contribuição da vasodilatação colinérgica simpática para as respostas circulatórias no início do exercício é independente do sexo.

10. PERSPECTIVAS CLÍNICAS

As diferenças entre os sexos na resposta pressórica, vascular e hemodinâmica ao exercício isométrico trazem a tona discussões sobre a maneira de enxergarmos o cotidiano do ser humano e relacionar o impacto de tratamento clínico de condições patológicas como hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca. Atualmente, estas condições são tratadas de maneiras semelhantes entre os sexos, não sendo possível a individualização ligada a mecanismos fisiológicos e fisiopatológicos que eventualmente possam se expressar de formas distintas entre os sexos e em diferentes faixas etárias.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste trabalho foi de investigar possíveis diferenças entre os sexos na resposta pressórica, vascular e hemodinâmica durante o exercício isométrico. Os homens apresentam uma resposta típica da PA bifásica pelo exercício mediada por uma queda na RVS no início do exercício isométrico. Nas mulheres, apesar da tendência de uma RVS atenuada, a resposta pressórica foi progressivamente elevando.

Estudos que analisem demais vias relacionadas ao processo de vasodilatação do início do exercício, vislumbrando o isolamento do mecanismo para identificação do efeito, serão necessários.

12. REFERÊNCIAS

- Bogert LW, van Lieshout JJ (2005) Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. **Experimental physiology** 90 (4):437-446. doi:10.1113/expphysiol.2005.030262.
- Bruning RS, Santhanam L, Stanhewicz AE, Smith CJ, Berkowitz DE, Kenney WL, Holowatz LA (2012) Endothelial nitric oxide synthase mediates cutaneous vasodilation during local heating and is attenuated in middle-aged human skin. **J Appl Physiol** 112 (12):2019-2026.
- Brunt VE, Fujii N, Minson CT (2015) Endothelial-derived hyperpolarization contributes to acetylcholine-mediated vasodilation in human skin in a dose-dependent manner. **J Appl Physiol** 119 (9):1015-1022
- Bülbring E, Burn JH (1935) The sympathetic dilator fibres in the muscles of the cat and dog. **J Physiol** 83 (4):483-501
- Eklund B, Kaijser L (1978) Blood flow in the resting forearm during prolonged contralateral isometric handgrip at maximal effort. *J Physiol* 277:359-366
- Fisher JP, Young CN, Fadel PJ (2015) Autonomic adjustments to exercise in humans. *Comprehensive Physiology* 5 (2):475-512. doi:10.1002/cphy.c140022
- Fujii N, Louie JC, McNeely BD, Amano T, Nishiyasu T, Kenny GP (2017) Mechanisms of nicotine-induced cutaneous vasodilation and sweating in young adults: roles for K(Ca), K(ATP), and K(V) channels, nitric oxide, and prostanoids. *Appl Physiol Nutr Metab* 42 (5):470-478
- Fujii N, McGarr GW, Ghassa R, Schmidt MD, McCormick JJ, Nishiyasu T, Kenny GP (2020) Sex-differences in cholinergic, nicotinic, and β -adrenergic cutaneous vasodilation: Roles of nitric oxide synthase, cyclooxygenase, and K(+) channels. *Microvasc Res* 131 (104030):9
- Fujii N, Reinke MC, Brunt VE, Minson CT (2013) Impaired acetylcholine-induced cutaneous vasodilation in young smokers: roles of nitric oxide and prostanoids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304 (5):11
- Gagnon D, Crandall CG, Kenny GP (2012) Sex differences in postsynaptic sweating and cutaneous vasodilation. *J Appl Physiol* 114 (3):394-401
- Gagnon D, Kenny GP (2011) Sex modulates whole-body sudomotor thermosensitivity during exercise. *J Physiol* 589 (Pt 24):6205-6217

- Gagnon D, Kenny GP (2012) Sex differences in thermoeffector responses during exercise at fixed requirements for heat loss. *J Appl Physiol* 113 (5):746-757
- Hayes SG, Moya Del Pino NB, Kaufman MP (2002) Estrogen attenuates the cardiovascular and ventilatory responses to central command in cats. *J Appl Physiol* 92 (4):1635-1641
- Ishii K, Liang N, Oue A, Hirasawa A, Sato K, Sadamoto T, Matsukawa K (2012) Central command contributes to increased blood flow in the noncontracting muscle at the start of one-legged dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol* 112 (12):1961-1974
- Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Idesako M, Hamada H, Kataoka T, Ueno K, Watanabe T, Takahashi M (2014) Differential contribution of ACh-muscarinic and β -adrenergic receptors to vasodilatation in noncontracting muscle during voluntary one-legged exercise. *Physiol Rep* 2 (11):1
- Ishii K, Matsukawa K, Liang N, Endo K, Idesako M, Hamada H, Ueno K, Kataoka T (2013) Evidence for centrally induced cholinergic vasodilatation in skeletal muscle during voluntary one-legged cycling and motor imagery in humans. *Physiol Rep* 1 (4):17
- Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL, Jr. (2014) Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Comprehensive Physiology* 4 (1):33-89
- Kellawan JM, Johansson RE, Harrell JW, Sebranek JJ, Walker BJ, Eldridge MW, Schrage WG (2015) Exercise vasodilation is greater in women: contributions of nitric oxide synthase and cyclooxygenase. *European journal of applied physiology* 115 (8):1735-1746
- Komine H, Matsukawa K, Tsuchimochi H, Nakamoto T, Murata J (2008) 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 (4):13
- Matsukawa K, Ishii K, Liang N, Endo K (2013) Have we missed that neural vasodilator mechanisms may contribute to exercise hyperemia at onset of voluntary exercise? *Frontiers in physiology* 4 (23)
- Palmer RM, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333 (6174):664-666
- Pinto S, Viridis A, Ghiadoni L, Bernini G, Lombardo M, Petraglia F, Genazzani AR, Taddei S, Salvetti A (1997) Endogenous estrogen and acetylcholine-induced vasodilation in normotensive women. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 29 (1 Pt 2):268-273

- Reed AS, Tschakovsky ME, Minson CT, Halliwill JR, Torp KD, Nauss LA, Joyner MJ (2000) Skeletal muscle vasodilatation during sympathoexcitation is not neurally mediated in humans. *J Physiol* 1 (Pt 1):253-262
- Rogers J, Sheriff DD (2004) Role of estrogen in nitric oxide- and prostaglandin-dependent modulation of vascular conductance during treadmill locomotion in rats. *J Appl Physiol* 97 (2):756-763
- Sabino-Carvalho JL, Samora M, Teixeira AL, Daher M, Vianna LC (2019) Circulatory responses at the onset of handgrip exercise in patients with Parkinson's disease. *Experimental physiology* 104 (6):793-799
- Saleh MC, Connell BJ, Saleh TM (2000) Autonomic and cardiovascular reflex responses to central estrogen injection in ovariectomized female rats. *Brain research* 879 (1-2):105-114
- Saleh TM, Connell BJ (1999) Centrally mediated effect of 17beta-estradiol on parasympathetic tone in male rats. *The American journal of physiology* 276 (2)
- Samora M, Incognito AV, Vianna LC (2019) Sex Differences in Blood Pressure Regulation during Ischemic Isometric Exercise: the Role of the beta-Adrenergic Receptors. *J Appl Physiol* 20 (10)
- Samora M, Teixeira AL, Sabino-Carvalho JL, Vianna LC (2018) Spontaneous cardiac baroreflex sensitivity is enhanced during post-exercise ischemia in men but not in women. *European journal of applied physiology* 6 (10):018-4004
- Samora M, Teixeira AL, Sabino-Carvalho JL, Vianna LC (2020) 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):13
- Sanders JS, Mark AL, Ferguson DW (1989) Evidence for cholinergically mediated vasodilation at the beginning of isometric exercise in humans. *Circulation* 79 (4):815-824
- Schmitt PM, Kaufman MP (2003) Estrogen attenuates the exercise pressor reflex in female cats. *J Appl Physiol* 95 (4):1418-1424
- Shoemaker JK, Mattar L, Kerbeci P, Trotter S, Arbeille P, Hughson RL (2007) WISE 2005: stroke volume changes contribute to the pressor response during ischemic handgrip exercise in women. *J Appl Physiol* 103 (1):228-233
- Stanhewicz AE, Greaney JL, Kenney WL, Alexander LM (2014) Sex- and limb-specific differences in the nitric oxide-dependent cutaneous vasodilation in response to local

heating. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 307 (7):6

Teixeira AL, Ritti-Dias R, Antonino D, Bottaro M, Millar PJ, Vianna LC (2018) Sex Differences in Cardiac Baroreflex Sensitivity after Isometric Handgrip Exercise. *Medicine and science in sports and exercise* 50 (4):770-777. doi:10.1249/mss.0000000000001487

Vianna LC, Fadel PJ, Secher NH, Fisher JP (2015) 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 (7):14

Watanabe K, Ichinose M, Tahara R, Nishiyasu T (2014) Individual differences in cardiac and vascular components of the pressor response to isometric handgrip exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306 (2):8

Wieling W, Harms MP, ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Sprangers RL (1996) Circulatory response evoked by a 3 s bout of dynamic leg exercise in humans. *J Physiol* 494 (Pt 2):601-611

Wong SW, Kimmerly DS, Massé N, Menon RS, Cechetto DF, Shoemaker JK (2007) Sex differences in forebrain and cardiovagal responses at the onset of isometric handgrip exercise: a retrospective fMRI study. *J Appl Physiol* 103 (4):1402-1411

Wray DW, Witman MA, Ives SJ, McDaniel J, Fjeldstad AS, Trinity JD, Conklin JD, Supiano MA, Richardson RS (2011) Progressive handgrip exercise: evidence of nitric oxide-dependent vasodilation and blood flow regulation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300 (3):7

13. ANEXOS

ANEXO COMPROVANTE DE SUBMISSÃO EM REVISTA.

Submission Confirmation

Thank you for your submission

Submitted to

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Manuscript ID

ABC-2022-0408

Title

Circulatory responses at the onset of isometric exercise: does sex matter?

Authors

da silva, fabricio
Vianna, Lauro
Teixeira, André L.
Sabino-Carvalho, Jeann L.
Samora, Milena

Date Submitted

08-Jun-2022
