RESUMO

BRITO, L. C. Hipotensão pós-exercício aeróbico e seus mecanismos hemodinâmicos e neurais em pré-hipertensos: Influência da fase do dia e associação com a regulação endócrina circadiana. 2013. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

O exercício aeróbico é recomendado para indivíduos pré-hipertensos como prevenção da hipertensão arterial. Uma única sessão de exercício aeróbico promove hipotensão pós-exercício. Estudos prévios com normotensos observaram menor hipotensão pós-exercício pela manhã do que ao final da tarde, porém, estes estudos não incluíram uma situação controle (sem exercício) e avaliaram apenas alguns determinantes hemodinâmicos desse fenômeno. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi analisar e comparar a resposta da pressão arterial (PA) e seus determinantes hemodinâmicos e mecanismos autonômicos após uma sessão de exercício aeróbico realizado pela manhã (9:00 h) e ao final do dia (18:30 h), relacionando os resultados obtidos com os efeitos deste exercício em alguns marcadores neuro-hormonais do ritmo circadiano. Para tanto, 16 homens pré-hipertensos participaram de 4 sessões experimentais conduzidas em ordem aleatória: duas pela manhã e duas ao final do dia. Em cada fase do dia, foram realizadas uma sessão controle (repouso) e outra de exercício (cicloergômetro, 45 min, 50% $\text{VO}_{2\text{pico}}$). A PA clínica, o débito cardíaco (DC), a resistência vascular periférica (RVP), o volume sistólico (VS), a frequência cardíaca (FC), a modulação autonômica cardíaca e vasomotora, a sensibilidade barorreflexa, o fluxo sanguíneo muscular, a capacidade vasodilatadora e as concentrações plasmáticas de noradrenalina e adrenalina foram medidos antes e após a intervenção em cada sessão. Além disso, a PA ambulatorial de 24 horas foi medida após as sessões e a concentração do metabólito da melatonina 6-sulfatoximelatonina produzida durante a noite anterior e posterior a cada sessão foi dosada. Os dados foram analisados pela ANOVA de 2 ou 3 fatores repetidos bem como pelo teste t ou teste de wilcoxon pareado e as associações foram calculadas pelas correlações de Pearson e Spearman. Foi aceito como significativo $P \leq 0,05$. O exercício promoveu maior redução da PA sistólica pela manhã do que ao final do dia (-7 ± 3 vs -3 ± 4 mmHg, $P < 0,05$), enquanto que a PA diastólica diminuiu de forma semelhante nestas duas fases do dia (-3 ± 3 vs -3 ± 3 mmHg, respectivamente). O DC diminuiu e a RVP tendeu a aumentar pós-exercício pela manhã, enquanto que estas variáveis não se modificaram pós-exercício ao final do dia (-

460±771ml/min e +2,0±3,8 mmHg.min/l; +148±633ml/min e -1,4±2,8 mmHg.min/l, respectivamente). O VS diminuiu similarmente pós-exercício em ambas as fases do dia (-12±15 vs. -9±10 ml, $P<0,05$), enquanto que a FC aumentou mais ao final do dia (+7±5 vs. +10±5 bpm, $P<0,05$). Isto ocorreu, devido ao exercício promover aumento do balanço simpátovagal (BF/AF) somente ao final do dia (+1,5±1,6, $P<0,05$), enquanto que a modulação vasomotora (BF_{PAS}) pós-exercício diminuiu apenas pela manhã (-0,5±0,9 mmHg², $P<0,05$). A sensibilidade barorreflexa espontânea, avaliada pelo do ganho médio de sequências positivas e negativas (SBR±) diminuiu pós-exercício nas duas fases do dia. O exercício não teve nenhum efeito sobre o fluxo sanguíneo e a capacidade vasodilatadora do braço, mas aumentou a capacidade vasodilatadora da perna apenas quando o exercício foi realizado ao final do dia (+116±172 ua, $P<0,05$). Nas medidas ambulatoriais, o exercício realizado ao final do dia reduziu a PA de sono e no período entre a 5 e 7ª hora pós-exercício. O exercício não teve nenhum efeito sobre os níveis de noradrenalina, adrenalina e 6-sulfatoximelatonina. Dessa forma, não houve correlações consistentes entre o efeito do exercício nos níveis hormonais e nas variáveis hemodinâmicas, autonômicas e ambulatoriais em nenhuma das fases do dia. Em conclusão, em pré-hipertensos, uma única sessão de exercício aeróbico reduz a PA pós-exercício tanto quando o exercício é realizado pela manhã quanto ao final do dia, mas o maior efeito hipotensor é observado quando o exercício é realizado pela manhã para a PA sistólica. Este maior efeito hipotensor sistólico se deve à queda do DC pela manhã, que ocorre devido à diminuição do volume sistólico e menor aumento da FC pós-exercício nesta fase do dia, o que é provocado pelo menor aumento do balanço simpátovagal e se acompanha de menor aumento na capacidade vasodilatadora da musculatura ativa nesta fase do dia. O efeito hipotensor do exercício, no entanto, ao final do dia se reflete em redução da PA de sono pós-exercício. Os efeitos do exercício aeróbico, realizado em diferentes fases do dia, sobre a PA clínica e ambulatorial e seus mecanismos hemodinâmicos, autonômicas e vasculares não se relacionam aos efeitos deste exercício sobre as catecolaminas e a produção de melatonina.

Palavras-chave: exercício aeróbico, ritmo circadiano, pressão arterial, controle neuro-hormonal, fase do dia, hemodinâmica.

ABSTRACT

BRITO, L. C. Postexercise aerobic hypotension and its hemodynamic and neural mechanisms in pre-hypertensive men: Time of day influence and correlation with endocrine circadian regulation. 2013. Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Aerobic exercise is recommended for prehypertensive individuals to prevent hypertension development. An aerobic exercise bout promotes post-exercise hypotension, and previous studies with normotensive individuals reported that post-exercise hypotension is lower when exercise is conducted in the morning than in the evening. However, these studies have not included a control situation (without exercise) and only evaluated some hemodynamic determinants of this phenomenon. Thus, the aim of this study was to analyze and to compare blood pressure (BP) responses and their hemodynamic determinants and autonomic mechanisms after an aerobic exercise performed in the morning (9:00a.m) and the evening (6:30p.m), associating these results with the effects of this exercise in some neurohormonal markers of circadian rhythms. For this, 16 prehypertensive men underwent 4 experimental sessions conducted in random order: two in the morning and two in the evening. At each time of day, one control (rest) and one exercise (cycle ergometer, 45 min, 50% of $\text{VO}_{2\text{peak}}$) sessions were performed. Clinic BP, cardiac output (CO), systemic vascular resistance (SVR), stroke volume (SV), heart rate (HR), cardiac autonomic modulation, vasomotor modulation, baroreflex sensitivity, muscle blood flow, vasodilation and plasma concentrations of norepinephrine and epinephrine were measured before and after the intervention in each session. In addition, ambulatory BP was measured for 24 hours after the experimental sessions and the concentration of melatonin metabolite 6-sulfatoxymelatonin produced during the sleep before and after each session was assessed. Data were analyzed by 2 or 3-way ANOVA for repeated measures as well as by paired t test or Wilcoxon test, and the associations between variables were calculated by Pearson and Spearman correlations. $P \leq 0.05$ was accepted as significant. Exercise produced a greater systolic BP reduction in the morning than the evening (-7 ± 3 vs -3 ± 4 mmHg, $P < 0.05$), while the diastolic blood pressure decreased similarly in both times of day (-3 ± 3 vs -3 ± 3 mmHg, respectively, $P < 0.05$). CO decreased and SVR tended to increase after exercise in the morning, while these variables did not change after exercise in the evening (-460 ± 771 ml/min and $+2.0 \pm 3.8$ mmHg.min/l; $+148 \pm 633$ ml/min ± 2.8 and $-1.4 \pm$ mmHg.min/l, respectively). SV decreased similarly after

exercise in both times of day (-12 ± 15 vs -9 ± 10 ml, $P < 0.05$), while the HR increased more in the evening ($+7 \pm 5$ vs $+10 \pm 5$ bpm, $P < 0.05$). This occurred because exercise increased sympathovagal balance only in the evening ($+1.5 \pm 1.6$, $P < 0.05$), whereas vasomotor modulation decreased only after exercise performed in the morning (-0.5 ± 0.9 mmHg², $P < 0.05$). Spontaneous baroreflex sensitivity, measured by the average gain of positive and negative sequences ($\pm$ SBR) decreased after the exercise in both times of day. The exercise did not affect arm blood flow and vasodilatory capacity, but increased leg vasodilation when exercise was performed in the evening ($+116 \pm 172$ au, $P < 0.05$). In regard to ambulatory measures, the exercise performed in the evening reduced asleep BP and BP measured 5-7hr post-exercise. The exercise did not have any effect in the norepinephrine, epinephrine and 6-sulphatoxymelatonin. Thus, there was not consistent correlation between the effect of exercise in hormone levels and in hemodynamic, autonomic and ambulatory responses. In conclusion, in prehypertensives, a single bout of aerobic exercise reduces post-exercise BP regardless if the exercise is performed in the morning or in the evening, however a greater hypotensive effect is observed in the morning for systolic BP. This greater systolic hypotensive effect is due to the decrease in CO in the morning, related to a decrease in SV and a lower increase in HR after the exercise performed in the morning, which is caused by a lower increase in sympathovagal balance and is accompanied by a smaller increase in active muscles vasodilatory capacity in the morning. The hypotensive effect of evening exercise leads to a reduction in asleep BP. The effects of exercise, performed at different times of day, on post-exercise clinic and ambulatory BP as well in its hemodynamic, autonomic and vascular determinants are not related to the effects of this exercise in catecholamines and melatonin production.

Key-words: aerobic exercise, circadian rhythms, blood pressure, neurohormonal control, time of day, hemodynamics.

I. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos voluntários medidas nos exames preliminares.....	63
Tabela 2. Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas medidas no teste ergoespirométrico máximo.....	64
Tabela 3. Valores do consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), frequência cardíaca máxima (FC_{max}) e carga máxima ($\text{Carga}_{\text{max}}$) atingidos nos testes ergoespirométricos máximos realizados pela manhã e ao final do dia.....	65
Tabela 4. Ordem de execução das sessões experimentais.....	66
Tabela 5. Frequência cardíaca (FC), consumo de oxigênio (VO_2) e porcentagem do consumo pico de oxigênio ($\%\text{VO}_2$ pico) medidos durante o exercício executado de manhã e ao final do dia.....	67
Tabela 6. Pressão arterial sistólica (mmHg) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	68
Tabela 7. Pressão arterial diastólica (mmHg) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	69
Tabela 8. Pressão arterial média (mmHg) calculada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	70
Tabela 9. Débito cardíaco (l/min) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	72
Tabela 10. Resistência vascular periférica ($\text{mmHg} \cdot \text{min/l}$) calculada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	73

Tabela 11. Volume sistólico (ml) calculado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	74
Tabela 12. Frequência cardíaca (bat/min) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	75
Tabela 13. Logaritmo natural da variância total do intervalo (R-R) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	76
Tabela 14. Banda de baixa frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R (un) avaliada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	77
Tabela 15. Banda de alta frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R (un) avaliada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	78
Tabela 16. Logaritmo natural da razão entre as bandas de baixa e de alta frequência da variabilidade do intervalo R-R (ua) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	80
Tabela 17. Logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAS (ua) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	81
Tabela 18. Logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAD (ua) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	82
Tabela 19. Logaritmo natural do ganho médio referente às sequências positivas e negativas (ms/mmHg) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	83
Tabela 20. Logaritmo natural do ganho médio referente às sequências negativas (ms/mmHg) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	84
Tabela 21. Logaritmo natural do ganho médio referente as sequências positivas (ms/mmHg) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	85

Tabela 22. Fluxo sanguíneo do antebraço ($\text{mL} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ de tecido $\cdot \text{min}^{-1}$) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	86
Tabela 23. Fluxo sanguíneo da perna ($\text{mL} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ de tecido $\cdot \text{min}^{-1}$) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	87
Tabela 24. Área sob a curva pós-hiperemia do antebraço (ua) avaliada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	88
Tabela 25. Área sob a curva pós-hiperemia da perna (ua) avaliada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	89
Tabela 26. Noradrenalina (pg/ml) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	90
Tabela 27. Valor de logaritmo natural de adrenalina (pg/ml) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.....	91
Tabela 28. Correlações entre o efeito real do exercício sobre a noradrenalina e adrenalina (pg/ml) com o efeito real do exercício sobre as variáveis hemodinâmicas e autonômicas, independentemente do exercício ter sido realizado pela manhã ou ao final do dia.....	92
Tabela 29. Médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da pressão arterial sistólica calculadas nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.....	95
Tabela 30. Médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da pressão arterial diastólica calculadas nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.....	97

Tabela 31. Médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da pressão arterial média calculadas nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.....	99
Tabela 32. Valores absolutos das médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da frequência cardíaca avaliados nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.....	101
Tabela 33. Valores absolutos de 6-SMT (ng) medidos na urina referente a noite anterior ao dia da sessão experimental.....	102
Tabela 34. Alteração percentual de 6-sulfatoximelatonina (%) calculada entre a noite anterior e posterior a cada sessão experimental.....	103
Tabela 35. Correlações entre o efeito real do exercício na 6-Sulfatoximelatonina e o efeito real do exercício nas variáveis ambulatoriais obtidas em diferentes períodos pós-intervenção, independentemente do exercício ter sido realizado pela manhã ou ao final do dia.....	105

II. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comportamento da Pressão Arterial ao longo de 24 h. (A) Pressão Arterial Sistólica; (B) Pressão Arterial Diastólica.....	44
Figura 2. Comportamento dos determinantes hemodinâmicos ao longo de 24 h: (A) Débito Cardíaco; (B) Resistência Vascular Periférica; (C) Volume Sistólico; (D) Frequência Cardíaca.....	45
Figura 3. Representação Esquemática do Protocolo Experimental.....	58
Figura 4. Desenho da Sessão Experimental.....	60
Figura 5. - Valores de claridade medidos pré-intervenção, durante a intervenção e ao final da intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; & diferente do Final do dia ($P \leq 0,05$).....	67
Figura 6 – Pannel A. Respostas da pressão arterial sistólica (Δ PAS) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Pannel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....	68
Figura 7 – Pannel A. Respostas da pressão arterial diastólica (Δ PAD) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do Dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do Dia (EFD - linha pontilhada com X). Pannel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....	70

Figura 8. Painel A. Respostas da pressão arterial média (Δ PAM) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....71

Figura 9. Painel A. Respostas do débito cardíaco (Δ DC) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....72

Figura 10. Painel A. Respostas da resistência vascular periférica (Δ RVP) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....73

Figura 11. Painel A. Respostas do volume sistólico (Δ VS) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....74

Figura 12. Painel A. Respostas da frequência cardíaca (Δ FC) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado

pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....75

Figura 13. Painel A. Respostas do logaritmo natural da variância total do intervalo R-R ($\Delta_{\ln VT}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....77

Figura 14. Painel A. Respostas da banda de baixa frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R (ΔBF_{R-R}) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....78

Figura 15. Painel A. Respostas da banda de alta frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R ($\Delta AF_{R-R un}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....79

Figura 16. Painel A. Respostas do logaritmo natural da razão entre as bandas de baixa e de alta frequência da variabilidade do intervalo R-R ($\Delta_{\ln BF/AF}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado

pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....80

Figura 17. Paineis A e B. Respostas dos valores logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAS ($\Delta_{\ln BF_{PAS}}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Paineis A e B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....81

Figura 18. Paineis A e B. Respostas dos valores logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAD ($\Delta_{\ln BF_{PAD}}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Paineis A e B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão.....82

Figura 19. Paineis A e B. Respostas dos valores de logaritmo natural do ganho médio referente as sequências positivas e negativas ($\Delta_{\ln SBR \pm}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Paineis A e B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....83

Figura 20. Paineis A e B. Respostas dos valores de logaritmo natural do ganho médio referente as sequências negativas ($\Delta_{\ln SBR -}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Paineis A e B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....84

Figura 21. Painel A. Respostas dos valores de logaritmo natural do ganho médio referente as sequências positivas ($\Delta_{\ln} \text{SBR}^+$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. & diferente do Final do dia ($P \leq 0,05$).....85

Figura 22. Painel A. Respostas do fluxo sanguíneo do antebraço (ΔFSa) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle ($P \leq 0,05$).....86

Figura 23. Painel A. Respostas do fluxo sanguíneo da perna (ΔFSp) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).....87

Figura 24. Painel A. Respostas da Área sob a curva pós-hiperemia do antebraço (ΔASCa) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão.....88

Figura 25. Painel A. Respostas da Área sob a curva pós-hiperemia da perna (ΔASCp) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio

padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do final do dia; † Efeito Real
significante ($P \leq 0,05$).....89

Figura 26. Painel A. Respostas da noradrenalina (Δ Noradrenalina) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão.....90

Figura 27. Painel A. Respostas do valor de logaritmo natural de adrenalina ($\Delta_{\ln}$ Adrenalina) observadas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Painel B. Efeito Real do exercício observado pela Manhã (barra vazia) e ao Final do dia (barra cheia. & diferente do final do dia na mesma sessão ($P \leq 0,05$).....91

Figura 28. Médias horárias da pressão arterial sistólica (PAS) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.....94

Figura 29. Médias horárias da pressão arterial diastólica (PAD) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.....96

Figura 30. Médias horárias da pressão arterial média (PAM) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.....98

Figura 31. Médias horárias da frequência cardíaca (FC) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha

pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.....100

Figura 32. Efeito Real do exercício realizado pela manhã (barra vazia) e ao final do dia (barra cheia) sobre a alteração percentual da carga de 6-SMT. Dados: média $\pm$ desvio padrão.....103

III LISTA DE ACRÔNIMOS

Pressão arterial.....	PA
Pressão arterial sistólica.....	PAS
Pressão arterial diastólica.....	PAD
Pressão arterial média.....	PAM
Débito cardíaco.....	DC
Resistência vascular periférica.....	RVP
Volume sistólico.....	VS
Frequência cardíaca.....	FC
Índice de massa corporal.....	IMC
Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.....	IQSP
Produção de dióxido de carbono.....	VCO ₂
Conteúdo venoso de CO ₂	CvCO ₂
Conteúdo arterial de CO ₂	CaCO ₂
6-sulfatoximelatonin.....	6-SMT
Variância total da variabilidade do intervalo R-R.....	VT _{R-R}
Banda normalizada de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca.....	AF _{R-R} un
Banda normalizada de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca.....	BF _{R-R} un
Razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca.....	BF/AF _{R-R}
Banda de baixa frequência da variabilidade das PAS.....	BF _{PAS}
Banda de baixa frequência da variabilidade das PAD.....	BF _{PAD}
Fluxo sanguíneo basal do antebraço.....	FSa
Fluxo sanguíneo basal da perna.....	FSp
Área sob a curva pós-hiperemia do antebraço.....	ASCa
Área sob a curva pós-hiperemia da perna.....	ASCp
Sessão controle pela manhã.....	CM
Sessão de exercício pela manhã.....	EM
Sessão controle ao final do dia.....	CFD
Sessão de exercício ao final do dia.....	EFD
Sensibilidade Barorreflexa para sequências positivas e negativas.....	SBR±
Sensibilidade Barorreflexa para sequências negativas.....	SBR-
Sensibilidade Barorreflexa para sequências positivas.....	SBR+

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	143
ANEXO II – Aprovação do Comitê de Ética da Escola de Educação Física e Esporte da USP.....	149
ANEXO III – Questionário do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh.....	150
ANEXO IV – Questionário de matutividade e vespertividade de Horne e Ostberg.....	153

SUMÁRIO

I. LISTA DE TABELAS	10
II. LISTA DE FIGURAS	14
III LISTA DE ACRÔNIMOS	21
LISTA DE ANEXOS.....	22
1. INTRODUÇÃO	26
2. OBJETIVOS	30
2.1 Geral.....	30
2.2 Específicos.....	31
3. HIPÓTESES	31
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	32
4.1 Pré-Hipertensão Arterial Sistêmica.....	32
4.2 Exercício e PA	35
4.2.1 Fatores de Influência na Hipotensão Pós-exercício	36
4.2.2 Determinantes hemodinâmicos da hipotensão pós-exercício aeróbico	38
4.3 Ritmo circadiano	40
4.3.1 Regulação circadiana.....	40
4.3.2 Ritmo circadiano da PA e mecanismos.....	41
4.4. Ritmo Circadiano e Hipotensão Pós-Exercício	46
4.5 Considerações Gerais	47
5. MATERIAIS E METODOS.....	48
5.1 Casuística.....	48
5.2. Procedimentos preliminares	49
5.2.1 Diagnóstico de Pré-Hipertensão	49
5.2.2. Diagnóstico de obesidade	49
5.2.3. Identificação de cronotipo	49

5.2.4. Índice de qualidade do sono	50
5.2.5. Avaliação do consumo pico de oxigênio.....	50
5.3. Medidas	51
5.3.1. PA clínica	51
5.3.2. Medida ambulatorial da PA.....	52
5.3.3. Frequência cardíaca.....	52
5.3.4. Débito cardíaco	53
5.3.5. Resistência vascular periférica.....	53
5.3.6. Volume sistólico	53
5.3.7. Respiração	53
5.3.8. Modulação autonômica do sistema cardiovascular.....	54
5.3.9. Avaliação do controle barorreflexo.....	55
5.3.10. Dosagem de noradrenalina e adrenalina plasmática	55
5.3.11. Dosagem de 6-sulfatoxymelatonin na urina	56
5.3.12. Fluxo sanguíneo	56
5.3.13. Função vasodilatadora.....	57
5.4. Intervenções.....	57
5.4.1. Controle	57
5.4.2. Exercício Aeróbico.....	57
5.5. Protocolo experimental.....	58
5.6. Análise estatística.....	61
6. RESULTADOS	63
6.1 Casuística.....	63
6.2. Realização do protocolo experimental.....	65
6.2.1. Aleatorização das Sessões	65
6.2.3. Claridade durante as sessões experimentais	67
6.3. Respostas Pós-intervenção	68

6.3.1. Respostas Hemodinâmicas	68
6.3.2. Respostas autonômicas.....	76
6.3.3. Respostas do fluxo sanguíneo e da capacidade vasodilatadora	86
6.3.4 Respostas de noradrenalina e adrenalina.....	90
6.3.5. Correlações entre as respostas hemodinâmicas e autonômicas com as respostas hormonais	92
6.3.6. Respostas ambulatoriais	93
6.3.7. Respostas de 6-sulfatoximelatonina.....	102
6.3.8. Correlações entre as respostas de 6-SMT e dos dados de monitorização ambulatorial.....	104
7. DISCUSSÃO	106
7.1. Protocolo Experimental.....	107
7.2. Resposta da Pressão Arterial Pós-exercício Aeróbico: Diferença entre as Fases do Dia.....	109
7.3. Resposta da PA Ambulatorial Pós-exercício Aeróbico: Diferença entre as Fases do Dia.....	118
7.4. Implicações Clínicas	122
7.5. Limitações do Estudo	124
8. CONCLUSÃO	124
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença que se caracteriza pela manutenção de níveis elevados de pressão arterial (PA) e possui prognóstico de graves consequências ao organismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). Trata-se de uma doença com alta prevalência, visto que inquéritos populacionais em cidades brasileiras revelaram recentemente taxas superiores a 30% na população adulta (CESARINO, CIPULLO, MARTIN, CIORLIA, GODOY, CORDEIRO & RODRIGUES, 2008; ROSARIO, SCALA, FRANCA, PEREIRA & JARDIM, 2009). Ademais, o aumento desta prevalência nos últimos anos torna fundamental a prevenção da hipertensão arterial em sujeitos propensos a desenvolvê-la, como os pré-hipertensos (JULIUS, NESBITT, EGAN, WEBER, MICHELSON, KACIROTI, BLACK, GRIMM, MESSERLI, OPARIL & SCHORK, 2006).

O termo pré-hipertensão é usado para classificar indivíduos com níveis de PA sistólica (PAS) mantidos entre 120 e 139 mmHg e/ou de PA diastólica (PAD) entre 80 a 89 mmHg (CHOBANIAN, BAKRIS, BLACK, CUSHMAN, GREEN, IZZO, JONES, MATERSON, OPARIL, WRIGHT & ROCCELLA, 2003). Essa população possui alterações na homeostase cardiovascular que predispõem ao desenvolvimento da hipertensão arterial se nenhuma intervenção for realizada (GIL J. S, 2009). Assim, para prevenir o desenvolvimento da hipertensão arterial, a prática de exercícios físicos, principalmente aeróbicos, tem sido recomendada para indivíduos pré-hipertensos (CHOBANIAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Os efeitos hipotensores do exercício aeróbico são observados após um período de treinamento (CARDOSO, GOMIDES, QUEIROZ, PINTO, DA SILVEIRA LOBO, TINUCCI, MION & DE MORAES FORJAZ, 2010; FAGARD, 2005), e também têm sido relatados em resposta a apenas uma sessão de exercício (FORJAZ, MATSUDAIRA, RODRIGUES, NUNES & NEGRAO, 1998a; FORJAZ, SANTAELLA, REZENDE, BARRETTO & NEGRAO, 1998b; FORJAZ, TINUCCI, ORTEGA, SANTAELLA, MION & NEGRAO, 2000; HALLIWILL, BUCK, LACEWELL & ROMERO, 2012; MACDONALD, 2002; PESCATELLO, FRANKLIN, FAGARD, FARQUHAR, KELLEY & RAY, 2004), o que é denominado “hipotensão pós-exercício” (KENNEY & SEALS, 1993). Alguns autores sugerem que o acúmulo dos efeitos hipotensores agudos pós-exercício físico (alterações fisiológicas entre as sessões de exercício) resulte no efeito hipotensor crônico (DA NOBREGA, 2005). Nesse sentido, Liu et al. (LIU, GOODMAN, NOLAN, LACOMBE &

THOMAS, 2012) demonstraram haver relação positiva entre a redução da PA de após uma sessão de exercício e o efeito hipotensor crônico do treinamento aeróbico.

Apesar da redução da PA após uma sessão de exercício aeróbico ser um fenômeno com relevância clínica reconhecida pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (PESCATELLO et al., 2004), sua duração e magnitude variam consideravelmente entre os estudos, sugerindo que diversos fatores possam afetá-las. Nosso grupo de pesquisa tem investigado este fenômeno desde o início da década de 90 e, em estudos anteriores, verificamos a influência da massa muscular, da intensidade e da duração do exercício (ARAUJO, 2007; FORJAZ, CARDOSO, REZK, SANTAELLA & TINUCCI, 2004; FORJAZ et al., 1998a; FORJAZ et al., 1998b; TEIXEIRA, RITTI-DIAS, TINUCCI, MION JUNIOR & FORJAZ, 2011). Seguindo esta linha, no presente estudo, investigamos a influência da fase do dia na qual o exercício é executado.

Estudos prévios de Jones et al (JONES, GREEN, GEORGE & ATKINSON, 2010; JONES, PRITCHARD, GEORGE, EDWARDS & ATKINSON, 2008; JONES, TAYLOR, LEWIS, GEORGE & ATKINSON, 2009; JONES, 2008) demonstraram que o exercício realizado por volta das 8 h da manhã promoveu menor redução da PA pós-exercício do que o exercício realizado às 16 h. Porém, nestes estudos, não houve uma sessão controle (sem exercício), o que não permite excluir a possível influência do decorrer do tempo nas alterações observadas na PA. É sabido que as variáveis hemodinâmicas se alteram nas diferentes fases do dia. Assim, após o despertar, a PA se eleva de forma expressiva, apresentando um pico em torno de 9-10h. Em seguida, começa a diminuir, apresentando um nadir próximo às 15h e, posteriormente, volta a aumentar de forma mais branda até alcançar um segundo pico por volta das 18-19h, quando inicia a redução noturna da PA, que atinge os menores valores no 2º terço do período de sono (HERMIDA, AYALA, CALVO, PORTALUPPI & SMOLENSKY, 2007; PORTALUPPI, 2007). Diante desta variação circadiana da PA, é possível que a ausência de elevação da PA após o exercício realizado pela manhã, quando a PA normalmente estaria se elevando, represente, na realidade, um efeito hipotensor do exercício tão grande quanto a redução da PA pós-exercício realizado ao final do dia, quando os níveis de PA já estão começando a diminuir mesmo que o exercício não seja executado. Assim, para a melhor compreensão do efeito do exercício executado em diferentes fases do dia é importante comparar este efeito ao comportamento observado da PA numa situação controle (sem exercício).

Desta forma, o primeiro objetivo do presente estudo é avaliar se há diferença nas respostas da PA após uma sessão de exercício aeróbico realizado em diferentes fases do dia, comparando estas respostas às observadas após sessões controle executadas nos mesmos horários. A hipótese do estudo para este objetivo é que após o exercício matutino não haverá redução ou haverá apenas uma pequena diminuição da PA em relação ao valor medido pré-exercício. Contudo, o valor pós-exercício será menor do que o medido na sessão controle, na qual a PA irá manter-se ou aumentará ao longo do tempo. Essa resposta demonstrará o efeito hipotensor agudo do exercício executado pela manhã, como observado em outros estudos do nosso grupo (ARAUJO, 2007; MEDINA, 2012; TEIXEIRA et al., 2011). Ao final do dia, a PA irá reduzir após o exercício comparado ao valor pré-exercício. Após a sessão controle, a PA também diminuirá, porém em menor magnitude, de modo que a PA pós-exercício será menor do que após a sessão controle, demonstrando também um efeito hipotensor do exercício nesta fase do dia. Assim, é esperado que as respostas da PA observadas após os exercícios e corrigidas pelas respostas observadas após as sessões controle realizadas na mesma fase do dia, não difiram entre manhã e final do dia.

Os determinantes hemodinâmicos da hipotensão pós-exercício aeróbico também têm sido estudados, contudo os resultados obtidos até o momento são inconclusivos. Alguns estudos relatam redução dos valores de PA pela diminuição do débito cardíaco (DC) (ARAUJO, 2007; RONDON, ALVES, BRAGA, TEIXEIRA, BARRETO, KRIEGER & NEGRÃO, 2002; SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002), enquanto outros observaram queda da resistência vascular periférica (RVP) (HALLIWILL, TAYLOR & ECKBERG, 1996; HALLIWILL, TAYLOR, HARTWIG & ECKBERG, 1996; JONES, GEORGE, EDWARDS & ATKINSON, 2007; TEIXEIRA et al., 2011). Novamente, vários fatores podem ser responsáveis por estas diferenças e o presente estudo investigará a influência da fase do dia.

Quando a queda da PA pós-exercício está associada à redução do DC, ela normalmente é atribuída à redução do volume sistólico (VS) em decorrência de uma menor pré-carga (ARAUJO, 2007; RONDON et al., 2002; SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002). Por outro lado, quando a redução da RVP é a principal responsável pela hipotensão pós-exercício, esta redução tem sido atribuída à manutenção da vasodilatação que ocorreu no exercício durante o período de recuperação pós-exercício, o que pode ocorrer em função da redução da atividade simpática periférica (BISQUOLO, CARDOSO, ORTEGA, GUSMAO, TINUCCI, NEGRAO, WAJCHENBERG, MION & FORJAZ, 2005; FORJAZ,

RAMIRES, TINUCCI, ORTEGA, SALOMAO, IGNES, WAJCHENBERG, NEGRAO & MION, 1999), da secreção de substâncias vasodilatadoras (HALLIWILL et al., 2012; LOCKWOOD, WILKINS & HALLIWILL, 2005; MCCORD, BEASLEY & HALLIWILL, 2006; NOTARIUS, MORRIS & FLORAS, 2006) ou ainda da redução da responsividade vascular a estímulos vasoconstritores (HALLIWILL, TAYLOR & ECKBERG, 1996).

Da forma semelhante à PA, os mecanismos reguladores da PA também possuem ritmo circadiano. Assim, o aumento matutino da PA reflete a ativação de mecanismos pressores, como a elevação da atividade nervosa simpática (GRASSI, BOMBELLI, SERAVALLE, DELL'ORO & QUARTI-TREVANO, 2010; LOMBARDI, SANDRONE, MORTARA, LA ROVERE, COLOMBO, GUZZETTI & MALLIANI, 1992) e da RVP (PANZA, EPSTEIN & QUYYUMI, 1991). Por outro lado, ao final do dia, estes mecanismos apresentam comportamento oposto e outros mecanismos são ativados, como a melhora da sensibilidade barorreflexa (TAYLOR, ATKINSON, WILLIE, JONES, AINSLIE & TZENG, 2011). Uma vez que os mecanismos neurais e hemodinâmicos têm comportamentos distintos nas diferentes fases do dia, é possível que estes mecanismos respondam de forma diferente após o exercício físico realizado pela manhã e ao final do dia.

Nos estudos realizados pelo grupo da Dra. Jones, a menor hipotensão pós-exercício observada pela manhã foi atribuída à maior RVP (JONES et al., 2008; JONES, 2008). Entretanto, estes autores não investigaram simultaneamente outros parâmetros hemodinâmicos e não avaliaram a regulação neural pós-exercício. Dessa forma, avaliar as alterações nos mecanismos hemodinâmicos e neurais da hipotensão pós-exercício em função da fase do dia em que o exercício é executado é outro objetivo deste estudo. A hipótese é que o efeito hipotensor corrigido pela sessão controle observado pela manhã terá maior relação com a redução do DC, enquanto que ao final do dia, este efeito hipotensor terá maior relação com a redução da RVP.

As alterações circadianas observadas nas diferentes funções fisiológicas são influenciadas tanto por fatores intrínsecos, como pela regulação hormonal cíclica das catecolaminas (DIMITROV, BENEDICT, HEUTLING, WESTERMANN, BORN & LANGE, 2009) ou da temperatura corporal (SHIBLER, RIPPERGER & BROWN, 2003) quanto por fatores extrínsecos, como o ciclo escuro/claro (GOLOMBEK, D. & ROSENSTEIN, R., 2010). Todas estas alterações são coordenadas por relógios biológicos. Os principais deles, os núcleos supraquiasmáticos, são considerados o marca-passo central dos

ritmos circadianos (NAKAGAWA & OKUMURA, 2010) e exercem este papel de forma direta e também por meio do controle da liberação de substâncias, como a melatonina.

A melatonina, além de marcar o ciclo dia/noite, diminui o set-point do controle barorreflexo (KITAJIMA, KANBAYASHI, SAITOH, OGAWA, SUGIYAMA, KANEKO, SASAKI, AIZAWA & SHIMISU, 2001) e promove o relaxamento dos vasos sanguíneos (PARK, CHOI & LEE, 2007), o que lhe impõe a capacidade de alterar a regulação cardiovascular em função das diferentes fases do dia. Uma maneira de promover a síntese de melatonina agudamente é o exercício físico por meio da estimulação dos receptores β_1 adrenérgicos localizados na membrana da glândula pineal (MUNOZ-HOYOS, HUBBER, ESCAMES, MOLINA-CARBALLO, MACIAS, VALENZUELA-RUIZ, FERNANDEZ-GARCIA & ACUNA-CASTROVIEJO, 2001). De modo, que o exercício realizado próximo ao horário de início da síntese do hormônio poderia potencializar a mesma. Dessa forma, torna-se interessante investigar a relação entre os marcadores neuro-hormonais do ritmo circadiano e as respostas fisiológicas pós-exercício nas diferentes fases do dia. Este é outro objetivo do presente estudo. A hipótese para este objetivo é que as diferenças nas respostas fisiológicas observadas nas diferentes fases do dia se correlacionarão com as diferenças nos níveis plasmáticos de noradrenalina e adrenalina observadas nestas mesmas fases. Além disso, a resposta da PA de sono pós-exercício se correlacionará com a excreção do metabólito da melatonina na urina produzido no mesmo período.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar e comparar, em indivíduos pré-hipertensos, os efeitos de uma sessão de exercício aeróbico realizado pela manhã e ao final do dia sobre a hipotensão pós-exercício e seus determinantes hemodinâmicos, autonômicos e vasculares, relacionando estes efeitos às respostas neuro-hormonais observadas em cada fase do dia.

2.2 Específicos

I. Analisar e comparar, em indivíduos pré-hipertensos, as respostas observadas após uma sessão de exercício aeróbico realizado de manhã (9h) e ao final do dia (18:30h), em relação à:

- a) PA clínica e de 24h;
- b) Determinantes hemodinâmicos: DC, RVP, VS e FC;
- c) Determinantes neurais: modulação simpática e parassimpática para o coração, modulação simpática vasomotora e sensibilidade barorreflexa espontânea;
- d) Fluxo sanguíneo e capacidade vasodilatadora da musculatura ativa e inativa;

II. Relacionar o efeito real do exercício (resposta observada na sessão de exercício corrigida pela resposta observada na sessão controle) pela manhã e ao final do dia em conjunto sobre:

- a) As respostas hemodinâmicas, autonômicas e vasculares com o efeito real do exercício sobre os níveis plasmáticos de noradrenalina e adrenalina;
- b) Os valores da monitorização ambulatorial para cada período definido com o efeito real do exercício sobre a produção noturna de 6-sulfatoximetatonina.

3. HIPÓTESES

1ª - As respostas da PA observadas após os exercícios e corrigidas pelas respostas observadas após as sessões controle realizadas na mesma fase do dia (efeito real do exercício) serão semelhantes entre a manhã e o final do dia.

2ª - O efeito hipotensor do exercício corrigido pela sessão controle (efeito real do exercício) observado pela manhã terá maior relação com a redução do DC, enquanto que ao final do dia, este efeito hipotensor terá maior relação com a redução da RVP.

3ª - As diferenças nas respostas fisiológicas observadas pós-exercício e corrigidas pelas respostas após a sessão controle (efeito real do exercício) nas duas fases do dia se correlacionarão com o efeito real do exercício sobre os níveis plasmáticos de noradrenalina e adrenalina observados nas mesmas fases do dia.

4º. - A resposta da PA de sono pós-exercício corrigida pela sessão controle (efeito real do exercício) se correlacionará com o efeito real do exercício sobre a concentração do metabólito da melatonina na urina.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Pré-Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença multifatorial caracterizada pela manutenção de níveis elevados de PA que normalmente se associam a distúrbios metabólicos e alterações estruturais e funcionais dos rins, coração, encéfalo e vasos sanguíneos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). Assim, a hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco cardiovascular, sendo responsável por 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% daquelas por doença arterial coronariana (CHOBANIAN et al., 2003). Levantamentos recentes em cidades brasileiras apontaram uma prevalência de hipertensão arterial em torno de 30% da população adulta (CESARINO et al., 2008; ROSARIO et al., 2009). Desta forma, a hipertensão arterial é uma doença com grande prevalência e efeito deletério no organismo, de modo que seu tratamento e, principalmente, sua prevenção são fundamentais.

Por ser uma doença crônica, a hipertensão arterial se desenvolve, na maioria das vezes, de forma lenta e gradual. Assim, antes que o quadro de hipertensão arterial se estabeleça, os pacientes podem permanecer por algum tempo na condição de pré-hipertensão. Este termo foi sugerido à comunidade científica, em 2003, pelo Instituto Nacional de Saúde Americano, em seu 7º Relatório e caracteriza indivíduos cujos níveis de PAS se mantêm entre 120 a 139 mmHg e/ou de PAD entre 80 a 89 mmHg (CHOBANIAN et al., 2003). A prevalência da pré-hipertensão no Brasil não está clara, porém, em outras populações, como nos Estados Unidos, estima-se que 37% da população adulta seja pré-hipertensa (QURESHI, SURI, KIRMANI & DIVANI, 2005), o que evidencia a importância clínica desta condição.

A pré-hipertensão é classificada como um estado transitório, pois estes indivíduos têm grande chance de se tornarem hipertensos em curto período de tempo. Um elegante estudo acompanhou indivíduos pré-hipertensos por 2 anos, sendo que durante este período 391 indivíduos fizeram uso de candesartan (bloqueador de receptor AT1) e 381 receberam placebo. A hipertensão arterial se desenvolveu, respectivamente, em 13,6 e 40,4% dos indivíduos de cada grupo, indicando que apesar da intervenção medicamentosa isolada reduzir

a incidência de hipertensão arterial nesta população, ela não é capaz de prevenir totalmente o aparecimento da doença (JULIUS et al., 2006).

Os mecanismos relacionados ao aumento da PA na hipertensão arterial são complexos e multifatoriais. Dentre eles, destacam-se para esse estudo: 1) as alterações da modulação autonômica cardiovascular, com a redução da sensibilidade barorreflexa (LA ROVERE, PINNA & RACZAK, 2008), levando à elevação da atividade nervosa simpática; 2) o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina, que é um importante sistema pressor devido, entre outros aspectos, ao efeito da angiotensina II promovendo vasoconstrição; 3) o aumento da liberação do hormônio vasopressina, que estimula a reabsorção de água nos glomérulos renais, aumentando o volume sanguíneo e promove aumento do cálcio intracelular nos músculos lisos dos vasos, levando à vasoconstrição; e 4) a redução dos fatores redutores da PA, como o óxido nítrico e as prostaglandinas, que são potentes agentes vasodilatadores, além de agirem como antiagregantes plaquetários (KRIEGER E. M, 1996).

Apesar dos valores de PA na pré-hipertensão ainda não serem considerados anormais, os indivíduos com esta condição já apresentam alterações na homeostase cardiovascular (GIL J. S, 2009). Vários dos mecanismos citados anteriormente já estão modificados, apesar de em menor grau, no quadro de pré-hipertensão (LOPES, BORTOLOTO, SZLEJF, KAMITSUJI & KRIEGER, 2001). Neste sentido, a modulação simpátovagal, avaliada pela razão entre as bandas de alta e baixa frequência da variabilidade da FC, é cerca de duas vezes maior em pré-hipertensos que em normotensos (PAL, PAL, NANDA, LALITHA, DUTTA & ADITHAN, 2012). A sensibilidade barorreflexa, medida pelo método sequencial, também está reduzida pela metade em pré-hipertensos (LIN, XIANG, FU, WANG, WANG, CHEN, SHAO, ZHAO & WANG, 2012). Quanto ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, este parece estar excessivamente ativado em indivíduos pré-hipertensos (DZAU, 2005). Adicionado a este quadro, a liberação de óxido nítrico está prejudicada nos pré-hipertensos, levando ao prejuízo precoce, em torno de 40%, da função endotelial (WEIL, STAUFFER, GREINER & DESOUZA, 2011). Além disso, outro ponto que colabora para a disfunção endotelial nesta população é a condição inflamatória sistêmica, que já está aumentada, visto que maiores valores de proteína C reativa foram encontrados em pré-hipertensos comparados a normotensos [2,2 (1,4-3,6) vs 0,9 (0,6-1,9) mg.l⁻¹, respectivamente] (NAVARRO-GONZALEZ, MORA, MUROS, GARCIA, DONATE & CAZANA, 2012). É interessante observar, no entanto, que apesar das alterações citadas acima revelarem, de maneira similar ao observado nos hipertensos, associações positivas com a hipertrofia do ventrículo esquerdo, o

aumento da rigidez arterial e a diminuição da função renal em pré-hipertensos (NORTON, MASEKO, LIBHABER, LIBHABER, MAJANE, DESSEIN, SARELI & WOODIWISS, 2008), quando estas associações são ajustadas para os possíveis fatores de confusão, a pré-hipertensão não é um preditor independente para nenhuma lesão de órgão alvo (NORTON et al., 2008), o que confirma o caráter específico deste quadro clínico.

Analizados em conjunto, estes dados demonstram que o estado de pré-hipertensão apesar de não se tratar ainda de uma doença estabelecida, já caracteriza um estado de alerta. Desta forma, o diagnóstico deste estado visa identificar indivíduos com maior chance de desenvolver a hipertensão arterial, a fim de se promover condutas que possam prevenir ou retardar o aparecimento da doença (CHOBANIAN et al., 2003). Para esta finalidade, a adoção de medidas não medicamentosas é o mais recomendado (CHOBANIAN et al., 2003; HIPERTENSÃO, 2010; MODESTI, 2004). Dentre as mudanças no estilo de vida para a prevenção da hipertensão arterial, a prática regular do exercício físico é um importante fator, visto que a aptidão aeróbica parece ser um preditor independente para o aparecimento da hipertensão arterial em indivíduos pré-hipertensos. Um estudo que acompanhou 2303 homens pré-hipertensos por 7,8 anos encontrou incidência de hipertensão 66% maior naqueles considerados com baixa aptidão aeróbica (6,6 a 8,5 MET) comparados aos com alta aptidão aeróbica (>10 MET) (FASELIS, DOUMAS, KOKKINOS, PANAGIOTAKOS, KHEIRBEK, SHERIFF, HARE, PAPADEMETRIOU, FLETCHER & KOKKINOS, 2012). É interessante apontar também que o treinamento físico aeróbico, além de auxiliar diretamente na diminuição dos valores de PA (CORNELISSEN & SMART, 2013; PESCATELLO et al., 2004), também age no controle de outros fatores de risco cardiovascular, como a obesidade central, a dislipidemia e o diabetes mellitus tipo II, de modo que este treinamento diminui o risco cardiovascular global desta população (MION JR & NOBRE, 2002). De fato, um estudo norte-americano avaliou 4478 homens pré-hipertensos e relatou que para cada 1 MET de aumento na capacidade física, o risco de mortalidade por todas as causas reduziu 15% (KOKKINOS, MYERS, DOUMAS, FASELIS, MANOLIS, PITTARAS, KOKKINOS, SINGH & FLETCHER, 2009).

Resumidamente, é possível verificar que o estado de pré-hipertensão, apesar de não se caracterizar ainda como uma doença, já merece atenção e tratamento, sendo as medidas não medicamentosas e, especialmente, o exercício físico, recomendado para esses indivíduos.

4.2 Exercício e PA

Dentre os diferentes tipos de exercício físico, o exercício aeróbico é o mais recomendado para a prevenção e o tratamento da hipertensão arterial devido a seus comprovados efeitos hipotensores. De fato, o exercício aeróbico é efetivo para reduzir a PA tanto quando empregado de forma crônica como aguda. Em relação aos efeitos crônicos do exercício aeróbico, uma importante meta-análise sobre o assunto (CORNELISSEN & SMART, 2013) demonstrou que na população pré-hipertensa, este tipo de treinamento promove uma redução significativa da PAS/PAD na ordem de -2,1 (-3,3 ; -0,83) / -1,7 (-2,7 ; -0,68) mmHg, respectivamente.

Além deste benefício crônico, uma única sessão de exercício físico aeróbico promove hipotensão pós-exercício (HALLIWILL et al., 2012; KENNEY & SEALS, 1993; MACDONALD, 2002; PESCATELLO et al., 2004), que se caracteriza pela manutenção dos níveis de PA no período de recuperação pós-exercício inferiores aos observados no período que antecede o exercício ou ainda àqueles avaliados em um dia controle, em que não houve a realização do exercício. O termo hipotensão tem sido utilizado apesar dos níveis de PA atingidos não gerarem sintomas clínicos de hipotensão.

Embora seja um evento agudo, a literatura sugere que os efeitos crônicos provenientes do treinamento físico podem se dever à soma dos efeitos agudos de cada sessão. Em outras palavras, estes efeitos agudos podem gerar perfis excitatórios ou inibitórios sobre as variáveis fisiológicas, no caso da PA, uma sessão de exercício aeróbico possui um perfil inibitório que em longo prazo gera a redução da PA (DA NOBREGA, 2005). Apontando neste sentido, um recente e elegante estudo encontrou associação positiva e significativa ($r= 0,89$) entre a diminuição da PA após uma única sessão de exercício aeróbico e a redução da PA em repouso após um período de treinamento aeróbico (LIU et al., 2012).

Adicionalmente, é importante destacar que a hipotensão pós-exercício, por si só, possui relevância clínica na hipertensão arterial, pois apresenta magnitude significativa e perdura por grande parte do dia (RONDON et al., 2002). O último posicionamento do Colégio Americano de Medicina do Esporte considerou esta relevância como uma evidência científica de grau B, ou seja, baseada em número ainda limitado de estudos, mas com qualidade científica (PESCATELLO et al., 2004). Cabe ressaltar que após este posicionamento, muitos outros estudos foram publicados, comprovando a relevância deste fenômeno (HALLIWILL et al., 2012).

4.2.1 Fatores de Influência na Hipotensão Pós-exercício

A magnitude e duração da hipotensão pós-exercício variam entre os estudos, o que pode decorrer das diferenças nas características da população estudada, como hipertensos, normotensos, raça, nível de treinamento, nível de índice de massa corporal (IMC) e/ou do exercício empregado (duração, tipo, intensidade, gasto energético, massa muscular envolvida). Em relação à população, a hipotensão pós-exercício foi observada em normotensos (FORJAZ et al., 1998a; FORJAZ et al., 1998b; HALLIWILL, MINSON & JOYNER, 2000; JONES et al., 2007; LOCKWOOD, PRICHER, WILKINS, HOLOWATZ & HALLIWILL, 2005; LYNN, MINSON & HALLIWILL, 2009), pré-hipertensos (CORNELISSEN & FAGARD, 2005; FLORAS, SINKEY, AYLWARD, SEALS, THOREN & MARK, 1989; LACOMBE, GOODMAN, SPRAGG, LIU & THOMAS, 2011; MACDONALD, 2002; PESCATELLO et al., 2004) e também em hipertensos (CLEROUX, KOUAME, NADEAU, COULOMBE & LACOURCIERE, 1992; FORJAZ et al., 2000; HAGBERG, MONTAIN & MARTIN, 1987; LEGRAMANTE, GALANTE, MASSARO, ATTANASIO, RAIMONDI, PIGOZZI & IELLAMO, 2002; MACDONALD, ROSENFELD, TARNOPOLSKY, HOGBEN, BALLANTYNE & MACDOUGALL, 2002; RONDON et al., 2002). Contudo, a magnitude de redução da PA pós-exercício está diretamente relacionada com os valores desta PA antes do exercício, sendo maior quanto maior for a PA inicial (FORJAZ et al., 2000). Nesse sentido, MacDonald (MACDONALD, 2002), em sua revisão, reportou que a queda da PA pós-exercício em indivíduos pré-hipertensos era maior que em normotensos, mas não diferia da queda observada em hipertensos, demonstrando o grande potencial hipotensor agudo do exercício na população alvo do presente estudo (MACDONALD, 2002). Outro ponto bastante importante parece ser a raça da população, um estudo que investigou diretamente essa problemática reportou menor queda da PA pós-exercício em mulheres negras que nas caucasianas (HEADLEY, KEENAN, MANOS, PHILLIPS, LACHOWETZ, KEENAN & MAHAR, 1998). O nível de treinamento, por sua vez, não demonstrou influenciar a resposta da PA pós-exercício, pois a hipotensão foi similar entre indivíduos sedentários e treinados (MCCORD & HALLIWILL, 2006; SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002). Da mesma forma, o nível de IMC também parece não interferir na magnitude da hipotensão pós-exercício, pois foram observadas respostas similares em indivíduos com peso normal, sobrepeso e obesidade (FIGUEROA, BAYNARD, FERNHALL, CARHART & KANALEY, 2007; HAMER & BOUTCHER, 2006).

As características do exercício também podem afetar a hipotensão pós-exercício. Um estudo do nosso laboratório observou que a redução da PA era mais prolongada e tinha maior magnitude após um exercício aeróbico de 45 min do que um de 25 min (FORJAZ et al., 1998b). Elegantes revisões sobre o assunto também indicaram o mesmo achado (HALLIWILL et al., 2012; MACDONALD, 2002; PESCATELLO et al., 2004). Por outro lado, realizar o exercício de maneira contínua ou intervalada parece não afetar a hipotensão pós-exercício. Lacombe et al. (LACOMBE et al., 2011) observaram hipotensão pós-exercício similar após o exercício contínuo em intensidade moderada (60% VO_2max) e o intervalado com 2 min a 85% do VO_2max seguidos de 2 min a 40% do VO_2max em pré-hipertensos. Considerando-se a intensidade do exercício, seu efeito sobre a hipotensão pós-exercício ainda é controverso. Um dos primeiros estudos a investigar esta problemática foi desenvolvido por Hagberg et al (HAGBERG, MONTAIN & MARTIN, 1987), que observaram que o exercício moderado (70% VO_2max) promoveu redução de PA mais duradoura e de maior magnitude do que o exercício leve (50% VO_2max) em idosos hipertensos. No entanto, Pescatello et al. (PESCATELLO, FARGO, LEACH & SCHERZER, 1991) não observaram diferença significativa entre a hipotensão após exercícios realizados em 40 e 70% do VO_2max em jovens hipertensos. Por outro lado, outro estudo apontou que o exercício de intensidade leve (40% $\text{VO}_{2\text{pico}}$) promoveu maior efeito hipotensor comparado ao de intensidade moderada em hipertensos (60% $\text{VO}_{2\text{pico}}$) (PESCATELLO, 2005). A mesma controvérsia tem sido observada nos estudos com normotensos que compararam diferentes intensidades de exercício (FORJAZ et al., 2004; FORJAZ et al., 1998a; MACDONALD, MACDOUGALL & HOGBEN, 1999) e, pelo nosso conhecimento, não há estudos específicos sobre esta problemática em pré-hipertensos. Apesar da controvérsia sobre a melhor intensidade, os estudos realizados pelo nosso grupo que empregaram a intensidade de 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ verificaram consistentemente a ocorrência da hipotensão pós-exercício tanto em indivíduos normotensos quanto hipertensos (ARAUJO, 2007; BISQUOLO et al., 2005; FORJAZ et al., 2004; FORJAZ et al., 1998a; FORJAZ et al., 1998b; FORJAZ et al., 2000). A massa muscular envolvida no exercício também parece ser um fator determinante na hipotensão pós-exercício, de modo que quanto maior for a massa muscular exercitada, mais duradoura e de maior magnitude será a redução da PA pós-exercício (ARAUJO, 2007). Estes achados também foram relatados em indivíduos hipertensos (MACDONALD, MACDOUGALL & HOGBEN, 2000). Nesse sentido, a hipotensão pós-exercício tem sido frequentemente relatada após exercícios realizados em cicloergômetro, que envolvem uma massa muscular considerável

pela contração da musculatura dos 2 membros inferiores (FORJAZ et al., 2004; FORJAZ et al., 1998a; FORJAZ et al., 1998b; JONES et al., 2007; LEGRAMANTE et al., 2002). Diante das características do exercício que podem afetar a hipotensão pós-exercício e com base em nossa experiência anterior, o presente estudo empregou uma sessão de 45 min de exercício em cicloergômetro em 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$.

Embora a influência dos fatores discutidos anteriormente já esteja estabelecida na literatura, outros fatores e, dentre eles, a fase do dia em que o exercício aeróbico é realizado pode afetar a magnitude da hipotensão pós-exercício aeróbico. O conhecimento atual sobre a possível influência deste fator, que foi alvo desta investigação, será discutido num tópico específico.

4.2.2 Determinantes hemodinâmicos da hipotensão pós-exercício aeróbico

A PA é determinada pelo produto entre o DC e a RVP (AIRES, 2008). Dessa forma, a diminuição da PA pós-exercício deve ocorrer por intermédio da diminuição do DC e/ou da RVP. Todavia, o organismo humano possui uma série de mecanismos reguladores que tentam manter os níveis de PA estáveis. Assim, a hipotensão pós-exercício só ocorre se um dos mecanismos não conseguir compensar a queda do outro, o que sugere que o exercício precisa ter ação simultânea nestas duas alças fisiológicas para que a redução da PA pós-exercício ocorra, ou seja, ele reduz prioritariamente um dos determinantes (DC ou RVP), mas também impede o aumento compensatório do outro.

Alguns estudos têm observado redução predominante do DC após uma sessão de exercício aeróbico (DUJIC, IVANCEV, VALIC, BAKOVIC, MARINOVIC-TERZIC, ETEROVIC & WISLOFF, 2006; HAGBERG, MONTAIN & MARTIN, 1987; HAMER & BOUTCHER, 2006; LYNN, MINSON & HALLIWILL, 2009; RONDON et al., 2002; SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002), enquanto que outros verificaram diminuição da RVP (CLEROUX et al., 1992; HALLIWILL, MINSON & JOYNER, 2000; HARVEY, MORRIS, KUBO, PICTON, SU, NOTARIUS & FLORAS, 2005; JONES et al., 2007; LEGRAMANTE et al., 2002; LOCKWOOD et al., 2005; LOCKWOOD, WILKINS & HALLIWILL, 2005; MCCORD, BEASLEY & HALLIWILL, 2006; SCOTT, ESCH, LUSINA, MCKENZIE, KOEHLE, SHEEL & Warburton, 2008). Quando a hipotensão pós-exercício se deve prioritariamente à redução do DC, esta foi normalmente atribuída à diminuição do VS em função de uma menor pré-carga (DUJIC et al., 2006; HAGBERG, MONTAIN & MARTIN, 1987; HAMER & BOUTCHER, 2006; LYNN, MINSON &

HALLIWILL, 2009; RONDON et al., 2002; SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002). A diminuição da pré-carga pode decorrer da redução do volume plasmático (LYNN, MINSON & HALLIWILL, 2009), porém este volume é rapidamente repostado no período de recuperação, enquanto que o efeito hipotensor do exercício perdura por um longo tempo (HAYES, LUCAS & SHI, 2000). Assim, outros fatores devem contribuir para a redução do retorno venoso e, nesse sentido, o aumento da complacência venosa tem sido sugerido por alguns autores (SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002).

Embora existam evidências de que a redução do DC pode mediar a hipotensão pós-exercício, a maioria dos estudos aponta a redução da RVP como a principal responsável pela diminuição da PA pós-exercício (CLEROUX et al., 1992; HALLIWILL, MINSON & JOYNER, 2000; HARVEY et al., 2005; JONES et al., 2007; LEGRAMANTE et al., 2002; LOCKWOOD et al., 2005; LOCKWOOD, WILKINS & HALLIWILL, 2005; MCCORD, BEASLEY & HALLIWILL, 2006; SCOTT et al., 2008). Além disso, mesmo quando há redução do DC por diminuição do retorno venoso, a resposta fisiológica esperada seria um aumento compensatório da RVP, deflagrado pela desativação do reflexo cardiopulmonar, gerando aumento da atividade nervosa simpática periférica e ativação do sistema renina-angiotensina, que levariam à vasoconstricção periférica (AIRES, 2008). A ausência deste aumento compensatório da RVP pós-exercício fortalece a hipótese de o exercício apresenta um efeito periférico, reduzindo esta resistência.

A diminuição da RVP pós-exercício se deve à manutenção da vasodilatação induzida pelo exercício, tanto na musculatura ativa (HARVEY et al., 2005) quanto na musculatura inativa (CLEROUX et al., 1992). Os principais mecanismos sugeridos para esta manutenção são: a) a redução da descarga do nervo simpático para a periferia pós-exercício aeróbico; b) a secreção de substâncias vasodilatadoras, como as histaminas e o óxido nítrico e c) a redução da responsividade vascular aos estímulos vasoconstritores (HALLIWILL et al., 2012). Além disso, numa recente revisão, Halliwill et al (HALLIWILL et al., 2012) apontaram que o comando central poderia apresentar importante função na redução da PA pós-exercício. Estes autores sugeriram que após o exercício ocorre, no núcleo trato solitário, centro de controle do sistema autonômico cardiovascular (AIRES, 2008), aumento da atividade dos neurônios GABAérgicos, que inibem a descarga simpática para a periferia advindas do bulbo ventrolateral rostral, promovendo redução da RVP.

As diferenças entre os estudos sobre o principal determinante da hipotensão pós-exercício pode ser explicada pelas diferenças nas características da população e do protocolo

experimental utilizado. Quanto às características da população, as possíveis influências da composição corporal e do nível de treinamento aeróbico já foram estudadas, de modo que a redução do DC parece ser o principal mecanismo em homens com melhor condicionamento físico (SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002) e em indivíduos obesos (HAMER & BOUTCHER, 2006). Em relação às características do protocolo experimental, a posição do corpo durante o período de avaliação na recuperação (sentado ou deitado) parece afetar o determinante hemodinâmico da hipotensão pós-exercício. Quando as medidas foram feitas na posição deitada, a redução da RVP foi consistentemente observada, enquanto que quando a recuperação é feita na posição sentada, os dois mecanismos (redução de DC ou da RVP) têm sido relatados, com maior presença da queda do DC (RAINE, CABLE, GEORGE & CAMPBELL, 2001). Além dos fatores citados acima, é possível que a fase do dia na qual o exercício é executado também influencie o determinante hemodinâmico responsável pela hipotensão pós-exercício. Este assunto é o foco do presente estudo e o conhecimento atual a este respeito será abordado num tópico específico.

4.3 Ritmo circadiano

4.3.1 Regulação circadiana

A Cronobiologia é a ciência que estuda a organização temporal dos seres vivos, avaliando os ritmos endógenos de variação das funções fisiológicas de cada espécie, e identificando, os denominados ritmos biológicos (MARQUES & MENNA-BARRETO, 2003). Estes podem ser classificados em três grandes grupos: ritmos circadianos, infradianos e ultradianos. Os ritmos circadianos são caracterizados por completarem seu ciclo a cada 24 h, aproximadamente; os infradianos apresentam ciclo maior que 28 h; e os ultradianos são denominados desta forma por completarem mais de um ciclo a cada 24 h (MARQUES & MENNA-BARRETO, 2003).

Em humanos, a maioria das funções orgânicas varia ao longo de 24 h, de modo que o ritmo circadiano é o mais presente em nossa espécie. Para sustentar a ritmicidade destas funções, o corpo humano conta com uma complexa e hierárquica rede de estruturas, que se comportam como relógios biológicos e encontram-se distribuídas pelo organismo, respondendo a um sincronizador central (ESCAMES, OZTURK, BANO-OTALORA, POZO, MADRID, REITER, SERRANO, CONCEPCION & ACUNA-CASTROVIEJO, 2012). O relógio biológico central nos seres humanos é o núcleo supraquiasmático, que se localiza no

hipotálamo anterior, acima do núcleo quiasma ótico (AIRES, 2008). Para cumprir sua função reguladora, o núcleo supraquiasmático conta com o auxílio de alguns relógios biológicos periféricos (ESCAMES et al., 2012) e de algumas pistas temporais, sendo que a principal delas é a claridade (GOLOMBEK, D. A. & ROSENSTEIN, R. E., 2010). O núcleo supraquiasmático temporiza todas as funções fisiológicas do organismo, controlando inclusive o sistema nervoso autônomo e suas atividades simpáticas e parassimpáticas sobre todo o organismo, mas sobretudo para esta dissertação, temporiza as funções cardiovasculares (SCHEER, KALSBECK & BUIJS, 2003). Além disso, este núcleo também exerce suas ações através da secreção da melatonina.

A melatonina é um hormônio produzido na glândula pineal e sintetizado a partir da serotonina por ação da enzima N-acetyltransferase (KLEIN, WELLER & MOORE, 1971). Ela é o principal marcador endógeno do ritmo circadiano, sendo secretada principalmente à noite de modo a atingir níveis plasmáticos 30 vezes maiores à noite do que pela manhã (ATKINSON, DRUST, REILLY & WATERHOUSE, 2003). Este hormônio também exerce grande influência no sistema cardiovascular, tendo uma potente ação hipotensora (SIMKO & PAULIS, 2007; SIMKO & PECHANOVA, 2009), que parece ocorrer através de sua ação diminuindo o ponto de ajuste do controle barorreflexo (CAMPOS, CIPOLLA-NETO & MICHELINI, 2013; KITAJIMA et al., 2001) e/ou por sua ação vasorrelaxante (PARK, CHOI & LEE, 2007) decorrente do fato da melatonina ser um importante varredor de radicais livres (TOUITOU, 2001; WAKATSUKI & OKATANI, 2000).

Dessa forma, resumidamente, é possível dizer que o núcleo supraquiasmático regula as alterações circadianas cardiovasculares por meio de sua ação no sistema nervoso autônomo e também nos vasos, tanto de maneira direta quanto indireta, através da liberação da melatonina.

4.3.2 Ritmo circadiano da PA e mecanismos

As variáveis cardiovasculares apresentam variações rítmicas ao longo do dia. Assim, já está bem estabelecido que a PA e a FC têm valores reduzidos durante a noite e aumentam abruptamente nas primeiras horas do dia após o despertar (GRASSI et al., 2010; PORTALUPPI, 2007). De fato, durante o sono, no último terço deste, algumas ações preparatórias anteriores ao despertar são iniciadas como, por exemplo, a elevação dos níveis de PA mesmo com o indivíduo ainda dormindo (PORTALUPPI & SMOLENSKY, 2007). Após o despertar, este aumento da PA se torna mais expressivo, atingindo um pico em torno

das 9-10h da manhã. Posteriormente, a PA se mantém por algumas horas e, então, diminui lentamente até atingir um nadir próximo às 15 h. Em seguida, a PA volta a aumentar, porém agora de forma branda, alcançando um segundo pico por volta das 18-19h. No início da noite, a PA apresenta uma redução lenta, que se acentua após o início do sono e atinge valores mínimos no meio da noite, durante o segundo terço do sono (HERMIDA et al., 2007; PORTALUPPI & SMOLENSKY, 2007).

Na tentativa de explicar o ritmo circadiano da PA, alguns estudos têm investigado as alterações de seus determinantes hemodinâmicos ao longo do dia. Nesse sentido, tem sido relatado que a RVP, de modo geral, possui níveis matinais elevados quando comparados com os níveis medidos ao final do dia, tanto em indivíduos normotensos (DIAMANT, HARMS, IMMINK, VAN LIESHOUT & VAN MONTFRANS, 2002; LEWIS, ATKINSON, LUCAS, GRANT, JONES, TZENG, HORSMAN & AINSLIE, 2010; VOOGEL, KOOPMAN, HART, VAN MONTFRANS & ARISZ, 2001) quanto hipertensos e pré-hipertensos (TAKALO, 2000; TOCHIKUBO, KAWANO, MIYAJIMA, TOSHIHIRO & ISHII, 1997). Porém, este achado não é unânime, pois em um estudo com hipertensos, os autores não observaram diferenças significativas nos valores de RVP matutinos e noturno (CASIGLIA, STAESSEN, GINOCCHIO, PIZZIOL, MAZZA, ONESTO, PALATINI & PESSINA, 1998). O maior nível de RVP de manhã pode estar relacionado às alterações da atividade nervosa simpática periférica, da angiotensina II e da função endotelial ao longo do dia.

No que diz respeito ao sistema nervoso autônomo, a transição do período de sono para o de vigília acarreta no aumento abrupto da atividade nervosa simpática, que já foi evidenciado por diferentes técnicas de medida. Deste modo, os níveis de noradrenalina estão mais elevados de manhã comparados ao final do dia (DIMITROV et al., 2009); a modulação simpática para o coração (LOMBARDI et al., 1992) e para os vasos (GRASSI, 2009) avaliada, respectivamente, pela análise espectral da variabilidade da FC e da PA, também está aumentada pela manhã em comparação com o final do dia, o mesmo comportamento é observado pelo maior número de disparos simpáticos medidos no nervo fibular pela técnica de microneurografia na fase matutina comparada à vespertina e noturna (NARKIEWICZ, WINNICKI, SCHROEDER, PHILLIPS, KATO, CWALINA & SOMERS, 2002). O aumento da atividade nervosa simpática de manhã parece decorrer da diminuição da sensibilidade barorreflexa, que tem sido relatada nessa fase do dia (TOCHIKUBO et al., 1997; VAN DE BORNE, NGUYEN, BISTON, LINKOWSKI & DEGAUTE, 1994). Assim, o aumento da atividade nervosa simpática pela manhã poder levar ao aumento da RVP e da PA nessa fase

do dia. Além disso, ela também pode explicar o aumento abrupto da FC que se observa após o acordar.

Considerando-se o sistema renina-angiotensina-aldosterona, é sabido que a angiotensina II também apresenta o pico dos seus valores pela manhã, o que pode colaborar com a elevação da RVP e da PA nessa fase do dia, visto que este hormônio detém uma potente ação vasoconstritora (CUGINI & LUCIA, 2004).

Com relação à função endotelial, foi observada atenuação desta função pela manhã (6h) comparada à tarde (16h) (JONES et al., 2010) e à noite (21h) (OTTO, SVATIKOVA, BARRETTO, SANTOS, HOFFMANN, KHANDHERIA & SOMERS, 2004). Estes resultados foram observados através da resposta vasodilatadora atenuada à hiperemia reativa (JONES et al., 2010; OTTO et al., 2004) e em resposta ao uso sublingual de nitroglicerina. Resultados similares foram encontrados em indivíduos com angina, que tiveram vasodilatação reduzida de manhã (KAWANO, MOTOYAMA, YASUE, HIRAI, WALY, KUGIYAMA & OGAWA, 2002).

Diferentemente do observado com a FC, RVP e PA, as alterações do VS ao longo do dia são menos expressivas. Veerman et al (VEERMAN, IMHOLZ, WIELING, WESSELING & VAN MONTFRANS, 1995) observaram redução de 7% no VS comparando o valor matutino com o noturno. Assim, no início da manhã, o VS permanece semelhante aos valores noturnos e, depois, sofre um aumento progressivo com o passar das horas, de modo a ficar elevado à tarde (GUO & STEIN, 2003; VEERMAN et al., 1995). Esta resposta noturna do VS se associa ao comportamento da vasopressina que apresenta valores mais elevados durante a noite (AIKAWA, KASAHARA & UCHIYAMA, 1999; HVISTENDAHL, FROKIAER, NIELSEN & DJURHUUS, 2007).

Com relação ao DC, seu comportamento depende da ponderação entre o que ocorre com o VS e a FC. Assim, durante a fase da manhã, o DC se eleva em função do aumento expressivo da FC e moderado do VS (GUO & STEIN, 2003; IDEMA, VAN DEN MEIRACKER, BALK, BOS, SCHALEKAMP & MAN IN 'T VELD, 1994; VOOGEL et al., 2001). Porém, mesmo com esta elevação, seus valores permanecem inferiores pela manhã em comparação ao final do dia (GUO & STEIN, 2003; IDEMA et al., 1994; VOOGEL et al., 2001).

Na(s) figura(s) abaixo, são apresentados exemplos de comportamento da PA e seus determinantes hemodinâmicos durante as 24 horas do dia.

Adaptado de Biston P et al. Hypertension 1996;28:863-871

Figura 1. Comportamento da Pressão Arterial ao longo de 24 h. (A) Pressão Arterial Sistólica; (B) Pressão Arterial Diastólica.

Adaptado de Vogel et al, *Kidney International*, 2001. 59: 1873-1880.

Figura 2. Comportamento dos determinantes hemodinâmicos ao longo de 24 h: (A) Débito Cardíaco; (B) Resistência Vascular Periférica; (C) Volume Sistólico; (D) Frequência Cardíaca.

Analisando-se em conjunto as informações anteriores, é possível dizer que o corpo de evidências atual sugere que durante a manhã ocorra aumento concomitante de diversos fatores pressores, sendo eles: neurais (aumento da atividade nervosa simpática e redução da sensibilidade barorreflexa), endócrinos (elevação da angiotensina II e das catecolaminas), e vasculares (atenuação da função endotelial) (AIRES, 2008; CUGINI & LUCIA, 2004; DIMITROV et al., 2009; GRASSI et al., 2010; KAWANO et al., 2002; OTTO et al., 2004; PANZA, EPSTEIN & QUYYUMI, 1991; SATA & FUKUDA, 2010; TOCHIKUBO et al., 1997; VAN DE BORNE et al., 1994). Esses fatores levam ao aumento da RVP e, consequentemente, da PA nessa fase do dia. Somando-se a isso, o aumento da atividade nervosa simpática também promove a elevação importante da FC e branda do VS, o que resulta no aumento do DC nesta fase do dia. No final do dia/início da noite, ocorre a inversão dos fatores citados anteriormente, o que pode ser promovido pela elevação dos níveis de

melatonina, que parecem alterar a sensibilidade barorreflexa (GIROUARD, DENAULT, CHULAK & DE CHAMPLAIN, 2004) e a função endotelial (WAKATSUKI & OKATANI, 2000), além de diminuir a atividade nervosa simpática (PAULIS & SIMKO, 2007). Assim, nesta fase do dia, a FC, a RVP e a PA estão mais baixas, enquanto que o VS e o DC estão maiores.

Considerando-se que as variáveis neuroendócrinas e hemodinâmicas apresentam alterações ao longo do dia, é possível supor que as respostas fisiológicas a estímulos, como o exercício físico, também sejam diferentes em diferentes fases do dia. Dessa forma, o conhecimento atual sobre o efeito da fase do dia nas respostas fisiológicas após o exercício será discutido no próximo tópico.

4.4. Ritmo Circadiano e Hipotensão Pós-Exercício

Como discutido anteriormente, a fase do dia na qual o exercício é realizado pode influenciar a ocorrência da hipotensão pós-exercício no que diz respeito a sua magnitude. Alguns estudos do grupo da Dra Jones (JONES, GEORGE, EDWARDS & ATKINSON, 2009; JONES et al., 2010; JONES et al., 2008; JONES, 2008) têm observado que, em indivíduos normotensos, a magnitude da hipotensão pós-exercício é potencializada quando o exercício é executado no final da tarde comparado ao exercício realizado pela manhã. Cabe ressaltar, que estes autores observaram em um dos estudos menores valores pré-intervenção para a PAS, na ordem de 10 mmHg (JONES et al., 2010), pela manhã comparado ao final de tarde, demonstrando o efeito da variação circadiana sobre a PAS. Além disso, a resposta da PAS ao exercício foi menor pela manhã comparada ao final da tarde, fase do dia na qual foi observada reduções na ordem de 10 mmHg. Para a PAD, o exercício no final da tarde não modificou os valores, mas pela manhã observou-se aumento médio de 5 mmHg, sugerindo que o exercício realizado ao final da tarde promoveu certo efeito hipotensor. Considerando-se indivíduos hipertensos, um único estudo comparou o efeito da fase do dia em que o exercício foi realizado sobre a PA ambulatorial (PARK, JASTREMSKI & WALLACE, 2005) e não houve efeito significativo da fase do dia em que o exercício foi realizado na média da PA do dia ($-5,7 \pm 2,6$ mmHg) nem da noite ($-0,3 \pm 1,7$ mmHg) dos hipertensos *dippers*. Já para os não-*dippers*, foi observada a queda noturna da PAS quando o exercício foi realizado ao final do dia ($-11,5 \pm 3,6$ mmHg).

É interessante observar, no entanto, que os trabalhos citados, que avaliaram a resposta clínica, (no laboratório), não incluíram em seus desenhos experimentais, sessões controle, ou

seja, sessões sem a execução de exercício físico, o que permitiria verificar se as alterações da PA observadas não se deveram à passagem do tempo ao longo do dia (JONES et al., 2010; JONES et al., 2008; JONES, H. et al., 2009; JONES, 2008). Esta é uma preocupação legítima face à discussão anterior sobre as alterações da PA ao longo das 24h e, em especial, pela manhã, quando os níveis de PA estão aumentando. Em outras palavras, se a PA se eleva durante a manhã, a ausência de aumento pós-exercício pode, na realidade, representar um importante efeito hipotensivo, que pode até ser equivalente ao efeito de queda da PA pós-exercício observado ao final da tarde. Dessa forma, a ausência de sessões controle nesses estudos representa uma limitação para a interpretação dos resultados. Por esse motivo, na presente dissertação, as respostas pós-exercício observadas em diferentes fases do dia foram comparadas às respostas observadas nas mesmas fases em sessões controle, sem exercício.

Considerando-se os determinantes hemodinâmicos da hipotensão pós-exercício, pelo nosso conhecimento, eles foram avaliados em apenas 2 dos estudos (JONES et al., 2008; JONES, 2008). Houve diferença na resposta da RVP entre as fases do dia, de modo que esta resistência estava elevada pela manhã e reduzida no final da tarde após o exercício aeróbico. Isto levou os autores a sugerirem que a variação circadiana da RVP fosse um fator importante para a ocorrência de uma menor hipotensão pós-exercício pela manhã (JONES et al., 2008; JONES, 2008). Reforçando o envolvimento da periferia na menor resposta hipotensora pós-exercício pela manhã, Jones et al. (JONES et al., 2010) também verificaram pior função endotelial pós-exercício aeróbico quando este foi realizado de manhã em comparação com o final da tarde. Cabe ressaltar, no entanto, que a ausência da sessão controle nestes estudos também prejudica a interpretação dos resultados relacionados aos determinantes hemodinâmicos. Além disso, estes estudos investigaram apenas alguns parâmetros hemodinâmicos, havendo carência de pesquisas que tenham investigado outros mecanismos de regulação da PA, como a modulação autonômica e a regulação endócrina pós-exercício, o que foi avaliado na presente investigação. No mesmo sentido, é necessário relacionar as alterações fisiológicas pós-exercício com os marcadores da regulação circadiana, como a melatonina, o que pelo nosso conhecimento ainda não foi realizado.

4.5 Considerações Gerais

Diante do exposto, fica claro que o exercício aeróbico é recomendado para a prevenção da hipertensão arterial em indivíduos pré-hipertensos. Além de seus benefícios crônicos, uma única sessão de exercício aeróbico é capaz de reduzir os valores de PA pós-

exercício destes sujeitos, o que pode ter relevância clínica se possuir magnitude significativa e duração prolongada. A fase do dia na qual a sessão de exercício é realizada pode afetar a resposta da hipotensão pós-exercício, pois os valores da PA, seus determinantes hemodinâmicos, a função vascular e os mecanismos neurais e endócrinos reguladores da PA variam ao longo do dia.

Dessa forma, é necessário se avaliar, em indivíduos pré-hipertensos, os efeitos da fase do dia em que o exercício é realizado sobre a resposta da hipotensão pós-exercício, seus determinantes hemodinâmicos e seus mecanismos de regulação neuroendócrina, relacionando-os aos marcadores do ritmo circadiano. Para que o resultado possa refletir o efeito real do exercício, é necessário que o protocolo experimental inclua uma condição sem a execução do esforço para o melhor controle das alterações circadianas independentes do exercício.

De acordo com o que foi descrito, a hipótese levantada para o estudo é de que, na fase matutina, a hipotensão pós-exercício corrigida pela alteração da PA observada na sessão controle (o que foi denominado efeito real do exercício) é semelhante ou um pouco menor do que ao final do dia. Além disso, pela manhã, esta resposta hipotensiva se relaciona à redução do VS e do DC, enquanto que a diminuição da RVP e a vasodilatação dependente do endotélio estão prejudicadas nesta fase do dia. Adicionalmente, o aumento da modulação simpática cardíaca e da FC pós-exercício estão aumentadas pela manhã. Para finalizar, nas duas fases do dia, o efeito real do exercício sobre as respostas hemodinâmica, endotelial e neural observadas nas diferentes fases do dia se associam aos efeitos reais do exercício sobre os níveis plasmáticos de noradrenalina e adrenalina e o efeito real do exercício na PA de sono se associa ao efeito real deste exercício na produção noturna de melatonina.

5. MATERIAIS E METODOS

5.1 Casuística

Foram selecionados para participar do estudo indivíduos jovens, do sexo masculino, não fumantes, na faixa etária entre 20 e 45 anos, com níveis de PA coerentes com a pré-hipertensão, índice de massa corporal (IMC) coerentes com, no máximo, nível de obesidade grau 1, não praticantes regulares de exercícios físicos, e que apresentassem cronotipo intermediário e boa qualidade de sono. Nenhum dos voluntários poderia fazer uso de medicamentos que afetassem o sistema cardiovascular e todos foram esclarecidos sobre os

procedimentos experimentais e possíveis riscos envolvidos no estudo. Após estes esclarecimentos, os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (nº 2011/17) e no Registro de Ensaios Clínicos Brasileiros (RBR-3HKQG9).

O recrutamento dos voluntários foi realizado por meio de mídia eletrônica e escrita, colagem de cartazes no campus da universidade e distribuição de panfletos no campus e em estações do metrô.

5.2. Procedimentos preliminares

5.2.1 Diagnóstico de Pré-Hipertensão

A PA foi medida três vezes em cada braço, após cinco minutos de repouso com o voluntário na posição sentada, como sugere o The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (CHOBANIAN et al., 2003). Este procedimento foi repetido em duas visitas ao laboratório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e considerando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação da PAS e PAD, respectivamente. A média dos seis valores medidos em cada braço foi calculada e a média obtida no braço de maior PA foi considerada para a análise. Só foram incluídos no estudo, indivíduos com valores de PAS e PAD inferiores a 140 e 90 mmHg, respectivamente, e que tivessem o valor de PAS entre 120 e 139 mmHg e/ou o valor da PAD entre 80 e 89 mmHg, caracterizando a pré-hipertensão.

5.2.2. Diagnóstico de obesidade

O peso e a estatura dos voluntários foram medidos numa balança (Welmy) e o IMC foi calculado pelo quociente entre o peso (kg) e o quadrado da estatura (m^2). Participaram do estudo os voluntários com IMC inferior a $35kg/m^2$, considerados com, no máximo, obesidade grau 1 (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2000).

5.2.3. Identificação de cronotipo

Para avaliar o cronotipo dos sujeitos foi utilizado o questionário de Horne e Ostberg, para determinar se o indivíduo era matutino, vespertino ou intermediário (HORNE & OSTBERG, 1976). Esse questionário foi traduzido e adaptado para a população brasileira

(ALAM, 2008). A pontuação máxima no questionário é de 86 pontos e somente os indivíduos que atingiram entre 45 a 65 pontos no questionário, ou seja, aqueles classificados como cronotipo intermediário, continuaram no estudo. Esta medida evitou que indivíduos que apresentassem atraso ou avanço no ritmo biológico interferissem nos resultados, garantindo a homogeneidade da amostra e possibilitando que a amostra correspondesse a característica da população em geral, visto que 50 a 60% da população mundial apresenta este tipo de cronotipo (ALAM, 2008). Além disso, no momento de aplicação desse questionário, os sujeitos foram questionados se costumam dormir durante o dia. Como no estudo os sujeitos eram solicitados a dormir apenas à noite, aqueles com o hábito de dormir durante o dia não foram incluídos.

5.2.4. Índice de qualidade do sono

Para a avaliação da qualidade do sono foi utilizado o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP). A pontuação máxima desse instrumento é de 21 pontos. Indivíduos que apresentaram escores superiores a cinco pontos, o que indica qualidade ruim no padrão do sono (BUYSSE, REYNOLDS, MONK, BERMAN & KUPFER, 1989), foram excluídos, pois a má qualidade do sono pode alterar as funções cardiovasculares (DE ZAMBOTTI, COVASSIN, G, SARLO & STEGAGNO, 2011)

5.2.5. Avaliação do consumo pico de oxigênio

Para a avaliação da condição de saúde cardiovascular, medição do consumo pico de oxigênio e cálculo da potência utilizada nas sessões experimentais, os voluntários foram submetidos a um teste ergoespirométrico máximo, realizado em cicloergômetro (Lode Corival B. V. Medical Thecnology – Netherlands).

Os indivíduos foram instruídos a fazer uma refeição leve duas horas antes do teste e a não ingerir, neste dia, nenhum alimento que possuísse cafeína ou outra substância que pudesse afetar a função cardiovascular. Além disso, foram instruídos a não realizar exercícios físicos nas 48 horas que antecederam o teste, e a não ingerirem álcool nas 24h precedentes.

O teste foi iniciado com a execução de um eletrocardiograma de repouso (Cardioperfect, MD) com o registro simultâneo das 12 derivações padrão (D1, D2, D3, aVL, aVF, aVR, V1, V2, V3, V4, V5, V6). Em seguida, o exercício foi realizado seguindo-se um protocolo escalonado com incremento de 30 Watts a cada 3 min até a exaustão do voluntário. Os critérios adotados para a interrupção do teste foram: cansaço físico intenso (caracterizado

pela impossibilidade do voluntário em manter a velocidade de 60 rotações por min), problemas de saúde que impedissem a continuidade do teste como, por exemplo, PAS maior que 260mmHg e/ou PAD maior que 120mmHg ou ainda alterações eletrocardiográficas relacionadas a doenças cardiovasculares, seguindo-se as recomendações das III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Durante o teste, a FC e a onda eletrocardiográfica foram continuamente monitoradas e registradas durante o teste. A PA foi medida pelo método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. O consumo de oxigênio foi continuamente medido a cada ciclo respiratório por um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, CPX - ULTIMAtm)

A análise da condição de saúde dos voluntários foi feita por um médico com base em exame clínico e na análise dos eletrocardiogramas de repouso e exercício. Foram excluídos, os voluntários que apresentaram alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas sugestivas de problemas cardiovasculares.

A potência aeróbia foi avaliada pelo consumo de pico de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), identificado pelo valor mais alto do consumo de oxigênio atingido durante o teste, em média de 30 s. Foram excluídos, os indivíduos que praticaram atividade física regularmente (mais de 2 vezes por semana) ou que atingiram uma potência aeróbica máxima acima de 120% do esperado, calculado através da fórmula proposta por Wasserman, onde: $\text{VO}_{2\text{pico}}$ estimado ($\text{ml.kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) = $\text{Peso} * (50,72 - 0,372 * \text{Idade})$ para homens.

Os testes ergoespirométricos foram realizados tanto de manhã como no final do dia em função do horário mais conveniente para cada voluntário. No entanto, para verificar se haveria diferença nas respostas máximas em função do horário do teste, uma subamostra (9 indivíduos) realizou, em ordem aleatória, dois testes ergoespirométricos máximos em horários próximos à realização dos exercícios nos protocolos experimentais, ou seja, um teste foi realizado pela manhã, entre 8 e 10hs, e outro ao final do dia, entre as 18 e 20hs.

5.3. Medidas

5.3.1. PA clínica

Durante as sessões experimentais, a PA clínica foi medida por 2 técnicas simultaneamente. No braço não dominante, a PA foi medida pelo método auscultatório, empregando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e definindo-se as fases I e V

dos sons de Korotkoff para a identificação da PAS e PAD, respectivamente. Esta medida foi realizada pelo mesmo observador em todas as sessões experimentais. A PA média (PAM) foi calculada pela soma da PAD com $1/3$ da pressão de pulso.

No mesmo braço, em momentos diferentes da medida auscultatória, a PA foi medida batimento a batimento pela técnica fotopletismográfica através do equipamento Finometer (FMS – Finapress Mensurament System, Arnhem, Netherlands) (Elvan-Taspinar, 2003). Para tanto, um manguito inflável de tamanho apropriado foi posicionado no dedo médio dos voluntários. Este manguito comporta um sensor infravermelho conectado a uma caixa que fica acoplada ao punho. Esta inclui um sistema controlador rápido de pressão para um ajuste contínuo do manguito de acordo com as mudanças mostradas pelo sensor. O manguito e a caixa do sensor infravermelho foram conectados a uma unidade principal que controla o fluxo de ar. Para a obtenção da onda de PA, o sensor infravermelho percebe o diâmetro da artéria, enquanto que o sistema de fluxo de ar mantém este diâmetro constante a partir de inflação ou desinflação do manguito. A onda de PA deriva da pressão necessária em cada momento para manter o diâmetro da artéria fixo. A onda de PA obtida por este equipamento foi digitalizada e registrada em microcomputador pelo programa WINDAQ (DI-720), com frequência de amostragem de 500Hz.

5.3.2. Medida ambulatorial da PA

Logo após o término das sessões experimentais, a medida ambulatorial da PA foi realizada no braço não dominante do voluntário através de um monitor automático oscilométrico (SpaceLabs, 90207) programado para realizar medidas a cada 15 min por 24 h. A calibração deste equipamento foi regularmente checada em comparação com a coluna de mercúrio.

5.3.3. Frequência cardíaca

Para o registro do eletrocardiograma foi utilizado um eletrocardiógrafo (EMG SYSTEM do Brasil). A onda eletrocardiográfica foi digitalizada e registrada em microcomputador pelo programa WINDAQ (DI-720), com frequência de amostragem de 500Hz/canal. A FC foi medida através da palpação da artéria radial no pulso do sujeito e conferida com o eletrocardiograma.

5.3.4. Débito cardíaco

O DC foi avaliado pelo método indireto de Fick, através do processo de reinalação de CO₂ (COLLIER, 1956; TURNER, TANAKA, BASSETT & FITTON, 1996; VANHEES, DEFOOR, SCHEPERS, BRUSSELLE, REYBROUCK & FAGARD, 2000).

$$DC = VCO_2 / (CvCO_2 - CaCO_2)$$

Em que:

DC = débito cardíaco

VCO₂ = produção de dióxido de carbono

CvCO₂ = conteúdo venoso de CO₂

CaCO₂ = conteúdo arterial de CO₂

Para esta análise, foi utilizado um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, CPX - ULTIMAtm). Inicialmente, foi solicitado ao voluntário que inspirasse normalmente o ar ambiente. Durante este período, o VCO₂ foi medido e o CaCO₂ foi estimado pela medida do PetCO₂ (pressão expirada final de CO₂). Em seguida, para avaliar o CvCO₂, foi realizado o procedimento de reinalação de CO₂, durante o qual foi pedido ao voluntário para inspirar e expirar, por um período de 20 s, o ar de uma bolsa contendo concentrações de CO₂ entre 8 e 11% e de O₂ em 35%. Quando houve o equilíbrio entre a concentração de CO₂ na bolsa e a concentração de CO₂ expirado pelo voluntário, o CvCO₂ foi estimado. A partir destes dados, o DC foi calculado pela fórmula exposta anteriormente.

5.3.5. Resistência vascular periférica

A RVP foi calculada pelo quociente entre os valores de PAM auscultatória e do DC.

$$RVP = PAM / DC.$$

5.3.6. Volume sistólico

O VS foi calculado pelo quociente entre o DC e a FC.

$$VS = DC / FC.$$

5.3.7. Respiração

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta respiratória piezoelétrica (Pneumotrace 2, UFI) posicionada no tórax do voluntário. O sinal respiratório

foi amplificado (Bioamplifier, 2121/1-R), digitalizado e registrado em microcomputador através do programa WINDAQ (DI 720), com frequência de amostragem de 500 Hz/canal.

5.3.8. Modulação autonômica do sistema cardiovascular

As modulações simpáticas e parassimpáticas do sistema cardiovascular foram avaliadas pela análise espectral da variabilidade da FC e da PA. Neste método, as ondas eletrocardiográficas, da respiração e da PA gravadas pelo sistema WINDAQ (DI 720) numa frequência de 500Hz/canal, foram inicialmente analisadas pelo programa PRE.EXE (Programa de Cálculo do Sinal da Variabilidade - versão 3.2), que forneceu os valores de intervalo R-R, PAS, PAD e respiração a cada ciclo cardíaco, gerando quatro séries temporais.

Posteriormente, a variabilidade destes sinais foi analisada no domínio da frequência pelo método autorregressivo (AR), utilizando-se o software LA (Programa de Análise Linear - versão 8.3). Resumidamente, em seguimentos estacionários das séries temporais de pelo menos 2 minutos, os parâmetros autorregressivos foram estimados pelo recurso de Levingson-Durbin e a ordem do modelo foi escolhida pelo critério de Akaike. Com este procedimento, foi possível calcular o poder espectral total e quantificar a frequência central e o poder de cada componente relevante do espectro.

Para se avaliar a relação da variabilidade da FC e da PA com a da respiração foi realizada a coerência entre os picos de alta e baixa frequência da variabilidade destes sinais. Foram considerados picos de alta frequência, aqueles obtidos entre as frequências de 0,15 e 0,4Hz e que apresentaram coerência acima de 0,50 com a respiração. Na ocorrência de mais de um pico com estas características, os poderes espectrais foram somados, e o valor final foi definido como o poder da banda de alta frequência (AF_{R-R}). Foram considerados picos de baixa frequência, aqueles observados entre 0,04 e 0,15Hz e que não apresentaram coerência superior a 0,50 com a respiração. No caso de mais de um pico apresentar estas condições, os poderes espectrais foram somados para definir a banda de baixa frequência (BF_{R-R}). As bandas foram avaliadas em valores normalizados. O processo de normalização de cada banda de frequência foi realizado dividindo-se o valor da banda pelo valor total do espectro, do qual foi subtraído o valor da banda de muito baixa frequência (MBF, $<0,04\text{Hz}$) e o resultado foi multiplicado por 100. Todos os programas que foram utilizados nesta análise foram desenvolvidos pelo engenheiro Prof. Dr. Alberto Porta da Universidade de Milão, Itália. Esta análise seguiu as recomendações do “Task Force” sobre o assunto.

Para a interpretação dos resultados os valores de variância total VT_{R-R} , além dos valores normalizados de AF_{R-R} foram considerados como representantes da modulação parassimpática cardíaca, enquanto o valor normalizado de BF_{R-R} foi interpretado como decorrente, principalmente, da modulação simpática para o coração. A razão entre as bandas (BF/AF_{R-R}) foi considerada como o balanço simpátovagal cardíaco. A modulação simpática vasomotora foi considerada pela análise dos valores absolutos da banda de baixa frequência da variabilidade das PAS (BF_{PAS}) e PAD (BF_{PAD}). Esta interpretação seguiu o Task Force sobre o assunto (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, 1996).

5.3.9. Avaliação do controle barorreflexo

Com o intuito de se obter informações sobre a relação entre as alterações da PA e da FC, foi calculada a sensibilidade espontânea do barorreflexo através do método sequencial (BERTINIERI, DI RIENZO, CAVALLAZZI, FERRARI, PEDOTTI & MANCIA, 1985).

O método sequencial foi aplicado com o programa BRS (Análise Sequencial Barorreflexa – versão 1.1), que seleciona sequências de três ou mais batimentos consecutivos com mudanças no mesmo sentido da PAS (pelo menos 1mmHg) e do intervalo cardíaco (pelo menos 4ms) (BERTINIERI et al., 1985). Em cada uma destas sequências, foi calculada a regressão linear e só foram aceitas como válidas, as regressões com coeficiente de correlação igual ou maior que 0,8. Para cada sequência válida, a inclinação da reta de regressão linear foi calculada e foi considerado como representando a sensibilidade geral do barorreflexo ($SBR_{\pm}$), o valor médio de todas as inclinações válidas. Para avaliar a sensibilidade do barorreflexo para reduções da PA, foi considerada a média de todas as sequências negativas (SBR_{-}) e para avaliar a sensibilidade do barorreflexo para aumentos da PA foram consideradas apenas as sequências positivas (SBR_{+}).

5.3.10. Dosagem de noradrenalina e adrenalina plasmática

Para as dosagens das catecolaminas, o sangue foi coletado em um tubo contendo heparina e foi imediatamente centrifugado a 4°C por 15 min em 3000 rpm após a coleta. O plasma retirado foi estocado em -80°C. A noradrenalina e a adrenalina foram medidas pela técnica de HPLC (High Performance Liquid Chromatography – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência). As concentrações das catecolaminas foram expressas em pg/mL (DI

MARCO, 1999). Estas análises foram realizadas no Laboratório de Rim e Hormônios da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), sob a responsabilidade da Profa. Dra. Dulce Elena Casarini.

5.3.11. Dosagem de 6-sulfatoxymelatonin na urina

A melatonina total produzida durante o sono foi estimada pela medida de seu metabólito 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) na urina. Para tanto, amostras do primeiro jato urinário matinal total foram coletadas. As amostras obtidas em casa foram estocadas em geladeira comum até serem transportadas ao laboratório. Para a dosagem do 6-SMT foi utilizado um Kit ELISA específico, seguindo-se as instruções do fabricante (IBL International, Hamburgo, Alemanha) (MAHLBERG, TILMANN, SALEWSKI & KUNZ, 2006). As análises dos níveis de 6-SMT foram realizadas pelo Laboratório de Neurobiologia do Instituto de Ciências Biomédica da Universidade de São Paulo (ICB-USP), sob a responsabilidade do Prof^o. Dr^o. José Cipolla Neto.

5.3.12. Fluxo sanguíneo

O fluxo sanguíneo da musculatura ativa (perna - FSBp) e inativa (antebraço - FSBa) foi medido pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (WILKINSON & WEBB, 2001). Para tanto, o fluxo foi medido simultaneamente no antebraço e na perna. As medidas de fluxo sanguíneo no antebraço e na perna foram realizadas enquanto os fluxos arteriais para a mão (caso do antebraço) ou o pé (caso da perna) foram ocluídos por manguitos colocados em torno do punho e do tornozelo, respectivamente, e inflados com uma pressão de 200mmHg. Para as medidas, foram colocados no braço (2 cm acima da dobra do cotovelo) e na coxa (2cm acima da dobra do joelho) manguitos que foram inflados rapidamente (E20 Rapid Cuff Inflator, AG101 Air Source) durante 10 s em níveis subdiastólicos, mas um pouco acima da pressão venosa (40 a 60mmHg), seguidos de 10 s de deflação, completando ciclos de 20 s cada. Ao serem inflados, estes manguitos impediram a saída do fluxo venoso do membro, sem impedir o influxo arterial, o que provocou aumentos dos volumes do antebraço e da perna proporcionais ao fluxo arterial dessas regiões. Estas alterações foram percebidas por silásticos preenchidos com mercúrio (“mercury-in-silastic strain gauges”) e colocados na maior circunferência do antebraço e da perna. Essa medida foi realizada por 4 min. A média de nove ciclos foi usada para determinar o fluxo sanguíneo basal, avaliado como a relação de mudança de volume do antebraço e da perna durante a oclusão venosa e expresso como mL.100 mL⁻¹

de tecido.min⁻¹. Os sinais obtidos foram registrados em microcomputador através do software NIVP3 (Hokanson Inc. USA).

5.3.13. Função vasodilatadora

Para avaliar a capacidade vasodilatadora foi utilizada a técnica de hiperemia reativa à isquemia (VOGEL, 2001). Para esta avaliação, após a medida do fluxo basal, os manguitos posicionados no braço e acima do joelho foram insuflados rapidamente até 200 mmHg e essa oclusão foi mantida por 5 min. Durante o último minuto de oclusão arterial, foi solicitado ao voluntário que movimentasse a mão e o pé para potencializar o efeito da isquemia sobre o endotélio. Em seguida, o manguito foi desinflado e o fluxo sanguíneo do antebraço e da perna registrado por 4 min, como descrito no registro basal.

A capacidade vasodilatadora foi avaliada através da área sob a curva dos fluxos medidos pós-isquemia por 4 min (ASCp e ASCa), para isso, cada onda analisada pós-hiperemia foi corrigida pela onda de fluxo sanguíneo basal correspondente, (ASCp – FSp) e (ASCa - FSa) (VOGEL, 2001).

5.4. Intervenções

5.4.1. Controle

Na sessão controle, os indivíduos foram posicionados no cicloergômetro e permaneceram sentados nele em repouso por um período de 60 min. Este período foi exatamente o mesmo da sessão de exercício aeróbico.

5.4.2. Exercício Aeróbico

Na sessão de exercício físico, os indivíduos foram posicionados na bicicleta ergométrica e permaneceram 7 min em repouso. Em seguida, realizaram 3 min de aquecimento (potência equivalente a 50% da potência do exercício), 45 min de exercício aeróbico em 50% do VO₂pico, 3 min de recuperação ativa (metade da potência do exercício no 1º minuto, ¼ no segundo e potência 0 no 3º minuto) e 2 min de recuperação passiva. A potência correspondente a 50% do VO₂pico foi calculada pela análise de regressão linear entre os valores de potência e VO₂ medidos no teste ergoespirométrico máximo. Além disso, durante o exercício nas sessões experimentais, o VO₂ foi medido por um analisador de gases

computadorizado (Medical Graphics Corporation, CPX - ULTIMA™) para verificar a intensidade real do exercício.

5.5. Protocolo experimental

A Figura 3 apresenta a sequência do protocolo experimental.

Os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, então, foram submetidos às avaliações preliminares (diagnóstico de pré-hipertensão, diagnóstico de obesidade grau II, identificação do cronotipo, qualidade do sono e avaliação ergoespiométrica). A partir dos resultados destas avaliações, permaneceram no estudo somente aqueles indivíduos que apresentaram os critérios previamente estabelecidos para a amostra: PA com valores de pré-hipertensão, IMC menor que 35kg/m^2 , cronotipo intermediário, sem qualidade de sono ruim, sem problemas cardiovasculares e que não praticavam atividade física regular. Nestes indivíduos, o protocolo experimental foi iniciado pelo menos três dias após o teste ergoespiométrico.

Figura 3. Representação Esquemática do Protocolo Experimental

No protocolo experimental, todos os indivíduos participaram das quatro sessões experimentais, realizadas em ordem aleatória, com intervalo mínimo de três dias entre elas. Duas sessões foram realizadas pela manhã e duas ao final do dia. Sendo que em cada fase do dia, foram realizadas 1 sessão controle e 1 de exercício.

Para cada sessão, foi solicitado aos voluntários que comparecessem ao laboratório com roupas adequadas para a prática de exercício físico. Além disso, todos foram instruídos a não ingerirem álcool nas 24h anteriores, a evitarem a execução de exercícios físicos nas 48h precedentes, a dormir em seu horário habitual e a seguirem rotinas semelhantes de atividades e horários nas 24h anteriores e posteriores às 4 sessões. Durante as sessões experimentais, a temperatura do laboratório foi mantida entre 20 e 24°C e a claridade foi medida no início, na metade e ao final de cada sessão experimental.

O Desenho Experimental de cada sessão está apresentado na Figura 4.

Ainda em suas casas, logo após o despertar, foi pedido aos voluntários que coletassem seu primeiro jato de urina do dia na sua totalidade e estocassem a urina no freezer ou congelador de geladeira comum.

Nas sessões da manhã, os voluntários chegaram ao laboratório às 7:00h e, nas sessões do final do dia, chegaram às 16:30h. Em todas as sessões, os voluntários compareceram em jejum de pelo menos 4h e receberam, assim que chegaram, uma refeição padronizada, composta por duas barras de cereal e 50 ml de suco. O alimento foi consumido entre 10 e 15 min e, em seguida, os voluntários permaneceram sentados até completar 60 min. Aos 30 min foi puncionada a veia braquial e feita salinização para mantê-la permeável. Os indivíduos permaneceram em repouso por mais 30 min, quando foi realizada a coleta de sangue para as dosagens hormonais e, em seguida, a veia recebeu nova salinização a fim de manter o acesso venoso para a coleta pós-intervenção. Na sequência, os voluntários esvaziaram a bexiga e retornaram ao laboratório.

Ao retornarem, a claridade foi medida e os aparelhos foram posicionados no voluntário. Deu-se início ao período pré-intervenção (8:00 e 17:30h) no qual os voluntários permaneceram sentados em repouso por mais 60 min. Neste período, as ondas eletrocardiográficas, da respiração e da PA batimento a batimento foram gravadas entre 5 e 15 min para posterior avaliação da modulação autonômica, conforme descrito anteriormente. Entre 15 e 30 min foram realizadas, em triplicata, as medidas da PA auscultatória, FC e DC. Dos 30 aos 50 min, foram realizadas as medidas de fluxo sanguíneo e de capacidade vasodilatadora.

Após o período pré-intervenção, os indivíduos deslocaram-se para o cicloergômetro e o período de intervenção foi iniciado (9:00 e 18:30h), durou 60 min e seguiu os procedimentos descritos para a sessão controle ou exercício. Em todas as sessões, durante as

intervenções, a claridade foi medida e o VO_2 também foi avaliado para checar a intensidade do exercício.

Imediatamente após o período de intervenção, os indivíduos retornaram à posição sentada e iniciou-se o período pós-intervenção (10:00 e 19:30h) com duração de 80 min. Nos primeiros 10 min, foi realizada uma medida de PA auscultatória. Em seguida, entre os minutos 30 e 40, foram registradas as ondas eletrocardiográficas, da respiração e da PA batimento a batimento para realização da análise espectral. Além disso, dos 45 aos 60 min, foram realizadas em triplicata, as medidas da PA auscultatória, FC e DC. Em seguida, foi realizada a coleta de sangue para a dosagem hormonal. Dos 60 aos 80 min, foram realizadas as medidas do fluxo sanguíneo e, em seguida, da capacidade vasodilatadora.

Os instrumentos foram então desconectados e o voluntário pode tomar banho em 20 minutos. Em seguida, retornou ao laboratório e o monitor ambulatorial da PA foi colocado em seu braço não dominante e, realizou medidas nas próximas 24h. Foi solicitado ao voluntário, que anotasse suas atividades e horários no dia que estivesse com o monitor. Ele foi instruído a não ingerir bebidas alcoólicas, não fazer exercícios físicos, a não dormir durante o dia e a não tomar banho enquanto estivesse com o equipamento. Ademais, ele foi instruído a manter horários e atividades semelhantes após as quatro sessões experimentais.

No dia seguinte à sessão, o indivíduo fez novamente a coleta do primeiro jato de urina em sua totalidade e estocou no freezer ou congelador de geladeira comum. Além disso, continuou em uso do monitor ambulatorial da PA até completar 24 horas de uso.

Figura 4. Desenho da Sessão Experimental

5.6. Análise estatística

Inicialmente, a presença de valores extremos foi avaliada pela construção de gráficos de “box-plot”. Além disso, em todas as variáveis, a normalidade da distribuição dos dados foi checada pelo teste de Shapiro-Wilks. Os dados que não apresentaram distribuição normal foram transformados logaritmicamente para que a normalidade fosse alcançada.

Os valores absolutos das variáveis hemodinâmicas obtidos em triplicata em cada momento da coleta foram calculados pela média dos três valores. Os valores absolutos avaliados pré-intervenção e os deltas (Δ = pós-pré) calculados para cada sessão nas variáveis hemodinâmicas, autonômicas, vasculares e hormonais foram comparados entre as sessões, respectivamente, por ANOVAs de 2 e 3 fatores para medidas repetidas. Para a análise dos valores pré-intervenção (ANOVA de 2 fatores), os fatores principais foram: fase do dia (manhã e final do dia) e sessão (controle e exercício). Na análise dos deltas (ANOVA de 3 fatores), os fatores principais foram: fase do dia, sessão e estágio (pré e pós-intervenção).

Além das análises anteriores, para cada variável hemodinâmica, autonômica e hormonal foi calculado o efeito real do exercício em cada fase do dia através do seguinte cálculo: [(pós-pré exercício) – (pós-pré controle)]. Os efeitos reais calculados para cada fase do dia foram comparados pelo Teste-t pareado paramétrico ou pelo teste de Wilcoxon, dependendo, respectivamente, da distribuição normal ou não dos dados.

Na monitorização ambulatorial da PA só foram aceitos os registros com pelo menos 85% das medidas válidas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO & NEFROLOGIA., 2011). Os dados foram avaliados pelas médias horárias pós-intervenção e pela média dos valores pós-intervenção medidos nos períodos de 24 h, vigília, vigília até dormir, vigília após acordar e sono. A definição dos momentos de sono e vigília foi baseada no relato dos voluntários que foram instruídos a anotar o horário em que acordaram e dormiram enquanto estavam usando o monitor. Foram também analisadas as médias dos valores medidos nas primeiras 2 horas de monitorização após as intervenções, quando todos os sujeitos estavam acordados tanto nas sessões realizadas pela manhã como ao final do dia, e as médias dos valores medidos entre a 5ª e a 7ª hora pós-intervenção, quando todos os sujeitos estavam acordados após as sessões realizadas pela manhã e dormindo após as sessões realizadas ao final do dia. Calculou-se também, para cada fase do dia, o efeito real do exercício em cada um destes períodos. Este cálculo foi feito pela diferença entre os valores medidos na sessão de exercício e na sessão controle de cada fase.

O valores absolutos das médias horárias de monitorização pós-intervenção foram comparados entre as sessões pela ANOVA de 3 fatores para amostras repetidas, tendo como fatores principais: fase do dia, sessão e hora de monitorização (1^a, 2^a, 3^a e etc). Os valores médios absolutos de cada período (24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1^a e 2^a horas e 5^a à 7^a hora) foram comparados entre as sessões pela ANOVA de 2 fatores para amostras repetidas, tendo como fatores principais: fase do dia e sessão. O efeito real do exercício sobre os valores médios foi comparado entre as sessões pelo Teste-t pareado paramétrico ou pelo teste de Wilcoxon, dependendo, respectivamente, da distribuição normal ou não dos dados.

Em todas as ANOVAs, quando necessário, foi empregado como “post-hoc” o teste de Newman Keuls.

As correlações de Person ou Spearman (dependendo, respectivamente, da distribuição normal ou não dos dados) foram utilizadas para correlacionar o efeito real do exercício sobre as variáveis hemodinâmicas e autonômicas com o efeito real do exercício sobre os níveis hormonais plasmáticos. Nesta análise, o efeito real do exercício realizado pela manhã e ao final do dia foram analisados em conjunto.

Os valores absolutos de 6-SMT obtidos na manhã anterior às sessões experimentais foram comparados pela ANOVA de 2 fatores para amostra repetidas, tendo como fatores principais: fase do dia e sessão. Para a análise do comportamento da 6-SMT após cada sessão experimental, calculou-se o percentual de variação da 6-SMT urinária medida na noite posterior e anterior a cada sessão experimental [Variação percentual = (noite posterior – noite anterior)/ noite anterior]. Estes deltas foram comparados entre as fases do dia e as sessões por uma ANOVA de 2 fatores repetidos. Da mesma forma que para as outras variáveis, o efeito real do exercício em cada fase do dia foi calculado pela diferença entre os deltas percentuais obtidos nas sessões de exercício e controle realizadas em cada fase do dia e este efeito real do exercício foi comparado entre as fases do dia pelo teste t pareado.

O efeito real do exercício sobre alteração percentual de 6-SMT e sobre os valores médios da PA ambulatorial nos diferentes períodos foram correlacionados pelas correlações de Pearson ou Spearman, dependendo da distribuição normal ou não dos dados. Para isso, o efeito real do exercício realizado pela manhã e ao final do dia foram analisados em conjunto.

O índice de $P \leq 0,05$ foi aceito como significativo. Os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão.

6. RESULTADOS

6.1 Casuística

Setenta e nove voluntários se apresentaram para participar do estudo. Na triagem inicial, 29 não aceitaram ou não puderam ser incluídos por não atingirem os critérios necessários. Assim, 50 voluntários assinaram o termo de compromisso e iniciaram os procedimentos preliminares. Destes, 31 foram excluídos durante o protocolo, sendo 25 por diagnóstico de normotensão, 4 por apresentar qualidade de sono ruim, 2 por serem ativos. Além disso, 3 indivíduos abandonaram o estudo por motivos pessoais. Desta forma, 16 voluntários completaram todo o protocolo experimental e formaram a amostra do estudo. As características gerais, cardiovasculares e antropométricas destes voluntários estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características gerais dos voluntários medidas nos exames preliminares.

Variáveis	Valores
N	16
Idade (anos)	32±7
Índice Qualidade do Sono de Pithsburg (pontos)	3,8±1,1
Cronotipo (pontos)	54,8±7,7
Antropométricas	
Estatura (m)	1,74±0,07
Peso (kg)	88,2±12,8
IMC (kg/m ²)	28,9±2,8
Hemodinâmicas	
PAS (mmHg)	124±6
PAD (mmHg)	84±4
PAM (mmHg)	97±4
FC repouso (bpm)	73±8

Dados: média ± desvio padrão. IMC= índice de massa corporal, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, PAM= pressão arterial média, FC= frequência cardíaca.

As características gerais, antropométricas e hemodinâmicas dos voluntários seguiram os critérios de inclusão do estudo. Todos os voluntários eram pré-hipertensos, possuindo valores de PAS entre 120 e 139 mmHg e/ou de PAD entre 80 e 89 mmHg, sendo que 1 voluntário apresentou apenas a PAS nestes valores, 2 apenas a PAD e em 13 voluntários ambas as pressões correspondiam aos valores de pré-hipertensão. Nenhum dos voluntários relatou possuir qualquer doença, nem fazer uso regular de qualquer medicamento que afetasse o sistema cardiovascular, tampouco praticar atividades físicas no trabalho ou no tempo de lazer por mais de 1 vez por semana.

As variáveis cardiovasculares e respiratórias medidas no teste ergoespiométrico máximo realizado em cicloergômetro estão apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas medidas no teste ergoespiométrico máximo.

Variáveis	Valores
Carga máxima (watts)	191±33
VO ₂ pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	30,9±6,2
%VO ₂ pico predito	91±10
RER máximo	1,21±0,09
FC máxima (bpm)	174±14
% FC máxima predita	93±5
PAS máxima (mmHg)	197±17
PAD máxima (mmHg)	79±9

Dados: média ± desvio padrão. VO₂ = consumo de oxigênio, RER = razão de troca respiratória, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca.

Todos os testes ergoespiométricos foram interrompidos por cansaço físico intenso. Em 12 voluntários, a FC máxima ultrapassou 90% da predita para a idade. Adicionalmente, todos os voluntários atingiram valores de RER maiores ou iguais a 1,10 e valores de frequência respiratória no pico de esforço maiores que 36 resp/min. Baseado nestes critérios, todos os testes foram considerados máximos (YAZBEK JR, CARVALHO, SABBAG & BATTISTELLA, 1998). Nenhum voluntário apresentou anormalidades no traçado

eletrocardiográfico em repouso ou durante o esforço que sugerissem a presença de problemas cardíacos.

Os dados de $\text{VO}_{2\text{pico}}$, FC máxima e Carga máxima da subamostra que realizou o teste ergométrico máximo nos dois períodos do dia estão apresentados e comparados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores do consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), frequência cardíaca máxima (FC_{max}) e carga máxima ($\text{Carga}_{\text{max}}$) atingidos nos testes ergoespirométricos máximos realizados pela manhã e ao final do dia.

	Manhã	Final do dia
$\text{VO}_{2\text{pico}}$ ($\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	$29,3 \pm 6,8$	$27,8 \pm 4,2$
FC máxima (bpm)	170 ± 14	175 ± 14
Carga máxima (W)	183 ± 37	192 ± 32

Dados: média $\pm$ desvio padrão. VO_2 = Consumo de oxigênio; FC = Frequência cardíaca.

Não houve diferença no consumo pico de oxigênio, na FC máxima e na carga máxima atingidos nos testes ergoespirométricos entre os testes realizados pela manhã e ao final do dia.

6.2. Realização do protocolo experimental

6.2.1. Aleatorização das Sessões

A ordem de execução das sessões experimentais em cada voluntário está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4. Ordem de execução das sessões experimentais

Voluntário	1ª. Sessão	2ª. Sessão	3ª. Sessão	4ª. Sessão
1	CM	EM	EFD	CFD
2	EFD	CFD	EM	CM
3	CFD	EM	EFD	CM
4	EM	CFD	EFD	CM
5	CM	EFD	EM	CFD
6	EFD	CM	CFD	EM
7	CFD	EM	CM	EFD
8	CM	EFD	CFD	EM
9	EM	EFD	CFD	MC
10	EFD	CFD	CM	EM
11	CFD	EM	EFD	CM
12	CFD	CM	EFD	EM
13	EFD	CM	EM	CFD
14	CM	EFD	EM	CFD
15	EM	EFD	CFD	CM
16	EM	CM	EFD	CFD

CM= Controle Manhã; EM= Exercício Manhã; CFD= Controle Final do Dia; EFD= Exercício Final do Dia.

A Tabela 4 mostra que os voluntários realizaram as sessões experimentais em diferentes sequências e que um quarto da amostra iniciou esta sequência com cada uma das sessões.

6.2.2 Intensidade do exercício

A FC, o VO_2 e o percentual do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ medidos durante a execução do exercício nas sessões experimentais realizadas de manhã e ao final do dia estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Frequência cardíaca (FC), consumo de oxigênio (VO_2) e porcentagem do consumo pico de oxigênio ($\%\text{VO}_2$ pico) medidos durante o exercício executado de manhã e ao final do dia.

Variáveis	Manhã	Final do dia
FC (bpm)	118±10	119±7
VO_2 (mL/min)	1338±202	1321±189
$\text{VO}_{2\text{pico}}$ (%)	50,6±0,1	50,0±0,1

Dados: média $\pm$ desvio padrão. VO_2 = Consumo de oxigênio.

Não houve diferença significativa nos valores de FC e VO_2 medidos durante o exercício realizado de manhã e ao final do dia. Nos dois períodos, o exercício realizado correspondeu a 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$.

6.2.3. Claridade durante as sessões experimentais

A claridade foi medida no início, no meio e ao final de todas as sessões experimentais e os resultados estão apresentadas na Figura 5.

Figura 5. - Valores de claridade medidos pré-intervenção, durante a intervenção e ao final da intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; & diferente do Final do dia ($P < 0,05$).

A ANOVA de 3 fatores identificou interação entre 2 fatores: fase do dia e estágio. Desse modo, os níveis de claridade medidos no laboratório pré-intervenção possuíam valores inferiores pela manhã comparados ao final do dia. Além disso, pela manhã, os níveis de

claridade aumentaram durante e ao final da intervenção, enquanto que ao final do dia os níveis de claridade diminuíram nestes momentos. É importante salientar que não houve diferenças nos níveis de claridade entre as sessões controle e exercício em cada fase do dia.

6.3. Respostas Pós-intervenção

6.3.1. Respostas Hemodinâmicas

Os valores absolutos da PAS medidos pelo método auscultatório pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 6. Além disso, as respostas da PAS observadas em cada sessão e o efeito real do exercício nesta variável estão apresentadas na Figura 6.

Tabela 6. Pressão arterial sistólica (mmHg) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	121±10	122±9
Final do dia	121±9	123±9

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 6 – Painel A. Respostas da pressão arterial sistólica (Δ PAS) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de PAS pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da PAS nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores identificou interação significativa entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio ($P=0,0002$). Pela manhã, a PAS aumentou significativamente pós-intervenção na sessão controle e diminuiu na sessão de exercício (Figura 6A). Assim, o efeito real do exercício, reduzindo a PAS, foi significativo pela manhã (Figura 6B). Ao final do dia, a PAS diminuiu significativamente pós-intervenção nas duas sessões, controle e exercício, mas a redução foi significativamente maior na sessão de exercício comparada a controle e também à sessão de exercício pela manhã. (Figura 6A). Assim, o efeito real do exercício, reduzindo a PAS, também foi significativo ao final do dia (Figura 6B). Comparando o efeito real do exercício nas duas fases do dia, a redução da PAS pós-exercício foi maior pela manhã (Figura 6B).

Os valores absolutos da PAD medidos pelo método auscultatório pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 7. Além disso, as respostas da PAD observadas em cada sessão e o efeito real do exercício nesta variável estão apresentadas na Figura 7.

Tabela 7. Pressão arterial diastólica (mmHg) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	84±7	84±8
Final do dia	84±7	84±6

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 7 – Painel A. Respostas da pressão arterial diastólica (Δ PAD) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do Dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do Dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativa ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de PAD pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da PAD nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores demonstrou interação significativa apenas entre os fatores sessão e estágio ($P = 0,0002$). Assim, independentemente da fase do dia, a PAD aumentou após a intervenção nas sessões controle e se manteve nas sessões de exercício (Figura 7A). Desta forma, o efeito real do exercício, reduzindo a PAD, foi significativo nas duas fases do dia e não diferiu entre a manhã e o final do dia (Figura 7B).

Os valores absolutos da PAM calculados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 8. Além disso, as respostas da PAM observadas em cada sessão e o efeito real do exercício nesta variável estão apresentadas na Figura 8.

Tabela 8. Pressão arterial média (mmHg) calculada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	96 $\pm$ 7	97 $\pm$ 7
Final do dia	96 $\pm$ 7	97 $\pm$ 6

Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Figura 8. Painel A. Respostas da pressão arterial média (Δ PAM) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de PAM pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da PAM nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores revelou interação significativa entre os fatores fase do dia e estágio ($P = 0,013$) e entre os fatores sessão e estágio ($P = 0,0000$). Pela manhã, a PAM aumentou de maneira significativa pós-controle e reduziu após o exercício (Figura 8A). Assim, o efeito real do exercício, diminuindo a PAM foi observado pela manhã (Figura 8B). Após a sessão controle ao final do dia também foi observado aumento significativo da PAM e após a sessão de exercício, houve redução significativa (Figura 8A). Desta forma, também houve efeito real do exercício, diminuindo PAM ao final do dia (Figura 8B). Comparando-se as respostas dos dois períodos, o aumento da PAM após a sessão controle foi maior pela manhã e a redução após a sessão de exercício foi menor nesta fase do dia (Figura 8A). Assim, o efeito real do exercício, reduzindo a PAM, não diferiu entre as fases do dia (Figura 8B).

Para a análise dos determinantes hemodinâmicos (DC, RVP, VS e FC), não foi possível utilizar os dados de um voluntário devido à problemas na coleta. Desse modo, estas análises foram realizadas com 15 indivíduos.

Os valores absolutos do DC avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 9. Além disso, as respostas de DC observadas em cada sessão e o efeito real do exercício nesta variável estão apresentados na Figura 9.

Tabela 9. Débito cardíaco (l/min) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	4,916±0,589	4,961±0,413
Final do dia	4,898±0,754	5,037±0,631

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 9. Painel A. Respostas do débito cardíaco (Δ DC) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de DC pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento do DC nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores identificou interação significativa entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio ($P=0,005$). Assim, após as quatro sessões experimentais houve redução do DC, mas pela manhã, a redução observada após a sessão de exercício foi superior à observada na sessão controle (Figura 9A), de modo que o efeito real do exercício, diminuindo o DC foi significativo pela manhã (Figura 9B). Ao final do dia, a redução do DC foi semelhante após a sessão controle e de exercício (Figura 9A), de modo que não houve efeito real do exercício sobre o DC no final de dia (Figura 9B). Desse modo, comparando o efeito real do exercício nas duas fases do dia, houve redução do DC somente pela manhã (Figura 9B).

Os valores absolutos da RVP calculados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 10. Além disso, as respostas de RVP observadas em cada sessão e o efeito real do exercício nesta variável estão apresentadas na Figura 10.

Tabela 10. Resistência vascular periférica ($\text{mmHg} \cdot \text{min/l}$) calculada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	$19,8 \pm 2,8$	$19,5 \pm 1,9$
Final do dia	$20,1 \pm 3,4$	$19,4 \pm 2,6$

Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Figura 10. Painel A. Respostas da resistência vascular periférica (Δ RVP) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de RVP pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da RVP nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores identificou interação significativa entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio ($P=0,009$). Assim, após as quatro sessões experimentais houve aumento significativo da RVP. Pela manhã, o aumento observado após a sessão de exercício foi superior ao da sessão controle (Figura 10A), de modo que o efeito real do exercício aumentando a RVP pela manhã tendeu a ser significativo ($P=0,060$) (Figura 10B). Ao final do dia, não houve diferença entre o aumento da RVP ocorrido após a sessão de exercício e a sessão controle. (Figura 10A), de modo que nesta fase do dia, não houve efeito real do exercício sobre a RVP (Figura 10B). Desse modo, comparando o efeito real do exercício nas duas fases do dia, a RVP se elevou apenas pela manhã (Figura 10B).

Os valores absolutos de VS calculados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 11. Além disso, as respostas de VS observadas em cada sessão e o efeito real do exercício nesta variável estão apresentadas na Figura 11.

Tabela 11. Volume sistólico (ml) calculado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	73,8±10,6	74,9±10,4
Final do dia	69,6±11,9	72,9±11,2

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 11. Painel A. Respostas do volume sistólico (Δ VS) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativo ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de VS pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento do VS nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores identificou interação significativa apenas entre 2 fatores: sessão e estágio ($P = 0,0005$). Assim, após as quatro sessões experimentais houve redução significativa do VS, sendo que nas duas fases do dia, esta redução foi maior após as sessões de exercício do que nas controles (Figura 11A). Desta forma, o efeito real do exercício, reduzindo o VS, foi significativo nas duas fases do dia, sendo semelhante pela manhã e final do dia (Figura 11B).

Os valores absolutos de FC medidos pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 12. Além disso, as respostas de FC observadas em cada sessão e o efeito real do exercício nesta variável estão apresentadas na Figura 12.

estas respostas, o efeito real do exercício, aumentando a FC, foi significativamente menor pela manhã do que ao final do dia (Figura 12B).

6.3.2. Respostas autonômicas

A análise das respostas de modulação autonômica cardíaca e vasomotora foi realizada com os 16 indivíduos da amostra. Algumas variáveis não apresentaram distribuição normal e, por este motivo, foram transformadas pelo logaritmo natural ($\ln$). Foram elas: VT_{R-R} , a razão entre BF/AF , BF_{PAS} e BF_{PAD} , e os ganhos positivo, negativo e geral do controle barorreflexo.

Os valores de logaritmo natural da VT_{R-R} avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 13. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 13.

Tabela 13. Logaritmo natural da variância total do intervalo (R-R) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	7,6±1,0	7,8±1,0
Final do dia	7,5±0,8	7,6±0,9

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 13. Painel A. Respostas do logaritmo natural da variância total do intervalo R-R ($\Delta \ln VT$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de $\ln VT_{R-R}$ pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da $\ln VT_{R-R}$, a ANOVA de 3 fatores revelou interação entre os fatores sessão e estágio ($P=0,0002$) e os fatores fase do dia e estágio ($P=0,013$). Considerando-se a interação sessão e estágio, observou-se que independentemente da fase do dia, a $\ln VT_{R-R}$ aumentou pós-intervenção nas sessões controle e não se modificou nas sessões de exercício (Figura 13A). Assim, o efeito real do exercício, reduzindo a VT_{R-R} , foi significativo nas duas fases do dia sem diferença entre elas (Figura 13B). Considerando-se a interação fase do dia e o estágio, observou-se que independentemente da sessão (controle e exercício) a resposta da $\ln VT_{R-R}$ foi maior pela manhã (Figura 13A).

Os valores de BF_{R-R} (un) avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 14. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 14.

Tabela 14. Banda de baixa frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R (un) avaliada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	67,1 $\pm$ 16,4	67,1 $\pm$ 18,3
Final do dia	74,3 $\pm$ 14,5	67,6 $\pm$ 20,7

Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Figura 14. Painel A. Respostas da banda de baixa frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R (ΔBF_{R-R}) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de BF_{R-R} nu pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da BF_{R-R} nu nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores revelou interação entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio ($P = 0,005$). Assim, pela manhã, os valores de BF_{R-R} nu não se alteraram em nenhuma das duas sessões (Figura 14A), de modo que não houve nenhum efeito real do exercício na BF_{R-R} nu pela manhã (Figura 14B). Ao final do dia, houve diminuição significativa dos valores de BF_{R-R} nu após a sessão controle, sem nenhuma alteração após a sessão de exercício (Figura 14A). Assim, o efeito real do exercício aumentando a BF_{R-R} nu foi observado apenas ao final do dia (Figura 14B).

Os valores de AF_{R-R} (un) avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 15. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 15.

Tabela 15. Banda de alta frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R (un) avaliada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	28,7 $\pm$ 15,4	25,6 $\pm$ 16,2
Final do dia	20,9 $\pm$ 13,4	27,7 $\pm$ 18,4

Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Figura 15. Painel A. Respostas da banda de alta frequência normalizada da variabilidade do intervalo R-R (ΔAF_{R-R_un}) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de AF_{R-R_un} pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da AF_{R-R_un} nas sessões, a ANOVA de 3 fatores revelou interação significativa entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio ($P = 0,0002$). Assim, pela manhã, a AF_{R-R_un} não se alterou significativamente em nenhuma das sessões (Figura 15A) de modo que não houve efeito real do exercício nesta fase do dia (Figura 15B). Ao final do dia, a AF_{R-R_un} aumentou significativamente pós-intervenção na sessão controle e diminuiu após a sessão de exercício (Figura 15A), de modo que houve um efeito real do exercício, diminuindo a AF_{R-R_un} , apenas ao final do dia (Figura 15B).

Os valores de logaritmo natural da BF/AF_{R-R} avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 16. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 16.

Tabela 16. Logaritmo natural da razão entre as bandas de baixa e de alta frequência da variabilidade do intervalo R-R (ua) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	1,0±1,0	1,1±1,0
Final do dia	1,4 ±0,9	1,1±1,1

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 16. Painel A. Respostas do logaritmo natural da razão entre as bandas de baixa e de alta frequência da variabilidade do intervalo R-R ($\Delta_{\ln} \text{BF/AF}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de $\ln \text{BF/AF}_{\text{R-R}}$ pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento do logaritmo natural da razão $\ln \text{BF/AF}_{\text{R-R}}$ nas sessões, a ANOVA de 3 fatores revelou interação significativa entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio ($P= 0,013$). Assim, pela manhã, a $\ln \text{BF/AF}_{\text{R-R}}$ não se alterou significativamente em nenhuma das sessões (Figura 16A) de modo que não houve efeito real do exercício nesta fase do dia (Figura 16B). Ao final do dia, a $\ln \text{BF/AF}_{\text{R-R}}$ diminuiu significativamente pós-intervenção na sessão controle e não se modificou na sessão de exercício (Figura 16A) de modo que o efeito real do exercício, aumentando a $\ln \text{BF/AF}_{\text{R-R}}$, ocorreu apenas no final do dia (Figura 16B).

Os valores de logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAS $\ln \text{BF}_{\text{PAS}}$ avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na

Tabela 17. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 17.

Tabela 17. Logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAS (ua) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	2,0±1,0	2,3±0,9
Final do dia	2,4 ±0,8	2,3±0,9

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 17. Painel A. Respostas dos valores logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAS ($\Delta_{\ln BF_{PAS}}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão. # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P<0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de $\ln BF_{PAS}$ pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da $\ln BF_{PAS}$ nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores revelou interação significativa entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio ($P=0,030$). Pela manhã, foi observada uma tendência ($P=0,07$) de aumento para a $\ln BF_{PAS}$ após a sessão controle, e manutenção desta variável após o exercício (Figura 17A), de modo que, pela manhã, houve um efeito real do exercício, diminuindo a $\ln BF_{PAS}$ (Figura 17B). Ao final do dia, a $\ln BF_{PAS}$ não se alterou após a sessão controle nem após o exercício (Figura 17A), de modo, que não houve efeito do exercício ao final do dia para esta variável (Figura 17B).

Assim, o efeito real do exercício, reduzindo a $\ln BF_{PAD}$, mesmo ocorreu somente pela manhã (Figura 17B).

Os valores de logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAD $\ln BF_{PAD}$ avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 18. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 18.

Tabela 18. Logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAD (ua) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	1,6±0,9	2,0±1,0
Final do dia	1,7 ±1,0	1,8±0,9

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 18. Painel A. Respostas dos valores logaritmo natural da banda de baixa frequência da variabilidade da PAD ($\Delta \ln BF_{PAD}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão.

Não houve diferença significativa nos valores de $\ln BF_{PAD}$ pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da $\ln BF_{PAD}$ nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores não identificou nenhuma interação ou fator significativo. Assim, a $\ln BF_{PAD}$ não se alterou pós-intervenção em nenhuma das sessões experimentais pós-intervenção (Figura 18A), não havendo efeito real do exercício sobre esta variável (Figura 18B).

Os valores de logaritmo natural do $SBR_{\pm}$ medidos pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 19. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão experimental e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 19.

Tabela 19. Logaritmo natural do ganho médio referente às sequências positivas e negativas (ms/mmHg) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	$2,3 \pm 0,5$ &	$2,5 \pm 0,6$ &
Final do dia	$2,1 \pm 0,7$	$2,3 \pm 0,8$

Dados: média $\pm$ desvio padrão. & diferente do final do dia ($P \leq 0,05$).

Figura 19. Painel A. Respostas dos valores de logaritmo natural do ganho médio referente às sequências positivas e negativas ($\Delta_{\ln SBR_{\pm}}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

A $\ln SBR_{\pm}$ pré-intervenção foi maior pela manhã do que ao final do dia (Tabela 21). Em relação ao comportamento da $\ln SBR_{\pm}$ nas sessões experimentais, a ANOVA de 3 fatores identificou interação somente entre os fatores sessão e estágio ($P=0,006$). Desta forma, independentemente da fase do dia, a $\ln SBR_{\pm}$ aumentou significativamente pós-intervenção nas sessões controle e diminuiu nas sessões de exercício (Figura 19A). Assim, houve o efeito real do exercício, diminuindo significativamente a $\ln SBR_{\pm}$, nas duas fases do dia sem diferença entre elas (Figura 19B).

Os valores de logaritmo natural do SBR- medidos pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 20. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão experimental e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 20.

Tabela 20. Logaritmo natural do ganho médio referente às sequências negativas (ms/mmHg) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	2,3±0,8	2,2±0,8
Final do dia	1,9±0,8	1,9±0,9

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 20. Painel A. Respostas dos valores de logaritmo natural do ganho médio referente às sequências negativas ($\Delta \ln\text{SBR-}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; & diferente do Final do dia; † Efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de $\ln\text{SBR-}$ pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da $\ln\text{SBR-}$ nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores revelou interação entre os 3 fatores: fase do dia, sessão e estágio. ($P = 0,032$). Assim, pela manhã, a $\ln\text{SBR-}$ não se alterou pós-intervenção em nenhuma das sessões experimentais (Figura 20A), de modo que não houve efeito real do exercício na $\ln\text{SBR-}$ pela manhã (Figura 20B). Ao final do dia, a $\ln\text{SBR-}$ aumentou significativamente pós-intervenção na sessão

controle e não se modificou na sessão de exercício (Figura 20A) de modo que o efeito real do exercício, reduzindo a $\ln\text{SBR-}$, ocorreu apenas nesta fase do dia (Figura 20B).

Os valores de logaritmo natural do SBR+ medidos pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 21. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão experimental e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 21.

Tabela 21. Logaritmo natural do ganho médio referente as sequências positivas (ms/mmHg) medido pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	2,3±0,5	2,4±0,9
Final do dia	2,2±0,8	2,3±0,9

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 21. Painel A. Respostas dos valores de logaritmo natural do ganho médio referente as sequências positivas ($\Delta \ln\text{SBR+}$) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão. & diferente do Final do dia ($P<0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de $\ln\text{SBR+}$ pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da $\ln\text{SBR+}$ nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores identificou interação apenas entre os fatores: fase do dia e estágio ($P=0,032$). Assim, não foi observada alteração na $\ln\text{SBR+}$ em nenhuma das sessões experimentais (Figura 21A), sendo as respostas pela manhã superiores às do final de dia, independente da sessão, controle ou exercício (Figura 21A).

6.3.3. Respostas do fluxo sanguíneo e da capacidade vasodilatadora

Devido a dificuldades na coleta de dados, as análises das respostas de FS_p e FS_a foram realizadas com 15 indivíduos e a análise da capacidade vasodilatadora através da ASC_a e a ASC_p com 14 e 13 indivíduos, respectivamente.

Os valores de FS_a avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 22. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 22.

Tabela 22. Fluxo sanguíneo do antebraço ($\text{mL} \cdot 100 \text{ mL}^{-1} \text{ de tecido} \cdot \text{min}^{-1}$) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	$1,9 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$
Final do dia	$1,9 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,9$

Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Figura 22. Painel A. Respostas do fluxo sanguíneo do antebraço (ΔFSa) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores do FS_a pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento do FS_a nestas sessões, a ANOVA DE 3 fatores revelou interação significativa apenas entre os fatores sessão e estágio. ($P = 0,037$). Assim, independentemente da fase do dia, o FS_a diminuiu pós-intervenção nas sessões controle e se

manteve nas sessões de exercício (Figura 22A). Na análise do efeito real do exercício sobre o FSp não houve nenhuma significância (Figura 22B).

Os valores de FSp avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 23. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 23.

Tabela 23. Fluxo sanguíneo da perna ($\text{mL} \cdot 100 \text{ mL}^{-1} \text{ de tecido} \cdot \text{min}^{-1}$) avaliado pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	$1,2 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,5$
Final do dia	$1,2 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3$

Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Figura 23. Painel A. Respostas do fluxo sanguíneo da perna (Δ FSp) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do pré; # diferente do controle; † Efeito real significativo ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores do FSp pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento do FSp nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores revelou interação significativa somente entre os fatores sessão e estágio ($P = 0,0005$). Assim, independentemente da fase do dia, o FSp diminuiu pós-intervenção nas sessões controle e não se alterou nas sessões de exercício (Figura 23A), de modo que o efeito real do exercício aumentando o FSp tendeu a ser significativo pela manhã ($P = 0,07$) e foi significativo ao no final do dia, não havendo diferença neste efeito entre as duas fases do dia (Figura 23B).

Os valores da ASCa avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 24. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 24.

Tabela 24. Área sob a curva pós-hiperemia do antebraço (ua) avaliada pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	772±285	717±223
Final do dia	855±376	726±331

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 24. Painel A. Respostas da Área sob a curva pós-hiperemia do antebraço (Δ ASCa) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão.

Não houve diferença significativa nos valores da ASCa pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da ASCa nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores não revelou nenhum efeito nem interação significantes. Assim, a ASCa não se modificou pós-intervenção em nenhuma das sessões (Figura 24A), não havendo efeito real do exercício (Figura 24B).

Os valores da ASCp avaliados pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 25. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 25.

6.3.4 Respostas de noradrenalina e adrenalina

A análise das respostas de noradrenalina e adrenalina foi realizada com 15 indivíduos. Ademais, os valores de adrenalina não apresentaram distribuição normal e, portanto, foram transformados pelo logaritmo natural o que resultou numa distribuição normal.

Os valores de noradrenalina medidos pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 26. Além disso, as respostas desta variável em cada sessão e o efeito real do exercício sobre esta variável estão apresentadas na Figura 26.

Tabela 26. Noradrenalina (pg/ml) medida pré-intervenção nas quatro sessões experimentais.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	149±75	152±51
Final do dia	152±51	144±79

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 26. Painel A. Respostas da noradrenalina (Δ Noradrenalina) observadas nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (CM - linha cheia com triângulo), Exercício Manhã (EM - linha pontilhada com triângulo), Controle Final do dia (CFD - linha cheia com X) e Exercício Final do dia (EFD - linha pontilhada com X). Painel B. Efeito real do exercício observado pela manhã e ao final do dia. Dados: média ± desvio padrão.

Não houve diferença significativa nos valores da noradrenalina pré-intervenção nas 4 sessões experimentais. Na análise do comportamento da noradrenalina nestas sessões, a ANOVA de 3 fatores não revelou nenhum efeito ou interação significativa. Assim, a noradrenalina não se modificou pós-intervenção em nenhuma das sessões experimentais não havendo efeito real do exercício nesta variável.

Os valores de logaritmo natural de adrenalina, medidos pré-intervenção nas quatro sessões experimentais estão apresentados na Tabela 27. Além disso, as respostas desta

6.3.5. Correlações entre as respostas hemodinâmicas e autonômicas com as respostas hormonais

As correlações observadas entre o efeito real do exercício sobre a noradrenalina e a adrenalina com o efeito real do exercício sobre as variáveis hemodinâmicas e autonômicas foram realizadas com 15 indivíduos, pois em um sujeito não foi possível realizar a coleta dos dados. Os valores “r” e “p” destas correlações estão apresentados na Tabela 28.

Tabela 28. Correlações entre o efeito real do exercício sobre a noradrenalina e adrenalina (pg/ml) com o efeito real do exercício sobre as variáveis hemodinâmicas e autonômicas, independentemente do exercício ter sido realizado pela manhã ou ao final do dia.

	Noradrenalina		Adrenalina	
	r	p	r	P
PAS (mmHg)	-0,02	0,91	0,00	1
PAD (mmHg)	0,01	0,95	-0,02	0,91
PAM (mmHg)	0,00	0,99	-0,02	0,93
DC (l/min)	-0,06	0,74	-0,09	0,62
RVP (mmHg.l/min)	0,09	0,60	0,07	0,71
VS (ml)	-0,16	0,41	-0,13	0,51
FC (bpm)	0,08	0,69	-0,30	0,12
$\ln VT_{R-R}$	-0,34	0,69	0,46	0,11
$BF_{R-R \text{ un}}$	-0,17	0,37	-0,28	0,15
$AF_{R-R \text{ un}}$	0,12	0,51	0,26	0,16
$\ln BF/AF$	-0,17	0,37	-0,21	0,27
$\ln BF \text{ PAS}$	-0,32	0,95	0,11	0,58
FSa (mL.100 mL ⁻¹ de tecido.min ⁻¹)	-0,43	0,02 ‡	-0,02	0,90
FSp (mL.100 mL ⁻¹ de tecido.min ⁻¹)	-0,07	0,72	0,04	0,85
ASCa (ua)	0,19	0,35	-0,14	0,52
ASCp (ua)	-0,11	0,62	0,03	0,89

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; DC= débito cardíaco; RVP= resistência vascular periférica; VS= volume sistólico; FC= frequência cardíaca; $\ln$ = logaritmo natural; VT_{R-R} = variância total do intervalo R-R; BF= baixa frequência; AF= alta frequência; FS= fluxo sanguíneo; ASCa= área sob a curva pós-hiperemia do antebraço; ASCp área sob a curva pós-hiperemia da perna. ‡ Correlação significativa (P<0,05).

Não houve nenhuma correlação significativa entre o efeito real do exercício sobre a noradrenalina ou adrenalina e o efeito real do exercício sobre a PA e as demais variáveis hemodinâmicas e autonômicas. O efeito real do exercício sobre a noradrenalina apresentou correlação negativa e significativa com o efeito real do exercício sobre o FSa.

6.3.6. Respostas ambulatoriais

A análise dos dados ambulatoriais contou com 14 voluntários, pois 2 indivíduos se recusaram a utilizar o monitor ambulatorial. Além disso, a análise dos períodos de 24 horas e de sono foi realizada com 13 voluntários, pois 1 voluntário relatou acordar no meio da noite em duas sessões experimentais.

Os valores das médias horárias da PAS obtidos nas 24 horas de monitorização ambulatorial após as 4 sessões experimentais estão apresentados na Figura 27. Além disso, os valores médios da PAS de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar e sono, bem como as médias das medidas realizadas entre a 1ª e 2ª horas de monitorização e entre a 5ª e 7ª horas de monitorização pós-intervenção nas quatro sessões experimentais e o efeito real do exercício para cada um destes períodos estão apresentados na Tabela 29.

Figura 28. Médias horárias da pressão arterial sistólica (PAS) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Considerando-se as médias horárias da PAS ambulatorial, a ANOVA de 3 fatores não identificou interação nem efeito significativo. Assim, não foram observadas diferenças nas médias horárias da PAS pós-intervenção entre as 4 sessões (Figura 28).

Tabela 29. Médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da pressão arterial sistólica calculadas nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.

Período	Controle	Exercício	Efeito Real
24 horas			
Manhã	129±10	131±8	2±6
Final do dia	130±10	129±10	-1±3
Vigília			
Manhã	134±9	135±9	1±6
Final do dia	134±9	132±11	-2±6
Vigília até dormir			
Manhã	135±10	138±8	3±6
Final do dia	135±9	134±10	-1±8
Vigília depois de acordar			
Manhã	134±9	134±7	0±1
Final do dia	134±9	134±11	0±4
Sono			
Manhã	114±11	115±13	1±11
Final do dia	118±10	114±10	-4±7†
1ª e 2ª hora			
Manhã	137±12	137±12	0±9
Final do dia	134±9	133±11	-1±7
5ª a 7ª hora			
Manhã	134±11&	135±11&	1±10&
Final do dia	118±10	112±11#	-6±8†

Dados: média ± desvio padrão. # diferente do controle; & diferente do final do dia; † efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

Quanto aos valores médios absolutos dos períodos definidos, a ANOVA de 2 fatores revelou interação significativa entre os fatores fase do dia e sessão para a média da PAS entre a 5ª e 7ª hora pós-intervenção ($P = 0,046$). Assim, a PAS neste período foi maior pela manhã do que ao final do dia. Além disso, ao final do dia, a média da PAS entre a 5ª e 7ª horas pós-

intervenção foi significativamente menor na sessão de exercício do que na controle (Tabela 29). Assim, o efeito real do exercício reduzindo a média da PAS entre a 5ª e 7ª hora pós-intervenção só ocorreu ao final do dia. Outra significância observada na PAS ambulatorial foi na média desta PA no período de sono pós-exercício. Nesta variável, o efeito real do exercício, reduzindo a PAS de sono também ocorreu apenas no final do dia.

Os valores das médias horárias da PAD obtidos nas 24 horas de monitorização ambulatorial após as 4 sessões experimentais estão apresentados na Figura 29. Além disso, os valores médios da PAD de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar e sono, bem como as médias das medidas realizadas entre a 1ª e 2ª horas de monitorização e entre a 5ª e 7ª horas de monitorização pós-intervenção nas quatro sessões experimentais e o efeito real do exercício em cada um destes períodos estão apresentados na Tabela 30.

Figura 29. Médias horárias da pressão arterial diastólica (PAD) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Considerando-se as médias horárias da PAD ambulatorial, a ANOVA de 3 fatores não identificou interação nem efeito significativo. Assim, não foram observadas diferenças nas médias horárias da PAD pós-intervenção nas 4 sessões (Figura 29).

Tabela 30. Médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da pressão arterial diastólica calculadas nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.

Período		Controle	Exercício	Efeito Real
24 horas				
	Manhã	77±7	78±6	1±5
	Final do dia	77±9	76±8	-1±5
Vigília				
	Manhã	83±7	84±5	1±5
	Final do dia	82±9	82±9	0±5
Vigília até dormir				
	Manhã	83±8	84±6	1±7
	Final do dia	84±8	83±8	-1±6
Vigília depois de acordar				
	Manhã	84±8	83±5	-1±7
	Final do dia	83±7	82±9	-1±4
Sono				
	Manhã	65±6	65±9	0±6
	Final do dia	66±7	64±7	-2±5
1ª e 2ª hora				
	Manhã	85±8	85±7	0±8
	Final do dia	85±8	82±8	-3±8
5ª a 7ª hora				
	Manhã	81±10&	84±8&	3±8
	Final do dia	65±8	63±7	-2±6

Dados: média ± desvio padrão. & diferente do final do dia ($P \leq 0,05$).

Quanto aos valores médios dos períodos definidos, a ANOVA de 2 fatores revelou significância apenas no fator principal fase do dia na média da PAD entre a 5ª e 7ª hora pós-intervenção ($P = 0,000$). Assim, a PAD neste período foi maior pela manhã do que ao final do dia (Tabela 30).

Os valores das médias horárias da PAM obtidos nas 24 horas de monitorização ambulatorial após as 4 sessões experimentais estão apresentados na Figura 30. Além disso, os valores médios da PAM de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar e sono, bem como as médias das medidas realizadas entre a 1ª e 2ª horas de monitorização e entre a 5ª e 7ª horas de monitorização pós-intervenção nas quatro sessões experimentais e o efeito real do exercício para cada período estão apresentados na Tabela 31.

Figura 30. Médias horárias da pressão arterial média (PAM) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Considerando-se as médias horárias da PAM ambulatorial, a ANOVA de 3 fatores não identificou interação nem efeito significativo. Assim, não foram observadas diferenças nas médias horárias da PAM pós-intervenção entre as 4 sessões (Figura 30).

Tabela 31. Médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da pressão arterial média calculadas nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.

Período		Controle	Exercício	Efeito real
24 horas				
	Manhã	94±6	95±6	1±5
	Final do dia	94±10	93±7	-1±5
Vigília				
	Manhã	101±6	100±6	1±4
	Final do dia	98±12	98±7	0±8
Sono				
	Manhã	81±9	82±11	1±7
	Final do dia	83±6	81±9	-2±6
Vigília até dormir				
	Manhã	100±8	102±6	2±6
	Final do dia	101±7	100±9	-1±7
Vigília depois de acordar				
	Manhã	101±8	100±6	-1±5
	Final do dia	100±9	99±10	-1±4
1ª e 2ª hora				
	Manhã	103±10	102±8	-1±9
	Final do dia	100±7	99±9	-1±7
5ª a 7ª hora				
	Manhã	98±10&	101±9&	3±7
	Final do dia	83±8	80±8	-2±8

Dados: média ± desvio padrão. & diferente do final do dia ($P \leq 0,05$).

Quanto aos valores médios dos períodos definidos, a ANOVA de 2 fatores revelou significância apenas no fator principal fase do dia para a média da PAM entre a 5ª e 7ª hora pós-intervenção ($P = 0,000$). Assim, a PAM neste período foi maior pela manhã do que ao final do dia (Tabela 31).

Os valores das médias horárias da FC obtidos nas 24 horas de monitorização ambulatorial após as 4 sessões experimentais estão apresentados na Figura 31. Além disso, os valores médios da FC de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar e sono, bem como as médias das medidas realizadas entre a 1ª e 2ª horas de monitorização e entre a 5ª e 7ª horas de monitorização pós-intervenção nas quatro sessões experimentais e o efeito real do exercício para cada um destes períodos estão apresentados na Tabela 32.

Figura 31. Médias horárias da frequência cardíaca (FC) obtidas pós-intervenção nas quatro sessões experimentais: Controle Manhã (linha cheia com triângulo); Exercício Manhã (linha pontilhada com triângulo); Controle Final do dia (linha cheia com X) e Exercício Final do dia (linha pontilhada com X). Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Considerando as médias horárias da FC ambulatorial, a ANOVA de 3 fatores revelou significância no fator principal sessão ($P=0,043$). Desta forma, independentemente da fase do dia, a média horária da FC foi maior após a sessão de exercício do que após a controle (Figura 31).

Tabela 32. Valores absolutos das médias de 24 horas, vigília, vigília até dormir, vigília depois de acordar, sono, 1ª e 2ª horas e 5ª e 7ª horas pós-intervenção da frequência cardíaca avaliados nas quatro sessões experimentais e efeito real do exercício sobre estas médias calculado para o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.

Período		Controle	Exercício	Efeito real
24 horas				
	Manhã	76±10	80±6	4±6†
	Final do dia	77±15	79±11	2±8
Vigília				
	Manhã	81±10	84±7#	4±7
	Final do dia	82±14	85±12#	3±9
Vigília até dormir				
	Manhã	82±8&	88±7&	6±7†
	Final do dia	77±10	79±7	2±10
Vigília depois de acordar				
	Manhã	81±9&	82±8&	1±8
	Final do dia	86±9	87±9	1±9
Sono				
	Manhã	65±8	71±6	6±7†
	Final do dia	68±13	68±11	0±8
1ª e 2ª hora				
	Manhã	83±12&	85±9&	2±11
	Final do dia	75±9	77±9	2±9
5ª a 7ª hora				
	Manhã	80±8&	87±10#&	6±8†&
	Final do dia	69±9	67±7	-3±8

Dados: média ± desvio padrão. # diferente do controle; & diferente do final do dia; † efeito real significativo ($P \leq 0,05$).

Quanto aos valores médios dos períodos definidos, a ANOVA de 2 fatores revelou várias significâncias. Houve significância no fator principal sessão para a média da FC no período de vigília ($P = 0,041$). Assim, após a sessão de exercício, a FC no período de vigília permaneceu elevada em comparação à sessão controle em ambas as fases do dia (Tabela 32).

A ANOVA de 2 fatores apontou significância no fator principal fase do dia para a média da FC no período de vigília até dormir, vigília depois de acordar e na média entre a 1ª e 2ª hora pós-intervenção ($P=0,003$, $P=0,005$ e $P=0,010$, respectivamente). Desta maneira, no período de vigília até dormir e 1ª e 2ª hora pós-intervenção, independentemente da sessão realizada previamente, a FC apresentou valores mais altos pela manhã do que ao final do dia. Por outro lado, no período de vigília após acordar, a FC apresentou valores mais altos após as sessões realizadas ao final do dia. Cabe ressaltar, que houve tendência de efeito significativo no fator principal sessão do período de vigília até dormir ($P=0,063$) e do período de sono ($P=0,073$), sugerindo que a FC tendeu a ser maior na sessão exercício do que controle neste período, independentemente da fase do dia. Adicionalmente, no período de sono, o efeito real do exercício aumentando a FC foi observado somente quando o exercício foi realizado de manhã. Considerando-se o período entre a 5ª a 7ª horas pós-intervenção, a ANOVA de 2 fatores identificou interação entre os 2 fatores: fase do dia e sessão ($P=0,009$), de modo que, pela manhã, a FC apresentou valores mais elevados que ao final do dia. Ademais, pela manhã, os valores de FC neste período após a sessão de exercício foram superiores aos da sessão controle, o que não ocorreu ao final do dia, quando os valores após as sessões foram similares (Tabela 32). Assim, o efeito real do exercício aumentando a FC no período entre a 5ª. e a 7ª. hora pós-exercício ocorreu apenas quando o exercício foi realizado pela manhã.

6.3.7. Respostas de 6-sulfatoximelatonina

A análise da 6-SMT em resposta a cada sessão experimental foi realizada com 10 indivíduos. Os valores de 6-SMT obtidos na urina produzida na noite anterior aos experimentos estão apresentados na Tabela 33.

Tabela 33. Valores absolutos de 6-SMT (ng) medidos na urina referente a noite anterior ao dia da sessão experimental.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	14859±12821	14094±13033
Final do dia	16420±19491	14260±8223

Dados: média ± desvio padrão.

A ANOVA de 2 fatores não apontou nenhuma interação ou efeito principal na análise de 6-SMT. Assim, na noite anterior a todas as sessões experimentais foram produzidos os mesmo níveis de 6-SMT.

A resposta percentual da carga de 6-SMT calculada para cada sessão experimental pelo delta percentual das concentrações de 6-SMT na urina produzida na noite posterior e anterior às sessões experimentais estão apresentadas na Tabela 34. Além disso, o efeito real do exercício sobre esta variável está apresentado na Figura 31.

Tabela 34. Alteração percentual de 6-sulfatoximelatonina (%) calculada entre a noite anterior e posterior a cada sessão experimental.

Sessões	Controle	Exercício
Manhã	-11,4±62,9	-5,9±49,9
Final do dia	+3,9±44,7	+6,1±29,8

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 32. Efeito Real do exercício realizado pela manhã (barra vazia) e ao final do dia (barra cheia) sobre a alteração percentual da carga de 6-SMT. Dados: média ± desvio padrão.

A ANOVA de 2 fatores não revelou nenhuma interação ou fator significativo na análise da carga de 6-SMT. Assim, esta variável não se alterou em nenhuma sessão experimental, não havendo nenhum efeito real do exercício sobre esta variável.

6.3.8. Correlações entre as respostas de 6-SMT e dos dados de monitorização ambulatorial

As correlações entre o efeito real do exercício nas respostas percentuais de 6-SMT e o efeito real do exercício sobre as variáveis ambulatoriais foram realizadas com 10 indivíduos. Os valores “r” e “p” das correlações estão apresentados na (Tabela 35).

Tabela 35. Correlações entre o efeito real do exercício na 6-Sulfatoximelatonina e o efeito real do exercício nas variáveis ambulatoriais obtidas em diferentes períodos pós-intervenção, independentemente do exercício ter sido realizado pela manhã ou ao final do dia.

		6-Sulfatoximelatonina	
Período		r	p
24 Horas	PAS (mmHg)	-0,14	0,58
	PAD (mmHg)	-0,08	0,76
	PAM (mmHg)	-0,13	0,61
	FC (bpm)	-0,22	0,37
Vigília	PAS (mmHg)	0,02	0,94
	PAD (mmHg)	-0,19	0,43
	PAM (mmHg)	-0,16	0,50
	FC (bpm)	-0,29	0,21
Vigília até dormir	PAS (mmHg)	-0,41	0,07
	PAD (mmHg)	-0,30	0,19
	PAM (mmHg)	-0,22	0,35
	FC (bpm)	-0,35	0,13
Vigília após acordar	PAS (mmHg)	-0,21	0,38
	PAD (mmHg)	-0,15	0,52
	PAM (mmHg)	-0,13	0,58
	FC (bpm)	-0,27	0,26
Sono	PAS (mmHg)	-0,05	0,84
	PAD (mmHg)	0,04	0,87
	PAM (mmHg)	-0,02	0,93
	FC (bpm)	-0,15	0,56
1ª e 2ª hora	PAS (mmHg)	-0,26	0,30
	PAD (mmHg)	-0,05	0,83
	PAM (mmHg)	-0,06	0,81
	FC (bpm)	-0,11	0,65
5ª a 7ª hora	PAS (mmHg)	-0,15	0,56
	PAD (mmHg)	-0,13	0,58
	PAM (mmHg)	-0,20	0,42
	FC (bpm)	-0,13	0,62

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; FC= frequência cardíaca.

Não houve nenhuma correlação significativa entre o efeito real do exercício sobre o metabólito 6-SMT e o efeito real do exercício nas variáveis ambulatoriais analisadas em diferentes períodos pós-intervenção.

7. DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo foram:

- a) O exercício promoveu hipotensão pós-exercício tanto quando realizado pela manhã quanto ao final do dia;
- b) O efeito hipotensor pós-exercício para a PAS foi mais expressivo quando o exercício foi realizado pela manhã;
- c) O exercício promoveu a redução do DC de maneira mais expressiva pela manhã;
- d) O exercício promoveu diminuição do VS semelhante em ambas as fases do dia;
- e) O exercício promoveu aumento da FC menor pela manhã do que ao final do dia;
- f) O exercício promoveu aumento do balanço simpátovagal cardíaco apenas ao final do dia;
- g) O exercício tendeu a aumentar a RVP quando executado pela manhã, mas não ao final do dia;
- h) O exercício diminuiu a modulação simpática vasomotora apenas pela manhã;
- i) O exercício diminuiu a sensibilidade barorreflexa espontânea média em ambas as fases do dia, mas a redução desta sensibilidade para quedas da PA ocorreu apenas ao final do dia;
- j) O exercício aumentou o FS e a função vasodilatadora da musculatura ativa apenas ao final do dia;
- k) O exercício diminuiu a PAS durante o período de sono, apenas quando realizado ao final do dia;
- l) O exercício não modificou a concentração de catecolaminas, nem a produção noturna de melatonina;
- m) O efeito real do exercício sobre a noradrenalina se correlacionou negativamente ao efeito real do exercício sobre FSa;

- n) O efeito real do exercício sobre a produção noturna de melatonina não se relacionou com o efeito do exercício sobre a PA de sono.

7.1. Protocolo Experimental

A população alvo do presente estudo era homens pré-hipertensos. Assim, a amostra selecionada foi composta por sujeitos com níveis de PA nos valores condizentes com a pré-hipertensão, porém é interessante ressaltar que a grande maioria (81%) dos voluntários apresentou tanto os valores de PAS quanto os de PAD nos níveis de pré-hipertensão. Além disso, a amostra caracterizou-se basicamente por sujeitos com sobrepeso e obesidade grau 1, o que é bastante comum nos indivíduos pré-hipertensos (GUPTA, NAGARAJU, GUPTA & MANDYA CHIKKALINGAIAH, 2012). Cabe ainda ressaltar, que quase todos apresentaram aptidão aeróbica abaixo da esperada para a idade (<100% do previsto), caracterizando indivíduos sedentários com baixa aptidão física, o que também é comum em sujeitos pré-hipertensos, além de ser um preditor para a progressão para a hipertensão (FASELIS et al., 2012). Assim, a amostra estudada apresenta características antropométricas e de aptidão física coerentes com o esperado para homens pré-hipertensos, demonstrando que o processo de amostragem foi adequado e que os resultados podem ser extrapolados para a população alvo do estudo.

O intuito deste estudo foi comparar as respostas hemodinâmicas e neurais após uma sessão de exercício aeróbico (50% $\text{VO}_{2\text{pico}}$) realizada em diferentes fases do dia e relacioná-las com as respostas endócrinas observadas em cada sessão. Assim, os experimentos foram conduzidos pela manhã (exercício às 9h) e ao final do dia (exercício às 18:30h).

Para que a comparação entre as fases do dia pudesse ser realizada era importante que a intensidade do exercício fosse igual nas duas fases. O efeito da intensidade do exercício aeróbico sobre a queda da PA pós-exercício ainda é controverso, mas alguns estudos sugerem maior resposta hipotensora após exercícios mais intensos (FORJAZ et al., 2004; JONES et al., 2007; SANTANA, MOREIRA, ASANO, SALES, CORDOVA, CAMPBELL, ESPINDOLA, SPOSITO, NOBREGA & SIMOES, 2013; SCOTT et al., 2008). Desta forma, para certificar que a intensidade do exercício realizado foi a mesma pela manhã e ao final do dia, o VO_2 foi medido durante as sessões de exercício e verificou-se que a intensidade correspondeu a aproximadamente 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ em ambas as fases do dia e que não diferiu entre o exercício realizado pela manhã e ao final do dia.

Adicionalmente, como alguns sujeitos realizaram o teste em diferentes fases do dia, era possível questionar se a intensidade medida estava adequada para todos, pois a potência aeróbica poderia mudar ao longo do dia. Para lidar com esta questão, em uma subamostra deste estudo o VO_2pico foi medido de manhã e ao final do dia e como não houve diferença entre as fases, como já relatado em indivíduos sedentários (DESCHENES, SHARMA, BRITTINGHAM, CASA, ARMSTRONG & MARESH, 1998), é possível afirmar que a intensidade de exercício realizado nas duas fases do dia foi igual e, portanto, esta variável foi controlada de forma satisfatória, de modo a não influenciar os resultados.

Ainda em relação ao protocolo experimental, outro fator controlado no presente estudo foi a ordem de realização das sessões experimentais, pois a execução das sessões numa ordem fixa poderia influenciar os resultados devido a uma adaptação ao processo de testagem (THOMAS, NELSON & SILVERMAN, 2012). De fato, a aleatorização das sessões experimentais foi adequada, pois o número de voluntários que iniciou o protocolo com cada uma das sessões foi o mesmo, o que sugere que este fator também não interferiu nos resultados.

Cabe ressaltar ainda, que por se tratar de um estudo sobre alterações circadianas, as alterações da claridade são importantes, pois as alterações entre claro e escuro constituem-se de importantes pistas temporais circadianas (GOLOMBEK, D. A. & ROSENSTEIN, R. E., 2010). Assim, a claridade do laboratório foi medida no início, no meio e no final de cada sessão. Como o esperado, a claridade aumentou ao longo das sessões realizadas pela manhã e diminuiu nas sessões realizadas ao final do dia, o que permite afirmar que os indivíduos receberam a pista temporal do ciclo claro/escuro de forma adequada. Porém, é importante ressaltar que dentro da mesma fase do dia, as alterações da claridade no laboratório foram semelhantes entre as sessões controle e exercício, de modo que alterações deste fator (claridade) não influenciaram as respostas obtidas entre as sessões controle e exercício.

Diante da discussão anterior, fica claro que os cuidados metodológicos estabelecidos no protocolo experimental deste estudo para controlar as possíveis variáveis intervenientes foram devidamente tomados durante a execução dos experimentos e resultaram num controle adequado destas variáveis, aumentando a validade interna desta investigação.

7.2. Resposta da Pressão Arterial Pós-exercício Aeróbico: Diferença entre as Fases do Dia

O efeito hipotensor do exercício aeróbico está bem estabelecido na literatura e tem reconhecida relevância clínica (PESCATELLO et al., 2004). Ele já foi observado em normotensos (DUJIC et al., 2006; FORJAZ et al., 2004; FORJAZ et al., 1998a; FORJAZ et al., 1998b; JONES et al., 2007; LOCKWOOD et al., 2005; LOCKWOOD, WILKINS & HALLIWILL, 2005; LYNN, MINSON & HALLIWILL, 2009; MACDONALD, MACDOUGALL & HOGBEN, 1999; MCCORD, BEASLEY & HALLIWILL, 2006; MCCORD & HALLIWILL, 2006; RAINE et al., 2001; SANTANA et al., 2013; SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002; TEIXEIRA et al., 2011), pré-hipertensos (LACOMBE et al., 2011; LIU et al., 2012) e hipertensos (CLEROUX et al., 1992; FLORAS et al., 1989; HAGBERG, MONTAIN & MARTIN, 1987; HEADLEY et al., 1998; LEGRAMANTE et al., 2002; PARK, JASTREMSKI & WALLACE, 2005; RONDON et al., 2002).

Apesar desta problemática ser investigada há um longo tempo, apenas 4 estudos compararam a resposta clínica da PA após exercícios realizados em diferentes fases do dia e estes estudos reportaram maior efeito hipotensor quando o exercício era realizado à tarde comparado com a manhã (JONES et al., 2010; JONES et al., 2008; JONES, H. et al., 2009; JONES, 2008). Entretanto, nenhum destes estudos apresentou em seu desenho experimental uma sessão controle (sem exercício) para controlar a variação circadiana da PA. Desse modo, ao contrário dos estudos anteriores, este estudo incluiu em seu desenho sessões controle realizadas nas duas fases do dia, o que permitiu a avaliação do efeito real do exercício, ou seja, o efeito corrigido pelo que aconteceria ao longo do tempo se o exercício não fosse realizado. Com este desenho, este estudo revelou que o efeito hipotensor real do exercício realizado pela manhã é maior do que o efeito real do exercício realizado ao final do dia. Esta resposta foi observada apenas para a PAS, pois o efeito real do exercício reduzindo a PAD pós-exercício foi semelhante nas duas fases do dia.

Retornando-se à análise da PAS, houve diferenças de comportamento desta PA nas sessões controle realizadas nas duas fases do dia. A PAS aumentou com o tempo na sessão controle realizada pela manhã e diminuiu na sessão controle realizada ao final do dia. Estas respostas são coerentes com a variação circadiana da PAS, ou seja, elevação pela manhã (entre 8 e 12hs) e redução ao final do dia (entre 18 e 21h) (PORTALUPPI, 2007). Entretanto, também foram observadas diferenças no comportamento da PAS após as sessões de exercício

realizadas em cada fase do dia. Assim, em comparação aos valores pré-exercício, a PAS diminuiu significativamente após o exercício em ambas às fases do dia. Esta resposta difere das observadas em outros estudos que não encontraram redução da PAS após o exercício realizado pela manhã (JONES et al., 2008; JONES, H. et al., 2009; JONES, 2008). Uma possível explicação para a diferença pode ser a duração do exercício empregado, já que estes estudos utilizaram um protocolo de exercício de 30 min, enquanto que no presente estudo o exercício durou 45 min. De fato, num estudo anterior, observamos que exercícios de maior duração promovem redução mais expressiva da PA pós-exercício (FORJAZ et al., 1998b). Outro aspecto pode ser a população investigada, que no presente estudo foi de pré-hipertensos e nos outros estudos foi composta por normotensos. Sabe-se que quanto maior o valor inicial da PA, maior é o efeito hipotensor do exercício aeróbico (FORJAZ et al., 2000; HALLIWILL, 2001; MACDONALD, 2002; PESCATELLO et al., 2004). É interessante observar ainda que se o comportamento da PAS for analisado considerando-se apenas as sessões de exercício (comportamento em relação ao pré-exercício e sem considerar as sessões controle) realizadas nas diferentes fases do dia, a redução observada no final do dia foi maior que pela manhã, o que está de acordo com os estudos anteriores que relatam maior efeito hipotensor pós-exercício realizado pela manhã sem considerar o comportamento em uma sessão controle (JONES et al., 2010; JONES et al., 2008; JONES, 2008).

A discussão anterior, portanto, demonstra claramente que as conclusões sobre os efeitos da fase do dia sobre a resposta da PAS após o exercício aeróbico são influenciadas pelo protocolo experimental utilizado. Sem se considerar as sessões controle, o efeito hipotensor do exercício sobre a PAS é maior no final do dia, enquanto que considerando-se as sessões controle, este efeito é maior pela manhã. Isso ocorre porque embora o exercício ao final do dia promova uma maior redução da PAS em relação aos valores pré-exercício que pela manhã, parte desta redução se deve ao ritmo circadiano e, portanto, ocorreria mesmo sem que o exercício fosse realizado e, portanto, não é um efeito real do exercício. Por outro lado, pela manhã, o exercício promove menor redução da PAS em relação aos valores pré-exercício, mas nesta fase do dia a PAS aumenta se não houver o exercício e, portanto, o efeito real do exercício realizado pela manhã é impedir o aumento circadiano da PAS que ocorre nesta fase do dia e ainda promover uma pequena redução da PAS em relação aos valores pré-exercício. Desta forma, se o objetivo é avaliar o efeito real do exercício sobre a PA de pré-hipertensos, o exercício realizado pela manhã apresentar maior efeito hipotensor.

Considerando-se a PAD, o exercício hipotensor real do exercício foi semelhante em ambas as fases do dia, o que está de acordo com estudos anteriores que também não observaram diferença nas respostas da PAD após o exercício realizado de manhã ou ao final do dia (JONES et al., 2008; JONES, H. et al., 2009; JONES, 2008). É interessante observar que em ambas as fases do dia, o efeito hipotensor do exercício se caracterizou por impedir o aumento da PAD que ocorreu nas sessões controle. O aumento da PAD na sessão controle pode parecer estranho de início, mas esta resposta já foi relatada em diversos estudos nos quais os indivíduos são mantidos em repouso na posição sentada por um longo tempo (BRITO, DE OLIVEIRA, SANTOS & SANTOS, 2013; FORJAZ et al., 2004; JONES et al., 2007; QUEIROZ, KANEGUSUKU, CHEHUEN, COSTA, WALLERSTEIN, DIAS DA SILVA, MELLO, UGRINOWITSCH & FORJAZ, 2013; TEIXEIRA et al., 2011), como no presente estudo. A manutenção da posição sentada, impõe ao organismo um estresse ortostático, que prejudica o retorno venoso, diminuindo a pré-carga. Esta redução desativa o reflexo cardiopulmonar, promovendo aumento da atividade nervosa simpática periférica e secreção de angiotensina II, o que resulta em elevação da RVP e, conseqüentemente, da PAD (GOTSHALL, ATEN & YUMIKURA, 1994; MEKIS & KAMENIK, 2010). Desta forma, é possível explicar o aumento da PAD após as sessões controle por este mecanismo e, de algum modo, o exercício agiu sobre os mecanismos descritos impedindo o aumento da PAD, o que será discutido posteriormente.

Desta forma, considerando-se as respostas da PA, foi possível observar que o exercício aeróbico realizado pela manhã promoveu maior efeito hipotensor sistólico e o mesmo efeito hipotensor diastólico que o exercício realizado ao final do dia em homens pré-hipertensos.

O maior efeito hipotensor do exercício sobre PAS observado pela manhã foi acompanhado de um efeito real do exercício reduzindo o DC pós-exercício nessa fase do dia, o que não ocorreu ao final do dia. Assim, sugere-se que a redução do DC seja o principal determinante deste efeito hipotensor. Cabe ressaltar, houve diminuição do DC após todas as intervenções, mas esta queda foi maior após a sessão de exercício apenas quando este foi realizado pela manhã. Como discutido anteriormente, a permanência em repouso na posição sentada, pode reduzir o retorno venoso, o que pode levar à diminuição do volume sistólico, explicando a redução do DC. De fato, em todas as sessões, a redução do DC ocorreu em associação à diminuição do VS. Nas sessões controle, a redução do VS foi menor que nas sessões de exercício e se acompanhou de redução da FC, levando à diminuição do DC. Por outro lado, nas sessões de exercício, a queda do DC também se acompanhou de diminuição do

VS, que foi mais expressiva que após as sessões controle e se acompanhou de aumento da FC. Estas respostas de redução do DC e VS e aumento da FC pós-exercício aeróbico já foram relatados em diversos estudos (BISQUOLO et al., 2005; BRITO et al., 2013; CLEROUX et al., 1992; DUJIC et al., 2006; FLORAS et al., 1989; FORJAZ et al., 2004; FORJAZ et al., 1998a; FORJAZ et al., 1999; FORJAZ et al., 1998b; HAGBERG, MONTAIN & MARTIN, 1987; HALLIWILL, TAYLOR & ECKBERG, 1996; HEADLEY et al., 1998; HEFFERNAN, COLLIER, KELLY, JAE & FERNHALL, 2007; LACOMBE et al., 2011; LEGRAMANTE et al., 2002; LIU et al., 2012; LOCKWOOD et al., 2005; LOCKWOOD, WILKINS & HALLIWILL, 2005; PECANHA, PRODEL, BARTELS, NASARIO-JUNIOR, PAULA, SILVA, LATERZA & LIMA, 2013; RONDON et al., 2002; SANTANA et al., 2013; SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002; TEIXEIRA et al., 2011).

A diminuição do VS pós-exercício pode se dever à diminuição da pós-carga, da contratilidade cardíaca ou da pré-carga. Nesse sentido, o mais aceito na literatura para explicar a redução do VS após o exercício aeróbico é que este exercício diminua a pré-carga (DUJIC et al., 2006; HAGBERG, MONTAIN & MARTIN, 1987; RONDON et al., 2002). Esta menor pré-carga poderia estar relacionada à redução do volume plasmático devido à perda de fluídos durante o exercício através da transpiração e ao extravasamento de líquido do plasma para o interstício (LYNN, MINSON & HALLIWILL, 2009). Porém, o volume plasmático retorna aos valores pré-exercício rapidamente após a finalização do esforço (HAYES, LUCAS & SHI, 2000) e a redução do VS perdura por mais tempo. Assim, este mecanismo provavelmente é importante no início da recuperação, mas outros mecanismos precisam ser ativados posteriormente. Recentemente, estudos têm sugerido que o aumento da complacência venosa pós-exercício, pode aumentar o armazenamento sanguíneo no leito venoso, reduzindo o retorno venoso e, portanto, a pré-carga (SENITKO, CHARKOUDIAN & HALLIWILL, 2002). Contudo, o volume plasmático e a complacência venosa não foram avaliados neste estudo.

Nas duas fases do dia, a redução do VS pós-exercício se acompanhou de aumento da FC. De fato, a permanência de valores elevados da FC pós-exercício comparados ao valor pré-exercício já está bem documentada na literatura (BRITO et al., 2013; FORJAZ et al., 2004; JONES et al., 2007; MCCORD, BEASLEY & HALLIWILL, 2006; MCCORD & HALLIWILL, 2006; PECANHA et al., 2013; SANTANA et al., 2013; TEIXEIRA et al., 2011). Este aumento é normalmente mediado pelo aumento do balanço simpátovagal cardíaco, em consequência da elevação da modulação simpática e/ou redução da modulação

parassimpática cardíaca (JAMES, MUNSON, MALDONADO-MARTIN & DE STE CROIX, 2012; LACOMBE et al., 2011; LIU et al., 2012; PECANHA et al., 2013; TEIXEIRA et al., 2011). De modo geral, os resultados autonômicos do presente estudo estão de acordo com estes mecanismos. Pela manhã, o efeito real do exercício aumentando a FC se acompanhou de redução da variância total da variabilidade da FC, que é um índice de modulação parassimpática cardíaca (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, 1996). Ao final do dia, este efeito se acompanhou de redução da variância total e da banda de alta frequência da variabilidade da FC, que são índices de modulação vagal cardíaca e de aumento da banda de baixa frequência e da relação entre as bandas de baixa e alta frequência desta variabilidade, que são índices de modulação simpática cardíaca (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, 1996).

Retornando à discussão do comportamento do DC após o exercício em função da fase do dia em que o exercício foi executado, observou-se um efeito real do exercício, diminuindo o DC apenas de manhã. Entretanto, o efeito real do exercício reduzindo o VS foi semelhante nas duas fases do dia, de modo que as diferenças observadas no DC devem-se às alterações da FC. Assim, a diminuição da FC após a sessão controle realizada pela manhã foi menor que ao final do dia. Por outro lado, semelhante aos estudos anteriores (JONES et al., 2008; JONES, H. et al., 2009), o aumento da FC após o exercício de manhã foi maior do que ao final do dia. Entretanto, ponderando-se estas respostas, o efeito real do exercício aumentando a FC foi menor pela manhã, não conseguindo compensar o efeito real do exercício reduzindo o VS nesta fase do dia e, portanto, explicando a redução do DC pela manhã.

Cabe ressaltar que o menor efeito real do exercício aumentando a FC pela manhã também foi acompanhado de um menor efeito real do exercício sobre todos os índices de modulação autonômica cardíaca avaliados pela variabilidade da FC no domínio da frequência pela manhã. Pelo nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo que demonstrou maior aumento do balanço simpatovagal pós-exercício realizado ao final do dia do que pela manhã. Isso ocorreu principalmente, devido às diferenças observadas no comportamento das variáveis autonômicas nas sessões controle. Pela manhã, os índices de variabilidade da FC não se alteraram na sessão controle, exceto pela variância total desta variabilidade que aumentou. Por outro lado, ao final do dia, houve diminuição do marcador de modulação simpática

(BFun) e elevação dos marcadores vagais (VT e AFun). O horário da avaliação destes índices pela manhã (pré-intervenção às 8hs), quando os indivíduos já estavam acordados há mais de 2 horas, pode ser responsável pela ausência de alterações mais expressivas nessa fase do dia, já ao final do dia, a variação ocorrida refletiu o comportamento circadiano esperado da FC (LOMBARDI et al., 1992).

A modulação autonômica cardíaca é regulada por vários mecanismos, dos quais se destaca o controle barorreflexo (AIRES, 2008). No presente estudo, a sensibilidade barorreflexa foi avaliada pelo método sequencial que permite avaliar em conjunto e separadamente a sensibilidade espontânea barorreflexa para aumentos e reduções da PA (LA ROVERE, PINNA & RACZAK, 2008). Estudos anteriores sugerem que após uma sessão de exercício aeróbico, a sensibilidade barorreflexa diminui (DIPLA, ZAFEIRIDIS, KOIDOU, GELADAS & VRABAS, 2010; HEFFERNAN et al., 2007; WILLIE, AINSLIE, TAYLOR, JONES, SIN & TZENG, 2011). Este efeito do exercício também foi observado no presente estudo, visto que o efeito real do exercício sobre o ganho médio do controle barorreflexo foi uma diminuição significativa nas duas fases do dia. Adicionalmente, para reduções da PA, (sequências negativas, SBR-), o efeito real do exercício diminuindo este ganho também foi significativo, mas apenas ao final do dia.

No que diz respeito aos resultados discutidos até o momento, é importante destacar que apesar do efeito real do exercício reduzindo o DC pós-exercício ter ocorrido apenas pela manhã, o DC diminuiu em relação aos valores pré-intervenção em todas as sessões experimentais, o que foi provavelmente mediado pela diminuição do retorno venoso, reduzindo o VS. É importante destacar que diante de uma redução do retorno venoso, a resposta fisiológica esperada é a desativação dos reflexos cardiopulmonares, levando ao aumento compensatório da RVP (GIANNATTASIO, SERAVALLE, BOLLA, CATTANEO, CLEROUX, CUSPIDI, SAMPIERI, GRASSI & MANCIA, 1990). Este comportamento foi realmente observado em todas as sessões experimentais. Após as sessões controle, a RVP se elevou de maneira semelhante em ambas as fases do dia. Esta resposta difere da literatura que sugere que a RVP aumenta pela manhã e diminuiu ao final do dia (VOOGEL et al., 2001). A diferença pode se dever à posição sentada adotada no período de recuperação, pois como dito anteriormente, esta posição reduz a pré-carga e desativa o reflexo cardiopulmonar, levando ao aumento da RVP (GIANNATTASIO et al., 1990; GOTSHALL, ATEN & YUMIKURA, 1994; MEKIS & KAMENIK, 2010). Ademais, os estudos que descreveram o ritmo circadiano dos determinantes hemodinâmicos foram realizados com os indivíduos na posição deitada

(DIAMANT et al., 2002; VOOGEL et al., 2001). Após as sessões de exercício, a RVP também aumentou e o aumento observado após o exercício realizado pela manhã foi superior ao da sessão controle da mesma fase do dia e ao encontrado após o exercício ao final do dia. Assim, pela manhã, o aumento da RVP pós-exercício foi maior que na sessão controle, enquanto que ao final do dia, este aumento foi igual ao observado após as duas sessões, sugerindo, como esperado, que ao final do dia o efeito hipotensor do exercício se relacione mais com o efeito do exercício impedindo o aumento da RVP (JONES et al., 2008; JONES, 2008).

O efeito do exercício prévio sobre a RVP pode ocorrer por vários mecanismos dentre os quais podemos citar a redução da atividade simpática periférica (BISQUOLO et al., 2005; CLEROUX et al., 1992; FLORAS et al., 1989; FORJAZ et al., 1999; HALLIWILL, TAYLOR & ECKBERG, 1996). No presente estudo, a atividade simpática não foi medida diretamente, mas a modulação simpática vasomotora foi avaliada pela banda de baixa frequência da variabilidade da PAS e PAD e a concentração de noradrenalina plasmática foi medida. Após as sessões controle, a BF_{PAS} se comportou como sugere a literatura pelo menos pela manhã, com uma tendência de aumento nessa fase do dia e, sem alteração ao final do dia (GRASSI et al., 2010). O efeito real do exercício, entretanto, sobre estas variáveis foi inconclusivo. Neste sentido, o exercício diminuiu a BF_{PAS} quando realizado pela manhã, mas não alterou a BF_{PAD} nem a concentração de noradrenalina nesta fase do dia. O exercício também não apresentou nenhum efeito real nestas variáveis quando realizado ao final do dia. Cabe ressaltar que as duas técnicas empregadas, variabilidade da PA e concentração de noradrenalina expressam medidas sistêmicas da modulação simpática, sendo uma relacionada à atividade vasomotora e outra à ativação sistêmica desta atividade (GRASSI, 2009). Deste modo, ajustes vasculares distintos em diferentes leitos vasculares, bem como a ativação diferenciada de diferentes partes do sistema nervoso simpático podem explicar as inconsistências nas respostas.

A RVP se relaciona em grande parte ao estado de vasodilatação muscular. Nesse sentido, o fluxo sanguíneo medido tanto no braço como na perna diminuiu ao longo do tempo nas sessões controle realizadas pela manhã e ao final do dia, o que é coerente com o observado na RVP e com a resposta esperada pela manutenção da posição sentada por muito tempo (GOTSHALL, ATEN & YUMIKURA, 1994; MEKIS & KAMENIK, 2010). Nas sessões de exercício, o fluxo sanguíneo para as duas regiões deixou de diminuir, sendo que esta resposta já foi observada em estudos anteriores (MCCORD, BEASLEY & HALLIWILL,

2006; MEDINA, 2012). Quanto ao efeito real do exercício executado em diferentes fases do dia, o exercício promoveu aumento do FS do membro ativo apenas quando realizado ao final do dia, sugerindo um maior efeito vasodilatador neste momento, o que é coerente com a ideia de uma redução da PA mais relacionada a efeitos periféricos do exercício.

Quanto à capacidade vasodilatadora, os resultados observados no presente estudo apontam que o exercício físico aumentou a resposta vasodilatadora fluxo mediada apenas na musculatura ativa e apenas após o exercício realizado ao final do dia. A literatura reporta certo conflito sobre esta análise. Alguns estudos apontam o aumento da vasodilatação fluxo mediada pós-exercício (JOHNSON, PADILLA & WALLACE, 2012; ZHU, ZENG, YIN, ZHANG, WU, YAN & WANG, 2010) e outros relatam diminuição desta capacidade vasodilatadora (JURVA, PHILLIPS, SYED, SYED, PITT, WEAVER & GUTTERMAN, 2006; ROGNMO, BJORNSTAD, KAHRS, TJONNA, BYE, HARAM, STOLEN, SLORDAHL & WISLOFF, 2008). Este comportamento foi observado tanto na musculatura inativa, investigando-se diferentes populações (ZHU et al., 2010), quanto na ativa, não causando alteração na capacidade vasodilatadora (CASIGLIA et al., 1998) ou aumentando (HALLIWILL, TAYLOR & ECKBERG, 1996; LOCKWOOD et al., 2005). Nesse sentido, uma recente e elegante revisão sugere que alguns fatores, como tempo da medida pós-exercício, intensidade e o tipo de exercício estariam implicados nas diferentes respostas encontradas (DAWSON, GREEN, CABLE & THIJSEN, 2013). Semelhante ao observado no presente estudo, um estudo anterior sugere que a fase do dia no qual o exercício é realizado parece exercer influência sobre o efeito do exercício sobre a capacidade vasodilatadora. Jones et al. (JONES et al., 2010) relataram menor capacidade vasodilatadora pós-exercício realizado pela manhã que no final do dia. Cabe ressaltar, no entanto, que a técnica utilizada neste estudo foi o ultrassom, que possibilita avaliar diretamente a luz da artéria (THIJSEN, BLACK, PYKE, PADILLA, ATKINSON, HARRIS, PARKER, WIDLANSKY, TSCHAKOVSKY & GREEN, 2011), enquanto que no presente estudo, a técnica empregada foi a pletismografia de oclusão venosa, que é uma medida indireta (VOGEL, 2001). Quanto ao mecanismo responsável pela menor capacidade vasodilatadora pós-exercício realizado pela manhã, ainda não há na literatura um consenso. Um estudo investigou se a taxa de shear stress estaria reduzida pela manhã, mas não conseguiu atribuir a pior resposta vasodilatadora ao exercício pela manhã a uma menor taxa de shear stress (JONES et al., 2010). Outro estudo avaliou a ação dos receptores α_1 no músculo liso vascular e também não observou influência deste (JONES, LEWIS, GREEN, AINSLIE, LUCAS, TZENG, GRANT & ATKINSON, 2011).

Desta forma, resumizando os resultados de acordo com a 2ª hipótese do estudo, o maior efeito hipotensor do exercício observado pela manhã se deveu a uma maior redução do DC, devido ao menor aumento da FC nesta fase do dia, que se deveu ao menor aumento do balanço simpatovagal cardíaco.

Outro objetivo deste estudo foi investigar as alterações das catecolaminas em função do exercício realizado em diferentes fases do dia e a associação das alterações destes hormônios com as respostas hemodinâmicas e autonômicas ao exercício. O exercício realizado nas duas fases do dia não promoveu nenhum efeito sobre as concentrações plasmáticas destes dois hormônios. Os resultados da literatura a este respeito são controversos. Cleroux et al. (CLEROUX et al., 1992) observaram diminuição dos níveis de noradrenalina e aumento para adrenalina em hipertensos após uma sessão de exercício aeróbico, mas não houve nenhuma alteração nos normotensos. Entretanto, em outro estudo, com indivíduos hipertensos após um protocolo escalonado submáximo houve elevação dos níveis de noradrenalina e adrenalina logo após o esforço, porém, os níveis das catecolaminas retornaram ao basal 20 minutos pós-esforço (VANDONGEN, MARGETTS, BEILIN, DEKLERK & ROGERS, 1986). Adicionalmente, Notarius et al (NOTARIUS, MORRIS & FLORAS, 2006) não observaram alteração nos níveis de noradrenalina e adrenalina após uma sessão de exercício aeróbico.

Pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que relacionou o efeito do exercício sobre a resposta das catecolaminas com a resposta da PA e seus determinantes pós-exercício realizado em diferentes fases do dia. Como as catecolaminas não se alteraram após o exercício, enquanto que as variáveis hemodinâmicas como PA, DC, RVP e VS se alteraram já era esperada uma ausência de correlação entre estas variáveis. Observou-se, no entanto, uma correlação negativa entre o efeito real do exercício sobre a noradrenalina e seu efeito sobre FSa, sugerindo que quando maior foi o aumento da noradrenalina após o exercício, menor foi o aumento do FS na musculatura inativa pós-exercício. Como a norepinefrina é um potente vasoconstritor (AIRES, 2008), seu efeito contrapondo o efeito vasodilatador do exercício pode explicar a relação observada.

Portanto, em relação à 3ª hipótese estabelecida para este estudo, não foram encontradas relações entre os efeitos do exercício sobre as variáveis hemodinâmicas e autonômicas e as respostas das catecolaminas, sugerindo que outros hormônios e substâncias, que não as catecolaminas, devem mediar os efeitos hemodinâmicos e autonômicos do exercício físico. Por outro lado, os efeitos do exercício sobre a vasodilatação da musculatura

inativa parecem ser influenciados pelo efeito do exercício na noradrenalina, embora a relação de causa e efeito não possa ser estabelecida a partir de uma correlação.

7.3. Resposta da PA Ambulatorial Pós-exercício Aeróbico: Diferença entre as Fases do Dia

Para que o efeito hipotensor pós-exercício tenha relevância clínica é importante que ele perdure por muitas horas após o exercício (KENNEY & SEALS, 1993), o que pode ser avaliado pela monitorização da PA por 24 horas pós-exercício. Os resultados apontam que o efeito hipotensor do exercício observado pela manhã em ambiente laboratorial não persistiu no período ambulatorial. Esta resposta é contrária à observada num estudo anterior com esta população e que realizou um protocolo de exercício semelhante ao desta investigação. Os autores relataram redução da PA por até 7 horas pós-exercício no período de vigília (PARK, RINK & WALLACE, 2006), mas não houve diminuição da PA no período de sono. Este mesmo grupo também reportou, em pré-hipertensos, redução da PA por 6 horas após o exercício matutino utilizando um protocolo de exercício aeróbico acumulado (PADILLA, WALLACE & PARK, 2005). Apesar da semelhança da amostra, os estudos supracitados utilizaram o exercício em esteira, o que implica numa massa muscular ativa maior, o que pode ter potencializado o efeito hipotensor do exercício. Estudos anteriores sugerem que o tempo de duração da queda da PA pós-exercício é maior quando o exercício é realizado com as pernas comparado aos braços (MACDONALD, MACDOUGALL & HOGBEN, 2000).

Por outro lado, no presente estudo, quando o exercício foi realizado ao final do dia, foi encontrado um efeito real de redução da PA de sono pós-exercício e da média da PA entre a 5^a e a 7^a hora pós-exercício, quando todos os indivíduos já estavam dormindo. Este resultado sugere que quando o exercício é realizado ao final do dia, ele possui um efeito hipotensor que se prolonga por mais horas pós-exercício. De fato, um estudo anterior que investigou as respostas da PA ambulatorial pós-exercício aeróbico realizado em diferentes fases do dia (pela manhã e ao final do dia) relatou que quando o exercício aeróbico foi realizado ao final do dia houve maior queda noturna da PAS (PARK, JASTREMSKI & WALLACE, 2005). Contudo, essa resposta foi observada apenas em indivíduos *não-dippers* e foi atribuída, principalmente, aos maiores valores de PA de sono dessa população. Sabe-se que maiores valores iniciais de PA promovem maiores reduções da PA pós-exercício (CORNELISSEN & SMART, 2013; FORJAZ et al., 2000; HALLIWILL, 2001; MACDONALD et al., 2002;

PESCATELLO et al., 2004). No presente estudo, os sujeitos não foram divididos em *dippers* e não-*dippers* para a análise e, inclusive, a maior parte deles (85,7%) apresentava perfil *dipper* da PA durante o sono, de modo que no presente estudo este não foi um fator de influência.

É interessante observar que quando a sessão experimental foi realizada pela manhã, no período entre a 5ª e a 7ª hora pós-exercício, todos os voluntários estavam acordados, enquanto que nas sessões realizadas ao final do dia, neste período (5ª e a 7ª hora pós-exercício), todos os voluntários estavam dormindo. Entretanto, como a comparação foi feita com o efeito real do exercício, as diferenças dos valores de PA em função dos indivíduos estarem acordado ou dormindo foram corrigidas pela diferença com a sessão controle, de modo que a diferença encontrada reflete o efeito do exercício após aquele período de recuperação. Assim, a queda da PA após o exercício realizado ao final do dia perdurou mais tempo (5 a 7 horas). Esta diferença, no entanto, pode estar relacionada ao fato das atividades físicas realizadas na vida cotidiana quando os indivíduos estão acordados. Sabe-se que as atividades realizadas implicam em variações da PA (aumentos e reduções) e que o comportamento da PA ambulatorial possui forte associação com estas atividades (JONES, ATKINSON, LEARY, GEORGE, MURPHY & WATERHOUSE, 2006). Assim, é possível que as variações da PA devido às atividades realizadas no período de vigília tenham camuflado ou impedido o efeito hipotensor do exercício realizado de manhã. Por outro lado, quando o exercício foi realizado ao final do dia e os sujeitos estavam dormindo entre 5 e 7 horas pós-exercício, este efeito hipotensor pôde se revelar, diminuindo a PA de sono. Um aspecto que aponta em favor desta hipótese é que no período entre a 1ª e 2ª hora de monitorização pós-exercício, quando todos os voluntários estavam acordados após o exercício realizado pela manhã e ao final do dia, não houve efeito hipotensor do exercício realizado em nenhuma das fases, incluindo o final do dia.

Quanto ao provável mecanismo que poderia explicar a maior queda da PAS no período de sono após o exercício, uma das hipóteses sugeridas nesta dissertação foi que o exercício promoveria maiores níveis de melatonina durante o sono e como este hormônio possui um potente efeito hipotensor (PAULIS & SIMKO, 2007), sua maior secreção favoreceria uma maior queda da PAS de sono. Entretanto, os estudos que investigaram o efeito de uma única sessão de exercício sobre a secreção da melatonina têm apresentado resultados variados (BUXTON, LEE, L'HERMITE-BALERIAUX, TUREK & VAN CAUTER, 2003; MONTELEONE, FUSCHINO, NOLFE & MAJ, 1992). Monteleone et al. (MONTELEONE et al., 1992) observaram redução dos valores de melatonina nas primeiras 3

horas de sono após a realização de um exercício de 10 min à 80%VO₂pico realizado às 23hs, e atribuíram essa resposta à produção de cortisol promovida pela exercício. Cabe ressaltar, que diferente do presente estudo, Monteleone et al. (MONTELEONE et al., 1992) realizaram o exercício muito próximo da hora de dormir (24hs), o que pode explicar os resultados divergentes. Por outro lado, após um exercício realizado por 40 min em 75%VO₂pico ao final do dia (18:30 hs) e também a noite (24:30 hs), Buxton et al. (BUXTON et al., 2003) relataram aumento dos níveis de melatonina logo após o exercício, o que não ocorreu quando o exercício foi realizado pela manhã (9:30 hs) e à tarde (13hs). Uma possível explicação para os resultados de Buxton et al (BUXTON et al., 2003) é que o exercício estimula a síntese de melatonina pela estimulação dos receptores $\beta 1$ na membrana da glândula pineal (MUNOZ-HOYOS et al., 2001), mas este efeito pode depender do exercício ser realizado próximo ao início da síntese de melatonina. Com base neste último estudo, a hipótese desta dissertação era de que uma maior produção de melatonina após o exercício realizado ao final do dia levaria a uma maior redução da PA de sono após o exercício realizado nesta fase do dia. Entretanto, no presente estudo, houve redução da PA de sono após o exercício realizado ao final do dia, mas não houve modificação da produção noturna de melatonina. Cabe ressaltar, no entanto, que o presente estudo mediu a liberação total de melatonina durante a noite, sendo possível que tenha havido uma maior liberação deste hormônio logo após o exercício realizado ao final do dia, mas que este aumento não tenha se refletido numa alteração da produção total de melatonina na noite toda. Outros aspectos que podem explicar a ausência de efeito do exercício realizado ao final do dia sobre a melatonina podem se dever ao tamanho da amostra e o método de avaliação da melatonina. Neste sentido, o estudo de Buxton et al. (BUXTON et al., 2003) contou com 38 indivíduos e mediu a melatonina plasmática durante o sono, enquanto que o presente estudo contou com 10 indivíduos nesta análise e o método utilizado foi da medida do metabólito 6-sulfatoximelatonina na urina, sendo este o metabólito pelo qual é excretada cerca de 95% da melatonina (MAHLBERG et al., 2006). Apesar da medida deste metabólito ser válida para representar os níveis produzidos de melatonina, há uma grande variação inter-indivíduos (MAHLBERG et al., 2006), o que sugere a necessidade de amostras maiores para detectar diferenças. Cabe ressaltar que na tentativa de minimizar este problema, no presente estudo, os dados de 6-SMT foram apresentados através da alteração percentual observada entre a noite anterior e a posterior às sessões experimentais. Outro ponto, é que no estudo citado anteriormente, os indivíduos dormiram no laboratório com a claridade controlada (42 ± 19 lux) (BUXTON et al., 2003). Sabe-se que níveis elevados

de claridade podem suprimir ou até bloquear a produção de melatonina (ZEITZER, DIJK, KRONAUER, BROWN & CZEISLER, 2000). No presente estudo, os indivíduos voltavam para as suas casas e, portanto, sofreram diferentes estímulos luminosos até o momento de dormir, o que pode ter contribuído para a grande variedade de resultados encontrados. Dessa forma, estudos futuros sobre este tema devem envolver um número maior de voluntários, devem realizar o exercício próximo ao momento de início da síntese de melatonina e devem realizar a noite de recuperação pós-exercício no laboratório com claridade controlada. No entanto, o controle de todas estas variáveis intervenientes aumentaria a validade interna do estudo, mas diminuiria a validade externa.

Uma vez que houve redução da PA de sono pós-exercício e não houve aumento da produção noturna de melatonina, a ausência de correlação entre o efeito real do exercício nestas duas variáveis era lógica e contradiz a hipótese deste estudo.

Curiosamente, mesmo sem ter promovido redução da PA ambulatorial, o exercício realizado pela manhã acarretou na permanência de valores elevados da FC no período de vigília. Resultado semelhante foi observado em indivíduos normotensos e em idosos hipertensos, que mantiveram a FC de vigília aumentada após uma sessão de exercício realizado pela manhã (FORJAZ et al., 2000; TAYLOR-TOLBERT, DENGEL, BROWN, MCCOLE, PRATLEY, FERRELL & HAGBERG, 2000).

Através do cálculo do efeito real do exercício, este estudo observou o efeito do exercício realizado pela manhã aumentando a FC, sendo este efeito observado no período de 24 horas, vigília até dormir e sono. Além disso, numa subanálise da média da FC entre a 5ª e 7ª hora de monitorização pós-exercício também foi observado aumento mais expressivo da FC quando o exercício foi realizado de manhã. Esta maior resposta pela manhã pode se relacionar ao ritmo circadiano da FC e de sua modulação autonômica (LOMBARDI et al., 1992), principalmente nos períodos de vigília, nos quais o exercício pode ter potencializado a resposta esperada de ativação simpática e redução da atividade vagal. Nesse sentido, num estudo anterior, após um teste de esforço máximo realizado pela manhã com adultos saudáveis, os autores reportaram diminuição da variabilidade da FC à tarde e no início da noite (ARMSTRONG, KENNY, GREEN & SEELY, 2011). No que diz respeito aos maiores valores de FC encontrados no período de sono, um recente trabalho que realizou sessões de exercício de intensidade moderada (FC do limiar anaeróbico) e alta (15 min na FC no limiar anaeróbico e 15 na FC do ponto de compensação respiratória) no início da tarde (14hs),

também relatou redução da banda de alta frequência da variabilidade da FC durante o sono pós-exercício (PECANHA et al., 2013).

Desta forma, em relação aos efeitos do exercício sobre a PA ambulatorial, o exercício realizado ao final do dia promove um efeito hipotensor mais duradouro reduzindo a PA de sono, o que não se associa a modificações na produção noturna de melatonina. Por outro lado, o efeito hipotensor do exercício realizado pela manhã não se prolonga em condições ambulatoriais, mas a FC ambulatorial permanece elevada após o exercício realizado pela manhã.

7.4. Implicações Clínicas

A importância clínica deste estudo é a descrição do efeito de uma sessão de exercício aeróbico na PA pós-exercício em indivíduos pré-hipertensos sedentários. Estudar os efeitos do exercício físico em pré-hipertensos tem grande relevância porque estes indivíduos têm mais chances de se tornarem hipertensos em curto espaço de tempo (JULIUS et al., 2006) e a mudança no estilo de vida, incluindo principalmente a prática de exercício aeróbico é uma importante ferramenta para esse objetivo (CHOBANIAN et al., 2003). Dessa forma, é clinicamente relevante conhecer os pormenores das respostas destes indivíduos após o exercício físico. Neste sentido, o presente estudo revelou que nesta população, uma única sessão de exercício tem um efeito hipotensor agudo, reduzindo a PAS e impedindo o aumento da PAD que ocorre quando estes indivíduos ficam sentados por tempo prolongado.

Em segundo lugar, este estudo buscou o entendimento das diferenças das respostas fisiológicas após o exercício realizado pela manhã e ao final do dia, considerando um desenho experimental crossover controlado, que permitiu uma interpretação mais adequada dos efeitos reais do exercício, pois retirou as possíveis confusões decorrentes de alterações fisiológicas circadianas. Desta forma, foi possível investigar em qual fase do dia o exercício pode promover mais benefícios. Nesse sentido, os resultados demonstraram que, pelo menos na população estudada, uma sessão de exercício aeróbico tem efeito hipotensor tanto quando realizado pela manhã como ao final do dia. No entanto, ao contrário do que os estudos anteriores apontaram, o efeito hipotensor real do exercício foi maior quando o exercício foi realizado pela manhã, pelo menos para a PAS. Além disso, o aumento do balanço simpatovagal e da FC pós-exercício também foram menores nessa fase do dia. Considerando-se que do ponto de vista cardiovascular, a redução da PA e o menor aumento da FC implicam em maior benefício e menor risco (SADRZADEH RAFIE, SUNGAR, DEWEY, HADLEY,

MYERS & FROELICHER, 2008), o exercício matutino parece ser mais interessante para a saúde cardiovascular. Este é um achado que se reproduzido em outras populações, como os cardiopatas, que possuem alto risco cardiovascular durante e após o exercício (THOMPSON, FRANKLIN, BALADY, BLAIR, CORRADO, ESTES, FULTON, GORDON, HASKELL, LINK, MARON, MITTLEMAN, PELLICCIA, WENGER, WILICH & COSTA, 2007), pode ter grande relevância clínica, principalmente, levando-se em conta que na população de alto risco as chances de evento cardiovasculares agudos é maior pela manhã (ATKINSON, JONES & AINSLIE, 2010).

Entretanto, os efeitos anteriores foram observados sobre a PA e a FC medidas em condições laboratoriais e, quando se analisa a relevância clínica da hipotensão pós-exercício, sua duração também é importante. Neste sentido, em oposição ao observado no laboratório, o efeito hipotensor do exercício só se manteve no período ambulatorial quando o exercício foi realizado ao final do dia e quanto os indivíduos estavam dormindo. Este pode ser um efeito importante visto que a não redução da PA de sono está relacionada às lesões de órgão alvo da hipertensão arterial (HERMIDA et al., 2007). Além disso, após o exercício realizado pela manhã, a FC ambulatorial pós-exercício permaneceu elevada, o que não ocorreu após o exercício realizado ao final do dia. Como dito, a manutenção de níveis elevados de FC implica numa sobrecarga cardiovascular aumentada. Dessa forma, quando o exercício é realizado ao final do dia, o efeito hipotensor se prolonga por mais tempo e a elevação da FC por longos períodos não ocorre, o que sugere num melhor perfil de risco cardiovascular ao longo do dia.

Analizada em conjunto, a discussão anterior permite dizer que quando o exercício é realizado pela manhã, ele promove maior redução da PA e menor aumento da FC no laboratório, mas o efeito sobre a PA não se mantém em condições ambulatoriais e a FC permanece elevada por um longo período pós-exercício. Por outro lado, quando o exercício é realizado ao final do dia, ele promove menor redução da PA clínica, mas este efeito hipotensor se prolonga por mais tempo, enquanto que ele eleva mais a FC no laboratório, mas este aumento da FC não permanece em condições ambulatoriais. Desta forma, em pré-hipertensos, o exercício aeróbico realizado pela manhã ou ao final do dia possui efeito hipotensor, mas as implicações clínicas deste efeito são distintas em termos de magnitude e duração, devendo ser consideradas em populações com alto risco cardiovascular.

7.5. Limitações do Estudo

O presente estudo investigou uma população de homens jovens pré-hipertensos sedentários com alta prevalência de sobrepeso e obesidade, dessa forma, os resultados devem ser extrapolados para esta população. Este estudo utilizou um exercício em 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ e como a intensidade do exercício pode influenciar as respostas pós-exercício, os resultados aplicam-se a exercícios realizados em intensidade leve a moderada. Outros estudos precisam investigar o efeito de exercícios mais intensos. Devido às alterações circadianas das diversas variáveis fisiológicas, os resultados encontrados neste estudo são aplicáveis a exercícios realizados em horários próximos aos que foram realizados nos experimentos, resultados diferentes podem ser observados com exercícios realizados mais cedo ou mais tarde.

Diferentemente do esperado, de modo geral, os valores das variáveis medidas pré-intervenção pela manhã e ao final do dia não diferiram, exceto para FC, o ganho médio da sensibilidade barorreflexa e a capacidade vasodilatadora dos membros inferiores. A mais provável explicação para estes achados é o hora do dia no qual as avaliações pré-intervenção foram realizadas. Como o voluntário dormia em sua própria casa, chegava ao laboratório às 7hs da manhã e as avaliações iniciavam-se às 8hs da manhã, os ajustes fisiológicos após acordar já estavam, de modo geral, ajustados no momento da avaliação pré-intervenção. Já ao final do dia, as medidas pré-intervenção foram realizadas quando ainda estava claro, de modo que os valores pré-intervenção ainda estavam mais estáveis.

8. CONCLUSÃO

Em homens adultos pré-hipertensos, uma única sessão de exercício aeróbico promove redução dos níveis de PA pós-exercício tanto quando o exercício é realizado pela manhã quanto ao final do dia. Contudo, o efeito hipotensor do exercício sobre a PAS tem maior magnitude quando o exercício é realizado pela manhã, mas não perdura em condições ambulatoriais. Em contrapartida, quando o exercício é realizado ao final do dia, o efeito hipotensor sistólico é menor, mas se reflete na redução da PAS de sono. A maior diminuição da PAS após o exercício realizado pela manhã ocorre em função do DC diminuir pós-exercício apenas nesta fase do dia, o que é mediado pela diminuição do VS que não é compensada pelo aumento da FC, que é menor pós-exercício realizado pela manhã do que ao final do dia porque o aumento do balanço simpatovagal cardíaco pós-exercício é menor nesta fase. Por outro lado, após o exercício realizado ao final do dia, a queda do DC não ocorre e a RVP também não se modifica, embora haja melhora na capacidade vasodilatadora da

musculatura ativa pós-exercício, sugerindo que mecanismos periféricos estejam mais relacionados ao efeito hipotensor do exercício realizado ao final do dia. Os efeitos do exercício sobre as variáveis hemodinâmicas, autonômicas e vasculares não se relacionam de forma consistente aos efeitos deste exercício sobre marcadores neuro-hormonais do ritmo circadiano, como as catecolaminas e a melatonina, exceto pelo aumento do FS do membro inativo pós-exercício, que tem relação inversa com o aumento da noradrenalina pós-exercício.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIKAWA, T.; KASAHARA, T.; UCHIYAMA, M. Circadian variation of plasma arginine vasopressin concentration, or arginine vasopressin in enuresis. **Scand J Urol Nephrol Suppl**, v.202, p.47-9, 1999

AIRES, M. M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008

ALAM, M. F. T., E; LIMA M. S; AREAS, R; MENNA-BARRETO, L. Caracterização e distribuição de cronotipos no sul do Brasil: Diferenças de gênero e estação de nascimento **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.57, n.2, p.83-90, 2008

ARAUJO, E. A. Respostas Hemodinâmicas e Autonômicas Pós-Exercício: Influência da Massa Muscular, da Intensidade Relativa e do Gasto Energético Total do Exercício. 2007. - Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ARMSTRONG, R. G.; KENNY, G. P.; GREEN, G.; SEELY, A. J. Diurnal variation in heart rate variability before and after maximal exercise testing. **Chronobiol Int**, v.28, n.4, p.344-51, 2011

ATKINSON, G.; DRUST, B.; REILLY, T.; WATERHOUSE, J. The relevance of melatonin to sports medicine and science. **Sports Med**, v.33, n.11, p.809-31, 2003

ATKINSON, G.; JONES, H.; AINSLIE, P. N. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. **Eur J Appl Physiol**, v.108, n.1, p.15-29, 2010

BERTINIERI, G.; DI RIENZO, M.; CAVALLAZZI, A.; FERRARI, A. U.; PEDOTTI, A.; MANCIA, G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **J Hypertens Suppl**, v.3, n.3, p.S79-81, 1985

BISQUOLO, V. A.; CARDOSO, C. G., JR.; ORTEGA, K. C.; GUSMAO, J. L.; TINUCCI, T.; NEGRAO, C. E.; WAJCHENBERG, B. L.; MION, D., JR.; FORJAZ, C. L. Previous exercise attenuates muscle sympathetic activity and increases blood flow during acute euglycemic hyperinsulinemia. **J Appl Physiol**, v.98, n.3, p.866-71, 2005

BRITO, A. D.; DE OLIVEIRA, C. V.; SANTOS, M. D.; SANTOS, A. D. High-intensity exercise promotes postexercise hypotension greater than moderate intensity in elderly hypertensive individuals. **Clin Physiol Funct Imaging**, 2013

BUXTON, O. M.; LEE, C. W.; L'HERMITE-BALERIAUX, M.; TUREK, F. W.; VAN CAUTER, E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.284, n.3, p.R714-24, 2003

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F., 3RD; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res**, v.28, n.2, p.193-213, 1989

CAMPOS, L. A.; CIPOLLA-NETO, J.; MICHELINI, L. C. Melatonin modulates baroreflex control via area postrema. **Brain Behav**, v.3, n.2, p.171-7, 2013

CARDOSO, C. G., JR.; GOMIDES, R. S.; QUEIROZ, A. C.; PINTO, L. G.; DA SILVEIRA LOBO, F.; TINUCCI, T.; MION, D., JR.; DE MORAES FORJAZ, C. L. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. **Clinics (Sao Paulo)**, v.65, n.3, p.317-25, 2010

CASIGLIA, E.; STAESSEN, J.; GINOCCHIO, G.; PIZZIOL, A.; MAZZA, A.; ONESTO, C.; PALATINI, P.; PESSINA, A. C. Characterisation of hypertensive patients according to 24 H peripheral resistance. **Jpn Heart J**, v.39, n.3, p.355-62, 1998

CESARINO, C. B.; CIPULLO, J. P.; MARTIN, J. F.; CIORLIA, L. A.; GODOY, M. R.; CORDEIRO, J. A.; RODRIGUES, I. C. Prevalence and sociodemographic factors in a hypertensive population in Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil. **Arq Bras Cardiol**, v.91, n.1, p.29-35, 2008

CHOBANIAN, A. V.; BAKRIS, G. L.; BLACK, H. R.; CUSHMAN, W. C.; GREEN, L. A.; IZZO, J. L., JR.; JONES, D. W.; MATERSON, B. J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J. T., JR.; ROCCELLA, E. J. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v.42, n.6, p.1206-52, 2003

CLEROUX, J.; KOUAME, N.; NADEAU, A.; COULOMBE, D.; LACOURCIERE, Y. Aftereffects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. **Hypertension**, v.19, n.2, p.183-91, 1992

COLLIER, C. R. Determination of mixed venous CO₂ tensions by rebreathing. **J Appl Physiol**, v.9, n.1, p.25-9, 1956

CORNELISSEN, V. A.; FAGARD, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. **Hypertension**, v.46, n.4, p.667-75, 2005

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Heart Assoc**, v.2, n.1, p.e004473, 2013

CUGINI, P.; LUCIA, P. [Circadian rhythm of the renin-angiotensin-aldosterone system: a summary of our research studies]. **Clin Ter**, v.155, n.7-8, p.287-91, 2004

DA NOBREGA, A. C. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. **Exerc Sport Sci Rev**, v.33, n.2, p.84-7, 2005

DAWSON, E. A.; GREEN, D. J.; CABLE, N. T.; THIJSEN, D. H. Effects of acute exercise on flow mediated dilatation (FMD) in healthy humans. **J Appl Physiol (1985)**, 2013

DE ZAMBOTTI, M.; COVASSIN, N.; G, D. E. M. T.; SARLO, M.; STEGAGNO, L. Sleep onset and cardiovascular activity in primary insomnia. **J Sleep Res**, v.20, n.2, p.318-325, 2011

DESCHENES, M. R.; SHARMA, J. V.; BRITTINGHAM, K. T.; CASA, D. J.; ARMSTRONG, L. E.; MARESH, C. M. Chronobiological effects on exercise performance and selected physiological responses. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v.77, n.3, p.249-56, 1998

DI MARCO, G. S., SANTOS O, F. P., VIO, C.P. NAFFAH- MAZZAROCATTI, M.G., SCHOR, N, CASARINI, D. E. Mesangial cells (MC), LLC- PK1 and inner medullary collecting duct (imcd) cells are able to produce catecholamines “in vivo”. **Journal of Ameriacn Society of Nephrology**, v.10, p.453A, 1999

DIAMANT, M.; HARMS, M. P.; IMMINK, R. V.; VAN LIESHOUT, J. J.; VAN MONTFRANS, G. A. Twenty-four-hour non-invasive monitoring of systemic haemodynamics and cerebral blood flow velocity in healthy humans. **Acta Physiol Scand**, v.175, n.1, p.1-9, 2002

DIMITROV, S.; BENEDICT, C.; HEUTLING, D.; WESTERMANN, J.; BORN, J.; LANGE, T. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. **Blood**, v.113, n.21, p.5134-43, 2009

DIPLA, K.; ZAFEIRIDIS, A.; KOIDOU, I.; GELADAS, N.; VRABAS, I. S. Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.299, n.6, p.H2090-6, 2010

DUJIC, Z.; IVANCEV, V.; VALIC, Z.; BAKOVIC, D.; MARINOVIC-TERZIC, I.; ETEROVIC, D.; WISLOFF, U. Postexercise hypotension in moderately trained athletes after maximal exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v.38, n.2, p.318-22, 2006

DZAU, V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. **J Hypertens Suppl**, v.23, n.1, p.S9-17, 2005

ESCAMES, G.; OZTURK, G.; BANO-OTALORA, B.; POZO, M. J.; MADRID, J. A.; REITER, R. J.; SERRANO, E.; CONCEPCION, M.; ACUNA-CASTROVIEJO, D. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. **J Pineal Res**, v.52, n.1, p.1-11, 2012

FAGARD, R. H. Effects of exercise, diet and their combination on blood pressure. **J Hum Hypertens**, v.19 Suppl 3, p.S20-4, 2005

FASELIS, C.; DOUMAS, M.; KOKKINOS, J. P.; PANAGIOTAKOS, D.; KHEIRBEK, R.; SHERIFF, H. M.; HARE, K.; PAPADEMETRIOU, V.; FLETCHER, R.; KOKKINOS, P. Exercise capacity and progression from prehypertension to hypertension. **Hypertension**, v.60, n.2, p.333-8, 2012

FIGUEROA, A.; BAYNARD, T.; FERNHALL, B.; CARHART, R.; KANALEY, J. A. Impaired postexercise cardiovascular autonomic modulation in middle-aged women with type 2 diabetes. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.14, n.2, p.237-43, 2007

FLORAS, J. S.; SINKEY, C. A.; AYLWARD, P. E.; SEALS, D. R.; THOREN, P. N.; MARK, A. L. Postexercise hypotension and sympathoinhibition in borderline hypertensive men. **Hypertension**, v.14, n.1, p.28-35, 1989

FORJAZ, C. L.; CARDOSO, C. G., JR.; REZK, C. C.; SANTAELLA, D. F.; TINUCCI, T. Postexercise hypotension and hemodynamics: the role of exercise intensity. **J Sports Med Phys Fitness**, v.44, n.1, p.54-62, 2004

FORJAZ, C. L.; MATSUDAIRA, Y.; RODRIGUES, F. B.; NUNES, N.; NEGRAO, C. E. Post-exercise changes in blood pressure, heart rate and rate pressure product at different exercise intensities in normotensive humans. **Braz J Med Biol Res**, v.31, n.10, p.1247-55, 1998a

FORJAZ, C. L.; RAMIRES, P. R.; TINUCCI, T.; ORTEGA, K. C.; SALOMAO, H. E.; IGNES, E. C.; WAJCHENBERG, B. L.; NEGRAO, C. E.; MION, D., JR. Postexercise responses of muscle sympathetic nerve activity and blood flow to hyperinsulinemia in humans. **J Appl Physiol**, v.87, n.2, p.824-9, 1999

FORJAZ, C. L.; SANTAELLA, D. F.; REZENDE, L. O.; BARRETTO, A. C.; NEGRAO, C. E. Effect of exercise duration on the magnitude and duration of post-exercise hypotension. **Arq Bras Cardiol**, v.70, n.2, p.99-104, 1998b

FORJAZ, C. L.; TINUCCI, T.; ORTEGA, K. C.; SANTAELLA, D. F.; MION, D., JR.; NEGRAO, C. E. Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. **Blood Press Monit**, v.5, n.5-6, p.255-62, 2000

GIANNATTASIO, C.; SERAVALLE, G.; BOLLA, G. B.; CATTANEO, B. M.; CLEROUX, J.; CUSPIDI, C.; SAMPIERI, L.; GRASSI, G.; MANCIA, G. Cardiopulmonary receptor reflexes in normotensive athletes with cardiac hypertrophy. **Circulation**, v.82, n.4, p.1222-9, 1990

GIL J. S, L. H. F. Fisiopatologia da pré-hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.16, n.2, p.87-91, 2009

GIROUARD, H.; DENAULT, C.; CHULAK, C.; DE CHAMPLAIN, J. Treatment by n-acetylcysteine and melatonin increases cardiac baroreflex and improves antioxidant reserve. **Am J Hypertens**, v.17, n.10, p.947-54, 2004

GOLOMBEK, D.; ROSENSTEIN, R. Physiology of Circadian Entrainment. **Physiology Review**, v.90, p.1063-1102, 2010

GOLOMBEK, D. A.; ROSENSTEIN, R. E. Physiology of circadian entrainment. **Physiol Rev**, v.90, n.3, p.1063-102, 2010

GOTSHALL, R. W.; ATEN, L. A.; YUMIKURA, S. Difference in the cardiovascular response to prolonged sitting in men and women. **Can J Appl Physiol**, v.19, n.2, p.215-25, 1994

GRASSI, G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. **Hypertension**, v.54, n.4, p.690-7, 2009

GRASSI, G.; BOMBELLI, M.; SERAVALLE, G.; DELL'ORO, R.; QUARTI-TREVANO, F. Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. **Hypertens Res**, v.33, n.5, p.381-5, 2010

GUO, Y. F.; STEIN, P. K. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. **Am Heart J**, v.145, n.5, p.779-86, 2003

GUPTA, P.; NAGARAJU, S. P.; GUPTA, A.; MANDYA CHIKKALINGAIAH, K. B. Prehypertension - time to act. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v.23, n.2, p.223-33, 2012

HAGBERG, J. M.; MONTAIN, S. J.; MARTIN, W. H., 3RD. Blood pressure and hemodynamic responses after exercise in older hypertensives. **J Appl Physiol**, v.63, n.1, p.270-6, 1987

HALLIWILL, J.; BUCK, T. M.; LACEWELL, A. N.; ROMERO, S. A. Post-exercise hypotension and sustained post-exercise vasodilation: What happens after we exercise? **Exp Physiol**, 2012

HALLIWILL, J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. **Exerc Sport Sci Rev**, v.29, n.2, p.65-70, 2001

HALLIWILL, J. R.; MINSON, C. T.; JOYNER, M. J. Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. **J Appl Physiol**, v.89, n.5, p.1830-6, 2000

HALLIWILL, J. R.; TAYLOR, J. A.; ECKBERG, D. L. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. **J Physiol**, v.495 (Pt 1), p.279-88, 1996

HALLIWILL, J. R.; TAYLOR, J. A.; HARTWIG, T. D.; ECKBERG, D. L. Augmented baroreflex heart rate gain after moderate-intensity, dynamic exercise. **Am J Physiol**, v.270, n.2 Pt 2, p.R420-6, 1996

HAMER, M.; BOUTCHER, S. H. Impact of moderate overweight and body composition on postexercise hemodynamic responses in healthy men. **J Hum Hypertens**, v.20, n.8, p.612-7, 2006

HARVEY, P. J.; MORRIS, B. L.; KUBO, T.; PICTON, P. E.; SU, W. S.; NOTARIUS, C. F.; FLORAS, J. S. Hemodynamic after-effects of acute dynamic exercise in sedentary normotensive postmenopausal women. **J Hypertens**, v.23, n.2, p.285-92, 2005

HAYES, P. M.; LUCAS, J. C.; SHI, X. Importance of post-exercise hypotension in plasma volume restoration. **Acta Physiol Scand**, v.169, n.2, p.115-24, 2000

HEADLEY, S. A.; KEENAN, T. G.; MANOS, T. M.; PHILLIPS, K.; LACHOWETZ, T.; KEENAN, H. A.; MAHAR, M. T. Renin and hemodynamic responses to exercise in borderline hypertensives. **Ethn Dis**, v.8, n.3, p.312-8, 1998

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

HEFFERNAN, K. S.; COLLIER, S. R.; KELLY, E. E.; JAE, S. Y.; FERNHALL, B. Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. **Int J Sports Med**, v.28, n.3, p.197-203, 2007

HERMIDA, R. C.; AYALA, D. E.; CALVO, C.; PORTALUPPI, F.; SMOLENSKY, M. H. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. **Adv Drug Deliv Rev**, v.59, n.9-10, p.923-39, 2007

HIPERTENSÃO, S. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Hipertensão**, v.13, n.1, p.1-68, 2010

HORNE, J. A.; OSTBERG, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. **Int J Chronobiol**, v.4, n.2, p.97-110, 1976

HVISTENDAHL, G. M.; FROKIAER, J.; NIELSEN, S.; DJURHUUS, J. C. Gender differences in nighttime plasma arginine vasopressin and delayed compensatory urine output in the elderly population after desmopressin. **J Urol**, v.178, n.6, p.2671-6, 2007

IDEMA, R. N.; VAN DEN MEIRACKER, A. H.; BALK, A. H.; BOS, E.; SCHALEKAMP, M. A.; MAN IN 'T VELD, A. J. Abnormal diurnal variation of blood pressure, cardiac output, and vascular resistance in cardiac transplant recipients. **Circulation**, v.90, n.6, p.2797-803, 1994

JAMES, D. V.; MUNSON, S. C.; MALDONADO-MARTIN, S.; DE STE CROIX, M. B. Heart rate variability: effect of exercise intensity on postexercise response. **Res Q Exerc Sport**, v.83, n.4, p.533-9, 2012

JOHNSON, B. D.; PADILLA, J.; WALLACE, J. P. The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men. **Eur J Appl Physiol**, v.112, n.1, p.33-42, 2012

JONES, H.; ATKINSON, G.; LEARY, A.; GEORGE, K.; MURPHY, M.; WATERHOUSE, J. Reactivity of ambulatory blood pressure to physical activity varies with time of day. **Hypertension**, v.47, n.4, p.778-84, 2006

JONES, H.; GEORGE, K.; EDWARDS, B.; ATKINSON, G. Is the magnitude of acute post-exercise hypotension mediated by exercise intensity or total work done? **Eur J Appl Physiol**, v.102, n.1, p.33-40, 2007

JONES, H.; GEORGE, K.; EDWARDS, B.; ATKINSON, G. Exercise intensity and blood pressure during sleep. **Int J Sports Med**, v.30, n.2, p.94-9, 2009

JONES, H.; GREEN, D. J.; GEORGE, K.; ATKINSON, G. Intermittent exercise abolishes the diurnal variation in endothelial-dependent flow-mediated dilation in humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.298, n.2, p.R427-32, 2010

JONES, H.; LEWIS, N. C.; GREEN, D. J.; AINSLIE, P. N.; LUCAS, S. J.; TZENG, Y. C.; GRANT, E. J.; ATKINSON, G. α 1-Adrenoreceptor activity does not explain lower morning endothelial-dependent, flow-mediated dilation in humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.300, n.6, p.R1437-42, 2011

JONES, H.; PRITCHARD, C.; GEORGE, K.; EDWARDS, B.; ATKINSON, G. The acute post-exercise response of blood pressure varies with time of day. **Eur J Appl Physiol**, v.104, n.3, p.481-9, 2008

JONES, H.; TAYLOR, C. E.; LEWIS, N. C.; GEORGE, K.; ATKINSON, G. Post-exercise blood pressure reduction is greater following intermittent than continuous exercise and is influenced less by diurnal variation. **Chronobiol Int**, v.26, n.2, p.293-306, 2009

JONES, H. G., K.; EDWARDS, B.; ATKINSON, G. Effects of time of day on post-exercise blood pressure: circadian or sleep-related influences? **Chronobiol Int**, v.25, n.6, p.987-98, 2008

JULIUS, S.; NESBITT, S. D.; EGAN, B. M.; WEBER, M. A.; MICHELSON, E. L.; KACIROTI, N.; BLACK, H. R.; GRIMM, R. H., JR.; MESSERLI, F. H.; OPARIL, S.; SCHORK, M. A. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. **N Engl J Med**, v.354, n.16, p.1685-97, 2006

JURVA, J. W.; PHILLIPS, S. A.; SYED, A. Q.; SYED, A. Y.; PITT, S.; WEAVER, A.; GUTTERMAN, D. D. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. **J Am Coll Cardiol**, v.48, n.3, p.588-9, 2006

KAWANO, H.; MOTOYAMA, T.; YASUE, H.; HIRAI, N.; WALY, H. M.; KUGIYAMA, K.; OGAWA, H. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. **J Am Coll Cardiol**, v.40, n.2, p.266-70, 2002

KENNEY, M. J.; SEALS, D. R. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. **Hypertension**, v.22, n.5, p.653-64, 1993

KITAJIMA, T.; KANBAYASHI, T.; SAITOH, Y.; OGAWA, Y.; SUGIYAMA, T.; KANEKO, Y.; SASAKI, Y.; AIZAWA, R.; SHIMISU, T. The effects of oral melatonin on the autonomic function in healthy subjects. **Psychiatry Clin Neurosci**, v.55, n.3, p.299-300, 2001

KLEIN, D. C.; WELLER, J. L.; MOORE, R. Y. Melatonin metabolism: neural regulation of pineal serotonin: acetyl coenzyme A N-acetyltransferase activity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.68, n.12, p.3107-10, 1971

KOKKINOS, P.; MYERS, J.; DOUMAS, M.; FASELIS, C.; MANOLIS, A.; PITTARAS, A.; KOKKINOS, J. P.; SINGH, S.; FLETCHER, R. D. Exercise capacity and all-cause mortality in prehypertensive men. **Am J Hypertens**, v.22, n.7, p.735-41, 2009

KRIEGER E. M, F. K. G., KRIEGER J. E. Fisiopatogenia da hipertensão arterial. **Medicina**, v.29, p.181-192, 1996

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

LACOMBE, S. P.; GOODMAN, J. M.; SPRAGG, C. M.; LIU, S.; THOMAS, S. G. Interval and continuous exercise elicit equivalent postexercise hypotension in prehypertensive men, despite differences in regulation. **Appl Physiol Nutr Metab**, v.36, n.6, p.881-91, 2011

LEGRAMANTE, J. M.; GALANTE, A.; MASSARO, M.; ATTANASIO, A.; RAIMONDI, G.; PIGOZZI, F.; IELLAMO, F. Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients with mild hypertension. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.282, n.4, p.R1037-43, 2002

LEWIS, N. C.; ATKINSON, G.; LUCAS, S. J.; GRANT, E. J.; JONES, H.; TZENG, Y. C.; HORSMAN, H.; AINSLIE, P. N. Diurnal variation in time to presyncope and associated circulatory changes during a controlled orthostatic challenge. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.299, n.1, p.R55-61, 2010

LIN, G.; XIANG, Q.; FU, X.; WANG, S.; WANG, S.; CHEN, S.; SHAO, L.; ZHAO, Y.; WANG, T. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. **J Altern Complement Med**, v.18, n.2, p.143-52, 2012

LIU, S.; GOODMAN, J.; NOLAN, R.; LACOMBE, S.; THOMAS, S. G. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v.44, n.9, p.1644-52, 2012

LOCKWOOD, J. M.; PRICHER, M. P.; WILKINS, B. W.; HOLOWATZ, L. A.; HALLIWILL, J. R. Postexercise hypotension is not explained by a prostaglandin-dependent peripheral vasodilation. **J Appl Physiol**, v.98, n.2, p.447-53, 2005

LOCKWOOD, J. M.; WILKINS, B. W.; HALLIWILL, J. R. H1 receptor-mediated vasodilatation contributes to postexercise hypotension. **J Physiol**, v.563, n.Pt 2, p.633-42, 2005

LOMBARDI, F.; SANDRONE, G.; MORTARA, A.; LA ROVERE, M. T.; COLOMBO, E.; GUZZETTI, S.; MALLIANI, A. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. **Am Heart J**, v.123, n.6, p.1521-9, 1992

LOPES, H. F.; BORTOLOTTI, L. A.; SZLEJF, C.; KAMITSUJI, C. S.; KRIEGER, E. M. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. **Hypertension**, v.38, n.3 Pt 2, p.616-20, 2001

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

MACDONALD, J.; MACDOUGALL, J.; HOGBEN, C. The effects of exercise intensity on post exercise hypotension. **J Hum Hypertens**, v.13, n.8, p.527-31, 1999

MACDONALD, J. R. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. **J Hum Hypertens**, v.16, n.4, p.225-36, 2002

MACDONALD, J. R.; MACDOUGALL, J. D.; HOGBEN, C. D. The effects of exercising muscle mass on post exercise hypotension. **J Hum Hypertens**, v.14, n.5, p.317-20, 2000

MACDONALD, J. R.; ROSENFELD, J. M.; TARNOPOLSKY, M. A.; HOGBEN, C. D.; BALLANTYNE, C. S.; MACDOUGALL, J. D. Post exercise hypotension is not mediated by the serotonergic system in borderline hypertensive individuals. **J Hum Hypertens**, v.16, n.1, p.33-9, 2002

MAHLBERG, R.; TILMANN, A.; SALEWSKI, L.; KUNZ, D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. **Psychoneuroendocrinology**, v.31, n.5, p.634-41, 2006

MARQUES, N.; MENNA-BARRETO, L. **Cronobiologia: Princípios e Aplicações**. São Paulo: Edusp, v.3. 2003. 55-98 p.

MCCORD, J. L.; BEASLEY, J. M.; HALLIWILL, J. R. H2-receptor-mediated vasodilation contributes to postexercise hypotension. **J Appl Physiol**, v.100, n.1, p.67-75, 2006

MCCORD, J. L.; HALLIWILL, J. R. H1 and H2 receptors mediate postexercise hyperemia in sedentary and endurance exercise-trained men and women. **J Appl Physiol**, v.101, n.6, p.1693-701, 2006

MEDINA, F. L. Relação entre a capacidade vasodilatadora periférica e os mecanismos hemodinâmicos da hipotensão pós-exercício. 2012. - Laboratório de Hemodinâmica, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MEKIS, D.; KAMENIK, M. Influence of body position on hemodynamics in patients with ischemic heart disease undergoing cardiac surgery. **Wien Klin Wochenschr**, v.122 Suppl 2, p.59-62, 2010

MION JR, D.; NOBRE, F. **Risco Cardiovascular Global** São Paulo: Lemos. 2002. 192 p.

MODESTI, P. A. Ethnic differences in hypertension and blood pressure control. Issues for prevention strategies. **Saudi Med J**, v.25, n.9, p.1160-4, 2004

MONTELEONE, P.; FUSCHINO, A.; NOLFE, G.; MAJ, M. Temporal relationship between melatonin and cortisol responses to nighttime physical stress in humans. **Psychoneuroendocrinology**, v.17, n.1, p.81-6, 1992

MUNOZ-HOYOS, A.; HUBBER, E.; ESCAMES, G.; MOLINA-CARBALLO, A.; MACIAS, M.; VALENZUELA-RUIZ, A.; FERNANDEZ-GARCIA, J. M.; ACUNA-CASTROVIEJO, D. Effect of propranolol plus exercise on melatonin and growth hormone levels in children with growth delay. **J Pineal Res**, v.30, n.2, p.75-81, 2001

NAKAGAWA, H.; OKUMURA, N. Coordinated regulation of circadian rhythms and homeostasis by the suprachiasmatic nucleus. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci**, v.86, n.4, p.391-409, 2010

NARKIEWICZ, K.; WINNICKI, M.; SCHROEDER, K.; PHILLIPS, B. G.; KATO, M.; CWALINA, E.; SOMERS, V. K. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. **Hypertension**, v.39, n.1, p.168-72, 2002

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, N. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. **NIH Publicatio**, p.1-75, 2000

NAVARRO-GONZALEZ, J. F.; MORA, C.; MUROS, M.; GARCIA, J.; DONATE, J.; CAZANA, V. Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension. **J Hum Hypertens**, 2012

NORTON, G. R.; MASEKO, M.; LIBHABER, E.; LIBHABER, C. D.; MAJANE, O. H.; DESSEIN, P.; SARELI, P.; WOODIWISS, A. J. Is prehypertension an independent predictor of target organ changes in young-to-middle-aged persons of African descent? **J Hypertens**, v.26, n.12, p.2279-87, 2008

NOTARIUS, C. F.; MORRIS, B. L.; FLORAS, J. S. Caffeine attenuates early post-exercise hypotension in middle-aged subjects. **Am J Hypertens**, v.19, n.2, p.184-8, 2006

OTTO, M. E.; SVATIKOVA, A.; BARRETTO, R. B.; SANTOS, S.; HOFFMANN, M.; KHANDHERIA, B.; SOMERS, V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. **Circulation**, v.109, n.21, p.2507-10, 2004

PADILLA, J.; WALLACE, J. P.; PARK, S. Accumulation of physical activity reduces blood pressure in pre- and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v.37, n.8, p.1264-75, 2005

PAL, G. K.; PAL, P.; NANDA, N.; LALITHA, V.; DUTTA, T. K.; ADITHAN, C. Effect of gender on sympathovagal imbalance in prehypertensives. **Clin Exp Hypertens**, v.34, n.1, p.31-7, 2012

PANZA, J. A.; EPSTEIN, S. E.; QUYYUMI, A. A. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. **N Engl J Med**, v.325, n.14, p.986-90, 1991

PARK, S.; JASTREMSKI, C. A.; WALLACE, J. P. Time of day for exercise on blood pressure reduction in dipping and nondipping hypertension. **J Hum Hypertens**, v.19, n.8, p.597-605, 2005

PARK, S.; RINK, L. D.; WALLACE, J. P. Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. **J Hypertens**, v.24, n.9, p.1761-70, 2006

PARK, S. W.; CHOI, S. M.; LEE, S. M. Effect of melatonin on altered expression of vasoregulatory genes during hepatic ischemia/reperfusion. **Arch Pharm Res**, v.30, n.12, p.1619-24, 2007

PAULIS, L.; SIMKO, F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. **Physiol Res**, v.56, n.6, p.671-84, 2007

PECANHA, T.; PRODEL, E.; BARTELS, R.; NASARIO-JUNIOR, O.; PAULA, R. B.; SILVA, L. P.; LATERZA, M. C.; LIMA, J. R. 24-h Cardiac Autonomic Profile after Exercise in Sedentary Subjects. **Int J Sports Med**, 2013

PESCATELLO, L. S. Exercise and hypertension: recent advances in exercise prescription. **Curr Hypertens Rep**, v.7, n.4, p.281-6, 2005

PESCATELLO, L. S.; FARGO, A. E.; LEACH, C. N., JR.; SCHERZER, H. H. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure. **Circulation**, v.83, n.5, p.1557-61, 1991

PESCATELLO, L. S.; FRANKLIN, B. A.; FAGARD, R.; FARQUHAR, W. B.; KELLEY, G. A.; RAY, C. A. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v.36, n.3, p.533-53, 2004

PORTALUPPI, F.; SMOLENSKY, M. H. Circadians rhythms and enviromental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions. In: H. Press (Ed.). **Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics**. Totowa, NJ, 2007. Circadians rhythms and enviromental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions, p.133-156

PORTALUPPI, F. S., M. H. Circadians rhythms and enviromental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions. In: H. Press. (Ed.). **Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics**, 2007. Circadians rhythms and enviromental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions, p.133-156.

QUEIROZ, A. C.; KANEGUSUKU, H.; CHEHUEN, M. R.; COSTA, L. A.; WALLERSTEIN, L. F.; DIAS DA SILVA, V. J.; MELLO, M. T.; UGRINOWITSCH, C.; FORJAZ, C. L. Cardiac work remains high after strength exercise in elderly. **Int J Sports Med**, v.34, n.5, p.391-7, 2013

QURESHI, A. I.; SURI, M. F.; KIRMANI, J. F.; DIVANI, A. A. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. **Med Sci Monit**, v.11, n.9, p.CR403-9, 2005

RAINE, N. M.; CABLE, N. T.; GEORGE, K. P.; CAMPBELL, I. G. The influence of recovery posture on post-exercise hypotension in normotensive men. **Med Sci Sports Exerc**, v.33, n.3, p.404-12, 2001

ROGNMO, O.; BJORNSTAD, T. H.; KAHRS, C.; TJONNA, A. E.; BYE, A.; HARAM, P. M.; STOLEN, T.; SLORDAHL, S. A.; WISLOFF, U. Endothelial function in highly endurance-trained men: effects of acute exercise. **J Strength Cond Res**, v.22, n.2, p.535-42, 2008

RONDON, M. U. P. B.; ALVES, M. J. N. N.; BRAGA, A. M. F. W.; TEIXEIRA, O. T. U. N.; BARRETO, A. C. P.; KRIEGER, E. M.; NEGRÃO, C. E. Postexercise Blood Pressure Reduction in Elderly Hypertensive Patients. **J Am Coll Cardiol**, v.39, n.4, p.676-682, 2002

ROSARIO, T. M.; SCALA, L. C.; FRANCA, G. V.; PEREIRA, M. R.; JARDIM, P. C. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. **Arq Bras Cardiol**, v.93, n.6, p.622-8, 672-8, 2009

SADRZADEH RAFIE, A. H.; SUNGAR, G. W.; DEWEY, F. E.; HADLEY, D.; MYERS, J.; FROELICHER, V. F. Prognostic value of double product reserve. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v.15, n.5, p.541-7, 2008

SANTANA, H. A.; MOREIRA, S. R.; ASANO, R. Y.; SALES, M. M.; CORDOVA, C.; CAMPBELL, C. S.; ESPINDOLA, F. S.; SPOSITO, A. C.; NOBREGA, O. T.; SIMOES, H. G. Exercise intensity modulates nitric oxide and blood pressure responses in hypertensive older women. **Aging Clin Exp Res**, v.25, n.1, p.43-8, 2013

SATA, M.; FUKUDA, D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. **J Med Invest**, v.57, n.1-2, p.12-25, 2010

SCHEER, F. A.; KALSBECK, A.; BUIJS, R. M. Cardiovascular control by the suprachiasmatic nucleus: neural and neuroendocrine mechanisms in human and rat. **Biol Chem**, v.384, n.5, p.697-709, 2003

SCOTT, J. M.; ESCH, B. T.; LUSINA, S. J.; MCKENZIE, D. C.; KOEHLE, M. S.; SHEEL, A. W.; WARBURTON, D. E. Post-exercise hypotension and cardiovascular responses to moderate orthostatic stress in endurance-trained males. **Appl Physiol Nutr Metab**, v.33, n.2, p.246-53, 2008

SENITKO, A. N.; CHARKOUDIAN, N.; HALLIWILL, J. R. Influence of endurance exercise training status and gender on postexercise hypotension. **J Appl Physiol**, v.92, n.6, p.2368-74, 2002

SHIBLER, U.; RIPPERGER, J.; BROWN, S. Peripheral Circadian Oscillators in Mammals: Time and Food. **Journal of Biological Rhythms**, v.18, n.3, p.250-260, 2003

SIMKO, F.; PAULIS, L. Melatonin as a potential antihypertensive treatment. **J Pineal Res**, v.42, n.4, p.319-22, 2007

SIMKO, F.; PECHANOVA, O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. **J Pineal Res**, v.47, n.2, p.127-33, 2009

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; NEFROLOGIA., S. B. D. V Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.18, n.1, p.3-26, 2011

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, S. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico **Arq Bras Cardiol**, v.95, n.5 supl. 1, p.1-26, 2010

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, S. B. H. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Hipertensão**, v.13, n.1, p.1-68, 2010

TAKALO, R. Circadian systemic haemodynamics in borderline and mild hypertension. **Clin Physiol**, v.20, n.6, p.422-7, 2000

TAYLOR-TOLBERT, N. S.; DENGEL, D. R.; BROWN, M. D.; MCCOLE, S. D.; PRATLEY, R. E.; FERRELL, R. E.; HAGBERG, J. M. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. **Am J Hypertens**, v.13, n.1 Pt 1, p.44-51, 2000

TAYLOR, C. E.; ATKINSON, G.; WILLIE, C. K.; JONES, H.; AINSLIE, P. N.; TZENG, Y. C. Diurnal variation in the mechanical and neural components of the baroreflex. **Hypertension**, v.58, n.1, p.51-6, 2011

TEIXEIRA, L.; RITTI-DIAS, R. M.; TINUCCI, T.; MION JUNIOR, D.; FORJAZ, C. L. Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation. **Eur J Appl Physiol**, v.23, 2011

THIJSEN, D. H.; BLACK, M. A.; PYKE, K. E.; PADILLA, J.; ATKINSON, G.; HARRIS, R. A.; PARKER, B.; WIDLANSKY, M. E.; TSCHAKOVSKY, M. E.; GREEN, D. J. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.300, n.1, p.H2-12, 2011

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de Pesquisa em Atividade Física**. Porto Alegre. 2012. 467 p.

THOMPSON, P. D.; FRANKLIN, B. A.; BALADY, G. J.; BLAIR, S. N.; CORRADO, D.; ESTES, N. A., 3RD; FULTON, J. E.; GORDON, N. F.; HASKELL, W. L.; LINK, M. S.; MARON, B. J.; MITTLEMAN, M. A.; PELLICCIA, A.; WENGER, N. K.; WILLICH, S. N.; COSTA, F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. **Circulation**, v.115, n.17, p.2358-68, 2007

TOCHIKUBO, O.; KAWANO, Y.; MIYAJIMA, E.; TOSHIHIRO, N.; ISHII, M. Circadian variation of hemodynamics and baroreflex functions in patients with essential hypertension. **Hypertens Res**, v.20, n.3, p.157-66, 1997

TOUITOU, Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. **Exp Gerontol**, v.36, n.7, p.1083-100, 2001

TURNER, M. J.; TANAKA, H.; BASSETT, D. R., JR.; FITTON, T. R. The equilibrium CO₂ rebreathing method does not affect resting or exercise blood pressure. **Med Sci Sports Exerc**, v.28, n.7, p.921-5, 1996

VAN DE BORNE, P.; NGUYEN, H.; BISTON, P.; LINKOWSKI, P.; DEGAUTE, J. P. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. **Am J Physiol**, v.266, n.2 Pt 2, p.H548-54, 1994

VANDONGEN, R.; MARGETTS, B.; BEILIN, L. J.; DEKLERK, N.; ROGERS, P. Blood pressure and catecholamines following exercise during selective beta-blockade in hypertension. **Eur J Clin Pharmacol**, v.30, n.3, p.283-7, 1986

VANHEES, L.; DEFOOR, J.; SCHEPERS, D.; BRUSSELLE, S.; REYBROUCK, T.; FAGARD, R. Comparison of cardiac output measured by two automated methods of CO₂ rebreathing. **Med Sci Sports Exerc**, v.32, n.5, p.1028-34, 2000

VEERMAN, D. P.; IMHOLZ, B. P.; WIELING, W.; WESSELING, K. H.; VAN MONTFRANS, G. A. Circadian profile of systemic hemodynamics. **Hypertension**, v.26, n.1, p.55-9, 1995

VOGEL, R. A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. **Am J Cardiol**, v.88, n.2A, p.31E-34E, 2001

VOOGEL, A. J.; KOOPMAN, M. G.; HART, A. A.; VAN MONTFRANS, G. A.; ARISZ, L. Circadian rhythms in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephrotic syndrome. **Kidney Int**, v.59, n.5, p.1873-80, 2001

WAKATSUKI, A.; OKATANI, Y. Melatonin protects against the free radical-induced impairment of nitric oxide production in the human umbilical artery. **J Pineal Res**, v.28, n.3, p.172-8, 2000

WEIL, B. R.; STAUFFER, B. L.; GREINER, J. J.; DESOUZA, C. A. Prehypertension is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in sedentary adults. **Am J Hypertens**, v.24, n.9, p.976-81, 2011

WILKINSON, I. B.; WEBB, D. J. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. **Br J Clin Pharmacol**, v.52, n.6, p.631-46, 2001

WILLIE, C. K.; AINSLIE, P. N.; TAYLOR, C. E.; JONES, H.; SIN, P. Y.; TZENG, Y. C. Neuromechanical features of the cardiac baroreflex after exercise. **Hypertension**, v.57, n.5, p.927-33, 2011

YAZBEK JR, P.; CARVALHO, R.; SABBAG, L.; BATTISTELLA, L. Ergoespirometria. Teste de Esforço Cardiopulmonar, Metodologia e Interpretação. **Arq Bras Cardiol**, v.71, n.5, p.719-724, 1998

ZEITZER, J. M.; DIJK, D. J.; KRONAUER, R.; BROWN, E.; CZEISLER, C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. **J Physiol**, v.526 Pt 3, p.695-702, 2000

ZHU, W.; ZENG, J.; YIN, J.; ZHANG, F.; WU, H.; YAN, S.; WANG, S. Both flow-mediated vasodilation procedures and acute exercise improve endothelial function in obese young men. **Eur J Appl Physiol**, v.108, n.4, p.727-32, 2010

ANEXO I

Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**1. DADOS DO INDIVÍDUO**

Nome completo

Sexo ☐ Masculino
☐ Feminino

RG

Data de
nascimento

Endereço
completo

CEP

Fone

e-mail

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. Título do Projeto de Pesquisa**

Hipotensão Pós-Exercício Aeróbico e Seus Mecanismos Hemodinâmicos e Neurais em Pré-Hipertensos: influência do horário do dia e associação com a regulação endócrina circadiana

2. Pesquisador Responsável

Profª Dra. Claudia Lucia de Moraes Forjaz

3. Cargo/Função

Docente do Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano e Coordenadora do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.

4. Avaliação do risco da pesquisa:

☐

RISCO
MÍNIMO

☒

RISCO BAIXO

☐

RISCO MÉDIO

☐

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da Pesquisa

33 meses

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa.

O senhor está sendo convidado para participar de uma pesquisa que tem o objetivo de verificar como o seu organismo e, principalmente seu sistema cardiovascular (coração e vasos) se comportam quando o senhor realizar um exercício de 45 minutos na bicicleta ergométrica de manhã e ao final da tarde.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Um dos responsáveis pela pesquisa explicará detalhadamente todos os procedimentos no primeiro contato. Ao concordar em participar, o senhor será submetido aos seguintes procedimentos:

(1) Fará uma avaliação na qual serão medidos: sua pressão arterial, seu peso e sua altura. Além disso, o senhor responderá um questionário sobre a qualidade de seu sono;

(2) Passará por um consulta médica e fará um teste ergoespirométrico. Neste teste, o senhor pedalará numa bicicleta ergométrica até o máximo que conseguir. Durante o teste, serão medidas a sua frequência cardíaca (batimentos do coração) e a pressão arterial. Além disso, o senhor irá usar uma máscara no rosto de modo que o ar que o senhor expelir seja analisado por um computador.

(3) Participará de 4 sessões experimentais com duração aproximada de 5 horas. Duas dessas sessões serão iniciadas às 7:00h e duas às 17:00h. No início dessas sessões, o senhor tomará um lanche leve e ficará em repouso por 120 minutos. Depois irá para uma bicicleta ergométrica, onde pedalará por 45 minutos em algumas sessões ou continuará em repouso em outras. Após esse período, o senhor voltará para o repouso inicial e permanecerá no laboratório por mais 90 minutos. Nesses períodos várias avaliações serão realizadas:

- Coleta de sangue. Será colocada uma agulha descartável na sua veia e serão retirados 25 ml de sangue para a análise de alguns hormônios que regulam a pressão arterial. Essa coleta será feita no início de cada sessão;
- Medida da frequência cardíaca. Serão colocados eletrodos em seu peito, que registrarão os batimentos do seu coração
- Medida da respiração. Será colocada uma cinta em volta do seu tórax, que medirá os movimentos da sua respiração;
- Medida da pressão arterial. Serão colocados aparelhos de medida da pressão arterial no seu braço e no seu dedo. Além disso, após a sessão o senhor irá embora com um aparelho no braço, que medirá sua pressão arterial a cada 15 minutos durante 24 horas;
- Medida do débito cardíaco (quantidade de sangue que sai de seu coração por minuto). Para esta medida, o senhor irá respirar por 20 segundos, o ar de uma bolsa com uma concentração um pouco mais alta de gás carbônico;
- Medida do fluxo sanguíneo (velocidade do seu sangue) do seu braço e da sua perna. Serão colocados manguitos no seu braço e na sua perna. Estes manguitos serão inflados e desinflados, apertando e soltando seus membros.

3. Desconfortos e riscos esperados.

Todos os exames desta pesquisa são seguros e bem tolerados. Entretanto, alguns desconfortos podem ocorrer. De maneira geral, pode-se esperar:

- a) Em todos os testes que envolverem exercício físico, o senhor poderá sentir cansaço e dor nas pernas tanto durante quanto ao final do mesmo;

- b) No teste ergoespiométrico, em algumas pessoas que sofrem do coração, mas desconhecem este fato, esse exame poderá tornar o problema evidente. Para sua segurança, o exame sempre será acompanhado por um médico;
- c) Nas sessões experimentais, durante a medida do débito cardíaco, a inalação de gás carbônico poderá dar a sensação de boca seca e um pouco de tosse momentânea;
- d) A punção da veia pode trazer um pequeno desconforto no braço devido ao aperto pelo garrote e pela picada da agulha. Além disso, um pequeno hematoma pode surgir no local da punção pode e perdurar por alguns dias;
- e) As medidas de fluxo sanguíneo podem causar um desconforto nos membros enquanto os manguitos estiverem inflados.

4. Benefícios que poderão ser obtidos.

Sem custo algum, o senhor fará uma avaliação cardiovascular que incluirá exames como eletrocardiogramas em repouso e teste ergométrico, medida da pressão arterial de repouso e de 24 horas. Além disso, sua condição física também será avaliada pelo teste ergoespiométrico. Se algum problema de saúde for evidenciado, o senhor será informado. As informações obtidas neste estudo poderão ter importância para orientar a prescrição do exercício para indivíduos com valores limítrofes de pressão arterial no que diz respeito ao horário do dia mais adequado para a prática da atividade.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Não há procedimentos alternativos nesse estudo.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas?

O senhor terá acesso, quando quiser, às informações constantes nesta declaração ou a qualquer outra informação que deseje sobre este estudo, incluindo os resultados de seus exames.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência?

O senhor pode se recusar a participar e pode também desistir de participar a qualquer momento.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade?

Sim. A pesquisa é confidencial e sigilosa, garantindo a privacidade dos participantes. Assim, a pessoa que participar não terá sua imagem ou seu nome publicado em qualquer via de comunicação como revistas, artigos, textos na internet, etc. Seus dados serão tratados sempre de maneira anônima.

4. Disponibilidade de assistência no HU ou HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa?

Em caso de algum dano à saúde relacionado à pesquisa, está garantido seu tratamento no Hospital das Clínicas ou Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof^a. Dra. Claudia Lucia de Moraes Forjaz / cforjaz@usp.br

Dra. Taís tinucci / ttinucci@usp.br

Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Av. Prof. Mello Moraes, nº 65 - Cidade Universitária - São Paulo - CEP 05508-030

Tel.: 3091-3136 Fax: 3813-5921

Prof^o Leandro Campos de Brito / leandrobrito@usp.br

Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Av. Prof. Mello Moraes, nº 65 - Cidade Universitária - São Paulo - CEP 05508-030

Tel.: 7139-3962 ou 3091-8792

VI. - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

Nenhuma

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, ____/____/____

assinatura do sujeito da pesquisa

ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome legível)

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Of.CEP/3311/EEFE/020511

Senhor(a) Pesquisador(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada em 28 de abril de 2011, **aprovou** o Protocolo de Pesquisa nº 2011/17 – *Hipotensão pós-exercício aeróbico e seus mecanismos hemodinâmicos e neurais em pré-hipertensos: influência do horário do dia e associação com a regulação endócrina circadiana*, sob sua responsabilidade.

Solicitamos a observância da apresentação dos relatórios parcial e final da pesquisa, em agosto de 2012 e fevereiro de 2014, respectivamente.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Suely dos Santos
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

Ilmo(a). Sr(a).
Prof(a). Dr(a). **Claudia Lúcia de Moraes Forjaz**
EEFEUSP

Av. Professor Mello Moraes, 65
CEP 05508-030 – São Paulo – SP – Brasil
Fone/fax: 55 11 3091-3097

Nome: _____ Data: _____

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

Instruções:

- 1) As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
- 2) Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
- 3) Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?
HORÁRIO DE DEITAR: _____:_____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?
QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?
HORÁRIO DE ACORDAR: _____:_____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)
HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta.

Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

Nome: _____ Data: _____

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

(CONTINUAÇÃO)

g) Sentir muito calor

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

j) Outra razão, por favor, descreva:

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

- () Muito boa () ruim
() Boa () muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado

por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

Qual(is)?

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo,

fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

- () nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

- () Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo
() indisposição e falta de entusiasmo pequenas
() Indisposição e falta de entusiasmo moderadas
() muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado (se houver):

10) Você cochila? () Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver):

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (CONTINUAÇÃO)

Caso Sim –Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?

() Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver):

Para você, cochilar é

() Um prazer () Uma necessidade () Outro – qual?

Comentários do entrevistado (se houver):

Pontuação do componente:

1: _____; 2: _____; 3: _____; 4: _____ 5: _____; 6: _____; 7: _____

QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS MATUTINOS E VESPERTINOS

INSTRUÇÕES:

1. Leia com atenção cada questão antes de responder.
2. Responda todas as questões.
3. Responda as questões na ordem numérica.
4. Cada questão deve ser respondida independentemente das outras; não volte atrás e nem corrija suas respostas anteriores.
5. Para cada questão coloque apenas uma resposta (uma cruz no local correspondente); algumas questões tem uma escala, nestes casos coloque a cruz no ponto apropriado da escala.
6. Responda a cada questão com toda a honestidade possível. Suas respostas e os resultados são confidenciais.
7. Se você quiser escrever algum comentário, faça-o em folha separada.
8. Não esqueça de preencher os dados pessoais.
(traduzido e adaptado de Home, J. A. & Ostberg, O., A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythm. International Journal of Chronobiology, vol.4: 97-110, 1976), pelo GRUPO MULTIDISCIPLINAR DE DESENVOLVIMENTO E RITMOS BIOLÓGICOS. DEPTO. FISIOLOGIA E BIOFÍSICA - INST. CIÊNCIAS BIOMÉDICAS/USP.

Nome: _____ Idade: _____ anos

Sexo: M() F()

Profissão: _____

Horário habitual de trabalho: _____
(use o verso se necessário, especialmente se tiver atividade fora da rotina)

Data: ____ / ____ / ____

Cidade: _____

1. Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se levantaria?

2. Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar sua noite, a que horas você se deitaria?

3. Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?

Nada dependente _____ ()
 Não muito dependente _____ ()
 Razoavelmente dependente _____ ()
 Muito dependente _____ ()

4. Você acha fácil acordar de manhã?

Nada fácil _____ ()
 Não muito fácil _____ ()
 Razoavelmente fácil _____ ()
 Muito fácil _____ ()

5. Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois de acordar?

Nada alerta _____ ()
 Não muito alerta _____ ()
 Razoavelmente alerta _____ ()
 Muito alerta _____ ()

6. Como é seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?

Muito ruim _____ ()
 Não muito ruim _____ ()
 Razoavelmente bom _____ ()
 Muito bom _____ ()

7. Durante a primeira meia hora depois de acordar você se sente cansado?

Muito cansado _____ ()
 Não muito cansado _____ ()
 Razoavelmente em forma _____ ()
 Em plena forma _____ ()

8. Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?

- Nunca mais tarde _____ ()
 Menos que uma hora mais tarde _____ ()
 Entre uma e duas horas mais tarde _____ ()
 Mais do que duas horas mais tarde _____ ()

9. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 07:00 às 08:00 horas da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal. O que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- Estaria em boa forma _____ ()
 Estaria razoavelmente em forma _____ ()
 Acharia isso difícil _____ ()
 Acharia isso muito difícil _____ ()

10. A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?

11. Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?

- Das 08:00 às 10:00 horas _____ ()
 Das 11:00 às 13:00 horas _____ ()
 Das 15:00 às 17:00 horas _____ ()
 Das 19:00 às 21:00 horas _____ ()

12. Se você fosse deitar às 23:00 em que nível de cansaço você se sentiria?

- Nada cansado _____ ()
 Um pouco cansado _____ ()
 Razoavelmente cansado _____ ()
 Muito cansado _____ ()

13. Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?

- Acordaria na hora normal, sem sono _____ ()
 Acordaria na hora normal, com sono _____ ()
 Acordaria na hora normal e dormiria novamente _____ ()
 Acordaria mais tarde do que seu costume _____ ()

14. Se você tiver que ficar acordado das 04:00 às 06:00 horas para realizar uma tarefa e não tiver compromissos no dia seguinte, o que você faria?

- Só dormiria depois de fazer a tarefa _____ ()
 Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois _____ ()
 Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois _____ ()
 Só dormiria antes de fazer a tarefa _____ ()

15. Se você tiver que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual destes horários você escolheria?

- Das 08:00 às 10:00 horas _____ ()
 Das 11:00 às 13:00 horas _____ ()
 Das 15:00 às 17:00 horas _____ ()
 Das 19:00 às 21:00 horas _____ ()

16. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00 horas, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

- Estaria em boa forma _____ ()
 Estaria razoavelmente em forma _____ ()
 Acharia isso difícil _____ ()
 Acharia isso muito difícil _____ ()

17. Suponha que você possa escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deva trabalhar cinco horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual o horário que você escolheria? (Marque a hora de início e a hora do fim)

18. A que hora do dia você atinge seu melhor momento de bem-estar?

19. Fala-se em pessoas matutinas e vespertinas (as primeiras gostam de acordar cedo e dormir cedo, as segundas de acordar tarde e dormir tarde). Com qual desses tipos você se identifica?

- Tipo matutino _____ ()
 Mais matutino que vespertino _____ ()
 Mais vespertino que matutino _____ ()
 Tipo vespertino _____ ()