UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas pelo
treinamento aeróbico em hipertensos

Leandro Campos de Brito

São Paulo

2018

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas pelo
treinamento aeróbico em hipertensos

Leandro Campos de Brito

São Paulo

2018

LEANDRO CAMPOS DE BRITO

Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas
pelo treinamento aeróbico em hipertensos

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

Área de Concentração: Estudos Bidinâmicos
da Educação Física e do Esporte

Orientadora: Prof^a Dr^a Claudia Lúcia de
Moaes Forjaz

Coorientador: Prof^o Dr^o John Robert Halliwill

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

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

Brito, Leandro Campos de
Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas pelo treinamento aeróbico em hipertensos / Leandro Campos de Brito. – São Paulo : [s.n.], 2018.
155p.

Tese (Doutorado) - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo.
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Lúcia de Moraes Forjaz
Coorientador: John Robert Halliwell

1. Treinamento aeróbico 2. Exercício físico 3. Hipertensão
4. Ritmo circadiano I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: BRITO, Leandro Campos de

Título: Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas pelo treinamento aeróbico em hipertensos

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

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Agradecimentos

Primeiramente a Deus, por permitir que eu ultrapasse mais esse desafio e por me rodear de pessoas maravilhosas.

Aos meus pais, Jadir e Maria da Graça pelo incentivo, amor e carinho, com certeza tem muito deles nessa tese e sem eles seria muito mais difícil, eu amo vocês. Agradeço também ao meu irmão, Fábio, pela paciência e compreensão, eu te amo irmão.

À minha família em geral, por compreenderem as ausências, principalmente meus tios, Júlia e Leandro, outros pais que eu tenho o privilégio de ter em minha vida.

À minha companheira, parceira e namorada, Carla, meu amor, que enxergou e enxerga em mim coisas que eu mesmo não sabia ou sei que existiam ou existem. Sempre com uma palavra reconfortante quando necessário, mas nunca passou a minha na minha cabeça. Ajudou e continua ajudando na minha evolução como ser humano. Estendo esse agradecimento à minha sogra, Maria Eugênia, por ser sempre tão atenciosa e gentil comigo.

À minha orientadora/mentora Prof^a. Dr^a. Claudia Forjaz, por acreditar em mim e neste projeto, sempre disponível e paciente. Graças à sua exigência quanto à qualidade do que nós (os alunos) nos propomos a fazer, esta tese está no nível que está. Ressalto aqui minha admiração e respeito por esta pessoa que é um exemplo de competência e extrema dedicação.

Ao professor John Halliwill, e aos demais colegas do Exercise and Enviromemntal Physiology Laboratory, da University of Oregon pelo suporte e pelos momentos de trabalho e de diversão durante o meu doutorado sanduíche em Eugene, OR, EUA. Em especial aos alunos Matthiew Ely e Dylan Sieck pela amizade que construímos.

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

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

Aos professores, José Cipolla-Neto, Maria Urbana Rondon, Patrícia Chakur Brum, Carlos Ugrinowitch, Valmor Tricolli, Edilamar Menezes, Paulo Ramires, Taís Tinucci, Christopher Minson, Hanna Karen Antunes, entre tantos outros que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho e para a minha formação.

Aos amigos do Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora, Aluísio, Andréia, Gabriel Cucato, João, Bruno Modesto, Hércio, Roberto Myasato, Teresa, Julio, Marcel, Alex, Gabriela, Laura e Luan. Em especial ao Tiago, Rafael Rezende, Rafael Fecchio, Patricia Sousa, Natan e Marília que me auxiliaram diretamente com a coleta/análise dos dados da tese, sem a ajuda de vocês, isso seria impossível. A amizade de todos vocês foi fundamental durante todo este período.

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

Aos funcionários da Escola de Educação Física e Esporte da USP, Ilza, Márcio, Claudia, Alcina, Shyrley, Mariana, Hudson, Reginaldo e tantos outros, por todo o suporte administrativo.

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

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (2014/21667-6 e 2016/19090-8) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (PROEX e Demanda Social) pelo fomento desta pesquisa.

Finalmente, a todos aqueles que de alguma forma em algum momento contribuíram para a realização desta tese e de minha formação, meu muito obrigado.

RESUMO

BRITO, L. C. **Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares promovidas pelo treinamento aeróbico em hipertensos**. 2018. 155 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte. Universidade de São Paulo. 2018.

O treinamento aeróbico é recomendado para a redução da pressão arterial (PA) de hipertensos. Existe uma forte associação entre a redução aguda da PA após uma sessão de exercício aeróbico e o efeito hipotensor crônico do treinamento, sendo que alguns estudos demonstraram que o efeito hipotensor agudo é maior quando o exercício é executado ao final do dia, sugerindo que o treinamento também tenha maior efeito se executado nessa fase do dia, o que ainda não foi investigado. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar, em hipertensos medicados, o efeito do treinamento aeróbico realizado pela manhã e ao final do dia sobre a PA e seus mecanismos hemodinâmicos e autonômicos, bem como sobre a qualidade do sono. Para tanto, 50 homens hipertensos medicados (30 a 65 anos) foram alocados, de maneira aleatória, em 3 grupos: treinamento pela manhã (MT, iniciado entre 7-9h), treinamento ao final dia (FDT, iniciado entre 18-20h) e controle (GC – metade em cada horário). As intervenções foram realizadas 3 vezes por semana por 10 semanas. No MT e FDT, os indivíduos pedalarão em cicloergômetro (45min, intensidade entre limiares ventilatórios). No GC, eles fizeram 30 min de alongamento por sessão. No início e ao final do estudo, foram avaliados: PA ambulatorial; qualidade do sono; e a PA clínica e seus mecanismos hemodinâmicos e autonômicos medidos entre 7-9h e entre 18-20h. ANOVAs mistas de 2 fatores foram empregadas, considerando-se $p \leq 0,05$. A PA diastólica de 24h ($p=0,04$) e de sono ($p=0,05$) diminuiram apenas no FDT de forma diferente do MT e GC e qualidade de sono não se alterou significativamente em nenhum grupo. Nas avaliações realizadas entre 7-9h, a PA sistólica, a PA média e a resistência vascular periférica (RVP) diminuiram de forma diferente do GC apenas no FDT (-5 ± 6 mmHg, -4 ± 4 mmHg e -3 ± 3 U, $p < 0,05$). A frequência cardíaca (FC) diminuiu e o balanço simpátovagal diferiu do GC de forma similar no MT e FDT, enquanto a sensibilidade barorreflexa cardíaca (SBRc) aumentou nos dois grupos de treinamento, porém mais no FDT ($+0,4 \pm 0,4$ vs. $+0,3 \pm 0,6$ ms/mmHg, $p=0,002$). A modulação vasomotora simpática (VT_{PAS}) não aumentou no MT e diminuiu no FDT, ambos diferentes do GC ($p=0,001$). Nas avaliações realizadas entre 18-20h, a PA sistólica ($p < 0,001$), a PA média ($p < 0,001$) e a RVP ($p=0,03$) reduziram significativamente e de forma diferente do GC apenas no FDT. Portanto, em hipertensos medicados, o treinamento aeróbico realizado ao final do dia promove redução da PA clínica e ambulatorial. Essa queda ocorre devido à diminuição da RVP, provavelmente decorrente da redução da modulação simpática vasomotora, o que se acompanha de redução da FC, possivelmente associada à melhora da modulação autonômica cardiovascular. O treinamento realizado pela manhã reduz a FC e melhora a modulação autonômica cardiovascular. Dessa forma, em homens hipertensos medicados, o treinamento aeróbico realizado ao final do dia é mais eficaz em reduzir a PA e o risco cardiovascular, sendo o mais indicado nessa população.

Palavras-chave: exercício aeróbio, ritmo circadiano, hipertensão, hemodinâmica, regulação autonômica.

ABSTRACT

BRITO, L. C. **Time of day influence on cardiovascular adaptations promoted by aerobic training in hypertensives.** 2018. 155 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte. Universidade de São Paulo. 2018.

Aerobic training is recommended to decrease blood pressure (BP) in hypertension. There is a strong correlation between the hypotensive post-effect of a single aerobic exercise session and the chronic hypotensive effect produced by aerobic training, and some studies have demonstrated that this acute hypotensive effect is greater when exercise is executed in the evening, which suggests that training effect might also be greater when performed at this time of day. Thus, the aim of this study was to assess and compare, in treated hypertensive men, the effect of aerobic training performed in the morning and in the evening on BP and its hemodynamic and autonomic mechanisms, as well as on sleep quality. For this, 50 treated hypertensive men (30 to 65 years old) were randomly allocated into 3 groups: morning training (MT, starting between 7-9 a.m.), evening training (ET, starting between 6-8 p.m.) and control group (CG, half at each time of day). The interventions were performed 3 times/week for 10 weeks. MT and ET was composed by cycling on an ergometer (45 min, intensity between the ventilatory thresholds). CG performed stretching for 30 min. At the beginning and end of the study, the following variables were assessed: ambulatory BP; sleep quality, and clinic BP and its hemodynamics and autonomic mechanisms measured between 7-9 a.m. and between 6-8 p.m. Two-way mixed ANOVAs were employed, considering $p \leq 0.05$. Twenty-four hour ($p=0.04$) and asleep ($p=0.05$) diastolic BPs decreased only in the ET; which was different from MT and CG, while sleep quality did not change in any group. For assessments made between 7-9 a.m., systolic BP, mean BP and systemic vascular resistance (SVR) decreased only in FDT, which was different from CG (-5 ± 6 mmHg, -4 ± 4 mmHg e -3 ± 3 U, $p < 0.05$). Heart rate (HR) decreased and sympathovagal balance was different from CG in the MT and ET, while cardiac baroreflex sensibility (cBRS) increased in both training groups, but the increase was greater in the ET ($+0.4 \pm 0.4$ vs. $+0.3 \pm 0.6$ ms/mmHg, $p=0.002$). Sympathetic vasomotor modulation (TV_{SBP}) did not change in MT and decreased in the ET, with both responses different from CG ($p=0.001$). For assessments made between 6-8 p.m., systolic BP ($p < 0.001$), mean BP ($p < 0.001$) and SVR ($p=0.03$) decreased significantly only in FDT and these responses were different from the MT and CG. Therefore, in treated hypertensive men, aerobic training performed in the evening decreases clinic and ambulatory BP. These reduction occurs due to a decrease in SVR, possibly due to the decrease in sympathetic vasomotor modulation; and it is followed by a decrease in HR, possibly associated to an improvement of cardiovascular autonomic modulation. Aerobic training performed in the morning decreases HR and improves cardiovascular autonomic modulation. Thus, in treated hypertensive men, aerobic training performed in the evening is more effective to decrease BP and cardiovascular risk, being more indicated to these patients.

Keywords: aerobic exercise, circadian rhythms, hypertension, hemodynamic, autonomic regulation.

I. LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela 1. Características gerais, cardiovasculares e antropométricas avaliadas no início do estudo nos indivíduos que compuseram os grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....	71
Tabela 2. Valores da frequência cardíaca (FC, bpm) medidos na 1ª, 15ª e última sessão de treinamento aeróbico realizado dos indivíduos que compuseram os grupos MT (treinamento de manhã) e FDT (treinamento ao final do dia).....	72
Tabela 3. Carga máxima e consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}) medidos nos testes ergoespirométricos máximos realizados entre 7-9 h e entre 20-22 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....	73
Tabela 4. Pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidas entre 7 e 9h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....	75
Tabela 5. Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidas entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....	76
Tabela 6. Média de 24 horas das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), bem como da frequência cardíaca (FC) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....	79
Tabela 7. Média de vigília das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e de frequência cardíaca (FC) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....	81
Tabela 8. Médias de sono das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e de frequência cardíaca (FC) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....	83

Tabela 9. Débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos entre 7 e 9h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....85

Tabela 10. Débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....87

Tabela 11. Variância total (VT_{R-R}), banda de baixa frequência (BF_{R-R}), banda de alta frequência (AF_{R-R}) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R}) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS}) e banda de baixa frequência (BF_{PAS}) da variabilidade da PAS medidas entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....90

Tabela 12. Variância total (VT_{R-R}), banda de baixa frequência (BF_{R-R}), banda de alta frequência (AF_{R-R}) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R}) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS}) e banda de baixa frequência (BF_{PAS}) da variabilidade da PAS medidas entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....92

Tabela 13. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s ($T30$), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' ($HRR\tau$), avaliada após os testes ergoespirométricos realizados entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....95

Tabela 14. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s (T30), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' (HRR τ), avaliada após os testes ergoespirométricos realizados entre 20 e 22h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....97

Tabela 15. Qualidade global de sono e sonolência diurna avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....99

Tabela 16. Resumo dos efeitos das intervenções sobre as variáveis do estudo em cada grupo: MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle).....102

Tabela 17. Valores das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidos antes e após o teste máximo realizado entre 7-9h e entre 20-22h, efeito hipotensor agudo do exercício calculado pela diferença entre os valores pré e pós-teste (Δ agudo), efeitos crônicos do treinamento nas pressões arteriais clínicas (Δ crônico clínico) e ambulatorial de 24h (Δ crônico MAPA) calculados pela diferença entre os valores medidos no início e no final do estudos e correlações (r) entre os efeitos agudos e crônicos, considerando apenas o grupo treinamento de manhã (MT) e apenas o de treinamento ao final do dia (FDT).....103

Tabela 18. Tamanho do efeito dos treinamentos realizados pela manhã (MT) e ao final do dia (FDT) nas pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) medidas entre 7 e 9h e entre 18-20h.....117

II. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação Esquemática do Protocolo Experimental.....	65
Figura 2. Desenho da sessão experimental.....	67
Figura 3. Fluxograma.....	70
Figura 4. Pressões arteriais (PA) sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c) medidas entre 7-9h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$	74
Figura 5. Pressões arteriais (PA) sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c) medidas entre 18-20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$	77
Figura 6. Médias de 24 horas das pressões arteriais sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c), bem como da frequência cardíaca (painel d) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$	80
Figura 7. Médias de vigília das pressões arteriais sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c), bem como da frequência cardíaca (painel d) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão.....	82

Figura 8. Médias de sono das pressões arteriais sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c), bem como da frequência cardíaca (painel d) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$84

Figura 9. Débito cardíaco (DC, painel a), resistência vascular periférica (RVP, painel b), volume sistólico (VS, painel c) e frequência cardíaca (FC, painel d) medidos entre 7 e 9h, no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$86

Figura 10. Débito cardíaco (DC, painel a), resistência vascular periférica (RVP, painel b), volume sistólico (VS, painel c) e frequência cardíaca (FC, painel d) medidos entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$88

Figura 11. Variância total (VT_{R-R} , painel a), banda de baixa frequência (BF_{R-R} , painel b), banda de alta frequência (AF_{R-R} , painel c) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R} , painel d) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS} , painel e) e banda de baixa frequência (BF_{PAS} , painel f) da variabilidade da PAS medidas, sensibilidade barorreflexa espontânea cardíaca de sequências médias (SBRC média, painel g) entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. $\ln$ = logaritmo natural.* diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$91

Figura 12. Variância total (VT_{R-R} , painel a), banda de baixa frequência (BF_{R-R} , painel b), banda de alta frequência (AF_{R-R} , painel c) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R} , painel d) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS} , painel e) e banda de baixa frequência (BF_{PAS} , painel f) da variabilidade da PAS, sensibilidade barorreflexa espontânea cardíaca de sequências médias ($SBRC$ média, painel g) medidas entre 18 e 20 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. ln = logaritmo natural.* diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$93

Figura 13. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$, painel a), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s ($T30$, painel b), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$, painel c) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' ($HRR\tau$, painel d), avaliada após os testes ergoespirométricos realizados entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase. $P \leq 0,05$96

Figura 14. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$, painel a), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s ($T30$, painel b), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$, painel c) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' ($HRR\tau$, painel d), avaliada após os testes ergoespirométricos realizados entre 20 e 22h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$98

Figura 15. Qualidade global de sono e sonolência diurna avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).....100

Figura 16. Respostas (Δ final – início do estudo) individuais da pressão arterial sistólica (PAS) avaliadas entre 7-9h e entre 18-20h em cada indivíduo dos grupos de treinamento: Treinamento pela manhã (MT) e treinamento ao final do dia (FDT).....116

III. LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Progressão da intervenção para os grupos de treinamento.....	63
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca
BF – banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca
BF/AF – razão entre as bandas de baixa e alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca
BF_{PAS} – banda de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica
bpm – batimentos por minuto
DC – débito cardíaco
ECG – eletrocardiograma
EPS – escala de sonolência de Epworth para avaliação da sonolência diurna
FC – frequência cardíaca
 $\Delta FC'1$ – delta de recuperação da frequência cardíaca medida 1 min pós-teste
 $\Delta FC'5$ – delta de recuperação da frequência cardíaca medida 5 min pós-teste
FDT – grupo que realizou o treinamento aeróbico ao final do dia
GC – grupo controle
HPE – hipotensão pós-exercício
HRRt – constante de tempo de longa duração da RecFC
IMC – índice de massa corporal
IQSP – índice de qualidade de sono de Pittsburgh, para análise da qualidade do sono
LAn – limiar anaeróbico
MT – grupo que realizou o treinamento aeróbico pela manhã
PAD – pressão arterial diastólica
PAM – pressão arterial média
PAS – pressão arterial sistólica
PCR – ponto de compensação respiratória
RVP – resistência vascular periférica
RecFC – recuperação da frequência cardíaca
RPM – rotações por minuto
SBRc – sensibilidade barorreflexa cardíaca
T30 – constante de tempo de curta duração da RecFC
VO₂ – consumo de oxigênio
VO₂ – consumo pico de oxigênio
VS – volume sistólico
VT_{PAS} – variância total da variabilidade da pressão arterial sistólica
VT_{R-R} – variância total dos intervalos R-R da variabilidade da frequência cardíaca

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	22
2. OBJETIVOS	28
2.1. Geral	28
2.2. Específicos.....	28
2.3. Complementar	28
3. REVISÃO DE LITERATURA	29
3.1. Hipertensão Arterial	29
3.1.1. Caracterização	29
3.1.2. Mecanismos responsáveis pelo aumento da PA na hipertensão arterial essencial.....	31
3.2. Treinamento Aeróbico.....	35
3.2.1. Treinamento aeróbico na hipertensão arterial	35
3.2.2. Mecanismos responsáveis pela diminuição da PA com o treinamento aeróbico	37
3.3. Sono.....	40
3.3.1 Caracterização do sono.....	40
3.3.2. Qualidade do sono e pressão arterial	41
3.3.3. Exercício aeróbico e qualidade do sono	43
3.4. Ritmo circadiano	45
3.4.1. Regulação circadiana.....	45
3.4.2. Ritmo circadiano da PA e mecanismos	46
3.4.3. Ritmo circadiano e hipertensão arterial.	48
3.4.4. Ritmo circadiano e adaptações cardiovasculares ao treinamento aeróbico.....	49
3.4.5. Ritmo circadiano e efeito do treinamento aeróbico no sono	51
4. MÉTODOS	54
4.1. Casuística.....	54

4.2. Formação dos grupos.....	55
4.3 Procedimentos preliminares	55
4.3.1 Anamnese	55
4.3.2. Avaliação da PA	55
4.3.3 Avaliações clínicas	56
4.3.4. Identificação do cronotipo.....	56
4.3.5. Avaliação da resposta cardiovascular ao esforço	57
4.4. Medidas	58
4.4.1. PA clínica	58
4.4.2. Medida ambulatorial da PA.....	58
4.4.3. Frequência cardíaca	59
4.4.4. Débito cardíaco.....	59
4.4.5. Resistência vascular periférica	59
4.4.6. Volume sistólico	59
4.4.7. Respiração	60
4.4.8. Modulação autonômica do sistema cardiovascular	60
4.4.9. Avaliação do controle barorreflexo	61
4.4.10. Recuperação da frequência cardíaca (RecFC).....	61
4.4.11. Qualidade do sono	62
4.5. Intervenções.....	62
4.5.1. Protocolo de treinamento aeróbico	62
4.5.2. Protocolo de intervenção controle	63
4.6. Protocolo experimental.....	63
4.6.1. Protocolo experimental do estudo	63
4.6.2. Protocolo da sessão experimental.....	66
4.7. Análise estatística	67
5. RESULTADOS	69

5.1. Casuística.....	69
5.2. Execução das Intervenções.....	72
5.3. Eficácia das Intervenções na Capacidade funcional e na Aptidão Aeróbia	73
5.4. Efeito das Intervenções na Pressão Arterial Clínica.....	74
5.5. Efeito das Intervenções nas Variáveis Ambulatoriais	78
5.6. Efeito das Intervenções nos Determinantes Hemodinâmicos.....	85
5.7. Efeito das Intervenções nas Variáveis de Modulação Autonômica Cardiovascular	89
5.8. Efeito das Intervenções sobre o Sono.....	99
5.9. Sumário dos resultados.....	101
5.10. Correlação Entre o Efeito Agudo Observado Após o Teste Máximo e o Efeito Crônico dos Treinamentos na Pressão Arterial Clínica.....	103
6. DISCUSSÃO	105
6.1. Características da amostra	105
6.2. Protocolo de treinamento.....	106
6.3. Efeito do treinamento aeróbico sobre a PA clínica e ambulatorial	108
6.4. Efeito do treinamento aeróbico sobre os determinantes hemodinâmicos e mecanismos autonômicos da PA	111
6.5. Efeito do treinamento aeróbico sobre a qualidade de sono	114
6.6. Implicações clínicas.....	115
6.7. Correlação entre o efeito hipotensor agudo pós-teste máximo e o efeito crônico na PA clínica e ambulatorial.....	119
6.8. Limitações do estudo	120
7. CONCLUSÃO.....	122
8. REFERÊNCIAS	123
9. ANEXOS.....	148

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença que se caracteriza pela manutenção de níveis elevados de pressão arterial (PA) sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) iguais ou maiores que 140 e 90 mmHg, respectivamente (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Trata-se de uma doença com alta prevalência, atingindo, aproximadamente, 30% da população adulta no Brasil e 1 bilhão de pessoas no mundo (CESARINO et al., 2008; CHOBANIAN et al., 2003; ROSARIO et al., 2009). Quando presente, a hipertensão arterial provoca consequências graves no organismo, podendo prejudicar a função de diversos órgãos, tais como rins, olhos, cérebro, vasos e coração (ZANCHETTI et al., 2001). Assim, ela é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca, a doença coronariana e a doença vascular encefálica (ZANCHETTI et al., 2001). De fato, estima-se que a hipertensão arterial esteja diretamente relacionada a 8 milhões de mortes por ano (LAWES et al., 2008). Dessa forma, ela é uma doença com alta prevalência, que gera complicações severas no organismo, caracterizando-se, portanto, como um importante problema de saúde pública, que merece atenção, prevenção e controle.

O tratamento da hipertensão arterial é realizado pela associação de medidas medicamentosas e não medicamentosas. O treinamento aeróbico é recomendado como medida não medicamentosa devido a seus comprovados benefícios cardiovasculares (CHOBANIAN et al., 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010), como a redução dos níveis de PA clínica (CHOBANIAN et al., 2003; CORNELISSEN; FAGARD, 2005; CORNELISSEN; SMART, 2013a; FAGARD, 2001) e ambulatorial (CARDOSO et al., 2010), além de auxiliar no controle de outros fatores de risco cardiovascular que normalmente se associam à hipertensão arterial, como a obesidade, o diabetes e a dislipidemia (BOULE et al., 2001; DURSTINE et al., 2001; SIGAL; MALCOLM; ARNAOUT, 2006). Metanálises recentes relatam que o treinamento aeróbico reduz as PAS/PAD de hipertensos em, respectivamente, -8,3/-5,2 mmHg quando considerada a PA clínica (CORNELISSEN; SMART, 2013b) e em -4,1/-2,7; -3,8/-2,7; e -2,4/-1,7 mmHg quando consideradas, respectivamente, a PA ambulatorial de 24hs, vigília e sono (SOSNER et al., 2016). Contudo, a magnitude de redução da PA clínica após o treinamento aeróbico varia consideravelmente entre os estudos, oscilando de +0,7 a -10,3 mmHg para a PAS e de -0,1 a -6,9 mmHg para a PAD (CORNELISSEN; SMART, 2013a). Ademais, aproximadamente, 25% dos hipertensos não apresentam redução da PA após um período de treinamento aeróbico (HAGBERG;

PARK; BROWN, 2000). Essas discrepâncias sugerem a influência de alguns fatores na magnitude da redução da PA promovida pelo treinamento aeróbico. Nesse sentido, uma das metanálises citadas anteriormente verificou que os níveis iniciais da PA e a aptidão física do praticante, assim como a intensidade e a duração do exercício podem influenciar a magnitude do efeito hipotensor do treinamento (CORNELISSEN; SMART, 2013a). Dessa forma, reduções mais expressivas da PA com o treinamento aeróbico parecem ser observadas em indivíduos hipertensos sedentários, que se exercitam pelo menos 3 vezes por semana, por pelo menos 30 min por sessão, em intensidades entre 40 e 70% do consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}) e por períodos de, no mínimo, 10 semanas (CORNELISSEN; SMART, 2013a).

Entretanto, além dos fatores supracitados, outros ainda não investigados de forma sistemática também podem influenciar o efeito hipotensor do treinamento aeróbico. Entre eles, para este estudo, destaca-se a possível influência da fase do dia em que o treinamento é realizado. A PA apresenta uma variação circadiana já bem conhecida (PORTALUPPI, 2007). Pela manhã, ao despertar, a PA se eleva de forma expressiva, apresentando um pico em torno de 9-10h. Em seguida, ela diminui lenta e progressivamente, 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 se inicia sua redução noturna, atingindo seus menores valores na fase profunda do sono, normalmente entre 2 e 4hs da manhã (PORTALUPPI, 2007). Dessa forma, a presença de flutuação circadiana sugere que a resposta da PA a uma intervenção, como o treinamento aeróbico, pode ser diferente dependendo da fase do dia em que a intervenção é realizada.

De fato, para outros parâmetros cardiovasculares, como a frequência cardíaca (FC), a influência da fase do dia em que o treinamento aeróbico é realizado já foi relatada. Carandente et al (CARANDENTE, 2006) verificaram que o treinamento aeróbico modificou o momento de pico da FC durante a vigília, de modo que um grupo que treinou pela manhã apresentou o pico de FC nessa fase do dia enquanto que o grupo que treinou à tarde apresentou o maior valor de FC à tarde. Outro estudo (TORII et al., 1992) relatou melhora da FC de recuperação (maior redução da FC no 1º minuto pós-exercício) apenas em indivíduos que treinaram no período da tarde, o que não ocorreu com aqueles que treinaram pela manhã ou à noite. Dessa forma, uma vez que a fase do dia em que o treinamento é realizado pode alterar o ritmo circadiano da FC e também promover diferentes respostas da FC de recuperação é possível que ela também influencie a resposta da PA ao treinamento aeróbico.

Outro aspecto interessante neste contexto é que os estudos que investigaram a influência da fase do dia nas respostas agudas da PA após uma sessão de exercício aeróbico (BRITO, 2013; JONES et al., 2008; JONES, 2008) demonstraram maior redução da PA pós-exercício (i.e. diferença pós-pré) quando o exercício foi realizado ao final do dia do que pela manhã. Além disso, tem sido sugerido que a magnitude de redução da PA pós-exercício agudo se correlaciona positivamente com a magnitude da redução da PA após um período de treinamento aeróbico (HECKSTEDEN;GRUTTERS;MEYER, 2013; LIU et al., 2012). Assim, como o efeito hipotensor agudo é maior ao final do dia e a FC de recuperação (marcador de melhora no controle autonômico cardiovascular) só melhora com o treinamento realizado nessa fase do dia, é possível supor que o treinamento aeróbico promova maior redução da PA quando for realizado ao final do dia do que pela manhã. Pelo nosso conhecimento, essa hipótese ainda não foi investigada, embora tenha importante implicação prática no treinamento de indivíduos hipertensos. Assim, o primeiro objetivo deste estudo foi investigar o efeito da fase do dia em que o treinamento aeróbico é realizado sobre a redução da PA promovida por esse treinamento. Para tanto, foi investigado o efeito do treinamento realizado em diferentes fases do dia sobre a PA clínica avaliada pela manhã e ao final do dia, bem como sobre a PA ambulatorial.

A PA durante o período de sono tem papel importante no comportamento circadiano da PA, visto que a ausência de sua redução no período de sono se associa a um maior risco cardiovascular (ELWOOD et al., 2006). Essas alterações da PA durante o sono podem ser causadas por alterações nos padrões de sono, como a má qualidade de sono, que são consideradas um importante problema de saúde pública. Nos países ocidentais, cerca de 40% dos adultos de meia idade apresentam dificuldade de iniciar o sono ou de se manter dormindo (HATOUM et al., 1998; LEGER et al., 2000; MORIN et al., 2011). Além disso, aproximadamente, 24% da população mundial adulta relata ter qualidade ruim de sono e, no Brasil, esse número é de 19,2% (SOLDATOS et al., 2005). A presença de má qualidade do sono apresenta forte relação com a presença de doenças cardiovasculares (ELWOOD et al., 2006) e, principalmente, com a hipertensão arterial (GANGWISCH et al., 2006; GOTTLIEB et al., 2006; KOTANI et al., 2008; PEPIN et al., 2014). Entre os diversos fatores que podem estar envolvidos na relação dos distúrbios do sono com o aumento da PA, destaca-se a influência do sono na modulação autonômica cardiovascular (BURGESS et al., 1997) e no controle barorreflexo (OGAWA et al., 2003). Alterações nos padrões de sono promovem, em longo prazo, redução da sensibilidade barorreflexa, aumento da atividade simpática e redução

da atividade parassimpática, o que pode levar à elevação da PA durante o próprio sono e mesmo no período diurno, levando à hipertensão arterial (PEPIN et al., 2014). De fato, indivíduos com qualidade ruim de sono apresentam 2,3 vezes maior chance de possuir hipertensão arterial do que indivíduos com sono adequado (BANSIL et al., 2011). Como alterações no padrão de sono podem promover elevação da PA (ELWOOD et al., 2006), os efeitos de intervenções terapêuticas sobre a PA durante o período de sono e a qualidade desse sono precisam ser investigados.

Nesse sentido e dentro do contexto deste estudo, são bastante relatados na literatura, os efeitos positivos do treinamento aeróbico na melhora da qualidade de sono (ESTEVES et al., 2009; KUBITZ et al., 1996; SCHUTZ et al., 2013). O treinamento aumenta a duração do estágio 2 do sono, ou seja, no estágio em que se encontram os menores valores da PA, o que pode ajudar a reduzir a PA de sono. De fato, parece haver uma relação entre a melhora da qualidade de sono e a redução da PA, uma vez que tratamentos que melhoram a qualidade do sono também reduzem a PA (BARBE et al., 2010; PEPIN et al., 2010). Adicionalmente, como o treinamento aeróbico possui efeito sobre ambos os aspectos, é possível que haja uma relação entre eles. Apesar desses possíveis benefícios, a influência da fase do dia em que o treinamento aeróbico é realizado sobre a qualidade de sono não é conhecida, pois os estudos existentes observaram resultados positivos tanto quando o treinamento foi realizado pela manhã (ESTEVES et al., 2009) quanto ao final do dia (SCHUTZ et al., 2013), mas não há estudos comparando os efeitos do treinamento nas diferentes fases. Considerando-se a resposta aguda a uma sessão de exercício, uma metanálise sobre o assunto sugeriu que o exercício realizado ao final do dia apresenta vantagem em promover melhora da qualidade do sono quando comparado ao exercício realizado pela manhã (KUBITZ et al., 1996; MACULANO ESTEVES et al., 2014). Dessa forma, é possível que o treinamento ao final do dia também tenha maior efeito, o que precisa ser investigado e, portanto, trata-se de outro objetivo desta tese.

O efeito do treinamento aeróbico reduzindo a PA ocorre, principalmente, devido aos seus efeitos sobre os determinantes hemodinâmicos e os mecanismos de regulação da PA, entre os quais se destacam para esta tese os mecanismos neurais. Em hipertensos, a maioria dos estudos atribui a diminuição da PA pós-treinamento à redução da resistência vascular periférica (RVP), sem alteração do débito cardíaco (DC) (FAGARD, 2001). Os mecanismos neurais responsáveis pela redução da RVP não estão totalmente esclarecidos, mas alguns estudos sugerem a diminuição da atividade nervosa simpática periférica (PESCATELLO et

al., 2004) derivada do aumento da sensibilidade e mudança do ponto de operação do controle barorreflexo (LATERZA et al., 2007). Além disso, essa modificação do controle barorreflexo também permite a redução da modulação simpática e aumento da parassimpática cardíacas, promovendo manutenção ou mesmo redução da FC após o treinamento aeróbico (BARBOSA NETO et al., 2013; COZZA et al., 2012), o que impede um aumento compensatório do DC, possibilitando a redução da PA. Cabe ressaltar, entretanto, que os estudos que observaram melhora nesses fatores após o treinamento aeróbico não consideraram a fase do dia em que o treinamento foi realizado.

De forma semelhante à PA, seus determinantes hemodinâmicos e seus mecanismos neurais também apresentam variações circadianas. O aumento matutino da PA reflete a ativação de vários mecanismos pressores, entre eles: i) a redução da sensibilidade barorreflexa e ii) a elevação da atividade nervosa simpática, que, centralmente, aumenta a FC e, na periferia, promove vasoconstrição, levando ao aumento da RVP (GRASSI et al., 2010; TAYLOR et al., 2011). Por outro lado, ao final do dia e início da noite, essas variáveis apresentam comportamento inverso ao observado pela manhã, diminuindo sua atuação, o que permite a redução da PA nessa fase do dia. Diante dessa variação circadiana, é possível que o efeito do treinamento sobre essas variáveis também seja diferente em função da fase do dia em que o treinamento é realizado. De fato, após a execução de uma sessão de exercício aeróbico, a queda da PA pela manhã se deve à diminuição do DC (DE BRITO et al., 2015), enquanto que ao final do dia, a redução da PA se relaciona à redução da RVP (DE BRITO et al., 2015; JONES et al., 2008; JONES, 2008). Como a redução da PA após o treinamento aeróbico tem sido atribuída, principalmente, à redução da RVP, é possível supor que a redução da PA após o treinamento aeróbico realizado ao final do dia seja maior, uma vez que nessa fase do dia os mecanismos pressores estão menos ativos e o treinamento poderia ter um maior efeito sobre eles, aumentando de forma mais expressiva a sensibilidade barorreflexa e promovendo maior diminuição do balanço simpatovagal cardíaco e da atividade simpática periférica. No entanto, pelo nosso conhecimento, esses aspectos ainda não foram estudados.

Dessa forma, avaliar os determinantes hemodinâmicos e os mecanismos neurais de regulação da PA após um período de treinamento aeróbico realizado em diferentes fases do dia será outro objetivo desta tese. A hipótese é que o treinamento aeróbico, realizado em ambas as fases do dia, proporcionará diminuição da RVP, aumento da sensibilidade barorreflexa, redução do balanço simpatovagal cardíaco e diminuição da modulação simpática

vasomotora, e que essas adaptações terão maior magnitude após o treinamento realizado ao final do dia.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Avaliar e comparar, em homens hipertensos medicados, o efeito do treinamento aeróbico realizado em diferentes fases do dia (manhã - iniciado 7-9h e final do dia - iniciado 18-20h) sobre a PA, seus determinantes hemodinâmicos e mecanismos neurais de regulação e a também sobre a qualidade de sono.

2.2. Específicos

2.2.1 Avaliar e comparar, em homens hipertensos medicados, o efeito do treinamento aeróbico realizado pela manhã e ao final do dia sobre:

A) a PA

- a) clínica avaliada pela manhã;
- b) clínica avaliada ao final do dia;
- c) de 24 h;
- d) de vigília;
- e) de sono.

B) os determinantes hemodinâmicos e mecanismos neurais de regulação da PA:

- a) determinantes hemodinâmicos: DC, RVP, FC e VS;
- b) mecanismos de regulação neural: modulação simpática e parassimpática cardíacas, modulação simpática vasomotora, sensibilidade barorreflexa espontânea e recuperação da frequência cardíaca pós-exercício (RecFC).

C) qualidade do sono:

- a) qualidade subjetiva de sono;
- b) sonolência diurna.

2.3. Complementar

Esta tese investigou também a relação entre o efeito do treinamento aeróbico sobre a PA e as respostas agudas da PA após um teste ergoespiométrico máximo, visando identificar a possibilidade de prever o efeito crônico do treinamento com base na resposta hipotensora após uma sessão de exercício.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Hipertensão Arterial

3.1.1. Caracterização

A hipertensão arterial é uma doença multifatorial e assintomática, caracterizada pela manutenção de níveis elevados de PA. Atualmente, são classificados como hipertensos, os indivíduos que mantêm a PAS e/ou a PAD em valores iguais ou maiores que 140 e 90 mmHg, respectivamente (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). A prevalência da hipertensão arterial na população é bastante elevada. No mundo, estima-se que 1 bilhão de pessoas possuam essa doença (CHOBANIAN et al., 2003). No Brasil, estudos populacionais em diferentes cidades brasileiras indicam uma prevalência em torno de 30% na população adulta (CESARINO et al., 2008; ROSARIO et al., 2009).

Alguns fatores são identificados como fatores de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial, sendo eles: o gênero, a etnia, a idade, a presença de obesidade, o consumo de sal e de álcool e o sedentarismo. Em relação à idade, na população adulta americana, a prevalência de hipertensão é de aproximadamente 30% e ela aumenta para 50% nos indivíduos entre 60 e 69 anos (CHOBANIAN et al., 2003). Quanto ao gênero, a prevalência da hipertensão arterial é maior no homem, mas aumenta nas mulheres após a menopausa, se igualando à prevalência no sexo masculino (MALACHIAS et al., 2016). Adicionalmente, indivíduos de etnia negra possuem maior prevalência e gravidade da hipertensão arterial quando comparados aos indivíduos de etnia branca (BALFOUR; RODRIGUEZ; FERDINAND, 2015). Em relação ao peso corporal, o excesso de massa ou de gordura corporal, principalmente, de gordura visceral está diretamente associado ao aumento da PA, de modo que indivíduos com sobrepeso possuem prevalência de hipertensão arterial de 23%, o que aumenta para 33% nos indivíduos obesos (CARNEIRO et al., 2003). Quanto à alimentação, principalmente o consumo de sal e álcool em excesso elevam a PA (MALACHIAS et al., 2016). Por último e não menos importante, os baixos índices de atividade física fazem com que indivíduos inativos possuam 30% mais chance de tornarem-se hipertensos que indivíduos ativos (FAGARD, 2005). Além disso, nos indivíduos pré-hipertensos, a inatividade física é um fator independente para o desenvolvimento da hipertensão arterial (FASELIS et al., 2012).

O aumento da PA se associa a modificações estruturais e funcionais deletérias em órgãos-alvo, como a retina, o rim, o coração e o cérebro. Assim, a hipertensão arterial é um

fator de risco independente, linear e contínuo para a morbimortalidade cardiovascular. Estima-se que a hipertensão arterial esteja diretamente relacionada com 8 milhões de mortes anualmente (LAWES et al., 2008). Adicionalmente, a cada aumento de 20 mmHg na PAS e 10 mmHg na PAD, o risco de eventos cardiovasculares na população adulta e idosa duplica (LEWINGTON et al., 2002).

Dessa forma, uma elevada prevalência associada a um prognóstico negativo caracteriza a hipertensão arterial como problema de saúde pública e faz com que sua prevenção e tratamento sejam de suma importância.

O tratamento da hipertensão arterial objetiva não apenas a redução dos níveis da PA, mas também a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular, diminuindo o número de eventos fatais e não fatais (KANNEL, 1996). Esse tratamento envolve dois tipos de terapias, a medicamentosa e a não medicamentosa. Segundo a última diretriz brasileira e o 7º Relatório do *National Institutes of Health*, o tratamento não medicamentoso é recomendado de forma isolada em hipertensos nível 1 (PAS entre 140 e 159 mmHg e PAD entre 90 e 99 mmHg), que não tenham outros fatores de risco cardiovascular, nem lesões de órgãos-alvo e nem comorbidades da hipertensão (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). O tratamento não medicamentoso é recomendado em associação à terapia medicamentosa para todos os outros hipertensos (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Dessa forma, a terapia não medicamentosa é indicada para todos os hipertensos, em todos os níveis, e independentemente de eles possuírem ou não comorbidades.

No tratamento medicamentoso, as principais classes de fármacos anti-hipertensivos utilizadas são: os bloqueadores de receptor AT₁ da angiotensina II, os bloqueadores de canais de cálcio, os inibidores da enzima conversora de angiotensina I, os diuréticos e os inibidores adrenérgicos (MALACHIAS et al., 2016). Diversos estudos demonstraram a eficácia dos diferentes tipos de medicamentos anti-hipertensivos em reduzir os valores de PA (HANSSON et al., 1999; HANSSON et al., 1998; WEBER et al., 2004). Por isso, qualquer tipo de medicamento anti-hipertensivo, exceto os vasodilatadores diretos (i.e. hidralazina e Minoxidil) devido seu efeito taquicárdico e de retenção hídrica, pode ser utilizado no tratamento da hipertensão arterial de forma isolada (monoterapia) ou combinada, considerando-se obviamente as indicações e contraindicações específicas de cada fármaco (MALACHIAS et al., 2016). A monoterapia é normalmente utilizada em hipertensos do estágio 1 com risco cardiovascular global baixo e moderado, e a escolha do fármaco leva em consideração aspectos como: o perfil de segurança do medicamento, as doenças associadas e

as condições socioeconômicas. Quando a monoterapia não é eficaz, mesmo após o aumento da dose do medicamento ou com a troca do tipo de medicamento, a terapia combinada é empregada. Além disso, a terapia combinada é utilizada em hipertensos do estágio 1 com risco alto e muito alto, além de hipertensos no estágio 2 e 3. A lógica da interação medicamentosa está em não utilizar medicamentos que atuem em mecanismos de ação similares. Por isso, normalmente, a interação inicial é de diuréticos com outro medicamento ou de bloqueadores de canal de cálcio com outro medicamento (MALACHIAS et al., 2016).

Quanto à terapia não medicamentosa, as condutas sugeridas são: abandono do tabagismo, controle do peso corporal, reeducação alimentar, redução o consumo de sal, moderação do consumo de álcool e a prática regular de atividade física (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Considerando-se a eficácia dessas condutas, a redução de, aproximadamente, 10 kg de peso corporal acarreta em redução de 5 a 20 mmHg na PA (CHOBANIAN et al., 2003). Em relação ao consumo de sódio, diretrizes nacionais e internacionais apontam que uma dieta com 2g de sódio por dia pode gerar redução de 2 a 8 mmHg na PA (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Para o álcool, reduzir o consumo para 2 doses diárias em homens e 1 em mulheres promove uma diminuição de 2 a 4 mmHg. Quanto ao tabagismo, sua interrupção é recomendada em associação a todas as demais medidas na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, entretanto, não há evidências de efeito específico sobre o controle da PA (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). A prática regular de exercícios físicos aeróbicos pode gerar reduções de 8,3 e 5,2 mmHg nas PAS e PAD, respectivamente (CORNELISSEN; SMART, 2013a).

Dentre as condutas não medicamentosas, o presente estudo abordou a prática regular de exercícios físicos, utilizando o treinamento aeróbico, que é recomendado como terapia não medicamentosa por diretrizes nacionais e internacionais de tratamento da hipertensão arterial (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Este treinamento é capaz de reduzir a PA (CORNELISSEN; SMART, 2013a; SOSNER et al., 2016) e a morbimortalidade cardiovascular, mesmo quando não há associação com outras mudanças no estilo de vida (CORNELISSEN; SMART, 2013b; SOSNER et al., 2016).

3.1.2. Mecanismos responsáveis pelo aumento da PA na hipertensão arterial essencial

A hipertensão arterial essencial ou primária, alvo deste estudo, é o tipo mais comum de hipertensão arterial, acometendo cerca de 90% dos pacientes hipertensos. Esse tipo de

hipertensão tem caráter idiopático, ou seja, sua causa específica é desconhecida. Os mecanismos relacionados ao aumento da PA na hipertensão arterial essencial são complexos e multifatoriais (KRIEGER E. M, 1996).

O sistema cardiovascular é regulado por diversos mecanismos. A regulação em curto prazo é executada, principalmente, pelo sistema nervoso autônomo, composto pelo sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático (MANCIA; GRASSI, 2014), que apresentam atuações antagônicas no sistema cardiovascular. O sistema nervoso simpático ao ser ativado promove aumento na FC e da força de contração do coração, promovendo aumento do DC. Além disso, ele promove vasoconstrição periférica, aumentando a RVP. Ambos os mecanismos, aumento do DC e da RVP, contribuem para o aumento da PA. Por outro lado, a ativação parassimpática ou vagal promove redução da FC e, consequentemente, do DC, contribuindo para a redução da PA (MANCIA; GRASSI, 2014). Para controlar possíveis alterações da PA a cada momento, o organismo possui uma regulação reflexa denominada barorreflexo, que responde imediatamente perante alterações agudas da PA. Nesse reflexo, os barorreceptores (sensores sensíveis a alterações mecânicas), que estão localizados de maneira estratégica na aorta (porta para a circulação sistêmica) e no seio carotídeo (porta para a circulação cerebral), ao serem estimulados pelo estiramento da parede arterial em decorrência de um aumento de PA, respondem aumentando a atividade do sistema nervoso vagal e reduzindo a atividade do sistema nervoso simpático, o que resulta em redução da FC e da contratilidade cardíaca, tal como no relaxamento dos vasos, diminuindo o DC e a RVP e, assim, levando à diminuição da PA, cujo aumento havia deflagrado o reflexo. A resposta contrária ocorre face a uma redução aguda da PA (MANCIA; GRASSI, 2014).

Alterações da modulação autonômica cardiovascular, com a redução da sensibilidade barorreflexa, diminuição da modulação vagal cardíaca e elevação da modulação simpática cardíaca e vasomotora têm sido consistentemente relatadas em indivíduos hipertensos (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008; MANCIA; GRASSI, 2014). A atividade nervosa simpática exacerbada na hipertensão arterial tem sido observada através de diferentes técnicas de medida, como por exemplo, a medida direta dessa atividade no nervo fibular através da técnica de microneurografia (ESLER; LAMBERT; JENNINGS, 1989; GRASSI et al., 2000; JULIUS et al., 1991). Outra medida refere-se à avaliação do *spillover* de norepinefrina, que afere a oferta e utilização de norepinefrina marcada por um isótopo, e também demonstrou níveis elevados em hipertensos (ESLER; LAMBERT; JENNINGS, 1989; GRASSI et al., 1998). O mesmo resultado tem sido observado com outras técnicas, como a medida dos níveis

plasmáticos de norepinefrina (GRASSI et al., 2002; SMITH et al., 2004) e da variabilidade da PA e da FC (TAKALO et al., 1994), cujos resultados confirmam o aumento da atividade/modulação simpática em hipertensos. Cabe ressaltar que esse aumento da atividade nervosa simpática na hipertensão arterial é observado nas diferentes populações de hipertensos, como jovens (JULIUS et al., 1991), indivíduos de meia-idade (ESLER; LAMBERT; JENNINGS, 1989), idosos (GRASSI et al., 2002), gestantes (SCHOBEL et al., 1996), hipertensos com cardiopatias associadas (GRASSI et al., 2009) e hipertensos com doenças metabólicas associadas (HUGGETT et al., 2003). Através desses dados fica claro que o desbalanço autonômico que acarreta em hiperatividade simpática está presente na hipertensão arterial independentemente do aspecto clínico que a acompanhe e mesmo sem a presença de nenhum deles.

O comprometimento do sistema nervoso autônomo acarreta em aumento dos níveis de PA e menor controle das alterações da PA, fazendo com que a variabilidade da PA aumente. Essa resposta pode ser verificada através da avaliação da variabilidade da PA em curtos períodos de tempos (TAKALO et al., 1994) e também em longo prazo, visto que hipertensos apresentam variabilidade da PA de 24 h aumentada em relação a normotensos, o que se relaciona com as lesões de órgão-alvo (FLORAS, 2013). Essa alteração da regulação autonômica da PA pode resultar também em distúrbios do ritmo noturno da PA, abrandando a queda da PA durante o sono, o que é observado com mais frequência em hipertensos do que em normotensos e se associa à presença de lesão de órgãos-alvo na hipertensão arterial (FABBIAN et al., 2013).

O aumento da PA na hipertensão arterial essencial parece ser também por conta da elevação da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se dá principalmente por três mecanismos: i) a atividade simpática aumentada; ii) a PA reduzida nas arteríolas renais; e iii) o sódio filtrados nos glomérulos com uma carga menor (TE RIET et al., 2015). Quando ativado, esse sistema promove nas células justaglomerulares, encontradas nas arteríolas renais, a liberação plasmática da renina. A renina por sua vez irá clivar o angiotensinogênio plasmático, transformando-o em angiotensina I, que é clivada pela enzima conversora de angiotensina I na circulação pulmonar, dando origem à angiotensina II (TE RIET et al., 2015). A angiotensina II, ao se ligar a seu receptor, receptor de angiotensina do tipo I, receptor AT1, promove vasoconstrição, aumentando a RVP, e estimulando a liberação de aldosterona, o que aumenta a retenção de sal e água pelo rim, resultando em aumento do volume plasmático e, conseqüentemente, do DC. Dessa forma, a angiotensina II eleva a PA,

sendo um potente agente hipertensivo liberado para corrigir a redução da PA no sistema (TE RIET et al., 2015). Além disso, mais recentemente, outra alça desse sistema passou a ser considerada. Nela, a angiotensina II é clivada pela enzima conversora de angiotensina II, gerando a angiotensina 1-7. Esse hormônio tem ação vasodilatadora (TE RIET et al., 2015), reduzindo a RVP e, portanto, tendo uma ação contrária à da angiotensina II.

A atividade sistêmica do sistema renina-angiotensina-aldosterona está aumentada na hipertensão arterial (KRIEGER E. M, 1996), havendo aumento da liberação de renina plasmática e da atividade da enzima conversora de angiotensina I, o que resulta no aumento da concentração plasmática de angiotensina II, gerando vasoconstrição mediada, principalmente, pelo aumento da mobilização de cálcio intracelular (KRIEGER E. M, 1996). Dessa forma, indivíduos hipertensos tratados com medicamentos que reduzem a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como com inibidores da enzima conversora de angiotensina (JOHANSSON et al., 2000) ou os bloqueadores de receptor AT1 (STRUCK et al., 2002), produzem diminuição da PA. Outro aspecto importante é que existe uma relação direta entre as concentrações de angiotensina II e atividade nervosa simpática. Nesse sentido, estudos realizados com humanos demonstram que a infusão intravenosa de angiotensina II provoca aumento de atividade nervosa simpática muscular (FINK, 1997). Além disso, na hipertensão relacionada à obesidade, os níveis elevados de angiotensina II possuem forte relação com a atividade simpática aumentada (ESLER et al., 2006). Porém, na população que apresenta composição corporal considerada normal, alguns dados não apontam nesse sentido (ESLER, 2002). Ressalta-se ainda que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (JOHANSSON et al., 2000) e os bloqueadores de receptor AT1 (STRUCK et al., 2002) também diminuem a atividade nervosa simpática de hipertensos.

Por fim, outros fatores que auxiliam na regulação da PA e parecem estar alterados na hipertensão arterial essencial são os agentes locais vasoconstritores e vasodilatadores. O endotélio vascular produz substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico e as prostaglandinas, que quando secretadas reduzem a RVP e a PA, além de agirem como antiagregantes plaquetários (OPARIL; ZAMAN; CALHOUN, 2003). Por outro lado, o endotélio também produz substâncias vasoconstritoras, como a endotelina, que quando secretada promove aumento da RVP e, conseqüentemente, da PA (SCHIFFRIN, 1995). No endotélio saudável, essas substâncias locais vasoconstritoras e vasodilatadoras estão em equilíbrio, mantendo o grau de constrição vascular necessário e adequado a cada momento. No entanto, na hipertensão arterial, o equilíbrio entre essas substâncias se perde. No caso do

óxido nítrico, sua biodisponibilidade está prejudicada (FERRO; WEBB, 1997) e, portanto, a resposta vasodilatadora à hiperemia reativa (HIGASHI; SASAKI; SASAKI; et al., 1999) e a vasodilatação mediada pelo fluxo estão diminuídas em hipertensos quando comparadas a normotensos (GHIADONI et al., 2001). Além disso, numa amostra de 952 indivíduos, a incidência de hipertensão arterial foi 16% maior naqueles com disfunção endotelial (ROSSI et al., 2004). Considerando-se os agentes vasoconstritores locais, a endotelina também está aumentada em hipertensos (HAAK et al., 1992; SAITO et al., 1990). Adicionalmente, um estudo que administrou antagonistas de receptores de endotelina em hipertensos resistentes relatou redução da PA, o que sugere a importância dessa via na fisiopatogenia da hipertensão arterial (WEBER et al., 2009). O desequilíbrio dessas substâncias e, principalmente, a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, promovem disfunção endotelial, redução da capacidade dos vasos de dilatarem frente a estímulos vasodilatadores, e, portanto, elevação da PA na hipertensão arterial.

Dessa forma, na hipertensão arterial, diversos mecanismos de regulação da PA, como o sistema nervoso autônomo, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e as substâncias vasoativas locais, estão alterados, o que provoca e auxilia a manutenção dos níveis elevados de PA e também podem contribuir para as consequências maléficas da doença no organismo. Assim, é interessante que as condutas de tratamento da hipertensão não só reduzam a PA, mas tenham efeitos positivos sobre esses mecanismos.

3.2. Treinamento Aeróbico

3.2.1. Treinamento aeróbico na hipertensão arterial

Dentre os diferentes tipos de exercício físico, o aeróbico é o principal quando se visa a prevenção e o tratamento da hipertensão arterial. Isso ocorre devido aos comprovados efeitos hipotensores desse tipo de exercício (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). De fato, o exercício aeróbico diminui a PA tanto quando empregado de forma aguda (após uma única sessão) quanto crônica (após um período de treinamento físico) (PESCATELLO et al., 2004). Em relação ao efeito agudo, uma única sessão de exercício aeróbico promove redução dos níveis de PA no período de recuperação pós-exercício a valores inferiores aos observados no período anterior ao exercício ou mesmo àqueles avaliados em um dia controle, no qual não houve a realização do exercício, sendo esse fenômeno denominado de hipotensão pós-exercício (KENNEY; SEALS, 1993). Quanto aos efeitos crônicos do exercício aeróbico, uma importante metanálise sobre o assunto (CORNELISSEN; SMART, 2013a) demonstrou

que, na população hipertensa, esse tipo de treinamento promove redução significativa da PAS /PAD clínicas na ordem de -8,3 (-10,7; -6,0) / -5,2 (-6,8; -3,4) mmHg, respectivamente. Adicionalmente, cabe destacar que a eficácia do treinamento aeróbico em reduzir a PA clínica é considerada uma evidência científica de nível A (PESCATELLO et al., 2004). O treinamento aeróbico também reduz a PA ambulatorial, reduzindo as médias da PA de 24hs, vigília e sono de hipertensos em -4,1/-2,7; -3,8/-2,7; e -2,4/-1,7 mmHg, respectivamente (SOSNER et al., 2016), sendo essa uma evidência de nível B (PESCATELLO et al., 2004). Além disso, o treinamento aeróbico se mostrou eficaz em reduzir também a PA para uma mesma carga absoluta de exercício aeróbico (PESCATELLO et al., 2004), o que também é uma evidência científica de nível B (PESCATELLO et al., 2004).

Apesar dos comprovados efeitos do treinamento aeróbico, a magnitude da resposta hipotensora observada nos diferentes estudos é muito grande (CORNELISSEN;BUYS;SMART, 2013; CORNELISSEN; SMART, 2013a), com alguns estudos não evidenciando reduções significantes (GORMLEY et al., 2008; MURTAGH;BOREHAM; MURPHY, 2002; WAIB; GONCALVES; BARRILE, 2011) e outros observando diminuições de até -16/-13 mmHg para PAS e PAD, respectivamente (LAMINA, 2010; TSAI et al., 2002; TSUDA et al., 2003). Vários fatores podem influenciar essa resposta. Inicialmente, as características dos indivíduos estudados são importantes. Nesse sentido, uma revisão sobre o assunto sugeriu que fatores como o nível inicial da PA, a aptidão física e o gênero do executante são fatores importantes (CORNELISSEN; SMART, 2013a), de modo que indivíduos do sexo masculino, com maiores níveis de PA e com menor aptidão física apresentam maior redução da PA após o treinamento. Outro aspecto relacionado às características da população pode ser a presença de polimorfismos. Nesse sentido, uma recente metanálise indicou que o gene angiotensinogênio M235T (rs699) pode interferir na resposta de PAD ao treinamento (BRUNEAU et al., 2015), de modo que hipertensos com gene AGT MM apresentam maior redução da PAD após período de treinamento aeróbico comparados aos com o gene AGT TT. Além das características da população, as características do protocolo de treinamento também parecem afetar o efeito hipotensor do treinamento. A mesma metanálise citada anteriormente (CORNELISSEN; SMART, 2013a) concluiu que: a) reduções mais expressivas de PAS e PAD são observadas com protocolos de treinamento com duração inferior a 24 semanas; b) os estudos com treinamento de baixa intensidade apresentam menor efeito em diminuir a PA em comparação com intensidade moderada e alta, cabendo ressaltar, no entanto, que só haviam 7 estudos de baixa intensidade

na metanálise em comparação a 32 e 57 com intensidades média e alta, respectivamente; c) os estudos com volume semanal entre 150 e 210 min reportam reduções mais expressivas de PAS e PAD; e d) os estudos com duração da sessão de treinamento entre 30 e 45 min apresentam maior diminuição da PA.

Outros fatores, no entanto, podem afetar a resposta da PA ao treinamento aeróbico e a presente investigação aborda o possível efeito da fase do dia em que o treinamento é realizado. Pelo nosso conhecimento, esse aspecto ainda não havia sido estudado na literatura e o racional para sua possível influência será apresentado mais à frente.

3.2.2. Mecanismos responsáveis pela diminuição da PA com o treinamento aeróbico

A PA média (PAM) é determinada pelo produto do DC e da RVP. Logo, para que haja redução da PA é necessário que um desses determinantes hemodinâmicos da PA, ou os dois, diminuam. Uma metanálise sobre a redução da PA clínica após o treinamento aeróbico reportou que em 18 estudos que avaliaram os determinantes hemodinâmicos da redução da PA com o treinamento, nenhum relatou alteração do DC, enquanto que a RVP diminuiu em todos, com uma redução média de 7,1% (CORNELISSEN; FAGARD, 2005). De fato, ao final de um período de treinamento aeróbico não se esperam alterações expressivas do DC de repouso, embora a adaptação clássica ao treinamento aeróbico seja a bradicardia de repouso, ou seja, a redução da FC (NEGRÃO; BARRETO, 2006), que poderia levar à redução do DC. No entanto, o treinamento aeróbico, em indivíduos saudáveis, aumenta o VS, o que compensa a redução da FC, mantendo o DC inalterado (NEGRÃO; BARRETO, 2006). É importante relatar, no entanto, que apesar das considerações anteriores, alguns estudos demonstraram que, em indivíduos hipertensos, nos quais a elevação da PA ocorre por meio de aumento do DC, principalmente hipertensos obesos e no início da hipertensão, há redução do DC após o treinamento, principalmente devido ao aumento da diurese e natriurese (BRAITH et al., 1999; KIYONAGA et al., 1985).

Dessa forma, a redução da RVP parece ser o mecanismo primário para a diminuição da PA após o treinamento aeróbico em hipertensos, embora a redução do DC possa contribuir em casos específicos. Diversos mecanismos podem contribuir para a redução da RVP após o treinamento aeróbico, como: a melhora da disfunção autonômica; a redução da atividade nervosa simpática; a diminuição da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona; e o aumento da biodisponibilidade da substâncias locais vasodilatadoras, como o óxido nítrico.

A diminuição da atividade nervosa simpática periférica tem sido frequentemente observada e relacionada à diminuição do tônus vascular, reduzindo a RVP e, conseqüentemente, a PA (FISHER; PATON, 2012). Em animais, diversos estudos com diferentes modelos experimentais de hipertensão demonstram redução da atividade nervosa simpática e da PA após o treinamento aeróbico (JORGE et al., 2011; MEDEIROS et al., 2008; ROLIM et al., 2007). Em humanos, um estudo empregando a medida direta da atividade nervosa simpática periférica através da microneurografia em homens normotensos relatou que o treinamento aeróbico não promoveu redução dessa atividade, mesmo diminuindo a PA (SHELDAHL et al., 1994). Por outro lado, em indivíduos hipertensos, que apresentavam atividade simpática elevada, observou-se redução de 37% nessa atividade e diminuição da PA após o treinamento (LATERZA et al., 2007), havendo relação positiva e significativa ($r=0,62$) entre as reduções dessas duas variáveis. Adicionalmente, através da medida indireta da atividade simpática, por meio da medida da concentração plasmática de norepinefrina, também foi observada redução dessa concentração após o treinamento aeróbico em idosos hipertensos (BROWN et al., 2002). Considerando-se os estudos sobre o efeito do treinamento na modulação simpática vasomotora, após 5 anos de treinamento em idosos saudáveis não foram observadas alterações (UUSITALO et al., 2004). No entanto, essa modulação não foi investigada em hipertensos, nos quais essa modulação está elevada (TAKALO et al., 1994) e, portanto, o treinamento aeróbico poderia promover redução. Dessa forma, de modo geral, é bem aceito na literatura que o treinamento aeróbico diminui a atividade nervosa simpática em hipertensos, embora não a altere em normotensos.

Outro ponto importante na modulação autonômica é a sensibilidade barorreflexa. Diversos estudos, em animais (BRUM et al., 2000; SILVA et al., 1997) e humanos (LATERZA et al., 2007; SOMERS et al., 1991) demonstraram que em situações nas quais o sistema barorreflexo está alterado, como na hipertensão arterial, o treinamento aeróbico aumenta a sensibilidade barorreflexa e muda seu ponto de ajuste para um valor inferior, permitindo a redução da PA e melhorando seu controle a cada batimento cardíaco. Na periferia, a alteração desse controle pode ser responsável pela redução da atividade nervosa simpática periférica já discutida anteriormente (LATERZA et al., 2007). Além disso, a melhora desse controle para o coração pode resultar em redução da modulação simpática e aumento da parassimpática cardíaca (BARBOSA NETO et al., 2013; COZZA et al., 2012). De fato, os estudos a esse respeito têm demonstrado, em indivíduos e ratos hipertensos, que o treinamento aeróbico diminui a banda de baixa e aumenta a banda de alta frequência da

variabilidade da FC (BARBOSA NETO et al., 2013; COZZA et al., 2012), que podem ajudar a explicar a redução da FC após o treinamento.

Considerando-se as substâncias vasoconstritoras, o efeito do treinamento aeróbico sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona já foi investigado, mas ainda de forma parcial. Estudos com animais de experimentação observaram manutenção dos níveis plasmáticos de angiotensina II após um período de treinamento aeróbico em ratos normotensos (BARRETTI et al., 2012). Por outro lado, em animais hipertensos, o treinamento aeróbico reduziu os níveis plasmáticos de AII (FERNANDES et al., 2011). Em estudos conduzidos com seres humanos, indivíduos normotensos apresentaram 43% de diminuição da atividade da renina plasmática após o treinamento, o que ocorreu em paralelo à redução de 10 e 7 mmHg nas PAS e PAD, respectivamente (JENNINGS et al., 1986). De forma semelhante, em hipertensos, tanto em idosos quanto em indivíduos de meia-idade, houve redução de, aproximadamente, 50% na atividade da renina plasmática após um treinamento, o que ocorreu em paralelo com a redução da PA (HAGBERG et al., 1989; URATA et al., 1987). Um desses estudos (URATA et al., 1987) empregou 10 semanas de treinamento aeróbico de intensidade moderada (40 a 60% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$) com 3 sessões/semana, o que é semelhante ao protocolo de treinamento que será empregado nesta tese. Vale destacar que em uma subanálise, os estudos citados anteriormente verificaram que os hipertensos com menores níveis basais de atividade de renina plasmática foram aqueles com maior redução dessa atividade após o treinamento (HAGBERG et al., 1989; URATA et al., 1987). Embora esses estudos sugiram a influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona na resposta da PA ao treinamento aeróbico, é interessante observar que a renina é o primeiro passo da cascata de reações que envolvem o sistema renina-angiotensina-aldosterona e que evidências sobre o efeito do treinamento aeróbico em outros importantes componentes desse sistema, como a angiotensina II, ainda são escassas e controversas. De fato, os estudos encontrados durante esta revisão de literatura reportaram aumento dos níveis de angiotensina II após 20 semanas de treinamento aeróbico (KIYONAGA et al., 1985) ou não alteração após protocolos de treinamento aeróbico semelhantes (HESPEL et al., 1988; VANHEES et al., 1984). Cabe destacar que apenas um desses estudos foi realizado com indivíduos hipertensos (KIYONAGA et al., 1985). Efeitos positivos também são observados no eixo vasodilatador desse sistema, com aumento dos níveis de angiotensina 1-7 após o treinamento (FERNANDES et al., 2011; GUIMARAES et al., 2012; REN et al., 2016; SILVA et al., 2015). Cabendo ressaltar, no entanto, que pelo

nosso conhecimento, somente estudos com animais tenham sido realizados com a análise da angiotensina 1-7 após o treinamento.

Considerando-se as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras locais, os estudos têm demonstrado que o treinamento aeróbico aumenta a resposta vasodilatadora através da melhora na função endotelial, o que tem sido atribuído ao aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico promovido pelo treinamento. Nesse sentido, vários estudos demonstraram aumento da vasodilatação fluxo mediada em indivíduos hipertensos essenciais submetidos ao treinamento aeróbico (HIGASHI; SASAKI; KURISU; et al., 1999; HIGASHI; SASAKI; SASAKI; et al., 1999). Além disso, em um estudo, os autores encontraram melhora na capacidade vasodilatadora em resposta ao estímulo com acetilcolina, mas não à nitroglicerina, demonstrando tratar-se de uma melhora na vasodilatação dependente do endotélio (MORIKAWA et al., 2013). Para completar, outros estudos, fizeram o bloqueio do óxido nítrico e verificaram abolição do aumento da resposta vasodilatadora promovida pelo treinamento (KINGWELL, 2000).

Dessa forma, o treinamento aeróbico pode reduzir a PA de indivíduos hipertensos devido a seus efeitos sobre diferentes mecanismos de regulação da PA, destacando-se para essa tese os mecanismos de regulação autonômica cardiovascular, que normalmente se encontram alterados na hipertensão arterial.

3.3. Sono

3.3.1 Caracterização do sono

O sono é um processo fisiológico que apresenta como principal característica a capacidade de restauração, tanto física quanto cognitiva, do organismo. O sono apresenta ritmicidade circadiana, estando sujeito à influência de pistas temporais, que acabam por ajustá-lo a um ciclo de, aproximadamente, 24 h no ser humano, porém, em livre curso, a ritmicidade do sono em humanos é de, aproximadamente, 26 h (LACK; WRIGHT, 2007).

O sono é dividido em dois momentos principais: o ciclo de sono *não* REM (NREM), que significa *non rapid eye movements* (sem movimentos oculares rápidos), e o sono REM, que significa *rapid eye movements* (com movimentos oculares rápidos) (LUYSTER et al., 2012). O primeiro deles, o sono NREM, é constituído por 3 estágios. Neles, praticamente todas as funções fisiológicas reduzem suas atividades de maneira importante, e o estágio 3 é aquele no qual o sono encontra-se no momento mais profundo e com maior atividade de ondas lentas no eletroencefalograma (LACK; WRIGHT, 2007). Acredita-se que essa fase do

sono seja essencial para a restauração e conservação de energia física. Por outro lado, o estágio de sono REM é caracterizado, principalmente, pelos movimentos rápidos dos globos oculares, fenômeno que dá nome ao estágio, e por atonia muscular. Esse estágio parece estar mais relacionado à restauração cognitiva.

Quando o indivíduo dorme, o sono percorre esses estágios de modo a formar ciclos, passando por todos os estágios alternadamente, sendo que, nos seres humanos, o número de ciclos por noite de sono varia de 4 a 6 (ANDERSEN, 2008). A primeira metade do sono tende a ser dominada pela fase de sono NREM, sendo o estágio 3 dessa fase o de maior prevalência, ou seja, nessa fase, durante os ciclos, os períodos de sono NREM e fase 3 duram mais tempo. Na segunda metade do sono, a fase de sono REM é a predominante, ou seja, nos ciclos, essa fase dura por mais tempo (ANDERSEN, 2008).

Considerando-se a regulação autonômica durante o sono, na fase de sono NREM, principalmente no estágio 3, observa-se aumento na modulação vagal e redução na modulação simpática. Dessa forma, neste momento do sono, observam-se os menores valores de FC e PA. Por outro lado, na fase de sono REM, ocorre aumento na modulação simpática, que resulta nos maiores valores de FC e PA durante esse período do sono (BURGESS et al., 1997).

Tendo em vista a complexa regulação e as características que compõem o sono, a passagem sem distúrbios por todas as fases do sono é necessária para a restauração completa do organismo. Assim, ocorrências que de alguma maneira interferiram na qualidade do sono podem desencadear alterações clínicas como, por exemplo, aumento da PA (PEPIN et al., 2014).

3.3.2. Qualidade do sono e pressão arterial

Atualmente, já está bem demonstrado que uma qualidade de sono com nível abaixo do adequado se relaciona com manifestação clínicas, de modo que manter uma boa qualidade do sono é essencial para uma vida saudável (BUYSSE, 2014). Cabe destacar, a alta prevalência (de aproximadamente 40% na população ocidental), dentre indivíduos de meia idade e idosos, de relatos de dificuldade para iniciar o sono e/ou se manter dormindo (HATOUM et al., 1998; LEGER et al., 2000; MORIN et al., 2011). Além disso, um grande estudo transversal multicêntrico, que envolveu mais de 10 países, estabeleceu que cerca de 24% da população adulta reporta qualidade ruim de sono (SOLDATOS et al., 2005). No Brasil, um dos países

participantes do estudo supracitado, 19% dos indivíduos relataram possuir qualidade ruim de sono (SOLDATOS et al., 2005).

Uma das definições mais aceitas para a qualidade de sono é, segundo Buysse (2013, p. 12) “padrão vigília-sono multidimensional adaptado ao padrão, demanda social e ambiental do indivíduo, que promove bem estar” (BUYSSE, 2014). E o que caracteriza uma boa qualidade de sono segundo Buysse (2013, p. 12) é “satisfação subjetiva de adequada duração e alta eficiência do sono, além de um estado de alerta sustentado durante o período de vigília” (BUYSSE, 2014).

É de senso comum que uma noite de sono satisfatório traz benefícios à saúde, e que a falta de sono acarreta prejuízos. Estudos têm associado à qualidade ruim de sono à presença de distúrbios do sono, à ocorrência de desfechos cardiovasculares indesejados, como a eventos cardiovasculares agudos ou desenvolvimento da doença coronariana (ELWOOD et al., 2006). Da mesma forma, essa associação tem sido investigada em relação aos fatores de risco cardiovascular e, especificamente para este estudo, são importantes as associações com a PA. Neste sentido, Bansil et al (BANSIL et al., 2011) avaliaram 10.308 adultos e apontaram uma chance 2,30 vezes maior de apresentar hipertensão arterial nos indivíduos com qualidade ruim de sono. O tempo total de sono é um parâmetro importante na qualidade do sono (BUYSSE et al., 1989). A privação de sono por apenas uma noite já altera de maneira importante a regulação cardiovascular, aumentando o balanço simpátovagal cardíaco e os níveis de marcadores inflamatórios, além de deslocar o ponto de ajuste do barorreflexo para valores mais elevados de PA (MULLINGTON et al., 2009), de modo que após uma única noite de privação de sono, a PA se encontra elevada no dia seguinte (SUNBUL et al., 2014). Quando a qualidade ruim de sono é mantida de forma crônica, a redução da atividade nervosa simpática esperada no período noturno se atenua, implicando em menor redução da PA durante o sono NREM (PEPIN et al., 2014) e, conseqüentemente, ausência de descenso noturno da PA. Posteriormente, essa alteração da atividade nervosa simpática pode se estender ao longo do dia, mantendo a ativação simpática elevada no período diurno, o que contribui para o desenvolvimento do quadro de hipertensão arterial (CHOUCHOU et al., 2013). Somando-se aos aspectos anteriores, alguns autores sugerem que, cronicamente, o sono inadequado ajusta o ponto de operação do barorreflexo para um valor mais elevado de PA, além de resultar em danos na função endotelial, o que também pode contribuir para a instalação do quadro de hipertensão arterial (OGAWA et al., 2003).

Dessa forma, a qualidade ruim de sono e a presença de distúrbios do sono são frequentes na população e podem ter consequências cardiovasculares indesejadas, como o aumento da PA, levando à hipertensão arterial. Assim, os distúrbios do sono precisam ser identificados e tratados. No entanto, o percentual de indivíduos que buscam e efetivamente tratam distúrbios de sono é bastante baixo, menor que 15% (MELLINGER; BALTER; UHLENHUTH, 1985; MORIN et al., 2011). Para esse tratamento, pode-se recomendar medidas medicamentosas e não medicamentosas. Em relação ao tratamento medicamentoso, embora seus resultados positivos estejam comprovados (NOWELL et al., 1997; SMITH et al., 2002), existe a possibilidade de efeitos adversos, como a ocorrência de dependência e redução ou déficit cognitivo, sendo este último, observado, principalmente, em idosos. Considerando-se as terapias não medicamentosas, elas incluem a higiene do sono, as terapias de relaxamento muscular, o tratamento de luz, a terapia cognitiva e a conduta destacada para esta tese, ou seja, a prática regular de exercícios físicos (MONTGOMERY; DENNIS, 2004; MORIN; MIMEAULT; GAGNE, 1999). Nos Estados Unidos, estima-se que 1,6 milhões de adultos façam uso de terapias não medicamentosas para tratar os distúrbios do sono e, mais especificamente, a insônia (PEARSON; JOHNSON; NAHIN, 2006). De modo geral, essas terapias parecem melhorar a qualidade do sono (MONTGOMERY; DENNIS, 2004; MORIN; MIMEAULT; GAGNE, 1999) e, nessa tese, será abordado de forma mais profunda o efeito treinamento aeróbico.

3.3.3. Exercício aeróbico e qualidade do sono

Estudos demonstram menor chance de desenvolver distúrbios do sono, como a insônia, em indivíduos que praticam exercícios físicos comparados aos sedentários (KLINE et al., 2013). Isso sugere que o exercício físico pode ser uma ferramenta auxiliar no combate à qualidade ruim de sono. De fato, o efeito benéfico do exercício sobre essa qualidade tem sido relatado tanto após uma única sessão de exercício (efeito agudo) quanto de maneira crônica, após um período de treinamento físico, sendo que a maioria dos estudos utiliza o exercício aeróbico como ferramenta de intervenção (ANTUNES; ANDERSEN; TUFIK, 2008; YANG et al., 2012; YOUNGSTEDT, 2005).

Quanto às respostas agudas ao exercício aeróbico, estudos com polissonografia têm observado aumento do tempo de sono de ondas lentas e, conseqüentemente, o tempo de sono NREM, e redução do tempo do sono REM após uma única sessão de exercício aeróbico (HORNE; MOORE, 1985; YOUNGSTEDT et al., 2000). Contudo essas alterações não têm se

refletido em melhora da qualidade de sono avaliada de forma subjetiva por questionários (DRIVER et al., 1994).

Na realidade, alguns fatores parecem influenciar no efeito agudo do exercício sobre o sono. Em indivíduos que possuem qualidade ruim de sono, mesmo sem a presença de distúrbios do sono, melhoras expressivas na qualidade de sono são observadas após o exercício em comparação a indivíduos com boa qualidade de sono (MONTGOMERY; DENNIS, 2003). A intensidade do exercício não parece ser um fator importante na melhora da qualidade de sono após o exercício agudo, embora a maioria dos estudos tenha utilizado a intensidade moderada (DRIVER et al., 1994; ESTEVES et al., 2009; HORNE; MOORE, 1985; YOUNGSTEDT et al., 2000). Porém, os estudos que empregaram intensidade vigorosa também relataram aumento do tempo de sono NREM (MYLLYMAKI et al., 2011). A fase do dia em que o exercício é realizado parece ser um fator que influencia a resposta de tempo de sono. Nesse sentido, uma metanálise sobre o tema observou que os estudos que realizaram a sessão de exercício aeróbico ao final do dia promoveram maior tempo de sono (KUBITZ et al., 1996). Adicionalmente, o exercício realizado ao final do dia apresentou correlação significativa com a diminuição da latência de sono (i. e. tempo entre deitar para dormir e o início do sono) enquanto que realizar o exercício pela manhã foi correlacionado com o aumento do sono REM (MACULANO ESTEVES et al., 2014).

Quanto à resposta crônica, quando a amostra é composta por indivíduos jovens, que dificilmente apresentam qualidade ruim de sono, o efeito do treinamento físico sobre a qualidade do sono é pequeno (DRIVER et al., 1988; MEINTJES; DRIVER; SHAPIRO, 1989). Por outro lado, programas de treinamento físico (aeróbico ou resistido) possuem efeitos positivos evidentes e significantes sobre a qualidade do sono de adultos de meia idade e idosos (YOUNGSTEDT, 2005). Uma revisão sistemática sobre o tema (YANG et al., 2012) concluiu que o treinamento físico melhora os índices subjetivos de qualidade do sono em 0,47 pontos (95% IC 0,08-0,86), considerando a escala do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP), que vai de 0 a 21 pontos (BUYSSE et al., 1989). Cabe destacar, que comparado aos efeitos relatados em outra metanálise, que analisou o efeito da intervenção de sedativos hipnóticos na qualidade de sono, os efeitos do treinamento foram semelhantes aos dos sedativos (NOWELL et al., 1997). Além disso, em populações com conhecida qualidade ruim de sono, a magnitude do efeito do treinamento aeróbico na melhora da qualidade de sono é ainda mais evidente (CAI;WEN-CHYUAN CHEN; WEN, 2014; ESTEVES et al., 2009;

SCHUTZ et al., 2013). Dessa forma, o treinamento aeróbico parece melhorar a qualidade de sono, principalmente quando essa qualidade é ruim.

Considerando-se a possível influência das características do treinamento em seu efeito sobre a qualidade de sono, a ausência de dados não permite uma análise precisa. De modo geral, os estudos controlados e randomizados utilizaram protocolos de treinamento semelhantes (3-4 vezes/semana, 40-60min com duração, em 50-75% VO_{2pico} , por 10 a 16 semanas), um estudo aplicou um protocolo intervalado (4 blocos de 5 min em 40 e 80% VO_{2pico}) (LOPPENTHIN et al., 2014) e todos obtiveram resultados semelhantes (CAI;WEN-CHYUAN CHEN;WEN, 2014; ESTEVES et al., 2009; KING et al., 2008; KLINE et al., 2013; LOPPENTHIN et al., 2014; REID et al., 2010; SCHUTZ et al., 2013).

Dessa forma, observa-se que o treinamento aeróbico pode melhorar a qualidade de sono, o que pode se refletir em melhor controle da PA. Este estudo pretende avaliar o possível efeito da fase do dia em que o treinamento é executado sobre a melhora da qualidade de sono, o que, pelo nosso conhecimento, ainda não foi investigado em estudo controlado e randomizado. O racional para esse intuito será apresentado mais à frente no texto.

3.4. Ritmo circadiano

3.4.1. 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). Esses podem ser classificados em três grandes grupos: ritmos circadianos, infradianos e ultradianos. Os ritmos circadianos são aqueles que completam ciclos, aproximadamente, a cada 24 h; os infradianos completam ciclos acima de 28 h; e os ultradianos recebem esta nomenclatura por completarem mais de um ciclo a cada 20 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 das funções corporais, 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 et al., 2012). O relógio biológico central nos seres humanos é constituído pelos núcleos supraquiasmáticos, que se localizam no hipotálamo anterior, acima do quiasma ótico (CIPOLLA-NETO; AFECHÉ, 2008). Para

cumprir sua função reguladora, esses núcleos contam com o auxílio de relógios biológicos periféricos (ESCAMES et al., 2012) e de pistas temporais, sendo que a principal delas é o ciclo claro/escuro (GOLOMBEK; ROSENSTEIN, 2010). Assim, os núcleos supraquiasmáticos temporizam as funções fisiológicas, controlando, entre outros mecanismos de regulação, o sistema nervoso autônomo e, portanto, a atividade nervosa simpática e parassimpática (SCHEER; KALSBECK; BUIJS, 2003).

3.4.2. Ritmo circadiano da PA e mecanismos

Devido às influências nos núcleos supraquiasmáticos nos mecanismos de regulação, as variáveis cardiovasculares também apresentam variações rítmicas ao longo do dia. Já está bem estabelecido que a PA e a FC apresentam 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, ao final da segunda metade, algumas ações preparatórias, anteriores ao despertar, são deflagradas e levam ao início da elevação da PA ainda quando o indivíduo está dormindo (PORTALUPPI, 2007). Após o despertar, este aumento 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, volta a aumentar, porém 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, ao final da primeira metade do sono (HERMIDA; AYALA; CALVO; et al., 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 aos níveis medidos ao final do dia (DIAMANT et al., 2002; LEWIS et al., 2010; VOOGEL et al., 2001), o que pode estar relacionado às alterações da atividade nervosa simpática e da função endotelial nessa fase 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, o que já foi evidenciado com diferentes técnicas de medida. Desse modo, os níveis de norepinefrina 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) avaliadas, respectivamente, pela análise espectral das variabilidades da FC e da PA, também

está aumentada pela manhã em comparação com o final do dia, e o mesmo comportamento é observado avaliando-se o maior número de disparos simpáticos medidos no nervo fibular pela técnica de microneurografia na fase matutina comparada à vespertina e noturna (NARKIEWICZ et al., 2002). O aumento da atividade nervosa simpática de manhã parece decorrer da diminuição da sensibilidade barorreflexa, que tem sido relatada nessa fase do dia (TAYLOR et al., 2011; TOCHIKUBO et al., 1997). Assim, o aumento da atividade nervosa simpática pela manhã contribui para o aumento da FC, da RVP e da PA nessa fase do dia (GRASSI et al., 2010).

Com relação à função endotelial, foi observada atenuação dessa função pela manhã comparada à tarde (JONES et al., 2010) e à noite (OTTO et al., 2004). Esses resultados foram observados através da atenuação da resposta vasodilatadora à hiperemia reativa (JONES et al., 2010; OTTO et al., 2004) e também em resposta ao uso sublingual de nitroglicerina (KAWANO et al., 2002). Novamente, esse comportamento ajuda a explicar o aumento da PA no período matutino em relação ao final do dia.

Entretanto, diferentemente do observado com a FC, RVP e PA, as alterações do VS ao longo do dia são menos expressivas. Veerman et al. (VEERMAN et al., 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).

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; LEWIS et al., 2010; VOOGEL et al., 2001). Porém, mesmo com essa elevação, seus valores permanecem inferiores pela manhã em comparação ao final do dia (GUO; STEIN, 2003; LEWIS et al., 2010; VOOGEL et al., 2001).

Analisando-se em conjunto as informações anteriores, é possível dizer que o corpo de evidências atual sugere que durante o período da manhã ocorre aumento concomitante de diversos fatores pressores, sendo eles: neurais (aumento da atividade nervosa simpática e redução da sensibilidade barorreflexa) e vasculares (atenuação da função endotelial) (GRASSI et al., 2010; KAWANO et al., 2002; OTTO et al., 2004; PORTALUPPI, 2007). Esses fatores levam ao aumento da RVP e, conseqüentemente, da PA nessa fase do dia. Somando-se a isso, o aumento da atividade nervosa simpática também promove elevação

importante da FC e moderada do VS, o que resulta no aumento do DC nessa fase do dia. No final do dia/início da noite, ocorre a inversão dos fatores citados anteriormente, comandados direta e indiretamente pelos núcleos supraquiasmáticos, aumentando a sensibilidade barorreflexa (GIROUARD et al., 2004) e a função endotelial (WAKATSUKI; OKATANI, 2000) e diminuindo a atividade nervosa simpática (PAULIS; SIMKO, 2007). Assim, durante a noite, a FC, a RVP, o DC e a PA diminuem progressivamente alcançando os menores valores na primeira metade do sono, enquanto que o VS não se altera nesse período.

3.4.3. Ritmo circadiano e hipertensão arterial.

Como visto anteriormente, a regulação circadiana cardiovascular é bastante complexa e integrada. Entretanto, em algumas condições, essa regulação pode estar alterada. Para este estudo, destacam-se as alterações observadas no quadro de hipertensão arterial. Nos hipertensos, a função dos núcleos supraquiasmáticos, que controlam a ritmicidade das funções fisiológicas, encontra-se prejudicada e, portanto, o controle dos ritmos circadianos pode estar alterado. Um estudo *pós-mortem* com hipertensos relatou redução de cerca de 50% em três importantes neurotransmissores dos núcleos supraquiasmáticos (GONCHARUK et al., 2001). Outro marcador importante da alteração circadiana nos hipertensos é o fato dos níveis noturnos de melatonina, principal marcador endógeno do ritmo circadiano, encontrar-se reduzido em hipertensos com comportamento *não-dipper* da PA (i. e. redução dos níveis de PA durante o sono <10% da média da PA durante a vigília) (ZEMAN et al., 2005). De fato, indivíduos hipertensos costumam apresentar maior prevalência de distúrbios do ritmo da PA (HERMIDA; AYALA; PORTALUPPI, 2007), como por exemplo, o comportamento *não-dipper* e a elevação exagerada da PA logo após o despertar pela manhã (*morning surge*). O comportamento *não-dipper* possui alta correlação com a lesão de órgãos-alvo, além de ser um importante fator de risco cardiovascular independente da PA (OHKUBO et al., 2002). Quanto à elevação da PA após o despertar, ela não apresenta um valor de corte que indique um possível risco (ATKINSON et al., 2014), contudo, o aumento abrupto da PA pela manhã pode ser um gatilho para a ocorrência de eventos cardíacos (GRASSI et al., 2010), colaborando para que a ocorrência desses eventos, como infarto e morte súbita, seja mais prevalente nessa fase do dia (ATKINSON; JONES; AINSLIE, 2010).

3.4.4. Ritmo circadiano e adaptações cardiovasculares ao treinamento aeróbico

Embora tanto o efeito do ritmo circadiano sobre PA e seus mecanismos quanto o efeito do exercício aeróbico sobre essas variáveis já sejam conhecidos, a integração desses dois fenômenos, ou seja, a influência do ritmo circadiano sobre as respostas cardiovasculares ao exercício físico tem sido pouco estudada. Os estudos sobre este tema abordam, principalmente, as respostas cardiovasculares após a execução de uma sessão de exercício (efeito agudo do exercício) e, até o momento, de acordo com a revisão de literatura realizada para esta tese, nenhum estudo investigou o efeito do treinamento físico (efeito crônico do exercício).

Os estudos sobre a inter-relação entre ritmo circadiano, exercício agudo e função cardiovascular direcionam-se em duas vertentes. Uma aborda o efeito do exercício executado em diferentes fases do dia sobre as respostas cardiovasculares pós-exercício e a outra investiga o efeito do exercício físico como um sincronizador circadiano, alterando o relógio biológico humano (BAEHR et al., 2003; VAN REETH et al., 1994).

A primeira vertente de investigação se identifica com o objetivo desta tese. Nela, o efeito da fase do dia em que o exercício aeróbico é realizado tem sido investigado, principalmente, em relação ao fenômeno da hipotensão pós-exercício. Estudos sugerem que quando a hipotensão pós-exercício é considerada comparando-se a redução da PA pós-exercício em relação ao valor dessa PA pré-exercício (DE BRITO et al., 2015; JONES et al., 2008; JONES, 2008), o efeito hipotensor é maior após o exercício realizado ao final do dia do que pela manhã. No entanto, quando o efeito líquido é considerado levando-se em conta uma sessão controle [efeito líquido calculado = (Pós-exercício - Pré-exercício) – (Pós-controle - Pré-controle)], o que considera a alteração circadiana da PA, o efeito hipotensor é maior pela manhã do que ao final do dia (DE BRITO et al., 2015). Entretanto, apenas quando o exercício é realizado ao final do dia é possível observar redução da PA de sono de indivíduos hipertensos e pré-hipertensos (BRITO, 2013; PARK; JASTREMSKI; WALLACE, 2005).

Outro aspecto interessante é que os estudos que avaliaram os mecanismos hipotensores após uma única sessão de exercício aeróbico realizado em diferentes fases do dia verificaram que a redução da PA após o exercício realizado pela manhã estava mais relacionada à redução do DC (DE BRITO et al., 2015; JONES et al., 2008; JONES, 2008), mediada por um menor aumento da FC e do balanço simpatovagal (DE BRITO et al., 2015), enquanto que após o exercício realizado ao final do dia, a redução da PA esteve relacionada à diminuição a RVP (DE BRITO et al., 2015; JONES et al., 2010; JONES et al., 2008; JONES,

2008) e a uma resposta vasodilatadora mais expressiva (DE BRITO et al., 2015). Entretanto, é importante ressaltar que após o exercício realizado pela manhã, embora a FC aumente menos, ela permanece elevada por mais tempo, enquanto que após o exercício realizado ao final do dia, a FC retorna aos valores basais mais rapidamente (BRITO, 2013). Dessa forma, embora os dados ainda sejam escassos e controversos, não permitindo nenhuma conclusão efetiva, é possível verificar que a execução aguda do exercício físico em diferentes fases do dia produz respostas cardiovasculares distintas pós-exercício.

Alguns estudos recentes (HECKSTEDEN; GRUTTERS; MEYER, 2013; LIU et al., 2012) têm apontado relação significativa entre a resposta hipotensora a uma sessão de exercício aeróbico, avaliada pela diferença dos valores pós e pré-exercício, e a resposta hipotensora crônica obtida após um período de treinamento aeróbico. Dessa forma, se a fase do dia em que o exercício é realizado influencia o efeito hipotensor agudo do exercício, é possível que também influencie o efeito hipotensor crônico do treinamento, o que precisa ser estudado. Entretanto, esses estudos que correlacionaram o efeito agudo com o efeito crônico do exercício foram realizados em população de pré-hipertensos, que não recebiam nenhum medicamento anti-hipertensivo (HECKSTEDEN; GRUTTERS; MEYER, 2013; LIU et al., 2012). Por outro lado, num estudo recente realizado com pacientes com doença renal crônica, no qual aproximadamente 80% faziam uso de medicação anti-hipertensiva, não foi observada relação entre efeito agudo e crônico do exercício aeróbico (HEADLEY et al., 2017). Esse achado aponta a necessidade dessa relação ser investigada em uma população de pacientes hipertensos controlados por medicamentos anti-hipertensivos.

Considerando-se o efeito crônico do treinamento, o efeito da fase do dia em que o treinamento aeróbico é realizado vem sendo estudado, há muito tempo, sobre o desempenho físico. Uma elegante revisão (CHTOUROU; SOUISSI, 2012) sobre o assunto demonstrou que para algumas variáveis, como o VO_{2pico} (HILL; CURETON; COLLINS, 1989) e a força máxima (SOUISSI et al., 2002), a resposta ao treinamento é fase-específica, ou seja, o efeito do treinamento físico sobre essas variáveis é superior quando elas são avaliadas na mesma fase do dia em que o treinamento foi realizado, ou seja, se o treinamento foi feito pela manhã trará maiores aumentos de desempenho se esse desempenho também for avaliado pela manhã, o oposto ocorrendo para o treinamento ao final do dia.

Considerando-se a PA, como dito anteriormente, pelo nosso conhecimento, não há estudos que tenham investigado o efeito do treinamento executado em diferentes fases do dia. De fato, as pesquisas que avaliaram o efeito hipotensor do treinamento aeróbico não

costumam citar o horário do dia em que o treinamento foi realizado. Nos estudos incluídos nas duas últimas metanálises sobre este tema, somente dois estudos relataram em qual fase do dia os indivíduos treinaram (DALLECK et al., 2009; FINUCANE et al., 2010). Finucane et al (2010) relataram que os indivíduos treinaram tanto pela manhã quanto a tarde e não houve nenhuma mudança significativa na PA (FINUCANE et al., 2010). Dalleck et al (2009), por sua vez, treinaram os indivíduos apenas pela manhã e, de forma similar, também não reportaram alteração da PA após o treinamento (DALLECK et al., 2009).

Para outros parâmetros cardiovasculares, como a FC, a influência da fase do dia nas respostas ao treinamento aeróbico já foi relatada. Carandente et al (CARANDENTE, 2006) verificaram que o treinamento aeróbico modificou o momento de pico da FC durante a vigília, sendo que o grupo que treinou pela manhã teve o pico de FC nessa fase do dia e o que treinou à tarde teve o maior valor de FC à tarde. Outro estudo (TORII et al., 1992) relatou melhora da FC de recuperação (maior redução da FC no 1º minuto pós-exercício) apenas em indivíduos que treinaram no período da tarde, o que não ocorreu com aqueles que treinaram pela manhã ou à noite.

Tendo em vista a relação entre os efeitos hipotensores agudos e crônicos do exercício aeróbico, a influência da fase do dia na resposta da FC e da RecFC ao treinamento e a ritmicidade circadiana da PA e seus mecanismos é possível supor que dependendo da fase do dia em que o treinamento é realizado, as respostas cardiovasculares a esse treinamento possam ser diferentes, o que precisa ser estudado. O conhecimento a esse respeito, além de ampliar o conhecimento científico nesta área, pode trazer importantes consequências práticas como a indicação da melhor fase do dia para a realização do treinamento aeróbico no tratamento da hipertensão arterial.

Diante das respostas discutidas anteriormente, a hipótese desta tese é que a redução da PA será maior após o treinamento realizado ao final do dia do que pela manhã e que, após o treinamento nessa fase do dia, a maior redução da PA será mediada por uma maior redução da RVP e melhor controle autonômico cardiovascular em comparado ao grupo que treinou pela manhã.

3.4.5. Ritmo circadiano e efeito do treinamento aeróbico no sono

Como dito anteriormente, o sono é peça fundamental no equilíbrio das funções fisiológicas e na ritmicidade destas funções dentro do ciclo sono/vigília (ANDERSEN, 2008). O treinamento aeróbico é recomendado como terapia não medicamentosa para melhorar ou

manter a qualidade do sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2001). Entretanto, pelo nosso conhecimento, nenhum estudo investigou se a fase do dia em que o treinamento é realizado promove efeitos diferentes sobre a qualidade do sono.

De forma semelhante ao tópico anterior, foram encontrados apenas estudos sobre o efeito agudo do exercício abordando os três aspectos (ritmo circadiano, exercício aeróbico e sono) e eles se enquadram nas mesmas duas vertentes apresentadas anteriormente. Novamente, os interesses desta tese estão em investigar o efeito do treinamento aeróbico realizado pela manhã e ao final do dia sobre a qualidade do sono e não como um sincronizador.

Até 2001, a Academia Americana de Medicina do Sono não recomendava a realização de exercícios 4 h ou menos antes de dormir, devido à possibilidade de exacerbar distúrbios de sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2001). Entretanto, com a evolução do corpo de conhecimento sobre o tema, um estudo de revisão reportou que, agudamente, os estudos nos quais o exercício foi realizado entre 4 e 8 h antes de dormir, ou seja, entre o final da tarde e o início da noite, foram aqueles que apontaram resultados positivos mais expressivos sobre a qualidade do sono (YOUNGSTEDT, 2005). Adicionalmente, menor tempo de latência do sono foi observado após o exercício realizado ao final do dia, enquanto que o exercício realizado pela manhã promoveu aumento de tempo de sono REM (MACULANO ESTEVES et al., 2014). Entretanto, cabe ressaltar que tanto o treinamento realizado pela manhã (ESTEVES et al., 2009) quanto ao final do dia (SCHUTZ et al., 2013) promovem efeitos positivos.

Essa possível influência da fase do dia sobre o efeito do exercício aeróbico na qualidade do sono está baseada na teoria de melhora da termorregulação noturna (DRIVER; TAYLOR, 2000). No início do período de sono ocorre elevação da temperatura corporal, resultando em ativação do mecanismo de perda de calor durante o sono (MCGINTY; SZYMUSIAK, 1990). Essas respostas estão relacionadas à facilidade de se iniciar o sono, melhorando sua qualidade. Assim, manobras que causem alterações na temperatura corporal durante o dia podem acarretar mudanças nos parâmetros de sono, via redução de temperatura durante o sono de ondas lentas (JENNINGS et al., 1993). Nesse contexto, a execução de um exercício à tarde e à noite provoca maiores elevações da temperatura corporal durante o exercício comparado a manhã (DESCHENES et al., 1998), o que pode ativar os mecanismos de perda de calor, que funcionam como um gatilho, principalmente, para o início do sono, melhorando sua qualidade. Do ponto de vista crônico, foi demonstrado que o treinamento

aeróbico promove redução da temperatura central durante o sono (MURPHY; CAMPBELL, 1997). Entretanto, ainda não foi investigado se a fase do dia na qual o exercício é realizado influencia nessa resposta. Como hipótese, o fato do exercício realizado à tarde ou noite promover maiores aumentos de temperatura sugere que o treinamento executado nessa fase do dia possa ser mais efetivo em melhorar a qualidade do sono, o que precisa ser testado.

Pelo nosso conhecimento, até o momento, apenas quatro estudos, que investigaram o efeito do treinamento na qualidade de sono, relataram a fase do dia em que o treinamento foi realizado: 2 pela manhã (ESTEVES et al., 2009; KING et al., 2008) e 2 ao final do dia (REID et al., 2010; SCHUTZ et al., 2013). Todos os estudos evidenciaram que o exercício aeróbico foi efetivo em melhorar a qualidade do sono, porém nenhum deles comparou o efeito do treinamento realizado em diferentes fases do dia. Assim, fica claro que existe uma lacuna importante na literatura sobre a influência da fase do dia em que o treinamento é realizado sobre a qualidade do sono.

4. MÉTODOS

4.1. Casuística

A amostra do estudo foi composta por homens com hipertensão arterial essencial e idade entre 30 e 65 anos. Todos deveriam: i) estar em uso de medicamentos anti-hipertensivos com droga e dose mantidos por, no mínimo, 4 meses; ii) ter cronotipo intermediário (HORNE; OSTBERG, 1976); e iii) ter disponibilidade para participar do estudo nos dois períodos do dia propostos (manhã e final do dia), evitando assim qualquer viés de preferência por horário. Além disso, não deveriam praticar exercícios físicos estruturados com regularidade ($>2x$ semana) nem somar mais de 150 min de atividades físicas por semana (HALLAL; VICTORA, 2004). Adicionalmente, nenhum dos indivíduos poderia fazer uso de medicamentos que alterassem diretamente a modulação autonômica cardíaca (i.e. os betabloqueadores e os inibidores de canais de cálcio não diidropiridínicos). Para completar, os indivíduos não participariam do estudo se apresentassem os seguintes critérios de exclusão: i) presença de doenças cardiovasculares que não a hipertensão arterial; ii) presença de problemas osteomioarticulares que contraindicassem a execução de exercício físico; iii) presença de obesidade $\geq$ grau 2; iv) presença de diabetes com complicações ou uso de insulina; v) presença de lesão de órgãos-alvo da hipertensão arterial; e vi) presença de isquemia ou arritmias durante o teste ergoespirométrico máximo. Também foram excluídos, os indivíduos com níveis de PA em repouso acima de 160 mmHg para a PAS e/ou 105 mmHg para a PAD.

O recrutamento dos indivíduos foi realizado por meio de mídia eletrônica e escrita, além da colagem de cartazes no campus da universidade e distribuição de panfletos no campus, seus arredores e em estações do metrô. O recrutamento também ocorreu através em campanhas públicas de combate à hipertensão arterial. Os indivíduos que demonstraram interesse foram convidados para uma entrevista, e desses, os que apresentaram os critérios para participar do estudo foram esclarecidos sobre os procedimentos experimentais e possíveis riscos envolvidos, além da possibilidade de acessarem os resultados da pesquisa e de desistirem de participar a qualquer momento. Então, 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 966.072) e está registrado na plataforma de Ensaios Clínicos Brasileiros (www.ensaiosclinicos.gov.br - RBR-7q7pz7).

4.2. Formação dos grupos

Os indivíduos que assinaram o termo de consentimento foram submetidos a exames preliminares para confirmar a aderência aos critérios de inclusão e exclusão, além de estabelecer parâmetros para as outras etapas do estudo. Os indivíduos que atenderam os critérios foram aleatoriamente divididos em 3 grupos: treinamento aeróbico pela manhã (MT); treinamento aeróbico ao final do dia (FDT) e grupo controle (GC). Além disso, dos indivíduos alocados no GC, metade foi sorteada para realizar a intervenção no período da manhã e metade ao final do dia.

4.3 Procedimentos preliminares

4.3.1 Anamnese

Todos os indivíduos passaram por uma entrevista na qual responderam um questionário com o objetivo de se obter informações sobre suas características pessoais (nome, idade, endereço, hábitos de vida, prática de atividade física regular, uso de medicamentos, presença de doenças, presença de fatores de risco cardiovascular, presença de antecedentes familiares e disponibilidade para participar do estudo). Além disso, todos responderam ao questionário IPAQ versão curta (HALLAL; VICTORA, 2004). Permaneceram no estudo, os indivíduos que cumpriam os critérios descritos em relação ao sexo, idade, diagnóstico de hipertensão, uso de medicação, ausência de outras doenças, prática de atividade física, aptidão para executar exercícios e disponibilidade para os treinamentos.

4.3.2. Avaliação da PA

A PA foi aferida três vezes em cada braço após 5 min de repouso com o indivíduo na posição sentada, como sugere o 7º Relatório do Comitê Nacional Americano de Hipertensão e a Diretriz Brasileira de Hipertensão (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Esse procedimento foi repetido em duas visitas e foi realizado utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e considerando-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação das 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 determinar o valor da PA de cada indivíduo. Como previsto nos critérios do estudo, só foram incluídos, os indivíduos com PAS e PAD abaixo, respectivamente, de 160 e 105

mmHg, devido a esses valores serem considerados valores de segurança para se iniciar o exercício físico em hipertensos (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010).

4.3.3 Avaliações clínicas

Todos os indivíduos foram encaminhados à rotina de investigação da Liga de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que segue as condutas recomendadas pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão para a avaliação do indivíduo (MALACHIAS et al., 2016). Fez parte dessa rotina, a execução de exames de sangue, urina e ECG e, se necessário, outros exames complementares, tendo o intuito de avaliar a presença de lesão de órgãos-alvo, abolir causas de hipertensão arterial secundária, diagnosticar fatores de risco cardiovascular e afastar a presença de outras doenças sistêmicas.

Além disso, a massa corporal e a estatura dos indivíduos foram medidas numa balança (Welmy, W200a Led, Santa Bárbara D'Oeste) e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pelo quociente entre a massa corporal (kg) e o quadrado da estatura (m^2).

Foram excluídos, os indivíduos que apresentaram obesidade grau 2 ou superior, i.e. índice de massa corporal de $\geq 35\text{kg}/m^2$ (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010), hipertensão arterial secundária, lesões de órgãos-alvo e outras doenças sistêmicas, além de diabéticos com complicações ou que faziam uso regular de insulina.

4.3.4. Identificação do cronotipo

Para avaliar o cronotipo dos indivíduos foi utilizado o questionário de Horne e Ostberg, que determina se o indivíduo é 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 42 a 58 pontos no questionário, ou seja, cronotipo intermediário continuaram no estudo. Essa medida foi inserida para evitar que indivíduos que apresentassem atraso ou avanço no ritmo biológico interferissem nos resultados, garantindo a homogeneidade da amostra e afastando a influência do cronotipo sobre o resultado. Cabe ressaltar que, aproximadamente, 80% da população mundial apresenta o cronotipo intermediário (ROENNEBERG et al., 2007), de modo que estudar esse cronotipo específico amplifica a aplicabilidade dos resultados.

4.3.5. Avaliação da resposta cardiovascular ao esforço

Para avaliar a condição de saúde cardiovascular, a ocorrência de hipotensão pós-exercício máximo, o consumo pico de oxigênio e calcular a zona alvo de frequência cardíaca (FC) de treinamento, os indivíduos realizaram dois testes ergoespirométricos máximos em cicloergômetro (Lode, Corival Cycle, Groningen, Holanda) até a exaustão, sendo um realizado pela manhã (entre 7 e 9 h) e outro ao final do dia (entre 20 e 22 h).

Cada teste foi precedido pela realização de um eletrocardiograma de repouso (EMG System do Brazil, EMG, 030110/00B, São Paulo, Brazil) e por um período de 10 min de repouso sentado numa poltrona confortável. Ao final desse período, a PA foi medida em triplicata. Para os testes, foi aplicado um protocolo em rampa com incremento de 15 W/min até a exaustão, precedido de 3 min de aquecimento com 30 W. Os critérios adotados para a interrupção dos testes foram os recomendados pelas III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Além disso, imediatamente após o indivíduo alcançar a carga máxima, relatando não conseguir continuar o teste, essa carga foi reduzida para 30 W, mantendo-se uma recuperação ativa por 5 min. Durante todo o protocolo, a onda de ECG foi continuamente registrada e a FC e a PA foram medidas ao final do aquecimento e a cada 2 min durante o teste. No período de recuperação ativa, elas foram medidas nos minutos 1, 2 e 5. Em seguida, os indivíduos se deslocaram para uma poltrona onde permaneceram em repouso sentado por mais 30 min e a PA foi medida em triplicata, nos minutos 15 e 30. Em todos os momentos, a PA foi aferida pelo mesmo observador usando o método auscultatório e um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Uniteq, São Paulo, Brasil). A FC foi medida pelo ECG e por um cardiofrequencímetro (Polar, PolarCRX800, Kempele, Finlândia).

A análise da condição de saúde dos indivíduos foi realizada por um médico com base em um exame clínico e na análise dos ECG de repouso e exercício. Foram excluídos, os indivíduos que apresentaram alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas sugestivas de problemas cardiovasculares (isquemias e arritmias).

Durante o teste, os gases expirados foram continuamente medidos a cada ciclo respiratório por um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation, CPX/Ultima, Minnesota, EUA). Os limiares ventilatórios foram definidos visualmente por dois avaliadores experientes, utilizando os critérios de Skinner e McLellan (SKINNER; MCLELLAN, 1980). O limiar anaeróbico (LAn) foi determinado: 1) pela perda de linearidade entre produção de dióxido de carbono (VCO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2); 2) pelo

incremento não linear da razão de troca respiratória (RER); 3) pela primeira perda de linearidade do incremento da ventilação (VE); 4) pela menor pressão expirada final de oxigênio (PetO₂); e 5) pelo menor equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO₂). O ponto de compensação respiratória (PCR) foi determinado: 1) pela segunda perda de linearidade do incremento da VE, acompanhada de incremento da frequência respiratória; 2) pelo menor equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO₂) e; 3) pela maior pressão expirada final de dióxido de carbono (PetCO₂). Quando houve discordância entre as análises, um 3º avaliador participou da decisão. A potência aeróbia máxima foi avaliada pelo VO₂pico, identificado pelo valor mais alto do VO₂ atingido durante o teste e considerando-se médias de 30s.

4.4. Medidas

Para avaliar a efetividade das intervenções, as seguintes medidas foram realizadas:

4.4.1. PA clínica

A PA clínica foi avaliada no braço dominante do indivíduo, utilizando-se o método auscultatório, um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Uniteq, São Paulo, Brasil) e definindo-se as fases I e V dos sons de Korotkoff para a identificação da PAS e PAD, respectivamente. Essa medida foi sempre realizada pelo mesmo observador em todas as sessões experimentais. A PA média foi calculada $[(PAS - PAD) / 3 + PAD]$.

A PA clínica também foi avaliada batimento a batimento pela técnica fotopletismográfica, através do equipamento Finometer (FMS – Finapres Measurement System, Arnhem, Holanda) posicionado no dedo médio da mão não dominante do indivíduo. A onda de PA obtida por esse equipamento foi digitalizada e registrada em microcomputador por um analisador de sinais biológicos (Windaq, DI-720, Akron, EUA) com uma frequência de amostragem de 500Hz.

4.4.2. Medida ambulatorial da PA

Para a medida da PA ambulatorial foi utilizado um monitor automático oscilométrico (SpaceLabs, 90207), que foi programado para realizar medidas a cada 15 min por 24 h. Ao longo do estudo, a calibração desse equipamento foi regularmente checada em comparação

com a coluna de mercúrio. Durante o período de monitorização, foi solicitado aos indivíduos que anotassem suas atividades bem como os horários de refeição, sono e tomada de medicação, que deveria ser feita seguindo os horários habituais.

4.4.3. Frequência cardíaca

A FC foi monitorada por um ECG (EMG System do Brasil, 030110/00B, Campo Grande, Brasil) e a onda eletrocardiográfica foi digitalizada e registrada em microcomputador através do analisador de sinais biológicos (Windaq, DI-720, Akron, EUA), com uma frequência de amostragem de 500Hz/canal.

4.4.4. Débito cardíaco

O DC foi medido pelo método indireto de Fick, através do processo de reinalação de CO_2 (COLLIER, 1956; TURNER et al., 1996) e utilizando-se a seguinte fórmula: $\text{DC} = \text{VCO}_2 / (\text{CvCO}_2 - \text{CaCO}_2)$, em que: DC = débito cardíaco, VCO_2 = produção de dióxido de carbono, CvCO_2 = conteúdo venoso de CO_2 e CaCO_2 = conteúdo arterial de CO_2 . Para essa análise, utilizou-se um analisador de gases computadorizado (Medical Graphics Corporation CPX/Ultima, Minnesota, EUA). Inicialmente, o indivíduo foi orientado a respirar normalmente o ar ambiente. Durante esse período, o VCO_2 foi medido e o CaCO_2 estimado através da medida do PetCO_2 . Em seguida, a avaliação do CvCO_2 se deu pelo procedimento de reinalação de CO_2 , durante o qual o indivíduo foi orientado e guiado a inspirar e expirar, por um período de 20 s, o ar de uma bolsa contendo concentrações de CO_2 entre 8 e 11% e de O_2 em 35%. Quando houve o equilíbrio na concentração de CO_2 na bolsa, o CvCO_2 foi estimado e o DC calculado.

4.4.5. Resistência vascular periférica

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

4.4.6. Volume sistólico

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

4.4.7. Respiração

Os movimentos respiratórios foram monitorados por uma cinta piezelétrica (UFI, Pneumotrace2, Califórnia, EUA) posicionada no tórax do indivíduo. O sinal respiratório foi amplificado (Bioamplifier, 2121/1-R, California, EUA), digitalizado e registrado em microcomputador através do analisador de sinais biológicos (Windaq, DI-720, Akron, EUA), com uma frequência de amostragem de 500 Hz/canal.

4.4.8. Modulação autonômica do sistema cardiovascular

A modulação cardiovascular simpática e parassimpática foi avaliada pela análise espectral das variabilidades da FC e da PA, utilizando um software específico (Heart Scope II, v. 1.3.0.1, A.M.P.S. LLC, Nova Iorque, EUA) e seguindo-se as recomendações do “Task Force” sobre o assunto (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Nesse método, as ondas do ECG, da respiração e da PA gravadas pelo sistema WINDAQ (Windaq, Dataq Instruments, Akron, EUA) foram, inicialmente, analisadas para gerar os valores de intervalo R-R, PAS, PAD e respiração a cada ciclo cardíaco, formando 4 séries temporais. Posteriormente, a variabilidade desses sinais foi analisada no domínio da frequência pelo método autorregressivo. Foram considerados picos de alta frequência (AF), aqueles obtidos entre 0,15 e 0,4 Hz e que apresentaram coerência acima de 0,50 com a respiração. Foram considerados picos de baixa frequência (BF), aqueles observados entre 0,04 e 0,15 Hz e que não apresentaram coerência superior a 0,50 com a respiração. Os valores das bandas AF e BF foram analisados em unidades normalizadas, o que foi calculado pela divisão do valor absoluto de cada banda pelo valor total do espectro subtraído do valor da banda de muito baixa frequência ($<0,04$ Hz) e multiplicado por 100. Para a interpretação dos resultados, os valores absolutos e normalizados da banda de AF da variabilidade da FC foram considerados como representantes da modulação parassimpática cardíaca, enquanto o valor normalizado da banda BF foi interpretado como decorrente, principalmente, da modulação simpática para o coração. A razão entre as bandas BF e AF foi considerada como o balanço simpatovagal cardíaco. A modulação simpática vasomotora foi considerada pela análise dos valores absolutos da banda BF da variabilidade da PAS (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

4.4.9. Avaliação do controle barorreflexo

A sensibilidade espontânea do barorreflexo cardíaco (SBRc) foi avaliada pelo método sequencial (BERTINIERI et al., 1985; PAGANI et al., 1988) através de um software específico (Heart Scope II, v. 1.3.0.1, A.M.P.S. LLC, Nova Iorque, EUA). Para tanto, foram identificados na série temporal dos intervalos RR sequências de três ou mais batimentos consecutivos com mudanças da PAS (de pelo menos 1 mmHg) e do intervalo cardíaco (de pelo menos 4 ms) no mesmo sentido (BERTINIERI et al., 1985). Em cada uma dessas sequências, foi calculada a regressão linear e só foram aceitas como relacionadas ao controle barorreflexo, as sequências que apresentaram coeficiente de correlação igual ou maior que 0,80. Para cada sequência válida, foi calculada a inclinação da reta de regressão linear e foi considerado como representando a SBRc, o valor médio de todas as inclinações válidas.

4.4.10. Recuperação da frequência cardíaca (RecFC)

Como índice de modulação autonômica, foi também avaliada a RecFC. Para tanto, a redução da FC nos primeiros 5 min de recuperação dos testes ergoespirométricos foi avaliada usando-se os dados do cardiófrequencímetro (POLAR 800cx, Kempele, Finland). Como índices da RecFC foram calculados: a) o delta da FC de 1 min ($\Delta FC1'$) - calculado pela subtração entre a FC_{pico} do exercício e o valor da FC no 1º min após o exercício; b) o T30, que reflete o valor da constante de tempo de decaimento da FC no início da recuperação - calculado através do software Matlab® (The MathWorks, Massachusetts, EUA) por meio do ajuste linear da curva dos logaritmos da FC nos primeiros 30s de recuperação pós-exercício (IMAI et al., 1994); c) delta da FC de 5 min ($\Delta FC5'$) - calculado pela subtração entre a FC_{pico} do exercício e o valor da FC no 5º min após o exercício e; d) a HRR τ , que reflete o valor da constante de tempo de decaimento da FC durante toda a recuperação - calculado pelo Matlab® (The MathWorks, Massachusetts, EUA) após ajuste exponencial de primeira ordem da curva de FC nos primeiros 5 min de recuperação. Os dois primeiros índices ($\Delta FC1'$ e T30) refletem a fase rápida de RecFC, que é principalmente relacionada à reativação da modulação parassimpática cardíaca pós-exercício e os outros índices ($\Delta FC5'$ e HRR τ) refletem a fase lenta de RecFC, que está relacionada à reativação vagal e à retirada da modulação simpática cardíaca pós-exercício, com predomínio dessa última (PIERPONT;STOLPMAN;GORNICK, 2000).

4.4.11. Qualidade do sono

Para avaliar diversos parâmetros de qualidade de sono, foram aplicados os seguintes questionários: o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) (BUYSSE et al., 1989) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESP) (JOHNS, 1991). O IQSP foi utilizado para avaliar a qualidade de sono geral. Sua pontuação máxima é de 21 pontos e escores maiores que 5 pontos representam qualidade ruim no padrão do sono (BUYSSE et al., 1989). A ESP foi utilizada para avaliar a sonolência diurna, sendo uma escala com pontuação máxima de 24 pontos, na qual valores acima de 10 pontos indicam um possível distúrbio de sono (JOHNS, 1991).

4.5. Intervenções

4.5.1. Protocolo de treinamento aeróbico

Nos grupos alocados para o treinamento aeróbico (MT e FDT), o treinamento consistiu de 30 sessões realizadas em 10 semanas com 3 sessões semanais. Os indivíduos alocados no MT iniciaram as sessões de treinamento entre 7 e 9 h e aqueles destinado ao FDT iniciaram as sessões entre 18 e 20 h. Nos dois grupos, o treinamento foi realizado em cicloergômetro e sua duração aumentou progressivamente, iniciando com 30 min por sessão e terminando com 45 min. A intensidade do exercício também aumentou progressivamente, iniciando numa intensidade correspondente à FC do LAn e terminando numa intensidade correspondente à FC 10% abaixo do PCR, sendo esses limiares identificados no teste ergoespiométrico realizado no início do estudo na mesma fase do dia em que o indivíduo treinou. A progressão de intensidade e duração do treinamento ao longo do estudo está demonstrada no Quadro 1. Esse protocolo caracteriza um treinamento aeróbio moderado (MCARDLE;KATCH;KATCH, 2001) e é semelhante ao utilizado em estudos que demonstraram efeito cardiovascular significativo e positivo em deferentes populações (DE MELLO FRANCO et al., 2006; GARDENGHI et al., 2007; GROEHS et al., 2015; ROVEDA et al., 2003). A sessão de treinamento era iniciada com 5 min de aquecimento com carga correspondente a 50% da FC de treinamento, seguida do treinamento específico e finalizada com 5 min de volta à calma, utilizando a mesma carga do aquecimento. Durante as sessões de treinamento, a FC (POLAR 800cx, Kempele, Finland) e a PA foram continuamente monitoradas e registradas aos 15 min de exercício. A carga era ajustada sempre que a FC durante o exercício estava 2 bpm abaixo ou acima da preconizada para aquela sessão. Além disso, em todas as sessões, a PA foi medida com o indivíduo na posição sentada após 5 min

de repouso antes e depois do exercício pra garantir que os indivíduos tinham níveis de PA iguais ou menores que 160/105 mmHg, garantindo a segurança da execução do treinamento (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010).

Quadro 1. Progressão da intervenção para os grupos de treinamento

Semana	Duração	Carga
1 e 2	30	FC LAn
3 e 4	45	FC LAn
5 e 6	45	$FC = FCLAn + 1/3 (FC_{10\% < PCR} - FCLAn)$
7 e 8	45	$FC = FCLAn + 2/3 (FC_{10\% < PCR} - FCLAn)$
9 e 10	45	$FC = FC_{10\% < PCR}$

FC = frequência cardíaca, LAn = limiar anaeróbico, PCR = ponto de compensação respiratória

4.5.2. Protocolo de intervenção controle

Os indivíduos randomizados para o GC também realizaram 30 sessões de treinamento durante 10 semanas, sendo 3 sessões semanais. Como apontado anteriormente, metade desses indivíduos realizou as sessões entre 7 e 9 h e a outra metade entre 18 e 20 h. Essas sessões constaram de 30 min de exercícios de alongamento para os principais grupos musculares. Em cada sessão foram realizados, em média, 28 exercícios de alongamento, realizados em 2 séries com manutenção do alongamento máximo (técnica estática) por 20-30 s. A PA foi avaliada antes e após cada sessão de alongamento, com o indivíduo na posição sentada após 5 min de repouso.

4.6. Protocolo experimental

4.6.1. Protocolo experimental do estudo

A Figura 1 apresenta a sequência do protocolo experimental. Os indivíduos que atenderam os critérios de inclusão assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, então, foram submetidos às avaliações preliminares, exceto pelo teste ergoespirométrico. A partir dos resultados dessas avaliações, permaneceram no estudo somente aqueles que confirmaram os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão. Esses indivíduos realizaram, então, os dois testes ergoespirométricos, um pela manhã (iniciando entre 7-9h) e outro ao final do dia (iniciando entre 20-22h). Esses testes foram

conduzidos em ordem aleatória, com um intervalo mínimo de 48 h entre eles, e seguiram o protocolo descrito anteriormente. Antes do primeiro teste, os indivíduos responderam aos questionários para a avaliação de parâmetros do sono (i.e. IQSP e ESP).

Após um intervalo mínimo de 48 h do segundo teste, os indivíduos participaram de uma sessão experimental, na qual a PA, seus determinantes hemodinâmicos e seus mecanismos de regulação autonômica foram avaliados em dois momentos: pela manhã (iniciando entre 7-9h) e ao final do mesmo dia (iniciando entre 18 - 20h). A descrição pormenorizada dessa sessão está apresentada no tópico seguinte. Após finalizar essas avaliações iniciais, os indivíduos foram aleatorizados para seus grupos experimentais (MT, FDT ou GC) e participaram de 30 sessões de treinamento com os protocolos descritos anteriormente para seu grupo. Após esse período, no final do estudo, os indivíduos repetiram as avaliações ergoespirométricas e a sessão experimental, seguindo a mesma ordem e da avaliação inicial. Essas avaliações foram realizadas após, no mínimo, 48 h da última sessão de treinamento e com um intervalo de, no mínimo, 48 h entre elas. Cabe ressaltar que, quando necessário, durante o período de avaliações do final do estudo, os indivíduos realizaram pelo menos uma sessão de treinamento por semana para evitar o destreinamento. Além disso, durante todo o protocolo experimental, os indivíduos mantiveram a mesma medicação (i.e. número de medicamentos, classes, dosagem e horário de tomada). Na tentativa de garantir a execução completa dos protocolos de treinamento, quando o indivíduo faltou numa sessão de treinamento, ele foi convocado para repor essa sessão. Como se trata de um estudo de eficácia, somente os indivíduos que cumpriram, pelo menos, 75% do protocolo de treinamento dentro das 10 semanas foram incluídos na análise final.

Figura 1. Representação Esquemática do Protocolo Experimental

4.6.2. Protocolo da sessão experimental

Em cada sessão experimental (início e final do estudo), foi solicitado aos indivíduos que comparecessem ao laboratório com roupas confortáveis. Além disso, todos foram instruídos a não ingerirem álcool nas 24 h anteriores, a evitarem a execução de exercícios físicos nas 48 h precedentes, a dormir em seu horário habitual e a seguirem rotinas semelhantes de atividades e horários nas 24 h anteriores e posteriores às sessões. Durante as sessões experimentais, a temperatura do laboratório foi mantida entre 20 e 22°C e a claridade foi medida no meio das avaliações aos 30 min após seu início (Luxímetro, Instrumetal, 920T, São Paulo, Brasil).

O Desenho Experimental aplicado nas sessões está apresentado na Figura 2. No dia da sessão experimental, os indivíduos deveriam chegar ao laboratório entre 7-9 h pela manhã em jejum. Eram, então, conduzidas as avaliações e, em seguida, os indivíduos eram liberados para suas atividades normais, e retornavam ao laboratório, em jejum de 5 h, por volta das 18-20 h para serem avaliados novamente. Nos dois momentos de avaliação (manhã e final do dia), ao chegar ao laboratório, os indivíduos receberam uma alimentação padronizada (2 barras de cereal e 1 suco de 50 ml). Trinta minutos após a alimentação, os indivíduos adotaram a posição sentada numa poltrona confortável, os equipamentos para as medidas foram colocados e eles permaneceram em repouso. Entre 5 e 15 min desse repouso, as ondas eletrocardiográficas, de respiração e da PA batimento a batimento foram gravadas para posterior avaliação da modulação autonômica cardiovascular. Posteriormente, entre 15 e 30 min, foram realizadas, em triplicata, as medidas da PA auscultatória, FC e DC. Além disso, após o término das avaliações do final do dia, um monitor ambulatorial de PA foi colocado no braço dos indivíduos e permaneceu com eles até o dia seguinte, completando 24 h de registro quando retornaram ao laboratório para a retirada do monitor.

Figura 2. Desenho da sessão experimental

4.7. Análise estatística

Os valores das variáveis hemodinâmicas medidas em triplicata em cada momento foram calculados pela média das três medidas. Na monitorização ambulatorial da PA, só foram aceitos os registros com, no mínimo, 85% das medidas válidas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; NEFROLOGIA., 2011). Os dados foram avaliados pela média dos valores medidos nos períodos de 24 h, vigília e sono relatado pelos indivíduos.

A presença de valores extremos foi avaliada pela construção de gráficos “box-plot”. Além disso, em todas as variáveis, a normalidade da distribuição e a homogeneidade dos dados foram checadas pelo teste de Shapiro-Wilks e de Levene, respectivamente. Os dados que não apresentaram distribuição normal foram transformados matematicamente para que a normalidade fosse atingida.

Para a comparação das características iniciais entre os grupos foi utilizada a ANOVA de 1 fator para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas.

Para a análise dos dados clínicos coletados durante as sessões experimentais foi utilizada uma ANOVA mista de 2 fatores, analisando separadamente os dados coletados nas avaliações realizadas pela manhã (7-9 h) e ao final do dia (18-20 h), e tendo como fator principal não repetido: o grupo (MT, FDT ou GC) e como fator principal repetido, a fase do estudo (início e final). Quando necessário, foi empregado o teste de post-hoc de Newman Keuls.

Para avaliar a relação entre a hipotensão pós-exercício e o efeito hipotensor do treinamento foram utilizadas as correlações de Pearson ou Spearman na dependência da presença de distribuição normal ou não dos dados, respectivamente.

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

5. RESULTADOS

5.1. Casuística

O fluxograma do estudo está demonstrado na figura 3. Duzentos e dez indivíduos demonstraram interesse em participar do projeto. Desses, 88 deram seu consentimento e assinaram o termo de consentimento após a explicação dos procedimentos e necessidade de tempo. Após os exames preliminares, 21 não atenderam aos critérios de participação e foram excluídos devido aos seguintes motivos: 7 - falta de tempo; 2 - cronotipo matutino ou vespertino; 4 - $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$; 1 - trombose; 1 - fazer uso de medicamento que interferia diretamente na FC; 3 - ser ativo; 1 - diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva e 2 - níveis de PAS e/ou PAD superiores a 160 e/ou 105 mmHg respectivamente. Assim, 67 indivíduos participaram das avaliações iniciais do estudo, mas 11 o abandonaram antes de terminar essa fase, sendo: 8 - falta de tempo; 1 - alteração sugestiva de isquemia no ECG e; 2 - motivos pessoais. Dessa forma, 56 indivíduos continuaram no estudo, sendo alocados nos grupos da seguinte forma: MT = 18; FDT = 18 e; GC = 20. Durante as intervenções, 6 indivíduos abandonaram o estudo por motivos pessoais, sendo 3 do grupo MT e 3 do FDT. Assim, 50 indivíduos (MT = 15, FDT = 15 e GC = 20) terminaram todos os procedimentos do estudo. Como se trata de um estudo de eficácia, esses indivíduos compuseram a amostra de tiveram seus dados avaliados.

Figura 3. Fluxograma

As características gerais, cardiovasculares e antropométricas dos indivíduos que compuseram a amostra do estudo estão descritas na TABELA 1. Cumpre ressaltar que os indivíduos excluídos após a assinatura do termo de consentimentos apresentavam características iniciais semelhantes aos que concluíram o estudo (dados não demonstrados).

Tabela 1. Características gerais, cardiovasculares e antropométricas avaliadas no início do estudo nos indivíduos que compuseram os grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	MT	FDT	GC	Valor de p
N	15	15	20	
Idade (anos)	51±8	49±8	50±9	0,71
Cronotipo (Horne & Ostberg) (pontos)	52±6	56±3	53±4	0,51
Diabéticos - n(%)	2(13)	2(13)	4(20)	0,85
Fumantes - n(%)	2(13)	2(13)	4(20)	0,85
Antropométricas				
Estatura (m)	1,73±0,06	1,70±0,10	1,71±0,06	0,89
Peso (kg)	87,4±12,1	89,5±19,1	88,2±15,9	0,91
IMC (kg/m ²)	29,2±3,1	30,7±3,3	29,9±4,3	0,71
Hemodinâmicas				
PAS (mmHg)	135±9	132±6	133±12	0,67
PAD (mmHg)	92±7	89±5	88±8	0,20
PAM (mmHg)	107±7	104±5	103±6	0,31
FC repouso (bpm)	74±9	77±10	76±9	0,51
Medicamentos Anti-hipertensivos				
Bloq. receptor de angiotensina - n(%)	8(53)	7(47)	9(45)	0,88
IECA - n(%)	4(27)	7(47)	7(35)	0,52
Bloq. canal de cálcio - n(%)	4(27)	3(20)	4(20)	0,87
Diuréticos - n(%)	4(27)	5(33)	3(15)	0,43
Monoterapia - n(%)	11(73)	10(67)	14(70)	0,44
Politerapia - n(%)	4(27)	5(33)	6(30)	0,44
Outros Medicamentos				
Estatinas - n(%)	3(20)	3(20)	2(10)	0,64
Biguanidas - n(%)	2(13)	2(13)	4(20)	0,82
Sulfonilureias - n(%)	1(7)	1(7)	0(0)	0,50

IMC= índice de massa corporal, PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, PAM= pressão arterial média, FC= frequência cardíaca, Bloq= Bloqueador, IECA= Inibidor da enzima conversora de angiotensina. Dados das variáveis contínuas: média ± desvio padrão.

Como se observa, as características dos indivíduos de todos os grupos estão de acordo com os critérios de participação do estudo. Destaca-se que não houve nenhuma diferença nas características iniciais entre os grupos, nem nas variáveis contínuas nem nas dicotômicas. Ressalta-se também que todos os aspectos de medicação (tipo, dose e horário) foram mantidos durante o estudo, tanto para os anti-hipertensivos quanto para os medicamentos para o tratamento de diabetes mellitus e dislipidemias.

5.2. Execução das Intervenções.

Uma vez que este foi um estudo de eficácia, como dito anteriormente, apenas indivíduos que completaram, no mínimo, 75% das sessões de seu grupo foram avaliados ao final da intervenção. Os três grupos tiveram aderência acima dos 90% (MT = $97\pm 3\%$, FDT = $96\pm 4\%$ vs. GC = $94\pm 7\%$, $p>0,05$), não havendo diferença estatística entre os grupos.

Durante todas as sessões de treinamento aeróbico, a FC foi monitorada e registrada. As médias da FC obtidas na 1ª, 15ª e da última sessão de treinamento em cada grupo estão apresentadas na TABELA 2.

Tabela 2. Valores da frequência cardíaca (FC, bpm) medidos na 1ª, 15ª e última sessão de treinamento aeróbico realizado dos indivíduos que compuseram os grupos MT (treinamento de manhã) e FDT (treinamento ao final do dia).

	MT	FDT
1ª Sessão	111 $\pm$ 13	116 $\pm$ 12
15ª Sessão	118 $\pm$ 14	124 $\pm$ 15
Última Sessão	125 $\pm$ 9	132 $\pm$ 13

Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Como se observa, os valores de FC aumentaram progressivamente da 1ª para a última sessão de treinamento e não foram significativamente diferentes entre os grupos MT e FDT ($p>0,05$). Os valores de FC obtidos na 1ª sessão de treinamento nos grupos MT e FDT corresponderam, respectivamente, a 103 ± 4 e $103\pm 2\%$ da FC do LA e os valores dessa FC na última sessão de treinamento corresponderam, respectivamente, a 91 ± 2 e $91\pm 3\%$ da FC do PCR.

5.3. Eficácia das Intervenções na Capacidade funcional e na Aptidão Aeróbia

Os efeitos das intervenções na capacidade funcional e potência aeróbia avaliadas durante os testes ergoespirométricos máximos realizados no início e ao final do estudo realizados entre 7-9 h e entre 18-20h estão na TABELA 3.

Tabela 3. Carga máxima e consumo pico de oxigênio (VO_{2pico}) medidos nos testes ergoespirométricos máximos realizados entre 7-9 h e entre 20-22 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle)

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
Testes entre 7-9 h						
Carga pico (watts)	MT	158±26	171±32*#	0,534	<0,001	<0,001
	FDT	158±29	177±33*#			
	GC	159±25	155±30			
VO ₂ pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	MT	21,4±3,2	23,1±3,4*#	0,636	0,005	0,049
	FDT	21,4±3,4	23,0±3,5*#			
	GC	21,3±4,4	21,5±4,2			
Testes entre 20-22 h						
Carga pico (watts)	MT	162±27	177±30*#	0,437	<0,001	<0,001
	FDT	157±31	179±33*#			
	GC	161±26	155±30			
VO ₂ pico (ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	MT	22,2±3,2	24,5±3,9*#	0,417	0,001	0,026
	FDT	21,0±4,1	23,3±3,8*#			
	GC	21,5±4,2	22,2±3,4			

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Todos os indivíduos que completaram o estudo tiveram os testes ergoespirométricos máximos interrompidos devido a cansaço físico intenso e, adicionalmente, sem exceção, todos apresentaram RER maior que 1,10. Tanto nos testes realizados entre 7-9h quanto nos realizados entre 20-22h, a carga máxima e o VO_{2pico} foram semelhantes entre os grupos no início do estudo e aumentaram significante e similarmente ao longo do estudo nos grupos MT e FDT, não sofrendo modificações no GC, de modo que na avaliação do final do estudo, a

carga máxima e o VO_2pico foram significativamente maiores no grupos treinados do que no GC.

5.4. Efeito das Intervenções na Pressão Arterial Clínica

Os efeitos das intervenções na PAS, PAD e PAM clínicas medidas no início e ao final do estudo nas avaliações realizadas entre 7-9h estão apresentadas na TABELA 4 e FIGURA 4 e nas avaliações realizadas entre 18-20h estão na TABELA 5 e FIGURA 5.

Tabela 4. Pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidas entre 7 e 9h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
PAS (mmHg)	MT	132±14	128±12*			
	FDT	129±11	124±8*#†			
	GC	130±10	130±12	0,525	<0,001	0,050
PAD (mmHg)	MT	90±6	90±6			
	FDT	91±6	88±6*			
	GC	88±7	89±6	0,818	0,146	0,011
PAM (mmHg)	MT	103±7	101±7			
	FDT	104±7	100±6*#†			
	GC	102±7	103±6	0,777	0,008	0,050

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 4. Pressões arteriais (PA) sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c) medidas entre 7-9h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Tabela 5. Pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidas entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
PAS (mmHg)	MT	132±13	132±12			
	FDT	134±12	126±12*#†			
	GC	130±12	132±12	0,659	0,062	<0,001
PAD (mmHg)	MT	91±6	91±6			
	FDT	92±6	88±7*			
	GC	90±6	91±7	0,849	0,342	0,012
PAM (mmHg)	MT	104±8	104±7			
	FDT	107±7	100±9*#†			
	GC	103±7	104±8	0,604	0,039	<0,001

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 5. Pressões arteriais (PA) sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c) medidas entre 18-20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Nos dois momentos de avaliação (7-9h e 18-20h), os valores das PAS, PAM e PAD foram semelhantes entre os grupos na avaliação inicial.

Nas avaliações realizadas entre 7-9h, a PAS diminuiu significativamente da avaliação inicial para a final em ambos os grupos de treinamento, MT e FDT, e se manteve no GC. As reduções foram maiores no grupo FDT que no MT e GC. A PAD e a PAM diminuíram significativamente da avaliação inicial para a final apenas no FDT. A redução de PAM foi maior no grupo FDT que no MT e GC.

Nas avaliações realizadas entre 18-20h, a PAS, PAM e PAD diminuíram significativamente da avaliação inicial para a final apenas no grupo FDT e não se modificaram nos demais grupos. As reduções da PAS e da PAM foram significativamente maiores que do MT e GC.

5.5. Efeito das Intervenções nas Variáveis Ambulatoriais

A análise dos dados referentes ao comportamento ambulatorial da PA e da FC foi realizada com 48 indivíduos (14 do MT, 15 do FDT e 19 do GC) pelo fato de dois deles terem se recusado a realizar a monitorização da PA.

Os efeitos das intervenções sobre as médias das PAS, PAD, PAM e FC obtidas para os períodos de 24h, vigília e sono avaliados no início e ao final do estudo estão apresentados, respectivamente, na TABELA 6 e FIGURA 6, TABELA 7 e FIGURA 7 e TABELA 8 e FIGURA 8, respectivamente.

Tabela 6. Média de 24 horas das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), bem como da frequência cardíaca (FC) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
PAS (mmHg)	MT	131±12	129±7	0,556	0,191	0,318
	FDT	128±7	126±8			
	GC	129±5	129±7			
PAD (mmHg)	MT	86±8	84±6	0,489	0,196	0,041
	FDT	84±6	81±5*#†			
	GC	84±5	85±5			
PAM (mmHg)	MT	101±9	99±7	0,419	0,067	0,070
	FDT	98±6	95±5			
	GC	98±8	99±8			
FC (bpm)	MT	78±5	77±5	0,523	0,724	0,816
	FDT	80±10	80±11			
	GC	80±7	80±7			

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 6. Médias de 24 horas das pressões arteriais sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c), bem como da frequência cardíaca (painel d) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Tabela 7. Média de vigília das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e de frequência cardíaca (FC) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
PAS (mmHg)	MT	136±13	133±7	0,539	0,227	0,175
	FDT	133±6	131±8			
	GC	134±6	136±6			
PAD (mmHg)	MT	92±9	88±6	0,721	0,078	0,117
	FDT	89±7	86±6			
	GC	88±5	89±5			
PAM (mmHg)	MT	107±10	103±7	0,470	0,076	0,114
	FDT	103±6	101±6			
	GC	105±6	105±6			
FC (bpm)	MT	83±6	81±6	0,796	0,690	0,817
	FDT	84±11	82±12			
	GC	83±7	83±6			

Dados: média ± desvio padrão.

Figura 7. Médias de vigília das pressões arteriais sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c), bem como da frequência cardíaca (painel d) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão.

Tabela 8. Médias de sono das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e de frequência cardíaca (FC) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
PAS (mmHg)	MT	121±12	120±9	0,339	0,538	0,620
	FDT	117±8	115±8			
	GC	117±9	117±7			
PAD (mmHg)	MT	75±7	74±6	0,326	0,218	0,050
	FDT	72±7	69±6*#†			
	GC	73±6	74±6			
PAM (mmHg)	MT	90±8	90±7	0,106	0,962	0,101
	FDT	87±6	85±6			
	GC	86±6	88±7			
FC (bpm)	MT	70±5	70±4	0,771	0,178	0,831
	FDT	70±9	71±9			
	GC	71±6	73±8			

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 8. Médias de sono das pressões arteriais sistólica (painel a), diastólica (painel b) e média (painel c), bem como da frequência cardíaca (painel d) avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Nas avaliações iniciais, não foram observadas diferenças entre os grupos nos valores médios da PAS, PAM, PAD e FC medidos nas 24 h, no período de vigília e nem no período de sono. Da avaliação inicial para a final, a média da PAD de 24h e de sono reduziu significativamente apenas no grupo FDT, sendo esse comportamento significativamente diferente dos grupos MT e GC. As médias da PAS, PAM e FC nos períodos de 24 h, vigília e sono, bem como a média da PAD de vigília não se alteraram de forma significativa ao longo do estudo.

5.6. Efeito das Intervenções nos Determinantes Hemodinâmicos

Os efeitos das intervenções no DC, RVP, VS e FC medidos no início e ao final do estudo nas avaliações realizadas entre 7-9h estão apresentadas na TABELA 9 e FIGURA 9, e nas avaliações realizadas entre 18-20h estão na TABELA 10 e FIGURA 10.

Tabela 9. Débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos entre 7 e 9h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
DC (l/min)	MT	4,4±0,7	4,4±0,6	0,738	0,732	0,803
	FDT	4,6±0,6	4,7±0,5			
	GC	4,6±0,7	4,5±0,8			
RVP (U)	MT	23,6±3,2	22,1±2,2*	0,807	0,003	0,029
	FDT	23,3±3,6	20,8±2,4*#			
	GC	22,9±3,8	23,2±3,9			
VS (ml)	MT	60±12	63±11	0,655	0,130	0,041
	FDT	64±9	68±11*#			
	GC	64±12	62±11			
FC (bpm)	MT	74±7	70±7*#	0,182	0,021	0,003
	FDT	73±8	69±9*#			
	GC	75±10	77±9			

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 9. Débito cardíaco (DC, painel a), resistência vascular periférica (RVP, painel b), volume sistólico (VS, painel c) e frequência cardíaca (FC, painel d) medidos entre 7 e 9h, no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Tabela 10. Débito cardíaco (DC), resistência vascular periférica (RVP), volume sistólico (VS) e frequência cardíaca (FC) medidos entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
DC (l/min)	MT	4,7±1,1	4,8±1,0	0,670	0,572	0,507
	FDT	4,8±1,1	4,9±1,0			
	GC	4,7±0,8	4,6±0,9			
RVP (U)	MT	23,0±5,2	22,5±4,7	0,450	0,167	0,035
	FDT	23,0±4,9	20,4±3,7*#†			
	GC	22,8±4,0	23,5±4,1			
VS (ml)	MT	62±15	65±16	0,569	0,048	0,018
	FDT	63±14	70±18*#			
	GC	63±12	61±13			
FC (bpm)	MT	77±7	74±8#	0,587	0,155	0,007
	FDT	76±10	71±9*#			
	GC	77±8	79±10			

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 10. Débito cardíaco (DC, painel a), resistência vascular periférica (RVP, painel b), volume sistólico (VS, painel c) e frequência cardíaca (FC, painel d) medidos entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento pela manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Nos dois momentos de avaliação (7-9h e 18-20h), não foram observadas diferenças significantes entre os grupos para os valores de DC, RVP, VS e FC medidos na avaliação realizada no início do estudo.

Nas avaliações realizadas entre 7-9h, o DC não se modificou significativamente do início para o final do estudo em nenhum dos grupos, mas a RVP diminuiu significativamente nos dois grupos de treinamento, MT e FDT, e não se modificou no GC. A diminuição observada no grupo FDT foi significativamente diferente do GC. O VS aumentou significativamente do início para o final do estudo no grupo FDT e esse aumento foi significativamente diferente do grupo GC. Para completar, a FC diminuiu significante e

similarmente do início para o final do estudo nos grupos MT e FDT, e essa redução foi significativamente diferente do GC.

Nas avaliações realizadas entre 18-20h, o DC não se alterou significativamente em nenhum dos grupos do início para o final do estudo, mas a RVP diminuiu significativamente apenas no grupo FDT, sendo essa redução significativamente diferente dos grupos MT e GC. O VS aumentou significativamente do início para o final do estudo apenas no grupo FDT e esse aumento foi significativamente diferente do GC. A FC diminuiu significativamente do início para o final no grupo FDT, sendo essa redução significativamente diferente do GC. Além disso, na avaliação do final do estudo, a FC foi significativamente menor no grupo MT que no GC.

5.7. Efeito das Intervenções nas Variáveis de Modulação Autonômica Cardiovascular

Os efeitos das intervenções sobre VT_{R-R} , BF_{R-R} , AF_{R-R} , BF/AF , VT_{PAS} , BF_{PAS} e $SBRC$ medidos no início e ao final do estudo nas avaliações realizadas entre 7-9h estão apresentados na TABELA 11 e FIGURA 11, e nas realizadas entre 18-20h estão na TABELA 12 e FIGURA 12.

Tabela 11. Variância total (VT_{R-R}), banda de baixa frequência (BF_{R-R}), banda de alta frequência (AF_{R-R}) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R}) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS}) e banda de baixa frequência (BF_{PAS}) da variabilidade da PAS medidas entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
$\ln VT_{R-R} (ms^2)$	MT	6,4±1,0	5,9±1,3			
	FDT	6,7±1,3	6,5±1,1			
	GC	6,4±0,9	6,7±0,7	0,986	0,109	0,403
$BF_{R-R} (un)$	MT	62±20	61±21			
	FDT	56±25	53±24#			
	GC	58±17	66±18	0,488	0,469	0,030
$AF_{R-R} (un)$	MT	29±19	34±22			
	FDT	34±17	35±15			
	GC	33±18	32±21	0,861	0,709	0,692
$\ln BF/AF_{R-R} (un)$	MT	0,96±1,10	0,65±1,09#			
	FDT	0,65±1,08	0,36±1,04#			
	GC	0,64±0,95	0,79±0,98	0,588	0,544	0,004
$\ln VT_{PAS} (mmHg^2)$	MT	3,2±0,8	3,2±0,6#			
	FDT	3,0±0,6	2,7±0,6*#†			
	GC	3,1±0,6	3,5±0,7*	0,148	0,726	0,001
$\ln BF_{PAS} (mmHg^2)$	MT	2,2±1,1	2,1±1,0#			
	FDT	1,8±0,9	1,8±0,8#			
	GC	1,9±1,1	2,6±0,8*	0,389	0,042	0,003
$\ln SBRC \text{ média } (ms/mmHg)$	MT	1,4±0,5	1,8±0,5*#			
	FDT	1,6±0,4	2,1±0,5*#†			
	GC	1,6±0,4	1,4±0,5	0,035	0,028	0,002

Dados: média ± desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

11. Variância total (VT_{R-R} , painel a), banda de baixa frequência (BF_{R-R} , painel b), banda de alta frequência (AF_{R-R} , painel c) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R} , painel d) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS} , painel e) e banda de baixa frequência (BF_{PAS} , painel f) da variabilidade da PAS medidas, sensibilidade barorreflexa espontânea cardíaca de sequências médias ($SBRc \text{ média}$, painel g) entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. ln = logaritmo natural.* diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Tabela 12. Variância total (VT_{R-R}), banda de baixa frequência (BF_{R-R}), banda de alta frequência (AF_{R-R}) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R}) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS}) e banda de baixa frequência (BF_{PAS}) da variabilidade da PAS medidas entre 18 e 20h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
$\ln VT_{R-R} (ms^2)$	MT	6,5±1,0	6,2±1,2			
	FDT	6,2±1,2	6,1±1,2			
	GC	6,5±0,8	6,5±0,9	0,779	0,545	0,254
$BF_{R-R} (un)$	MT	56±23	58±23			
	FDT	53±23	46±25			
	GC	61±22	65±15	0,140	0,308	0,430
$AF_{R-R} (un)$	MT	32±19	38±23*			
	FDT	35±19	40±20*			
	GC	26±15	29±16*	0,286	0,040	0,820
$\ln BF/AF_{R-R} (un)$	MT	0,71±1,18	0,61±1,21			
	FDT	0,42±0,98	0,01±1,20			
	GC	0,79±1,34	0,98±0,86	0,156	0,657	0,361
$\ln VT_{PAS} (mmHg^2)$	MT	3,4±0,8	3,2±1,0			
	FDT	3,1±0,9	3,1±0,6			
	GC	3,4±0,6	3,4±0,6	0,316	0,733	0,430
$\ln BF_{PAS} (mmHg^2)$	MT	1,8±1,4	1,4±1,3			
	FDT	2,0±1,2	1,5±0,8			
	GC	2,1±	2,0±1,2	0,626	0,144	0,990
$\ln SBRC \text{ média } (ms/mmHg)$	MT	1,4±0,6	1,5±0,4			
	FDT	1,6±0,7	1,9±0,4#†			
	GC	1,6±0,6	1,4±0,5	0,178	0,862	0,023

Dados: média ± desvio padrão. $\ln$ = logaritmo natural. * diferente do início do mesmo grupo. # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 12. Variância total (VT_{R-R} , painel a), banda de baixa frequência (BF_{R-R} , painel b), banda de alta frequência (AF_{R-R} , painel c) e razão entre as bandas de baixa e alta frequências (BF/AF_{R-R} , painel d) da variabilidade da frequência cardíaca, bem como variância total (VT_{PAS} , painel e) e banda de baixa frequência (BF_{PAS} , painel f) da variabilidade da PAS, sensibilidade barorreflexa espontânea cardíaca de sequências médias ($SBRc \text{ média}$, painel g) medidas entre 18 e 20 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. $\ln$ = logaritmo natural. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Nos dois momentos de avaliação (7-9h e 18-20h), não foram observadas diferenças significantes entre os grupos para os valores de VT_{R-R} , BF_{R-R} , AF_{R-R} , BF/AF , VT_{PAS} , BF_{PAS} e $SBRc$ média medidos na avaliação inicial do estudo.

Nas avaliações realizadas entre 7-9h, os índices de variabilidade da FC, VT_{R-R} , BF_{R-R} , AF_{R-R} , BF/AF , não apresentaram alteração significativa do início para o final do estudo em nenhum dos grupos. Porém, no final do estudo, a BF_{R-R} do grupo FDT e a razão BF/AF dos grupos MT e FDT foram significativamente menores que o GC. Nos índices de variabilidade da PA, a VT_{PAS} aumentou significativamente do início para o final do estudo no GC, não se modificou no MT e diminuiu no FDT, de modo que no final do estudo, a VT_{PAS} foi significativamente menor no FDT que no MT e GC e menor no MT que no GC. A BF_{PAS} também aumentou significativamente do início para o final do estudo no GC e não se modificou nos grupos de treinamento, MT e FDT, de modo que no final do estudo, a BF_{PAS} foi significativamente menor nos grupos treinados que no GC. A $SBRc$ média aumentou significativamente do início para o final do estudo nos grupos treinados, FDT e MT, e esse aumento foi significativamente diferente do GC e foi significativamente maior no FDT que no MT.

Nas avaliações realizadas entre 18-20h, não foi observada nenhuma alteração significativa das variáveis relacionadas à variabilidade da FC e da PAS do início para o final do estudo. Exceto para a AF_{R-R} , que aumentou significante e similarmente em todos os grupos e da $SBRc$ média que na avaliação final foi maior no grupo FDT que no MT e GC.

Os efeitos das intervenções sobre os índices de RecFC medidos no início e ao final do estudo após os testes ergoespirométricos realizados entre 7-9h estão apresentados na TABELA 13 e FIGURA 13, e realizados entre 20-22h estão na TABELA 14 e FIGURA 14.

Tabela 13. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s (T30), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' (HRR τ), avaliada após os testes ergoespirométricos realizados entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
$\Delta FC1'$ (bpm)	MT	21 $\pm$ 5	23 $\pm$ 5#	0,327	0,009	0,050
	FDT	19 $\pm$ 6	24 $\pm$ 6*#			
	GC	20 $\pm$ 8	20 $\pm$ 8			
T30 (s)	MT	348 $\pm$ 118	292 $\pm$ 106*	0,242	0,024	0,877
	FDT	485 $\pm$ 278	428 $\pm$ 301*			
	GC	399 $\pm$ 181	336 $\pm$ 115*			
$\Delta FC5'$ (bpm)	MT	45 $\pm$ 11	49 $\pm$ 18#	0,136	0,107	0,035
	FDT	42 $\pm$ 10	49 $\pm$ 10*#			
	GC	41 $\pm$ 11	38 $\pm$ 8			
HRR τ (s)	MT	84 $\pm$ 22	79 $\pm$ 13	0,980	0,995	0,455
	FDT	86 $\pm$ 23	82 $\pm$ 20			
	GC	96 $\pm$ 40	84 $\pm$ 29			

Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 13. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$, painel a), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s (T30, painel b), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$, painel c) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' (HRR τ , painel d), avaliada após os testes ergoespiométricos realizados entre 7 e 9 h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Tabela 14. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s (T30), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' (HRR τ), avaliada após os testes ergoespiométricos realizados entre 20 e 22h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
$\Delta FC1'$ (bpm)	MT	20 $\pm$ 5	23 $\pm$ 5*	0,762	<0,001	0,201
	FDT	20 $\pm$ 6	24 $\pm$ 8*			
	GC	20 $\pm$ 8	21 $\pm$ 7*			
T30 (s)	MT	442 $\pm$ 217	326 $\pm$ 102*	0,789	0,017	0,949
	FDT	420 $\pm$ 179	333 $\pm$ 120*			
	GC	347 $\pm$ 389	391 $\pm$ 164*			
$\Delta FC5'$ (bpm)	MT	44 $\pm$ 12	47 $\pm$ 9#	0,515	0,004	<0,001
	FDT	42 $\pm$ 12	50 $\pm$ 12*#†			
	GC	42 $\pm$ 11	40 $\pm$ 10			
HRR τ (s)	MT	85 $\pm$ 19	78 $\pm$ 21*	0,762	<0,001	0,205
	FDT	82 $\pm$ 22	78 $\pm$ 20*			
	GC	84 $\pm$ 22	75 $\pm$ 23*			

Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Figura 14. Recuperação da frequência cardíaca (FC), avaliada através da redução no 1º minuto ($\Delta FC1'$, painel a), da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 30s (T30, painel b), da redução da FC nos primeiros 5' ($\Delta FC5'$, painel c) e da constante de tempo de decaimento da FC nos primeiros 5' (HRR τ , painel d), avaliada após os testes ergoespirométricos realizados entre 20 e 22h, no início e ao final do estudo, nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle). Dados: média $\pm$ desvio padrão. * diferente do início do mesmo grupo; # diferente do GC na mesma fase; † diferente do grupo MT na mesma fase. $P \leq 0,05$.

Nos dois momentos de avaliação (7-9h e 22-22h), não foram observadas diferenças entre os grupos para os índices de RecFC avaliados no início do estudo.

Nas avaliações realizadas entre 7-9h, o $\Delta FC1'$ e o $\Delta FC5'$ não se modificaram significativamente do início para o final do estudo no GC e no MT, mas aumentaram no FDT. No final do estudo, esses índices foram significativamente maiores no MT e no FDT que no GC. O T30 aumentou significante e similarmente do início para o final o estudo em todos os grupos, enquanto que o HRR τ não se alterou de forma significante ao longo do estudo em nenhum dos grupos.

Nas avaliações realizadas entre 20-22h, o $\Delta FC5'$ aumentou significativamente da avaliação inicial para a final apenas no grupo FDT e esse comportamento foi diferente do observado nos grupos MT e GC, que não apresentaram modificações ao longo do estudo. Além disso, na avaliação final, o $\Delta FC5'$ foi menor no MT que no GC. O índice $\Delta FC1'$ aumentou, enquanto só índices T30 e o HRR τ diminuíram significante e similarmente nos 3 grupos da avaliação inicial para a final.

5.8. Efeito das Intervenções sobre o Sono

Os efeitos das intervenções sobre a qualidade global do sono medida no IQSP e a sonolência diurna avaliada pela Escala de Epworth no início e ao final do estudo e estão apresentados na TABELA 15 e FIGURA 15.

Tabela 15. Qualidade global de sono e sonolência diurna avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

Variáveis	Grupo	Valor de p				
		INÍCIO	FINAL	(p) grupo	(p) fase	(p) interação
Qualidade de Sono - IQSP (U)	MT	6,4 $\pm$ 3,2	6,1 $\pm$ 3,2			
	FDT	5,1 $\pm$ 3,0	3,7 $\pm$ 2,0			
	GC	6,5 $\pm$ 2,6	6,4 $\pm$ 2,8	0,069	0,092	0,240
Sonolência diurna - Epworth (U)	MT	4,7 $\pm$ 2,5	4,3 $\pm$ 3,2			
	FDT	5,7 $\pm$ 3,1	5,3 $\pm$ 3,0			
	GC	5,3 $\pm$ 2,3	5,6 $\pm$ 3,5	0,624	0,641	0,521

Dados: média $\pm$ desvio padrão. $P \leq 0,05$.

Figura 15. Qualidade global de sono e sonolência diurna avaliadas no início e ao final do estudo nos grupos MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (Grupo controle).

A qualidade global de sono e a sonolência diurna não diferiram significativamente entre os grupos na avaliação inicial do estudo e não se alteraram de forma significativa ao longo do estudo em nenhum dos grupos.

5.9. Sumário dos resultados.

Um resumo indicando o efeito das intervenções sobre as variáveis do presente estudado está apresentado na TABELA 16.

Tabela 16. Resumo dos efeitos das intervenções sobre as variáveis do estudo em cada grupo: MT (treinamento de manhã), FDT (treinamento ao final do dia) e GC (grupo controle)

VARIÁVEIS	MT		FDT		GC	
	7-9h	18-20h	7-9h	18-20h	7-9h	18-20h
Carga máxima	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC	↔	↔
Vo ₂ pico	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC	↔	↔
PAS	↓	↔	↓ ≠ GC/MT	↓ ≠ GC/MT	↔	↔
PAD	↔	↔	↓	↓	↔	↔
PAM	↔	↔	↓ ≠ GC/MT	↓ ≠ GC/MT	↔	↔
PAS 24h		↔		↔		↔
PAS Vigília		↔		↔		↔
PAS Sono		↔		↔		↔
PAD 24h		↔	↓ ≠ GC/MT			↔
PAD Vigília		↔	↔			↔
PAD Sono		↔	↓ ≠ GC/MT			↔
PAM 24h		↔	↔			↔
PAM Vigília		↔	↔			↔
PAM Sono		↔	↔			↔
FC 24h		↔	↔			↔
FC Vigília		↔	↔			↔
FC Sono		↔	↔			↔
DC	↔	↔	↔	↔	↔	↔
RVP	↓	↔	↓ ≠ GC	↓ ≠ GC/MT	↔	↔
VS	↔	↔	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC	↔	↔
FC	↓ ≠ GC	↔ ≠ GC	↓ ≠ GC	↓ ≠ GC	↔	↔
VT _{R-R}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
BF	↔	↔	↔ ≠ GC	↔	↔	↔
AF	↔	↑	↔	↑	↔	↑
BF/AF	↔ ≠ GC	↔	↔ ≠ GC	↔	↔	↔
VT _{PAS}	↔ ≠ GC	↔	↓ ≠ GC/MT	↔	↑	↔
BF _{PAS}	↔ ≠ GC	↔	↔ ≠ GC	↔	↑	↔
SBRc média	↑ ≠ GC	↔	↑ ≠ GC/MT	↔ ≠ GC/MT	↔	↔
ΔFC1'	↔ ≠ GC	↑	↑ ≠ GC	↑	↔	↑
T30	↓	↓	↓	↓	↓	↓
ΔFC5'	↔ ≠ GC	↔ ≠ GC	↑ ≠ GC	↑ ≠ GC/MT	↔	↔
HRRt	↔	↓	↔	↓	↔	↓
IQSP		↔		↔		↔
EPS		↔		↔		↔

Efeito significativo sobre a variável: ↓ - diminui, → - mantém; ↑ - aumenta.

5.10. Correlação Entre o Efeito Agudo Observado Após o Teste Máximo e o Efeito Crônico dos Treinamentos na Pressão Arterial Clínica

As correlações entre as respostas agudas da PA ao teste máximo realizado no início do estudo (pós-pré) e as respostas crônicas da PA após o treinamento aeróbico (final – início da intervenção) estão apresentadas na TABELA 17.

Tabela 17. Valores das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) medidos antes e após o teste máximo realizado entre 7-9h e entre 20-22h, efeito hipotensor agudo do exercício calculado pela diferença entre os valores pré e pós-teste (Δ agudo), efeitos crônicos do treinamento nas pressões arteriais clínicas (Δ crônico clínico) e ambulatorial de 24h (Δ crônico MAPA) calculados pela diferença entre os valores medidos no início e no final do estudo e correlações (r) entre os efeitos agudos e crônicos, considerando apenas o grupo treinamento de manhã (MT) e apenas o treinamento ao final do dia (FDT).

	Pré-teste	Pós-teste	Δ agudo	Δ crônico clínico	r	Δ crônico MAPA	r
MT							
Teste - 7-9h							
PAS (mmHg)	133 $\pm$ 13	126 $\pm$ 14&	-7	-4	+0,62*	-2	+0,05
PAD (mmHg)	91 $\pm$ 8	93 $\pm$ 7	+2	0	+0,14	-2	+0,09
PAM (mmHg)	107 $\pm$ 9	105 $\pm$ 10	-2	-2	+0,40	-2	+0,14
Teste – 20-22h							
PAS (mmHg)	134 $\pm$ 13	124 $\pm$ 13&	-10	0	+0,22	-2	+0,19
PAD (mmHg)	92 $\pm$ 7	93 $\pm$ 7	+1	+1	+0,43	-2	+0,45
PAM (mmHg)	107 $\pm$ 9	103 $\pm$ 9&	-4	0	+0,48	-2	+0,26
FDT							
Teste – 7-9h							
PAS (mmHg)	128 $\pm$ 14	120 $\pm$ 16&	-8	-5	+0,05	-2	+0,15
PAD (mmHg)	89 $\pm$ 7	89 $\pm$ 8	0	-3	+0,49	-3	+0,34
PAM (mmHg)	104 $\pm$ 10	102 $\pm$ 10&	-2	-4	+0,31	-3	+0,29
Teste – 20-22h							
PAS (mmHg)	131 $\pm$ 15	123 $\pm$ 11&	-8	-8	+0,05	-2	+0,22
PAD (mmHg)	92 $\pm$ 7	92 $\pm$ 8	0	-4	+0,48	-3	+0,02
PAM (mmHg)	107 $\pm$ 11	105 $\pm$ 8&	-2	-6	+0,42	-3	-0,09

Dados: média $\pm$ desvio padrão. & diferente do pré-teste. * correlação significante. $P \leq 0,05$.

É possível observar que tanto quando se avaliou o grupo MT quanto o FDT, houve redução significativa nos valores de PAS e PAM após o teste máximo em comparação com os valores pré-teste, tanto no teste realizado entre 7-9h quanto entre 20-22h, exceto para a PAM

medida no grupo MT na avaliação entre 7-9h. Por outro lado, a PAD não se alterou após nenhum dos testes (7-9 e 20-22h) em nenhum dos grupos.

No que diz respeito às correlações entre os efeitos agudos e crônicos do exercício, na PA clínica houve correlação positiva, significativa e moderada, apenas na PAS do teste realizado entre 7-9h ($r=0,62$) para o grupo MT. Considerando-se a PA ambulatorial, não houve nenhuma correlação significativa entre a resposta aguda aos testes e a resposta crônica ao treinamento.

6. DISCUSSÃO

As 10 semanas de treinamento aeróbico realizado pela manhã ou ao final do dia em hipertensos medicados promoveram como principais resultados do presente estudo as seguintes adaptações:

- a) aumento semelhante do VO_2 pico e da carga máxima após o treinamento realizado em ambas as fases do dia;
- b) redução da PA clínica apenas após o treinamento realizado ao final do dia, que foi o treinamento que apresentou redução da PAS e PAM clínicas do início para o final do estudo diferente dos outros dois treinamentos;
- c) redução da PA ambulatorial, expressa pela diminuição da PAD de 24 h e de sono, apenas após o treinamento realizado ao final do dia;
- d) redução da RVP e aumento do VS apenas após o treinamento realizado ao final do dia;
- e) redução semelhante da FC após os treinamentos realizados em ambas as fases do dia;
- f) redução no balanço simpátovagal cardíaco semelhante nos dois grupos de treinamento e identificado pela diferença com o GC;
- g) impedimento do aumento da modulação simpática vascular com o treinamento realizado pela manhã e redução dessa modulação com o treinamento no final do dia, identificados pelo impedimento do aumento da VT_{PAS} observado no GC do início para o final do estudo no grupo MT e redução da VT_{PAS} no grupo FDT;
- h) aumento na SBRc média em ambos os grupos de treinamento, mas com maior efeito no grupo que treinou ao final do dia;
- i) aumento da RecFC em ambos os grupos de treinamento, identificado pelas diferenças da $\Delta\text{FC1}'$ e $\Delta\text{FC5}'$ em relação ao grupo controle, mas com maior efeito no grupo que treinou ao final do dia.
- j) manutenção da qualidade do sono e da sonolência diurna.

6.1. Características da amostra

A população alvo para a realização deste estudo foi de homens de meia-idade hipertensos recebendo medicação anti-hipertensiva por, no mínimo, 4 meses. É interessante observar que grande parte dos indivíduos em cada um dos grupos (65 a 75%) fazia uso de apenas um medicamento anti-hipertensivo, sugerindo um quadro hipertensivo não muito grave (MALACHIAS et al., 2016). Além disso, em média, 60% (67% no MT, 60% no FDT e 60% no GC) deles apresentavam valores da PAS/PAD clinicamente controlados (i.e. abaixo

de 140/90 mmHg) (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Em relação às comorbidades, no máximo, 20% dos indivíduos de cada grupo eram diabéticos e/ou dislipidêmicos. Por outro lado, a maioria da amostra (86%, sendo 86% no MT, 93% no FDT e 80% no GC) foi composta por indivíduos com sobrepeso ou obesidade grau 1, o que é esperado na população de hipertensos na qual a prevalência de excesso de peso é elevada (ROMERO et al., 2007). Dessa forma, a amostra do estudo se caracterizou por hipertensos com níveis não muito graves de hipertensão, bom controle da PA e com poucas comorbidades (exceto pelo sobrepeso). Essas características são comuns em homens hipertensos essenciais de meia idade que estejam sob tratamento medicamentoso, como foi observado no levantamento de Nobre et al. (NOBRE; RIBEIRO; MION, 2010), de modo que os resultados do presente estudo se aplicam diretamente a essa população.

Como planejado, todos os sujeitos que participaram do estudo possuíam cronotipo intermediário, segundo o questionário de Horne & Ostberg (i.e. 42 a 58 pontos) (HORNE; OSTBERG, 1976), e todos indicaram possuir disponibilidade de realizar as intervenções em ambas as fases do dia. Essas duas medidas tiveram a finalidade de evitar possíveis efeitos do cronotipo sobre a resposta hemodinâmica ao estresse (DUNN; TAYLOR, 2014) e algum viés de preferência por realizar o estudo em alguma das fases do dia. Assim, os resultados obtidos não foram influenciados por esses aspectos.

Finalmente, a comparação das características basais e de todas variáveis medidas no início do estudo revelou não haver diferenças significantes entre os grupos no início do estudo, demonstrando que o processo de divisão aleatória da amostra foi eficaz e resultou em grupos semelhantes, de modo que os efeitos diferentes observados entre os grupos ao longo do estudo não podem ser atribuídos a diferenças iniciais entre eles.

6.2. Protocolo de treinamento

A progressão do treinamento durante as 10 semanas do estudo obedeceu ao princípio da sobrecarga (BARBANTI, 1979), sendo proposto, inicialmente, o aumento do volume de treinamento (i.e. de 30 para 45 min na 2ª semana) e, posteriormente, o aumento da intensidade, progredindo a cada 2 semanas da FC do limiar anaeróbico até 10% abaixo da FC do ponto de compensação respiratória. A progressão proposta foi seguida rigorosamente durante o treinamento, de modo que a intensidade aumentou de cerca de 103% da FC do limiar anaeróbico na primeira semana para 91% da FC do ponto de compensação respiratória na última semana. Destaca-se que para a prescrição da intensidade dos exercícios, foi utilizada

a FC dos testes ergoespirométricos realizados na mesma fase do dia em que o indivíduo treinou. Essa decisão se baseou num estudo piloto do nosso laboratório, que observou que a FC no pico do esforço e no ponto de compensação respiratória são diferentes quando o teste é realizado pela manhã ou ao final do dia (FECCHIO, 2016). A escolha dessa faixa de intensidade (i.e. entre os limiares ventilatórios), que corresponde à intensidade moderada (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010), foi escolhida por estar bem definida na literatura como a faixa ideal para o treinamento aeróbico (WASSERMAN; MCILROY, 1964; WOLPERN et al., 2015). Além disso, estudos anteriores já haviam demonstrado a eficácia dessa faixa de intensidade de treinamento na redução da PA em hipertensos (PITSAVOS et al., 2011) e em outras populações (DE MELLO FRANCO et al., 2006; GARDENGHI et al., 2007; GROEHS et al., 2015; ROVEDA et al., 2003).

Como o treinamento aeróbico aprimora a via aeróbia de produção de energia, sua eficácia pode ser checada avaliando-se marcadores do desempenho dessa via. Nesse sentido, os resultados do presente estudo demonstraram aumento significativo do VO_{2pico} e da carga máxima nos testes ergoespirométricos dos dois grupos de treinamento. Destaca-se que essa melhora da aptidão aeróbica foi semelhante nos dois grupos, MT e FDT. O aumento do VO_{2pico} foi de 9 ± 12 e $11\pm 9\%$ no grupo MT e de 7 ± 12 e $12\pm 14\%$ nas avaliações realizadas entre 7-9h e entre 20-22h, respectivamente. Esse aumento está de acordo com o encontrado na literatura por Headley et al (8%) (HEADLEY et al., 2017), Cozza et al (13%) (COZZA et al., 2012) e Laterza et al (14%) (LATERZA et al., 2007).

Uma questão a ser levantada, diz respeito a não haver diferenças no aumento do VO_{2pico} e da carga máxima entre os grupos que treinaram pela manhã e à noite nos testes realizados pela manhã nem ao final do dia. Alguns estudos realizados com o treinamento de alta intensidade, como o de Hill et al (HILL et al., 1998), sugerem que o treinamento realizado ao final do dia promove maior aumento do tempo até a exaustão que o realizado pela manhã. No entanto, outros estudos, como Hill et al (HILL; CURETON; COLLINS, 1989) e Torii et al (TORII et al., 1992), relataram que o treinamento aeróbico moderado realizado em diferentes fases do dia promove melhora semelhante nos limiares ventilatórios e pico do esforço. Assim, os resultados do presente estudo vão ao encontro do observado nos estudos que realizaram treinamentos de intensidade moderada como o utilizado na presente investigação.

6.3. Efeito do treinamento aeróbico sobre a PA clínica e ambulatorial

Ao contrário da hipótese inicial do estudo, apenas o treinamento realizado ao final do dia promoveu redução da PA clínica, tendo em vista que apenas o grupo FDT apresentou uma redução da PA clínica do início para o final do estudo que foi significativamente diferente do grupo GC. Nesse sentido, considerando-se a avaliação realizada entre 7-9h, apenas o grupo FDT apresentou redução da PAS e PAM (-5 ± 6 e -4 ± 5 mmHg, respectivamente) significativamente diferente do grupo MT e do grupo GC. De forma semelhante, nas avaliações realizadas entre 18-20h, apenas o grupo FDT apresentou reduções da PAS e PAM (-8 ± 7 e -7 ± 6 mmHg, respectivamente) significativamente diferentes dos grupos MT e GC.

A última metanálise sobre o efeito do treinamento aeróbico na PA reportou reduções da PAS / PAD na ordem de -8 (-11 to -6) / -5 (-7 to -3) mmHg para os estudos que avaliaram apenas indivíduos hipertensos (CORNELISSEN; SMART, 2013b), de modo que a redução observada no grupo FDT para a PAS está dentro da faixa reportada por essa metanálise. Por outro lado, o treinamento realizado no final do dia, não promoveu redução da PAD significativamente diferente da redução observada no GC, embora tenha ocorrido redução em relação aos valores do início do estudo. De fato, o efeito hipotensor do treinamento aeróbico costuma ser menor sobre a PAD, como observado na própria magnitude redução relatada nas metanálises (CORNELISSEN; SMART, 2013b; SOSNER et al., 2016). Dessa forma, o treinamento realizado ao final do dia promoveu redução da PAS significante e semelhante à relatada na literatura, o que atesta sua eficácia hipotensiva em homens hipertensos medicados, quer a PA seja medida no início do dia ou ao final dele.

Como apontado anteriormente, o efeito do treinamento aeróbico reduzindo a PA de indivíduos hipertensos já foi bem demonstrado na literatura (CORNELISSEN; SMART, 2013b; SOSNER et al., 2016), porém poucos estudos foram realizados com hipertensos medicados (DE PLAEN; DETRY, 1980; HEADLEY et al., 2017; KOKKINOS et al., 1997; LAMINA, 2010; MARUF et al., 2016). Desses estudos, alguns não relataram redução da PA após o treinamento (DE PLAEN; DETRY, 1980; HEADLEY et al., 2017; KOKKINOS et al., 1997), enquanto outros encontraram reduções na ordem de -8 mmHg para PAS e de -6 mmHg para a PAD (LAMINA, 2010; MARUF et al., 2016). Os dois estudos que observaram redução da PA realizaram um protocolo de treinamento por 8 (LAMINA, 2010) e 12 semanas (MARUF et al., 2016), o que é próximo das 10 semanas utilizadas no presente estudo, e empregaram sessões de treinamento entre 30 e 45 min. Por outro lado, dos 3 estudos que não observaram redução da PA, 2 realizaram protocolos de treinamento que duraram 16 semanas

(HEADLEY et al., 2017; KOKKINOS et al., 1997) e o outro (DE PLAEN; DETRY, 1980) possuía sessões com duração de apenas 30 min. Esses aspectos podem ter afetado as respostas, visto que uma metanálise sobre o assunto (CORNELISSEN; SMART, 2013b) sugeriu que protocolos de treinamento mais longos que 12 semanas e/ou com duração menor que 30 min são menos eficazes na redução da PA. Cumpre destacar, no entanto, que esses estudos não relataram a fase do dia em que o treinamento foi realizado, o que talvez possa explicar a divergência dos resultados, visto que na presente investigação a redução da PA foi observada de forma efetiva apenas com o treinamento realizado ao final do dia. Esse fato ressalta a importância dos estudos na literatura relatarem o horário em que o treinamento é realizado.

Um resultado inesperado do presente estudo foi a ausência de redução significativa e diferente do GC da PA no grupo que treinou pela manhã. De fato, o grupo MT apresentou apenas redução da PAS do início para o final do estudo na avaliação realizada entre 7-9h e essa redução não diferiu do GC, de modo que não pode ser efetivamente atribuída ao treinamento per se, embora sugira um pequeno efeito hipotensor. Destaca-se que a própria hipótese do presente estudo era que o treinamento realizado pela manhã promoveria menor efeito hipotensor por ocorrer na fase do dia em que os mecanismos pressores (aumento da atividade nervosa simpática, redução da sensibilidade barorreflexa, aumento de angiotensina e redução da função endotelial, entre outros) estão mais ativos (PORTALUPPI, 2007). Assim, parte da explicação para a ausência de efeito hipotensor mais efetivo pode ser atribuída à ativação dos mecanismos pressores no momento do treinamento. Porém, com base na literatura, a expectativa era observar efeito hipotensor evidente e diferente do GC após o treinamento realizado pela manhã. A explicação para a ausência desse efeito mais evidente não está clara e precisará ser investigada no futuro, mas um fator que pode ter interferido na redução da PA promovida pelo treinamento aeróbico realizado pela manhã é interação com os medicamentos anti-hipertensivos e o horário de administração desses medicamentos. Um estudo conduzido com ratos hipertensos não observou benefícios adicionais do treinamento aeróbico na redução da PA nos animais cuja PA já estava controlada com a losartana (i.e. bloqueador dos receptores de angiotensina do tipo I) (AZEVEDO et al., 2003), sugerindo que o uso de medicação pode reduzir o efeito hipotensor do treinamento aeróbico. Além disso, estudos têm demonstrado que diferentes classes de medicamento anti-hipertensivo, bloqueadores do receptor de angiotensina do tipo I (HERMIDA; AYALA; FERNANDEZ; et al., 2007), inibidores da enzima conversora de angiotensina (MORGAN; ANDERSON;

JONES, 1997), bloqueadores de canal de cálcio (HERMIDA; AYALA; MOJON; FERNANDEZ, 2008) e até diuréticos (HERMIDA; AYALA; MOJON; CHAYAN; et al., 2008), quando administrados à noite são mais efetivos para reduzir a PA noturna, sugerindo que a ação das drogas anti-hipertensivas é maior nas horas seguintes a sua administração, tanto início do tratamento quanto depois de tratados (TANIGAWARA et al., 2009). No presente estudo, todos os indivíduos faziam uso do medicamento pela manhã, sendo que apenas 7 (47%) no grupo MT e 8 (53%) no grupo FDT também faziam uso de medicação a noite. Dessa forma, é possível supor que os indivíduos do grupo MT, por treinarem na fase do dia em que a ação medicamentosa era maior, apresentaram menor efeito adicional do treinamento sobre a PA, como relatado nos ratos hipertensos medicados. Porém, essa é apenas uma hipótese que precisa ser testada com um desenho experimental específico.

É interessante observar que embora o treinamento ao final do dia tenha reduzido a PA clínica medida tanto de manhã (7-9h) quanto ao final do dia (18-20h), a magnitude da redução parece ser maior no final do dia. Da mesma forma, embora sem diferença para o GC, o treinamento pela manhã, reduziu a PA em relação ao início do estudo apenas quando avaliada pela manhã (7-9h). Assim, esses resultados sugerem que o efeito hipotensor do treinamento aeróbico na PA clínica é mais evidente quando essa pressão é medida no horário em que o treinamento foi realizado. Esse achado sugere a importância da definição adequada do horário de avaliação da PA nos estudos sobre o efeito hipotensor do treinamento aeróbico, sendo importante ressaltar que poucos estudos na literatura relatam esse horário e que a medida em horário diferente do treinamento pode ser responsável pela não observação de efeito do treinamento.

No que diz respeito à PA ambulatorial, apenas o grupo FDT apresentou redução significativa e essa redução foi observada para a PAD medida nos períodos de 24h e de sono (-3 ± 5 e -3 ± 4 mmHg, respectivamente). Essas reduções são similares às reportadas em uma metanálise sobre o tema [i.e. redução da PA diastólica de 24h -3 (-4 a -2) mmHg e de sono -2 (-2 a -1) mmHg] (SOSNER et al., 2016). Entretanto, diferente do observado no presente estudo, as metanálises prévias também reportam redução de PAS de vigília após o treinamento aeróbico (CORNELISSEN;BUYS;SMART, 2013; SOSNER et al., 2016). Entretanto, novamente, esse resultado não é consenso na literatura, principalmente, quando se analisam indivíduos tratados com medicações anti-hipertensivas. Com essa população, os estudos não relatam efeitos hipotensores ambulatoriais do treinamento (GUIMARAES et al., 2010; HEADLEY et al., 2017) ou encontraram reduções em relação aos valores pré-

intervenção, mas não em comparação ao grupo controle (LIMA et al., 2017). Destaca-se que esses estudos não relataram a fase do dia em que o treinamento foi realizado. Novamente, o fato dos indivíduos deste estudo estarem medicados pode explicar a ausência de redução da PAS ambulatorial, visto que os medicamentos anti-hipertensivos possuem efeito mais expressivo sobre PAS que a PAD (PAZ et al., 2016) e, novamente, menos indivíduos tomavam medicação ao final o dia, o que pode ter contribuído para o treinamento realizado nessa fase do dia ter reduzido a PAD noturna.

Dessa forma, no presente estudo, apenas o treinamento aeróbico realizado ao final do dia apresentou efeito hipotensor evidente. A ausência de redução da PA após o treinamento realizado pela manhã pode estar atrelada, como discutido, ao uso de medicamentos, que podem ter minimizado o impacto do treinamento quando realizado no momento de maior efeito desses medicamentos. Também é possível que ao treinar no horário do dia em que os mecanismos que elevam a PA estão mais ativados (i.e. manhã), o impacto do treinamento seja minimizado. É importante observar, no entanto, que existe alguma evidência de efeito hipotensor após o treinamento pela manhã (i.e. redução a PAS medida entre 7-9h no MT na comparação do final com o início do estudo), de modo que é possível que um período maior de treinamento ou uma amostra maior pudesse revelar de forma mais efetiva o efeito hipotensor do treinamento realizado pela manhã. No entanto, mesmo que esse efeito hipotensor ocorra, ele é menor que após o treinamento realizado ao final do dia.

6.4. Efeito do treinamento aeróbico sobre os determinantes hemodinâmicos e mecanismos autonômicos da PA

Considerando-se, primeiramente, os determinantes hemodinâmicos da PA, é importante lembrar que a PAM é determinada pelo produto entre DC e a RVP. Portanto, a redução da PA após o treinamento deve decorrer da diminuição de um desses dois determinantes ou de ambos. No presente estudo, a redução da PAM clínica observada no grupo FDT tanto na avaliação realizada entre 7-9h quanto entre 18-20h ocorreu em concomitância à redução da RVP, sugerindo essa resistência como o determinante hemodinâmica do efeito hipotensor. De fato, esse achado corrobora com a literatura existente, que relata a redução da RVP como o principal determinante da diminuição da PA após o treinamento aeróbico, sem alteração compensatória do DC (CORNELISSEN; FAGARD, 2005). Cumpre destacar, no entanto, a novidade do presente estudo ao demonstrar que esse efeito do treinamento reduzindo a RVP, como proposto na hipótese do estudo, foi mais

expressivo no grupo que treinou ao final do dia e, principalmente, na avaliação realizada nessa fase do dia (entre 18-20h).

Dentre os possíveis mecanismos envolvidos na redução da RVP, a diminuição da atividade nervosa simpática muscular após treinamento aeróbico tem sido reportada em diversas populações, incluindo hipertensos, e em estudos utilizando diferentes técnicas, como a microneurografia (LATERZA et al., 2007; MARTINEZ et al., 2011), a medida da concentração de norepinefrina e o *spillover* de norepinefrina (STRAZNICKY et al., 2010). No presente estudo, a VT_{PAS} foi medida como um marcador da modulação simpática vasomotora (MALLIANI et al., 1991) e observou-se sua redução significativa e diferente do GC e MT no grupo FDT, sugerindo que o treinamento realizado ao final do dia diminuiu a atividade nervosa simpática periférica, levando à redução a RVP e, conseqüentemente, da PA. Estudos anteriores também reportaram redução de índices da variabilidade da PAS após treinamento aeróbico (IZDEBSKA et al., 2004), embora não haja consenso nesse achado (UUSITALO et al., 2004). No entanto, a novidade do presente estudo foi demonstrar que esse efeito foi, especialmente evidente, no grupo que treinou no final do dia, visto que o MT apresentou apenas o impedimento do aumento da V_{PAS} observada no GC e não uma redução como no grupo FDT.

É interessante observar, que os dois grupos de treinamento não apresentaram alteração do DC, apesar da diminuição semelhante da FC, o que se acompanhou de aumento do VS no FDT e de manutenção desse volume no MT. A redução da FC nos dois grupos não se acompanhou de modificações expressivas na maior parte dos índices de variabilidade da FC, AF_{R-R} , BF_{R-R} , VT_{R-R} , exceto pelo balanço simpatovagal, representado pela razão BF/AF , que estava menor nos grupos de treinamento ao final da intervenção comparados ao GC, pelo menos na avaliação realizada entre 7-9h. A ausência de alteração evidente nas bandas da modulação autonômica cardíaca em concomitância à redução da FC pode parecer inadequada a princípio. No entanto, estudos prévios já reportaram diminuição da FC sem mudanças na variabilidade da FC (HUA et al., 2009; PATTYN et al., 2017), o que é explicado pelo fato da variabilidade da FC aferir a modulação autonômica cardíaca e não a atividade dos sistemas autonômico no coração (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). Outro ponto que pode influenciar a variabilidade da FC é o fato da amostra ser composta por indivíduos que recebiam bloqueadores do receptor AT1 de angiotensina (47%) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (40%). É sabido que

indivíduos hipertensos tratados cronicamente com essas drogas apresentam melhora na modulação da FC (SHEHAB;ELNOUR;STRUTHERS, 2008), o que pode ter mascarado o efeito do treinamento. Sustentando essa sugestão, os valores da banda BF_{R-R} avaliados entre 7-9h/18-20h (MT = 62/55 u.n., FDT = 56/51 u.n.) eram inferiores aos obtidos em nosso laboratório com outras populações como pré-hipertensos (68 u.n.)(DE BRITO et al., 2015) e hipertensos não tratados (63 u.n.)(PECANHA et al., 2016).

É interessante observar que o treinamento realizado ao final da tarde reduziu a PA e a FC simultaneamente, enquanto que o treinamento pela manhã reduziu a FC e não alterou a PA. O sistema de controle barorreflexo é responsável pela interação entre as respostas de PA e FC e, no presente estudo, a SBRc, avaliada pelo método sequencial, melhorou nos dois grupos, mas de forma mais evidente no grupo FDT. De fato, a melhora da sensibilidade barorreflexa já é esperada em decorrência do treinamento aeróbico (HUA et al., 2009; LATERZA et al., 2007; MARTINEZ et al., 2011) e o presente estudo expandiu esse conhecimento ao demonstrar que esse efeito é maior após o treinamento realizado ao final do dia. Cumpre destacar, no entanto, que além de mudar a SBRc, o treinamento empregado deve ter modificado o ponto de ajuste do controle barorreflexo tanto para o coração quanto para a periferia, permitindo a redução simultânea da PA, da FC e da RVP. No entanto, no presente estudo o ponto de ajuste do barorreflexo, assim como sua sensibilidade para os ajustes de vasodilatação não foram avaliados, o que deve ser feito em estudos futuros.

Ainda no contexto de regulação autonômica cardíaca, o presente estudo também demonstrou efeitos benéficos de ambos os treinamentos melhorando a RecFC, com melhores resultados sendo obtidos novamente para o treinamento realizado no final do dia. Nesse sentido, o $\Delta FC5'$ aumentou de forma diferente do GC apenas no FDT e o $\Delta FC5'$ aumentou no grupo FDT de forma diferente do GC e do MT. Esses índices representam, respectivamente, a reativação vagal e a retirada simpática associada à reativação vagal que ocorrem na fase rápida e lenta da RecFC (PECANHA et al., 2017). A maioria dos estudos anteriores encontrou efeitos positivos do treinamento na fase rápida da RecFC (i.e. 1º min de recuperação) (KALKA et al., 2013; LEGRAMANTE et al., 2007; MOHOLDT;AAMOT; et al., 2012; MOHOLDT;BEKKEN VOLD; et al., 2012), sendo essa a conclusão de uma metanálise sobre esse tema (SNOEK et al., 2013). Em indivíduos hipertensos, que sabidamente possuem desbalanço autonômico (MANCIA; GRASSI, 2014) e RecFC atenuada (PECANHA et al., 2016), pelo nosso conhecimento, dois estudos foram realizados, um envolvendo indivíduos somente hipertensos (EDWARDS et al., 2011) e outro com síndrome

metabólica (KIM et al., 2009) e ambos os estudos também relataram melhora da RecFC com o treinamento aeróbico. Novamente, a contribuição do presente estudo foi evidenciar que o treinamento realizado ao final do dia possui maior efeito.

6.5. Efeito do treinamento aeróbico sobre a qualidade de sono

Ao contrário do esperado, o treinamento proposto, quer realizado pela manhã quer realizado no final do dia, não promoveu alteração da qualidade subjetiva de sono. Essa resposta foi observada para os resultados do IQSP, que avalia a qualidade de sono de maneira geral (BUYSSE et al., 1989) e também para os resultados da escala de Epworth, que avalia a sonolência diurna (JOHNS, 1991). Ressalta-se ainda, que numa subamostra do estudo, as questões do mini questionário de sono (GORENSTEIN, 1983), que também avalia a qualidade subjetiva de sono, mas considerando um período de tempo menor, foram respondidas antes e após os treinamentos e também nessa escala a qualidade de sono não se modificou (dados não apresentados). Alguns fatores podem ser levantados na tentativa de explicar a ausência de efeito positivo do treinamento sobre o sono. O principal deles diz respeito às características do sono da própria amostra, pois 46% dos indivíduos apresentavam boa qualidade de sono pelo IQSP (i.e. escores <5) e 90% deles não apresentando sonolência diurna segundo a escala de Epworth (i.e. escores <10). Evidências anteriores apontam que em populações com qualidade de sono ruim, a magnitude do efeito do treinamento aeróbico na melhora da qualidade de sono é mais evidente (CAI;WEN-CHYUAN CHEN;WEN, 2014; ESTEVES et al., 2009; SCHUTZ et al., 2013). Nesse mesmo sentido, uma recente metanálise concluiu que as intervenções para a melhora da qualidade do sono tem seu efeito influenciado pela qualidade inicial de sono (MURAWSKI et al., 2017). Assim, é possível supor que a melhora na qualidade de sono não foi evidenciada no presente estudo pelo fato dos indivíduos que formaram a amostra já possuírem, de modo geral, boa qualidade de sono.

Face à ausência de alteração da qualidade do sono tanto no grupo que treinou pela manhã quanto ao final do dia, a hipótese do presente estudo de que o maior efeito hipotensor do treinamento aeróbico realizado ao final do dia poderia derivar da melhora da qualidade do sono não foi confirmada. No entanto, considerando-se que houve diminuição da PA no período de sono no grupo FDT e que despertares durante o sono tem relação direta com valores elevados de PA (SHAHRBABAKI et al., 2017; XU et al., 2018), é possível supor que nesse grupo, o treinamento tenha reduzido o número de despertares, mas esse efeito só poderia ser verificado através de actigrafia ou polissonografia (ORR, 1985; SADEH et al.,

1995), não se refletindo, obrigatoriamente, na melhora da percepção subjetiva da qualidade de sono. Ainda no campo da especulação, é possível que o treinamento ao final do dia tenha aumentado o tempo de sono no estágio 3 (i.e. N3), uma resposta já relatada após o treinamento aeróbico (ESTEVES et al., 2009; SCHUTZ et al., 2013), porém essa resposta também só poderia ser avaliada com outras técnicas, como a polissonografia (ORR, 1985), que não foi empregada no presente estudo. Dessa forma, estudos futuros que desejem verificar se o efeito hipotensor do treinamento aeróbico realizado ao final o dia tem relação com a melhora do sono devem envolver outras técnicas mais específicas para avaliar os parâmetros de sono, que não apenas questionários de avaliação subjetiva.

6.6. Implicações clínicas

Como abordado anteriormente, embora o grupo MT tenha apresentado redução significativa da PAS do início para o final do estudo na avaliação realizada entre 7-9h, essa resposta não diferiu do GC, de modo que apenas o grupo que treinou ao final do dia reduziu, de fato, a PAS e PAM nas avaliações realizadas em ambos os períodos e de forma significativamente diferentes do GC e do MT. No entanto, atualmente, a interpretação clínica dos resultados de um estudo com base exclusivamente na presença de significância em testes estatísticos tem sido questionada (COHEN, 1977; NAKAGAWA; CUTHILL, 2007).

Alguns autores sugerem a importância de se avaliar não apenas as respostas médias dos grupos, mas também as individuais às intervenções terapêuticas (COSTA et al., 2016; JONES; NESSELROADE, 1990; LEBOWITZ et al., 1987; ROSENSON; TANGNEY; HAFNER, 1994). Para verificar os resultados do presente estudo com esse olhar, a Figura 16 apresenta as respostas individuais da PAS medida entre 7-9h e entre 18-20h nos dois grupos de treinamento, considerando responsivos aqueles indivíduos que apresentaram diferença da PA do final para o início do estudo < 0 .

Figura 16. Respostas (Δ final – início do estudo) individuais da pressão arterial sistólica (PAS) avaliadas entre 7-9h e entre 18-20h em cada indivíduo dos grupos de treinamento: Treinamento pela manhã (MT) e treinamento ao final do dia (FDT).

Essa análise permite verificar que, no grupo MT, apenas cerca de metade da amostra (60 e 47% nas medidas feitas entre 7-9h e 18-20h, respectivamente) responderam ao treinamento com redução da PA, enquanto que no grupo FDT, cerca de dois terços da amostra (67 e 87%, respectivamente) responderam ao treinamento com redução da PA.

Outro aspecto que tem sido apontado diz respeito ao tamanho do efeito da intervenção (COHEN, 1977; NAKAGAWA; CUTHILL, 2007). Dessa forma, a Tabela 18 apresenta esse efeito para o MT e o FDT nas medidas da PAS realizadas entre 7-9h e 18-20h.

Tabela 18. Tamanho do efeito dos treinamentos realizados pela manhã (MT) e ao final do dia (FDT) nas pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) medidas entre 7 e 9h e entre 18-20h.

Variáveis	Grupo		
		7-9h	18-20h
PAS (mmHg)	MT	0,08	0,15
	FDT	0,63	0,51
PAD (mmHg)	MT	0,16	0
	FDT	0,36	0,29

Destaca-se que apenas as reduções de PAS observadas no grupo FDT apresentam tamanho de efeitos moderados (NAKAGAWA; CUTHILL, 2007), o que fortalece o achado do presente estudo de que, na amostra estudada, o treinamento ao final o dia é que é realmente eficiente na redução da PA.

A redução da PA clínica observada no grupo FDT (-5 mmHg nas avaliações realizadas entre 7-9h e -8 mmHg nas realizadas entre 18-20h) pode ter importante implicação clínica, visto que reduções superiores de 3 mmHg na PAS estão associadas à redução de 8% no risco de morte relacionada à acidente vascular cerebral e de 5% no de morte relacionada à doença coronariana (STAMLER, 1991). Dessa forma, a redução da PA promovida pelo treinamento aeróbico realizado ao final o dia pode diminuir o risco cardiovascular dos homens hipertensos medicados.

Adicionalmente, somente o grupo FDT apresentou redução da PAD de 24h e de sono, sendo essa redução significativamente diferente do GC e do MT. É sabido que os níveis de PA ambulatorial apresentam maior relação com a lesão de órgãos na hipertensão arterial (SMOLENSKY et al., 2007). Além disso, esses níveis se relacionam à maior morbimortalidade cardiovascular (PORTALUPPI et al., 2012). Dessa forma, também por reduzir a PA de 24 horas e de sono, o treinamento realizado ao final do dia pode contribuir para a redução do risco nessa população. No mesmo sentido, é interessante destacar que o treinamento realizado ao final do dia apresentou efeito hipotensor, principalmente, na PA durante o sono, o que pode ser especialmente interessante em algumas subpopulações de hipertensos. A PA de sono aumentada está diretamente relacionada à eventos cardiovasculares

e à lesão de órgãos-alvo, sendo comum em hipertensos não *dippers* (i.e. que não apresentam queda noturna da PA) (FABBIAN et al., 2013), hipertensos resistentes (HERING; SCHLAICH, 2015) e hipertensos de etnia negra (HUGHES; KOBAYASHI; DEICHERT, 2007), de modo que, nessas populações, o treinamento aeróbico no final do dia talvez seja especialmente benéfico.

Além da redução da PA que, por si só, reduz o risco cardiovascular, este estudo demonstrou outros efeitos benéficos do treinamento aeróbico, que também podem ter impacto na redução desse risco. Nesse sentido, tanto o treinamento realizado pela manhã quanto ao final do dia aumentaram o VO_2pico , sendo conhecida na literatura a relação inversa entre o VO_2pico e a morbimortalidade cardiovascular em diversas populações (LAUKKANEN et al., 2018). Os dois treinamentos aumentaram a SBRC, que é também reconhecida como preditora independente de mortalidade (LA ROVERE; PINNA; RACZAK, 2008). Para completar, os treinamentos também melhoraram a RecFC, que também tem associação inversa com a mortalidade por causa cardiovascular e geral (CHENG et al., 2003). Dessa forma, ambos os treinamentos e, em especial o treinamento realizado ao final do dia, promoveram alterações fisiológicas que podem levar à diminuição do risco global do hipertenso.

Nesse contexto, as diretrizes atuais de tratamento da hipertensão arterial, apontam que o tratamento do hipertenso visa reduzir a PA e o risco cardiovascular global (CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Nesse sentido, ajustes nas intervenções que potencializem seus efeitos hipotensores e a redução desse risco são desejáveis. Em relação à utilização do treinamento aeróbico para o tratamento do hipertenso, as diretrizes brasileiras apontam que a prática regular de exercícios aeróbicos pode reduzir a PA em torno de 4 a 9 mmHg (evidência IA) e sugerem a execução desse treinamento, pelo menos, 3 vezes por semana, por pelo menos, 30 min, e com intensidade moderada (MALACHIAS et al., 2016). Os resultados do presente estudo, que usou um protocolo de treinamento com as características recomendadas, confirmam esse benefício hipotensor em homens hipertensos medicados e sugerem que, pelo menos nessa subpopulação de hipertensos, se esse treinamento for realizado ao final do dia o efeito será maior.

6.7. Correlação entre o efeito hipotensor agudo pós-teste máximo e o efeito crônico na PA clínica e ambulatorial

Recentemente, alguns estudos têm reportado que a HPE possui forte relação com o efeito hipotensor crônico do treinamento físico (i.e. redução da PA após período de treinamento) (DOS SANTOS et al., 2014; HECKSTEDEN;GRUTTERS;MEYER, 2013; KIVINIEMI et al., 2014; LIU et al., 2012; MOREIRA et al., 2016; TIBANA et al., 2015). Essa relação foi evidenciada em indivíduos saudáveis (TIBANA et al., 2015) pré-hipertensos (HECKSTEDEN;GRUTTERS;MEYER, 2013; LIU et al., 2012), hipertensos idosos (DOS SANTOS et al., 2014; MOREIRA et al., 2016) e pacientes com doença arterial coronariana (KIVINIEMI et al., 2014). Essa relação também tem sido observada com o exercício resistido (MOREIRA et al., 2016; TIBANA et al., 2015) e com o combinado (i.e. aeróbico + resistido) (DOS SANTOS et al., 2014). Na evolução deste tema, um estudo recente sugeriu que há especificidade nesse efeito preditivo da HPE, ou seja, a relação ocorre entre os efeitos agudos e crônicos do mesmo tipo de exercício (WEGMANN et al., 2017). Dessa forma, esses achados vão ao encontro da teoria do uso da HPE como “bola de cristal”, termo sugerido pelo grupo do Dr. Halliwill (LUTTRELL; HALLIWILL, 2015), ou seja de que a resposta aguda após uma sessão de exercício pode ser utilizada para predizer a resposta crônica ao treinamento físico, permitindo prever os indivíduos mais responsivos a cada tipo de treinamento.

Entretanto, esse achado não é consenso na literatura, visto que Headley et al (HEADLEY et al., 2017) não observaram correlação significativa entre a resposta aguda e crônica ao treinamento aeróbico em pacientes com doença renal crônica. De fato, nesse estudo, os autores apontaram que cerca de 90% dos pacientes da amostra recebiam medicação anti-hipertensiva e, dessa forma, possuíam a PA controlada, o que os autores sugeriram que podia ter afetado os resultados. Considerando-se os estudos que investigaram essa correlação em hipertensos medicados, dois deles encontraram correlação significativa (DOS SANTOS et al., 2014; MOREIRA et al., 2016) e um não (HEADLEY et al., 2017), sendo que os que observaram a correlação foram conduzidos com mulheres (DOS SANTOS et al., 2014; MOREIRA et al., 2016) e o que não verificou a correlação (HEADLEY et al., 2017), embora possuisse homens e mulheres, tinha maior prevalência de homens (65%).

Os resultados do presente estudo podem contribuir para a discussão em questão. Neste estudo, conduzido com homens hipertensos medicados, apenas a redução aguda da PAS medida após o teste máximo conduzido pela manhã apresentou correlação significativa e

moderada com a resposta dessa mesma PA após o treinamento realizado nessa mesma fase do dia, e a resposta aguda explicou 38% da resposta crônica. Dessa forma, os resultados deste estudo corroboram com a hipótese que, em geral, na população deste estudo, as respostas agudas ao teste máximo não predizem a resposta crônica, exceto em condições específicas, sugerindo a que generalização do conceito de que a resposta aguda prevê a crônica pode não ser adequada.

Um fator que merece atenção nessa discussão diz respeito ao desenho experimental do presente estudo, no qual a resposta aguda pós-exercício foi avaliada num dia diferente do utilizado para avaliar a PA usada na avaliação da resposta crônica, ou seja, os efeitos agudos e crônicos foram avaliados de forma independentes. Em alguns dos estudos, que encontraram correlação significativa, o valor pré-exercício e pré-intervenção foi o mesmo, o que facilita a observação de relação significativa e, portanto, pode ser visto como um viés metodológico (HECKSTEDEN;GRUTTERS;MEYER, 2013; LIU et al., 2012). De fato, quando os valores aparecem duas vezes na mesma equação (i.e. o mesmo valor é utilizado como valor pré para o cálculo dos dois deltas), é possível que esse cálculo esteja corrompido e produzindo um resultado que não é verdadeiro (TAYLOR et al., 2010). Dessa forma, essa relação entre efeito agudo e crônico do exercício na PA ainda precisa ser mais bem investigada.

6.8. Limitações do estudo

O presente estudo possui algumas limitações que devem ser levadas em consideração na interpretação dos resultados. A amostra estudada foi composta por homens hipertensos sedentários, entre 30 e 65 anos, e com cronotipo intermediário. Algumas evidências sugerem que as respostas hemodinâmicas ao exercício físico são diferentes entre homens e mulheres (CARTER;WATENPAUGH;SMITH, 2001; SENITKO;CHARKOUDIAN;HALLIWILL, 2002). Esse primeiro estudo investigou somente homens para evitar essa possível interferência do sexo nas respostas e, portanto, esses resultados precisam ser investigados no sexo feminino em estudos futuros. Considerando-se o cronotipo, embora não existam estudos específicos sobre sua influência na resposta hemodinâmica ao exercício, o cronotipo influencia a RecFC (SUGAWARA et al., 2001) e o VO_{2pico} (HILL et al., 1988), podendo também interferir na disposição em realizar as sessões de avaliação e de treinamento em um determinado horário do dia. Dessa forma, nesse primeiro estudo optou por avaliar indivíduos de cronotipo intermediário e estudos futuros devem avaliar a replicação dos achados em indivíduos com outros cronotipo. Em relação à idade, sabidamente a hemodinâmica se altera

com o avanço da idade (YU et al., 2016), de modo que estudos futuros devem investigar indivíduos idosos. Outra limitação deste estudo é o fato de nenhum dos indivíduos fazer uso de betabloqueadores, nem bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos, o que foi colocado como critério de participação em função dos efeitos diretos desses medicamentos na avaliação da variabilidade da FC pela análise espectral, impedindo a interpretação dos índices dessa análise como relacionados à modulação simpática e parassimpática cardíacas (HAYANO et al., 1991; PAGANI et al., 1986). Entretanto, como alguns hipertensos recebem essas medicações, seus efeitos nas respostas observadas precisarão ser testados no futuro. Os avaliadores não foram cegos à intervenção realizada por cada indivíduo, contudo alguns cuidados foram tomados para tornar as medidas mais precisas: todos os avaliadores foram treinados para as medidas, o mesmo avaliador realizou todas as medidas de um indivíduo, a maioria das medidas foi realizada em duplicata ou triplicada, tomou-se o cuidado do avaliador não ter acesso aos valores das medidas obtidos na avaliação do início do estudo no momento da avaliação do final do estudo (MANCIA; ZANCHETTI, 2005). Além disso, algumas avaliações, como a MAPA, foram realizadas sem nenhuma interferência do avaliador. No presente estudo, a dieta não foi controlada, embora uma modificação na dieta pudesse influenciar nos resultados; entretanto, os indivíduos foram orientados no início do estudo e lembrados, semanalmente, que deveriam manter seus hábitos alimentares. Além disso, a ausência de modificação da massa corporal dos indivíduos de todos os grupos do início para o final do estudo sugere que uma alteração da composição corporal é improvável. Finalmente, o presente estudo utilizou um protocolo de treinamento aeróbico progressivo e moderado, que seguiu as recomendações para a hipertensão arterial (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2010; CHOBANIAN et al., 2003; MALACHIAS et al., 2016). Outros resultados podem ser obtidos com o treinamento resistido ou o intervalado, mas provavelmente o resultado se repetirá com outros protocolos de treinamento aeróbico contínuo e moderado.

7. CONCLUSÃO

A partir dos resultados produzidos nesta tese é possível concluir que em homens hipertensos medicados o treinamento aeróbico realizado ao final do dia promove, além do aumento da aptidão aeróbica, redução da PAS e PAM clínica e da PAD de 24h e de sono. A diminuição da PA após esse treinamento ocorre devido à diminuição da RVP, provavelmente decorrente da redução da modulação simpática vasomotora. Além disso, a redução da PA se acompanha de manutenção do DC, decorrente do aumento do VS e da diminuição da FC, que provavelmente se associa à melhora da modulação autonômica cardíaca, evidenciada pela melhora do balanço simpátovagal, da SBRc e da RecFC. Dessa forma, esse treinamento reduz o risco cardiovascular global dessa população. Por outro lado, o treinamento realizado pela manhã não apresenta efeito hipotensor evidente, mas promove aumento da aptidão aeróbica, redução da FC e melhora da SBRc e RecFC, o que também pode reduzir o risco cardiovascular dessa população.

Dessa forma, o principal achado clínico da presente investigação é a maior eficácia do treinamento realizado ao final do dia em reduzir a PA clínica e ambulatorial de homens hipertensos medicados, de modo que o treinamento nessa fase do dia deve ser mais indicado para essa população específica, embora o treinamento pela manhã também traga benefícios.

8. REFERÊNCIAS

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

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual**. Chicago: American Academy of Sleep Medicine. 2001

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2010

ANDERSEN, M. B., LRA. . **Fisiologia do Sono**. In: S. Tufik. Medicina e Biologia do Sono. São Paulo: Manole, 2008.

ANTUNES HKM; ANDERSEN ML; TUFIK, S. M., MT. . Privação de sono e exercício físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.14, n.1, p.6, 2008

ATKINSON, G., et al. Blood pressure regulation VII. The "morning surge" in blood pressure: measurement issues and clinical significance. **European Journal Applied Physiology**, v.114, n.3, p.521-9, 2014

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. **European Journal Applied Physiology**, v.108, n.1, p.15-29, 2010

AZEVEDO, L. F., et al. Effects of losartan combined with exercise training in spontaneously hypertensive rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.36, n.11, p.1595-603, 2003

BAEHR, E. K., et al. Circadian phase-shifting effects of nocturnal exercise in older compared with young adults. **American Journal of Physiol-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.284, n.6, p.R1542-50, 2003

BALFOUR, P. C., JR.; RODRIGUEZ, C. J.; FERDINAND, K. C. The Role of Hypertension in Race-Ethnic Disparities in Cardiovascular Disease. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v.9, n.4, 2015

BANSIL, P., et al. Associations between sleep disorders, sleep duration, quality of sleep, and hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 to 2008. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)**, v.13, n.10, p.739-43, 2011

BARBANTI, V. J. **Teoria e prática do treinamento desportivo**: Edgar Blücher. 1979

BARBE, F., et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.181, n.7, p.718-26, 2010

BARBOSA NETO, O., et al. Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Sports Science and Medicine**, v.12, n.1, p.52-9, 2013

BARRETTI, D. L., et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain. **PLoS One**, v.7, n.10, p.e46114, 2012

BERTINIERI, G., et al. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. **Journal of Hypertension Supplement**, v.3, n.3, p.S79-81, 1985

BOULE, N. G., et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. **Jama**, v.286, n.10, p.1218-27, 2001

BRAITH, R. W., et al. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. **Journal of American College Cardiology**, v.34, n.4, p.1170-5, 1999

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. 156. - Biodinâmica do Movimento Humano, Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BROWN, M. D., et al. Sympathetic activity and the heterogenous blood pressure response to exercise training in hypertensives. **Journal Applied Physiology (1985)**, v.92, n.4, p.1434-42, 2002

BRUM, P. C., et al. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. **Hypertension**, v.36, n.6, p.1018-22, 2000

BRUNEAU, M. L., JR., et al. The blood pressure response to acute and chronic aerobic exercise: A meta-analysis of candidate gene association studies. **Journal of Science and Medicine in Sport**, 2015

BURGESS, H. J., et al. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. **American Journal of Physiology**, v.273, n.4 Pt 2, p.H1761-8, 1997

BUYSSE, D. J. Sleep health: can we define it? Does it matter? **Sleep**, v.37, n.1, p.9-17, 2014

BUYSSE, D. J., et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, v.28, n.2, p.193-213, 1989

CAI, Z. Y.; WEN-CHYUAN CHEN, K.; WEN, H. J. Effects of a Group-Based Step Aerobics Training on Sleep Quality and Melatonin Levels in Sleep-Impaired Postmenopausal Women. **Journal of Strength & Conditioning Research**, 2014

CARANDENTE, F. M., A; ROVEDA, E; CALOGIURI, G; MICHIELON, G; LA TORRE, A. Morning or evening training: effect on heart rate circadian rhythm. **Sport Sciences for Health**, v.1, p.113-117, 2006

CARDOSO, C. G., JR., et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. **Clinics (Sao Paulo)**, v.65, n.3, p.317-25, 2010

CARNEIRO, G., et al. [Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factors in obese patients]. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.49, n.3, p.306-11, 2003

CARTER, R., 3RD; WATENPAUGH, D. E.; SMITH, M. L. Gender differences in cardiovascular regulation during recovery from exercise. **Journal of Applied Physiology** (1985), v.91, n.4, p.1902-7, 2001

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

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

CHOBANIAN, A. V., et al. 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

CHOUCHOU, F., et al. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. **European Heart Journal**, v.34, n.28, p.2122-31, 2131a, 2013

CHTOUROU, H.; SOUISSI, N. The effect of training at a specific time of day: a review. **Journal of Strength Conditioning Research**, v.26, n.7, p.1984-2005, 2012

CIPOLLA-NETO, J.; AFECHÉ, S. C. **Glândula Pineal**. In. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.980-990

COHEN, J. **CHAPTER 1 - The Concepts of Power Analysis**. In. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (Revised Edition): Academic Press, 1977. p.1-17

COLLIER, C. R. Determination of mixed venous CO₂ tensions by rebreathing. **Journal Applied Physiology**, v.9, n.1, p.25-9, 1956

CORNELISSEN, V. A.; BUYS, R.; SMART, N. A. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v.31, n.4, p.639-48, 2013

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. **Journal of American Heart Association**, v.2, n.1, p.e004473, 2013a

CORNELISSEN, V. A.; SMART, N. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Heart Association**, v.2, n.1, p.e004473, 2013b. Meta-Analysis. Research Support, Non-U.S. Gov't Review.

COSTA, E. C., et al. Inter- and Intra-Individual Analysis of Post-Exercise Hypotension Following a Single Bout of High-Intensity Interval Exercise and Continuous Exercise: A Pilot Study. **International Journal of Sports Medicine**, v.37, n.13, p.1038-1043, 2016

COZZA, I. C., et al. Physical exercise improves cardiac autonomic modulation in hypertensive patients independently of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. **Hypertension Research**, v.35, n.1, p.82-7, 2012

DALLECK, L. C., et al. Dose-response relationship between moderate-intensity exercise duration and coronary heart disease risk factors in postmenopausal women. **Journal of Womens Health (Larchmt)**, v.18, n.1, p.105-13, 2009

DE BRITO, L. C., et al. Post-Exercise Hypotension and Its Mechanisms Differ after Morning and Evening Exercise: A Randomized Crossover Study. **PLoS One**, v.10, n.7, p.e0132458, 2015

DE MELLO FRANCO, F. G., et al. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v.8, n.8, p.851-5, 2006

DE PLAEN, J. F.; DETRY, J. M. Hemodynamic effects of physical training in established arterial hypertension. **Acta Cardiologica**, v.35, n.3, p.179-88, 1980

DESCHENES, M. R., et al. Biorhythmic influences on functional capacity of human muscle and physiological responses. **Medicine and Sci in Sports and Exerc**, v.30, n.9, p.1399-407, 1998

DIAMANT, M., et al. Twenty-four-hour non-invasive monitoring of systemic haemodynamics and cerebral blood flow velocity in healthy humans. **Acta Physiologica Scandinavian**, v.175, n.1, p.1-9, 2002

DIMITROV, S., et al. Cortisol and epinephrine control opposing circadian rhythms in T cell subsets. **Blood**, v.113, n.21, p.5134-43, 2009

DOS SANTOS, E. S., et al. Acute and chronic cardiovascular response to 16 weeks of combined eccentric or traditional resistance and aerobic training in elderly hypertensive women: a randomized controlled trial. **Journal of Strength Conditionin Research**, v.28, n.11, p.3073-84, 2014

DRIVER, H. S., et al. Submaximal exercise effects on sleep patterns in young women before and after an aerobic training programme. **Acta Physiologica Scandinavian Supplement**, v.574, p.8-13, 1988

DRIVER, H. S., et al. Prolonged endurance exercise and sleep disruption. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.26, n.7, p.903-7, 1994

DRIVER, H. S.; TAYLOR, S. R. Exercise and sleep. **Sleep Medical Reviews**, v.4, n.4, p.387-402, 2000

DUNN, J. S.; TAYLOR, C. E. Cardiovascular reactivity to stressors: effect of time of day? **Chronobiology International**, v.31, n.2, p.166-74, 2014

DURSTINE, J. L., et al. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. **Sports Medicine**, v.31, n.15, p.1033-62, 2001

EDWARDS, K. M., et al. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. **Acta Physiologica (Oxf)**, v.203, n.3, p.343-50, 2011

ELWOOD, P., et al. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. **Journal of Epidemiology Community Health**, v.60, n.1, p.69-73, 2006

ESCAMES, G., et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. **Journal of Pineal Research**, v.52, n.1, p.1-11, 2012

ESLER, M. Differentiation in the effects of the angiotensin II receptor blocker class on autonomic function. **Journal of Hypertension Supplement**, v.20, n.5, p.S13-9, 2002

ESLER, M.; LAMBERT, G.; JENNINGS, G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v.11 Suppl 1, p.75-89, 1989

ESLER, M., et al. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. **Hypertension**, v.48, n.5, p.787-96, 2006

ESTEVEZ, A. M., et al. Effect of acute and chronic physical exercise on patients with periodic leg movements. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.41, n.1, p.237-42, 2009

FABBIAN, F., et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. **Chronobiology International**, v.30, n.1-2, p.17-30, 2013

FAGARD, R. H. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.33, n.6 Suppl, p.S484-92; discussion S493-4, 2001

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

FASELIS, C., et al. Exercise capacity and progression from prehypertension to hypertension. **Hypertension**, v.60, n.2, p.333-8, 2012

FECCHIO, R. Y. B., L.C.; PEÇANHA, T.; SOUSA, P.N.; REZENDE, R.; SILVA, G.; ABREU, A.; MION JR., D.; FORJAZ, C.L.M. Influência da fase do dia nos parâmetros cardiometabólicos avaliados durante o exercício progressivo. **Revista Hipertensão**. São Paulo2. p.46-46, 2016. Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2016.

FERNANDES, T., et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). **Hypertension**, v.58, n.2, p.182-9, 2011

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

FINK, G. D. Long-term sympatho-excitatory effect of angiotensin II: a mechanism of spontaneous and renovascular hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v.24, n.1, p.91-5, 1997

FINUCANE, F. M., et al. The effects of aerobic exercise on metabolic risk, insulin sensitivity and intrahepatic lipid in healthy older people from the Hertfordshire Cohort Study: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v.53, n.4, p.624-31, 2010

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

FLORAS, J. S. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. **Canadian Journal of Cardiology**, v.29, n.5, p.557-63, 2013

GANGWISCH, J. E., et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. **Hypertension**, v.47, n.5, p.833-9, 2006

GARDENGHI, G., et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. **European Heart Journal**, v.28, n.22, p.2749-55, 2007

GHIADONI, L., et al. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. **Journal of Hypertension**, v.19, n.3 Pt 2, p.547-51, 2001

GIROUARD, H., et al. Treatment by n-acetylcysteine and melatonin increases cardiac baroreflex and improves antioxidant reserve. **American Journal of Hypertension**, v.17, n.10, p.947-54, 2004

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

GONCHARUK, V. D., et al. Neuropeptide changes in the suprachiasmatic nucleus in primary hypertension indicate functional impairment of the biological clock. **Journal of Comparative Neurology**, v.431, n.3, p.320-30, 2001

GORENSTEIN, C. [Reliability of a sleep self-evaluation questionnaire]. **AMB Revista da Associação Médica Brasileira**, v.29, n.9-10, p.155-7, 1983

GORMLEY, S. E., et al. Effect of intensity of aerobic training on VO₂max. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.40, n.7, p.1336-43, 2008

GOTTLIEB, D. J., et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. **Sleep**, v.29, n.8, p.1009-14, 2006

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

GRASSI, G., et al. Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. **Hypertension Research**, v.33, n.5, p.381-5, 2010

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

GRASSI, G., et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. **Journal Hypertension**, v.18, n.5, p.587-93, 2000

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

GRASSI, G., et al. Pathophysiological aspects of hypertensive disease in women. **Journal of Hypertension Supplement**, v.20, n.2, p.S6-10, 2002

GROEHS, R. V., et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v.308, n.9, p.H1096-102, 2015

GUIMARAES, G. G., et al. Exercise induces renin-angiotensin system unbalance and high collagen expression in the heart of Mas-deficient mice. **Peptides**, v.38, n.1, p.54-61, 2012

GUIMARAES, G. V., et al. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. **Hypertension Research**, v.33, n.6, p.627-32, 2010

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

HAAK, T., et al. Increased plasma levels of endothelin in diabetic patients with hypertension. **American Journal of Hypertension**, v.5, n.3, p.161-6, 1992

HAGBERG, J. M., et al. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. **American Journal of Cardiology**, v.64, n.5, p.348-53, 1989

HAGBERG, J. M.; PARK, J. J.; BROWN, M. D. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. **Sports Medicine**, v.30, n.3, p.193-206, 2000

HALLAL, P. C.; VICTORA, C. G. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.36, n.3, p.556, 2004

HANSSON, L., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. **Lancet**, v.353, n.9153, p.611-6, 1999

HANSSON, L., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. **Lancet**, v.351, n.9118, p.1755-62, 1998

HATOUM, H. T., et al. Prevalence of insomnia: a survey of the enrollees at five managed care organizations. **American Journal of Managed Care**, v.4, n.1, p.79-86, 1998

HAYANO, J., et al. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. **American Journal of Cardiology**, v.67, n.2, p.199-204, 1991

HEADLEY, S., et al. Blood pressure response to acute and chronic exercise in chronic kidney disease. **Nephrology (Carlton)**, v.22, n.1, p.72-78, 2017

HECKSTEDEN, A.; GRUTTERS, T.; MEYER, T. Association between postexercise hypotension and long-term training-induced blood pressure reduction: a pilot study. **Clinical Journal of Sport Medicine**, v.23, n.1, p.58-63, 2013

HERING, D.; SCHLAICH, M. The Role of Central Nervous System Mechanisms in Resistant Hypertension. **Current Hypertens Reports**, v.17, n.8, p.58, 2015

HERMIDA, R. C., et al. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.59, n.9-10, p.923-39, 2007

HERMIDA, R. C., et al. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. **Hypertension**, v.50, n.4, p.715-22, 2007

HERMIDA, R. C., et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torasemide in essential hypertension. **Chronobiol International**, v.25, n.6, p.950-70, 2008

HERMIDA, R. C., et al. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. **American Journal of Hypertension**, v.21, n.8, p.948-54, 2008

HERMIDA, R. C.; AYALA, D. E.; PORTALUPPI, F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.59, n.9-10, p.904-22, 2007

HESPEL, P., et al. Effects of physical endurance training on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. **Journal of Endocrinology**, v.116, n.3, p.443-9, 1988

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

HIGASHI, Y., et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. **Hypertension**, v.33, n.1 Pt 2, p.591-7, 1999

HILL, D. W.; CURETON, K. J.; COLLINS, M. A. Circadian specificity in exercise training. **Ergonomics**, v.32, n.1, p.79-92, 1989

HILL, D. W., et al. Diurnal variations in responses to exercise of "morning types" and "evening types". **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v.28, n.3, p.213-9, 1988

HILL, D. W., et al. Temporal specificity in adaptations to high-intensity exercise training. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.30, n.3, p.450-5, 1998

HORNE, J. A.; MOORE, V. J. Sleep EEG effects of exercise with and without additional body cooling. **Electroencephalography Clinical Neurophysiology**, v.60, n.1, p.33-8, 1985

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

HUA, L. P., et al. Effects of low-intensity exercise conditioning on blood pressure, heart rate, and autonomic modulation of heart rate in men and women with hypertension. **Biological Research for Nursing**, v.11, n.2, p.129-43, 2009

HUGGETT, R. J., et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. **Circulation**, v.108, n.25, p.3097-101, 2003

HUGHES, J. W.; KOBAYASHI, I.; DEICHERT, N. T. Ethnic differences in sleep quality accompany ethnic differences in night-time blood pressure dipping. **American Journal Hypertension**, v.20, n.10, p.1104-10, 2007

IMAI, K., et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **Journal of American College Cardiology**, v.24, n.6, p.1529-35, 1994

IZDEBSKA, E., et al. Effects of moderate physical training on blood pressure variability and hemodynamic pattern in mildly hypertensive subjects. **J Physiol Pharmacol**, v.55, n.4, p.713-24, 2004

JENNINGS, G., et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. **Circulation**, v.73, n.1, p.30-40, 1986

JENNINGS, J. R., et al. Age and sleep modify finger temperature responses to facial cooling. **J Gerontol**, v.48, n.3, p.M108-16, 1993

JOHANSSON, M., et al. Differentiated response of the sympathetic nervous system to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. **Hypertension**, v.36, n.4, p.543-8, 2000

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v.14, n.6, p.540-5, 1991

JONES, C. J.; NESSELROADE, J. R. Multivariate, replicated, single-subject, repeated measures designs and P-technique factor analysis: a review of intraindividual change studies. **Exp Aging Res**, v.16, n.4, p.171-83, 1990

JONES, H., et al. Intermittent exercise abolishes the diurnal variation in endothelial-dependent flow-mediated dilation in humans. **American Journal Physiology Regulatory Integrative Comparative Physiology**, v.298, n.2, p.R427-32, 2010

JONES, H., et al. The acute post-exercise response of blood pressure varies with time of day. **European Journal Applied Physiology**, v.104, n.3, p.481-9, 2008

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

JORGE, L., et al. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. **European Heart Journal**, v.32, n.7, p.904-12, 2011

JULIUS, S., et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. **J Hypertens**, v.9, n.1, p.77-84, 1991

KALKA, D., et al. The influence of endurance training intensity on dynamics of post-exertional heart rate recovery adaptation in patients with ischemic heart disease. **Adv Med Sci**, v.58, n.1, p.50-7, 2013

KANNEL, W. B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. **JAMA**, v.275, n.20, p.1571-6, 1996

KAWANO, H., et al. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. **Journal American College Cardiology**, 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

KIM, M. K., et al. Exercise training-induced changes in heart rate recovery in obese men with metabolic syndrome. **Metabolisms Syndrome and Related Disorders**, v.7, n.5, p.469-76, 2009

KING, A. C., et al. Effects of moderate-intensity exercise on polysomnographic and subjective sleep quality in older adults with mild to moderate sleep complaints. **J Gerontol A Biological Science in Medicine Science**, v.63, n.9, p.997-1004, 2008

KINGWELL, B. A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. **FASEB Journal**, v.14, n.12, p.1685-96, 2000

KIVINIEMI, A. M., et al. Acute post-exercise change in blood pressure and exercise training response in patients with coronary artery disease. **Frontiers in Physiology**, v.5, p.526, 2014

KIYONAGA, A., et al. Blood pressure and hormonal responses to aerobic exercise. **Hypertension**, v.7, n.1, p.125-31, 1985

KLINE, C. E., et al. Consistently high sports/exercise activity is associated with better sleep quality, continuity and depth in midlife women: the SWAN sleep study. **Sleep**, v.36, n.9, p.1279-88, 2013

KOKKINOS, P. F., et al. Effects of aerobic training on exaggerated blood pressure response to exercise in African-Americans with severe systemic hypertension treated with indapamide +/- verapamil +/- enalapril. **American Journal Cardiology**, v.79, n.10, p.1424-6, 1997

KOTANI, K., et al. Sleep status and blood pressure in a healthy normotensive female population. **International Journal Cardiology**, v.125, n.3, p.425-7, 2008

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

KUBITZ, K. A., et al. The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. **Sports Medicine**, v.21, n.4, p.277-91, 1996

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

LACK, L. C.; WRIGHT, H. R. Chronobiology of sleep in humans. **Cell Mol Life Sci**, v.64, n.10, p.1205-15, 2007

LAMINA, S. Effects of continuous and interval training programs in the management of hypertension: a randomized controlled trial. **Journal Clinical Hypertension (Greenwich)**, v.12, n.11, p.841-9, 2010

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

LAUKKANEN, J. A., et al. Relative peak exercise oxygen pulse is related to sudden cardiac death, cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. **European Journal Preventive Cardiology**, p.2047487318761679, 2018

LAWES, C. M., et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. **Lancet**, v.371, n.9623, p.1513-8, 2008

LEBOWITZ, M. D., et al. The epidemiological importance of intraindividual changes in objective pulmonary responses. **European Journal Epidemiology**, v.3, n.4, p.390-8, 1987

LEGER, D., et al. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. **Journal Sleep Research**, v.9, n.1, p.35-42, 2000

LEGRAMANTE, J. M., et al. Effects of residential exercise training on heart rate recovery in coronary artery patients. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.292, n.1, p.H510-5, 2007

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

LEWIS, N. C., et al. 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

LIMA, L. G., et al. Combined aerobic and resistance training: are there additional benefits for older hypertensive adults? **Clinics (Sao Paulo)**, v.72, n.6, p.363-369, 2017

LIU, S., et al. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. **Medicine Science in Sports Exercise**, v.44, n.9, p.1644-52, 2012

LOMBARDI, F., et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. **American Heart Journal**, v.123, n.6, p.1521-9, 1992

LOPPENTHIN, K., et al. Effect of intermittent aerobic exercise on sleep quality and sleep disturbances in patients with rheumatoid arthritis - design of a randomized controlled trial. **BMC Musculoskelet Disord**, v.15, p.49, 2014

LUTTRELL, M. J.; HALLIWILL, J. R. Recovery from exercise: vulnerable state, window of opportunity, or crystal ball? **Front Physiol**, v.6, p.204, 2015

LUYSTER, F. S., et al. Sleep: a health imperative. **Sleep**, v.35, n.6, p.727-34, 2012

MACULANO ESTEVES, A., et al. Sleep patterns and acute physical exercise: the effects of gender, sleep disturbances, type and time of physical exercise. **Journal Sports Medicine Physical Fitness**, v.54, n.6, p.809-15, 2014

MALACHIAS, M. V. B., et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 7 - Pharmacological Treatment. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v.107, n.3 Suppl 3, p.35-43, 2016

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

MANCIA, G.; GRASSI, G. The autonomic nervous system and hypertension. **Circulation Research**, v.114, n.11, p.1804-14, 2014

MANCIA, G.; ZANCHETTI, A. One hundred years of auscultatory blood pressure: commemorating N. S. Korotkoff. **Journal of Hypertens**, v.23, n.1, p.1-2, 2005

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

MARTINEZ, D. G., et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**, v.58, n.6, p.1049-56, 2011

MARUF, F. A., et al. Effects of aerobic dance training on blood pressure in individuals with uncontrolled hypertension on two antihypertensive drugs: a randomized clinical trial. **J Am Soc Hypertens**, v.10, n.4, p.336-45, 2016

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA. 2001

MCGINTY, D.; SZYMUSIAK, R. Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. **Trends Neuroscience**, v.13, n.12, p.480-7, 1990

MEDEIROS, A., et al. Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. **Journal Applied Physiology** (1985), v.104, n.1, p.103-9, 2008

MEINTJES, A. F.; DRIVER, H. S.; SHAPIRO, C. M. Improved physical fitness failed to alter the EEG patterns of sleep in young women. **European Journal Applied Physiological Occupational Physiology**, v.59, n.1-2, p.123-7, 1989

MELLINGER, G. D.; BALTER, M. B.; UHLENHUTH, E. H. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. **Archives General Psychiatry**, v.42, n.3, p.225-32, 1985

MOHOLDT, T., et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. **Clinical Rehabilitation**, v.26, n.1, p.33-44, 2012

MOHOLDT, T., et al. Home-based aerobic interval training improves peak oxygen uptake equal to residential cardiac rehabilitation: a randomized, controlled trial. **PLoS One**, v.7, n.7, p.e41199, 2012

MONTGOMERY, P.; DENNIS, J. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. **Cochrane Database Syst Rev**, n.1, p.CD003161, 2003

MONTGOMERY, P.; DENNIS, J. A systematic review of non-pharmacological therapies for sleep problems in later life. **Sleep Medical Reviews**, v.8, n.1, p.47-62, 2004

MOREIRA, S. R., et al. Acute blood pressure changes are related to chronic effects of resistance exercise in medicated hypertensives elderly women. **Clinical Physiology Functional Imaging**, v.36, n.3, p.242-8, 2016

MORGAN, T.; ANDERSON, A.; JONES, E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. **Journal of Hypertension**, v.15, n.2, p.205-11, 1997

MORIKAWA, Y., et al. Aerobic interval exercise training in the afternoon reduces attacks of coronary spastic angina in conjunction with improvement in endothelial function, oxidative stress, and inflammation. **Coronary Artery Disease**, v.24, n.3, p.177-82, 2013

MORIN, C. M., et al. Prevalence of insomnia and its treatment in Canada. **Canadian Journal of Psychiatry**, v.56, n.9, p.540-8, 2011

MORIN, C. M.; MIMÉAULT, V.; GAGNE, A. Nonpharmacological treatment of late-life insomnia. **Journal Psychosomatic Research**, v.46, n.2, p.103-16, 1999

MULLINGTON, J. M., et al. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. **Prognostic Cardiovasc Disease**, v.51, n.4, p.294-302, 2009

MURAWSKI, B., et al. A systematic review and meta-analysis of cognitive and behavioral interventions to improve sleep health in adults without sleep disorders. **Sleep Medical Reviews**, 2017

MURPHY, P. J.; CAMPBELL, S. S. Nighttime drop in body temperature: a physiological trigger for sleep onset? **Sleep**, v.20, n.7, p.505-11, 1997

MURTAGH, E. M.; BOREHAM, C. A.; MURPHY, M. H. Speed and exercise intensity of recreational walkers. **Preventive Medicine**, v.35, n.4, p.397-400, 2002

MYLLYMAKI, T., et al. Effects of vigorous late-night exercise on sleep quality and cardiac autonomic activity. **Journal Sleep Research**, v.20, n.1 Pt 2, p.146-53, 2011

NAKAGAWA, S.; CUTHILL, I. C. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. **Biological Reviews Cambridge Philosophical Society**, v.82, n.4, p.591-605, 2007

NARKIEWICZ, K., et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. **Hypertension**, v.39, n.1, p.168-72, 2002

NEGRÃO, C. E.; BARRETO, A. C. P. **Cardiologia do exercício: do atleta ao cardiopata**. Barueri, SP: Manole. 2006

NOBRE, F.; RIBEIRO, A. B.; MION, D., JR. [Control of arterial pressure in patients undergoing anti-hypertensive treatment in Brazil: Controlar Brazil]. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**, v.94, n.5, p.663-70, 2010

NOWELL, P. D., et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. **JAMA**, v.278, n.24, p.2170-7, 1997

OGAWA, Y., et al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. **Sleep**, v.26, n.8, p.986-9, 2003

OHKUBO, T., et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. **Journal Hypertension**, v.20, n.11, p.2183-9, 2002

OPARIL, S.; ZAMAN, M. A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of hypertension. **Annals International Medicine**, v.139, n.9, p.761-76, 2003

ORR, W. C. Utilization of polysomnography in the assessment of sleep disorders. **Med Clin North Am**, v.69, n.6, p.1153-67, 1985

OTTO, M. E., et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. **Circulation**, v.109, n.21, p.2507-10, 2004

PAGANI, M., et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. **Circulation Research**, v.59, n.2, p.178-93, 1986

PAGANI, M., et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. **Hypertension**, v.12, n.6, p.600-10, 1988

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

PATTYN, N., et al. The effect of aerobic interval training and continuous training on exercise capacity and its determinants. **Acta Cardiologica**, v.72, n.3, p.328-340, 2017

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

PAZ, M. A., et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. **Medicine (Baltimore)**, v.95, n.30, p.e4071, 2016

PEARSON, N. J.; JOHNSON, L. L.; NAHIN, R. L. Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine: Analysis of the 2002 national health interview survey data. **Archives International Medicine**, v.166, n.16, p.1775-82, 2006

PECANHA, T., et al. Methods of assessment of the post-exercise cardiac autonomic recovery: A methodological review. **International Journal Cardiology**, v.227, p.795-802, 2017

PECANHA, T., et al. Metaboreflex activation delays heart rate recovery after aerobic exercise in never-treated hypertensive men. **Journal Physiology**, v.594, n.21, p.6211-6223, 2016

PEPIN, J. L., et al. Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. **Sleep Medicine Reviews**, 2014

PEPIN, J. L., et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v.182, n.7, p.954-60, 2010

PESCATELLO, L. S., et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. **Medicine Science Sports Exercise**, v.36, n.3, p.533-53, 2004

PIERPONT, G. L.; STOLPMAN, D. R.; GORNICK, C. C. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. **Journal Autonomic Nervous System**, v.80, n.3, p.169-74, 2000

PITSAVOS, C., et al. The impact of moderate aerobic physical training on left ventricular mass, exercise capacity and blood pressure response during treadmill testing in borderline and mildly hypertensive males. **Hellenic Journal Cardiology**, v.52, n.1, p.6-14, 2011

PORTALUPPI, F., et al. Circadian rhythms and cardiovascular health. **Sleep Medical Reviews**, v.16, n.2, p.151-66, 2012

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

REID, K. J., et al. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. **Sleep Medicine**, v.11, n.9, p.934-40, 2010

REN, C. Z., et al. Exercise Training Improves the Altered Renin-Angiotensin System in the Rostral Ventrolateral Medulla of Hypertensive Rats. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**, v.2016, p.7413963, 2016

ROENNEBERG, T., et al. Epidemiology of the human circadian clock. **Sleep Medical Reviews**, v.11, n.6, p.429-38, 2007

ROLIM, N. P., et al. Exercise training improves the net balance of cardiac Ca²⁺ handling protein expression in heart failure. **Physiological Genomics**, v.29, n.3, p.246-52, 2007

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

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

ROSENSON, R. S.; TANGNEY, C. C.; HAFNER, J. M. Intraindividual variability of fibrinogen levels and cardiovascular risk profile. **Arteriosclerosis and Thrombosis**, v.14, n.12, p.1928-32, 1994

ROSSI, R., et al. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. **Journal American College Cardiology**, v.44, n.8, p.1636-40, 2004

ROVEDA, F., et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. **Journal American College Cardiology**, v.42, n.5, p.854-60, 2003

SADEH, A., et al. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. **Sleep**, v.18, n.4, p.288-302, 1995

SAITO, Y., et al. Increased plasma endothelin level in patients with essential hypertension. **New England Journal of Medicine**, v.322, n.3, p.205, 1990

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

SCHIFFRIN, E. L. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. **Hypertension**, v.25, n.6, p.1135-43, 1995

SCHOBEL, H. P., et al. Preeclampsia -- a state of sympathetic overactivity. **New England Journal of Medicine**, v.335, n.20, p.1480-5, 1996

SCHUTZ, T. C., et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure, oral appliance and exercise training in obstructive sleep apnea syndrome. **Clinics (Sao Paulo)**, v.68, n.8, p.1168-74, 2013

SENITKO, A. N.; CHARKOUDIAN, N.; HALLIWILL, J. R. Influence of endurance exercise training status and gender on postexercise hypotension. **Journal Applied Physiology (1985)**, v.92, n.6, p.2368-74, 2002

SHAHRBABAKI, S. S., et al. Blood pressure and cardiovascular parameters during sleep arousals. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v.2017, p.2830-2833, 2017

SHEHAB, A.; ELNOUR, A. A.; STRUTHERS, A. D. A randomised, controlled, double-blind, cross-over pilot study assessing the effects of spironolactone, losartan and their combination on heart rate variability and QT dispersion in patients with chronic heart failure. **Cardiovasc Journal of Africa**, v.19, n.6, p.292-6, 2008

SHELDAHL, L. M., et al. Effect of aerobic training on baroreflex regulation of cardiac and sympathetic function. **Journal Applied Physiology (1985)**, v.76, n.1, p.158-65, 1994

SIGAL, R.; MALCOLM, J.; ARNAOUT, A. Prevention of cardiovascular events in diabetes. **Clin Evid**, n.15, p.623-45, 2006

SILVA, G. J., et al. Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension**, v.30, n.3 Pt 2, p.714-9, 1997

SILVA, S. D., JR., et al. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training - focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes. **Circulation Journal**, v.79, n.6, p.1372-80, 2015

SKINNER, J. S.; MCLELLAN, T. H. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. **Res Q Exerc Sport**, v.51, n.1, p.234-48, 1980

SMITH, M. T., et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. **American Journal Psychiatry**, v.159, n.1, p.5-11, 2002

SMITH, P. A., et al. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. **American Journal Hypertension**, v.17, n.3, p.217-22, 2004

SMOLENSKY, M. H., et al. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. **Sleep Med**, v.8, n.6, p.668-80, 2007

SNOEK, J. A., et al. Effect of aerobic training on heart rate recovery in patients with established heart disease; a systematic review. **PLoS One**, v.8, n.12, p.e83907, 2013

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 **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 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

SOLDATOS, C. R., et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. **Sleep Medicine**, v.6, n.1, p.5-13, 2005

SOMERS, V. K., et al. Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. **Lancet**, v.337, n.8754, p.1363-8, 1991

SOSNER, P., et al. The ambulatory hypotensive effect of aerobic training: a reappraisal through a meta-analysis of selected moderators. **Scandinavian Journal Medicine Science Sports**, 2016

SOUISSI, N., et al. Effects of regular training at the same time of day on diurnal fluctuations in muscular performance. **J Sports Sci**, v.20, n.11, p.929-37, 2002

STAMLER, R. Implications of the INTERSALT study. **Hypertension**, v.17, n.1 Suppl, p.116-20, 1991

STRAZNICKY, N. E., et al. Sympathetic neural adaptation to hypocaloric diet with or without exercise training in obese metabolic syndrome subjects. **Diabetes**, v.59, n.1, p.71-9, 2010

STRUCK, J., et al. Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects. **Journal of Hypertension**, v.20, n.6, p.1143-9, 2002

SUGAWARA, J., et al. Diurnal variations of post-exercise parasympathetic nervous reactivation in different chronotypes. **Japanese Heart Journal**, v.42, n.2, p.163-71, 2001

SUNBUL, M., et al. Acute sleep deprivation is associated with increased arterial stiffness in healthy young adults. **Sleep Breath**, v.18, n.1, p.215-20, 2014

TAKALO, R., et al. Short-term variability of blood pressure and heart rate in borderline and mildly hypertensive subjects. **Hypertension**, v.23, n.1, p.18-24, 1994

TANIGAWARA, Y., et al. Comparative pharmacodynamics of olmesartan and azelnidipine in patients with hypertension: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. **Drug Metabolism and Pharmacokinetic**, v.24, n.4, p.376-88, 2009

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. 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

TAYLOR, C. E., et al. Diurnal variation in the mechanical and neural components of the baroreflex. **Hypertension**, v.58, n.1, p.51-6, 2011

TAYLOR, C. E., et al. Blood pressure status and post-exercise hypotension: an example of a spurious correlation in hypertension research? **Journal of Human Hypertension**, v.24, n.9, p.585-92, 2010

TE RIET, L., et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. **Circulation Research**, v.116, n.6, p.960-75, 2015

TIBANA, R. A., et al. Correlation between acute and chronic 24-hour blood pressure response to resistance training in adult women. **International Journal of Sports Medicine**, v.36, n.1, p.82-9, 2015

TOCHIKUBO, O., et al. Circadian variation of hemodynamics and baroreflex functions in patients with essential hypertension. **Hypertens Research**, v.20, n.3, p.157-66, 1997

TORII, J., et al. Effect of time of day on adaptive response to a 4-week aerobic exercise program. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v.32, n.4, p.348-52, 1992

TSAI, J. C., et al. Beneficial effects on blood pressure and lipid profile of programmed exercise training in subjects with white coat hypertension. **American Journal Hypertension**, v.15, n.6, p.571-6, 2002

TSUDA, K., et al. Effects of mild aerobic physical exercise on membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v.30, n.5-6, p.382-6, 2003

TURNER, M. J., et al. The equilibrium CO₂ rebreathing method does not affect resting or exercise blood pressure. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.28, n.7, p.921-5, 1996

URATA, H., et al. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. **Hypertension**, v.9, n.3, p.245-52, 1987

UUSITALO, A. L., et al. Physical training and heart rate and blood pressure variability: a 5-yr randomized trial. **American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology**, v.286, n.5, p.H1821-6, 2004

VAN REETH, O., et al. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. **American Journal of Physiology**, v.266, n.6 Pt 1, p.E964-74, 1994

VANHEES, L., et al. Influence of physical training on blood pressure, plasma renin, angiotensin and catecholamines in patients with ischaemic heart disease. **European Journal of Applied Physiology Occupational Physiology**, v.53, n.3, p.219-24, 1984

VEERMAN, D. P., et al. Circadian profile of systemic hemodynamics. **Hypertension**, v.26, n.1, p.55-9, 1995

VOOGEL, A. J., et al. Circadian rhythms in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephrotic syndrome. **Kidney International**, v.59, n.5, p.1873-80, 2001

WAIB, P. H.; GONCALVES, M. I.; BARRILE, S. R. Improvements in insulin sensitivity and muscle blood flow in aerobic-trained overweight-obese hypertensive patients are not associated with ambulatory blood pressure. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)**, v.13, n.2, p.89-96, 2011

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

WASSERMAN, K.; MCILROY, M. B. Detecting the Threshold of Anaerobic Metabolism in Cardiac Patients during Exercise. **American Journal of Cardiology**, v.14, p.844-52, 1964

WEBER, M. A., et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v.374, n.9699, p.1423-31, 2009

WEBER, M. A., et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. **Lancet**, v.363, n.9426, p.2049-51, 2004

WEGMANN, M., et al. Postexercise Hypotension as a Predictor for Long-Term Training-Induced Blood Pressure Reduction: A Large-Scale Randomized Controlled Trial. **Clinical Journal of Sports Medicine**, 2017

WOLPERN, A. E., et al. Is a threshold-based model a superior method to the relative percent concept for establishing individual exercise intensity? a randomized controlled trial. **BMC Sports Science Medical and Rehabilitation**, v.7, p.16, 2015

XU, J., et al. Nocturnal blood pressure fluctuation and associated influential factors in severe obstructive sleep apnea patients with hypertension. **Sleep Breath**, 2018

YANG, P. Y., et al. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. **Journal of Physiotherapy**, v.58, n.3, p.157-63, 2012

YOUNGSTEDT, S. D. Effects of exercise on sleep. **Clinical of Sports Medicine**, v.24, n.2, p.355-65, xi, 2005

YOUNGSTEDT, S. D., et al. The influence of acute exercise on sleep following high caffeine intake. **Physiol Behaviour**, v.68, n.4, p.563-70, 2000

YU, H., et al. The Influence of Normal and Early Vascular Aging on Hemodynamic Characteristics in Cardio- and Cerebrovascular Systems. **J Biomech Eng**, v.138, n.6, p.061002, 2016

ZANCHETTI, A., et al. Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. **Journal of Hypertension**, v.19, n.6, p.1149-59, 2001

ZEMAN, M., et al. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. **Life Science**, v.76, n.16, p.1795-803, 2005

9. ANEXOS

ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética

ESCOLA DE EDUCAÇÃO
FÍSICA E ESPORTE DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas pelo treinamento aeróbico em hipertensos

Pesquisador: CLAUDIA LUCIA DE MORAES FORJAZ

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37504214.0.0000.5391

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 966.072

Data da Relatoria: 10/12/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto intitulado "Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas pelo treinamento aeróbico em hipertensos" investigará, sobretudo, os efeitos do treinamento físico, o qual será realizado em diferentes períodos do dia, sobre a pressão arterial. Isso é especialmente importante haja vista que a hipertensão acomete um número elevado de pessoas e o treinamento físico tem sido considerado como uma importante estratégia de controle da pressão arterial.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar, em indivíduos hipertensos, o efeito do treinamento aeróbico realizado em diferentes períodos do dia sobre variáveis hemodinâmicas, autonômicas, endócrinas e a qualidade do sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios são compatíveis às características da área de investigação em que o projeto em pesquisa se enquadra.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa pretende investigar um tema interessante e possui potencial para a produção de conhecimento relevante na área da Educação Física.

Endereço: Av. Profº Mello Moraes, 65

Bairro: CIDADE INTERCAP

CEP: 06.757-060

UF: SP

Município: TABOAO DA SERRA

Telefone: (11)3091-3097

Fax: (11)3812-4141

E-mail: cep39@usp.br

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Influência da fase do dia nas adaptações cardiovasculares e no sono promovidas pelo treinamento aeróbico em hipertensos

2. Pesquisador Responsável

Profa. Dra. Claudia Lúcia 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

36 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 se o organismo e, principalmente o sistema cardiovascular (coração e vasos), responde diferente ao treinamento físico realizado pela manhã ou ao final do dia.

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) Uma entrevista sobre sua saúde e hábitos de vida e uma avaliação na qual serão medidos: sua pressão arterial, seu peso e sua altura. Além disso, o senhor responderá um questionário sobre o seu cronotipo, ou seja, se o senhor é uma pessoa que possui hábitos mais diurnos (manhã), noturnos (noite) ou intermediários.

(2) A rotina de investigação da Liga de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o intuito de avaliar seu estado clínico e se há presença de outras doenças associadas a sua hipertensão.

(3) Quatro testes ergoespiométricos, dois no início e dois no final do estudo. Em cada fase, um teste será realizado pela manhã (7-9hs) e o outro ao final do dia (18-20). Nestes testes, o senhor pedalará numa bicicleta ergométrica até o máximo que conseguir. Durante o teste, serão medidas: sua frequência cardíaca (batimentos do coração) e sua pressão arterial. Além disso, o senhor irá usar uma máscara de modo que o ar que o senhor expelir será analisado por um computador, permitindo avaliar sua condição física. Nesse mesmo dia, antes do teste, o senhor responderá a um questionário sobre sua qualidade de sono.

(4) 2 sessões experimentais, uma realizada no início do estudo e a outra no final. Nestas sessões, o senhor deverá comparecer ao laboratório duas vezes no mesmo dia, uma vez pela manhã (7-9 hs) e outra ao final do dia (18-20 hs). Em cada momento, o senhor deverá comparecer em jejum de, pelo menos 5 horas e receberá uma refeição padrão (barra de cereal e suco). Cada momento terá duração de 1 hora e 15 minutos, serão realizadas várias medidas, como:

- ✓ Coleta de sangue. Será colocada uma agulha descartável na sua veia e serão retirados 4 ml de sangue para a análise de alguns hormônios que regulam a pressão arterial.
- ✓ Medida da frequência cardíaca. Serão colocados eletrodos em seu peito, que registraram 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 que medirão sua pressão arterial em vários momentos.
- ✓ 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) no seu braço e na sua perna. Serão colocados manguitos em volta de seu braço e sua perna, que serão inflados e desinflados, apertando e soltando seus membros.
- ✓ Medida da temperatura (temperatura central do corpo). O senhor ingerirá uma pílula que irá medir a temperatura de seu corpo por várias horas, inclusive à noite.

Além das medidas anteriores, no dia anterior e posterior a estas sessões experimentais, o senhor será instruído a coletar urina em sua casa. Para finalizar, após as avaliações do final do dia, colocaremos um aparelho em seu braço, que medirá sua pressão arterial a cada 15 minutos durante 24 horas. O senhor só devolverá este aparelho no dia seguinte à noite.

(5) Um período de treinamento. Ao participar do estudo, o senhor será sorteado para participar de 1 de 4 grupos: grupo aeróbico pela manhã, grupo aeróbico ao final do dia, grupo alongamento pela manhã, grupo alongamento ao final do dia. Em todos os casos, o senhor deverá comparecer para treinar 3 vezes por semana por 60 minutos por 10 semanas, totalizando 30 sessões de treinamento. Se o senhor for sorteado para os grupos da manhã, seu treinamento se iniciará entre 7 e 9 h e, se for sorteado para o treinamento ao final do dia, ele terá início entre 18 e 20 h. Se o senhor for sorteado para os grupos aeróbico, o senhor realizará o treinamento na bicicleta ergométrica e se for sorteado para os grupos alongamento realizará aulas de alongamento. Como dito antes, todas as avaliações serão repetidas após o período de treinamento.

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 o exercício físico, o senhor poderá sentir cansaço e dor nas pernas tanto durante quanto ao final do mesmo;
- b) Nos testes ergoespiométricos, 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 e pode perdurar por alguns dias;
- e) As medidas de fluxo sanguíneo podem causar um desconforto nos membros enquanto os manguitos estiverem inflados.
- f) A pílula utilizada para a medida da temperatura é segura, contudo, devido ao seu tamanho algumas pessoas podem ter dificuldade de ingeri-la.

4. Benefícios que poderão ser obtidos;

Sem custo algum, o senhor fará uma avaliação cardiovascular que incluirá exames como eletrocardiograma de repouso, teste ergoespirométrico, medida da pressão arterial de repouso e de 24 horas. Adicionalmente, o senhor passará pela rotina de exames da Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o que inclui além de uma consulta médica, exames para a investigação da existência ou não de doenças associadas a hipertensão arterial. Além disso, sua condição física também será avaliada. Se algum problema de saúde for evidenciado, o senhor será informado. O senhor desfrutará também dos benefícios da prática regular de exercícios, destacando-se para o seu caso, o controle da pressão arterial. É importante lembrar que se o senhor for sorteado para os grupos de alongamento, poderá após as avaliações finais do projeto, participar de um treinamento aeróbico por 10 semanas. As informações obtidas neste estudo poderão ter importância para orientar a prescrição do exercício para indivíduos hipertensos em uso de medicamento anti-hipertensivo 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; e privacidade?

A pesquisa é confidencial e sigilosa, garantindo a privacidade dos participantes. Assim, o senhor 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 encaminhamento ao Hospital das Clínicas ou ao 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.

Profª. Dra. Cláudia Lucia de Moraes Forjaz / cforjaz@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

Profº 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

Laboratório de Hemodinâmica da Atividade Motora

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): _____

ANEXO 4 – Escala de Sonolência de Epworth

Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil

883

Anexo 1 – A escala de sonolência de Epworth em português do Brasil.

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)				
Nome: _____				
Data: _____		Idade (anos) _____		
Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.				
0 = nunca cochilaria				
1 = pequena probabilidade de cochilar				
2 = probabilidade média de cochilar				
3 = grande probabilidade de cochilar				
Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3
Obrigado por sua cooperação				