



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades

Instituto de Educação Física e Desportos

Guilherme de Freitas Fonseca

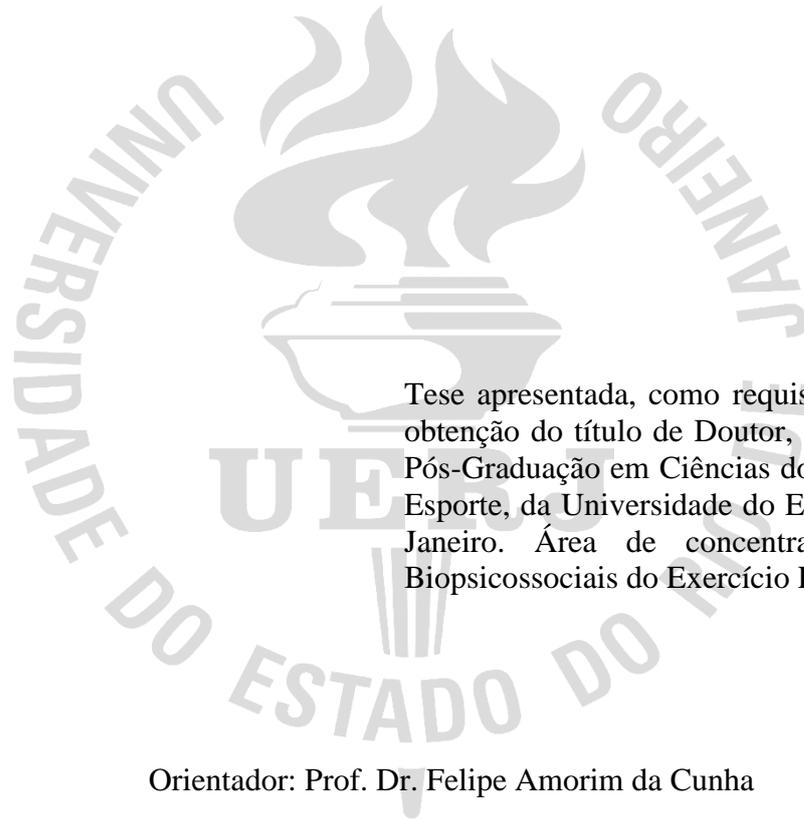
Hipotensão pós-exercício em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral: uma análise metodológica e fisiológica do fenômeno

Rio de Janeiro

2022

Guilherme de Freitas Fonseca

**Hipotensão pós-exercício em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral:
uma análise metodológica e fisiológica do fenômeno**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Amorim da Cunha

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CEH/B

F676 Fonseca, Guilherme de Freitas.
Hipotensão pós-exercício em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral: uma análise metodológica e fisiológica do fenômeno / Guilherme de Freitas Fonseca. – 2022.
166 f.: il.

Orientador: Felipe Amorim da Cunha.
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.

1. Acidente Vascular Cerebral – Teses. 2. Pressão arterial – Teses. 3. Hipotensão pós-exercício – Teses. 4. Exercícios em circuitos – Teses. I. Cunha, Felipe Amorim da. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. III. Título.

CDU 616.1

Bibliotecária: Mirna Lindenbaum. CRB7 4916.

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Guilherme de Freitas Fonseca

Hipotensão pós-exercício em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral: uma análise metodológica e fisiológica do fenômeno

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Aprovada em 05 de julho de 2022.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Felipe Amorim da Cunha (Orientador)
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof. Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof. Dr. Wallace David Monteiro
Instituto de Educação Física e Desportos - UERJ

Prof. Dr. Arthur de Sá Ferreira
Centro Universitário Augusto Motta

Prof. Dr. Renato de Oliveira Massafferri
Força Aérea Brasileira

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

Os últimos quatro foram os mais desafiadores da minha vida. Ao longo desse período, encontrei muitas dificuldades e barreiras que, quase sempre, me fizeram parar e até dar alguns passos para trás. Mas, devagar, as coisas iam voltando ao seu eixo e a caminhada continuava. Sem dúvida nenhuma, a pandemia aumentou o nível de dificuldade, atrasando o processo e apertando os prazos. Mas, como das outras vezes, as coisas foram se acertando. Esse período vem me ensinando a entender e a respeitar o processo natural da vida, que as coisas têm seu tempo e que, com trabalho duro e paciência, as coisas acontecem. Chego ao final do doutorado com a sensação de dever cumprido e orgulhoso da minha trajetória até aqui, mas também com um gostinho de “quero mais”. Mas, para que as coisas dessem certo até aqui eu precisei, e ainda preciso, de muita ajuda. Recebi suporte, carinho e afeto de muita gente. Gente que foi essencial na minha formação e que servirá de exemplo para minha vida.

Primeiro, eu agradeço à Deus pela minha saúde, por me permitir lutar pelos meus sonhos e por colocar as pessoas certas no meu caminho. Agradeço à minha família que me trouxe até onde estou e sempre estiveram ao meu lado. São meu porto-seguro e meus grandes exemplos de caráter e amor. Agradeço em especial à minha esposa, Tamires, que me acompanha dia após dia, que me motiva a ser uma pessoa melhor, me levanta quando eu caio, me empurra quando eu paro, me puxa de volta quando eu saio da direção correta, e que por muitas e muitas vezes abdica dos seus próprios sonhos para lutar pelos meus. Sou feliz por tê-la ao meu lado. Na verdade, feliz por sermos apenas um.

Agradeço ao meu orientador, Felipe, que sempre foi um grande exemplo profissional e que ao longo desses anos (desde o mestrado) se tornou um amigo. Sou muito grato pelos ensinamentos, conhecimentos compartilhados, palavras de incentivo, correções e, sobretudo, pela forma humana como sempre conduz a nossa relação. Obrigado por abrir as portas para mim quando ninguém mais abriu. Espero ser admirado um dia por meus alunos da mesma forma como eu o admiro.

Agradeço aos membros do grupo de estudo que me auxiliaram em todo processo. Sem esse suporte nada seria possível. Em especial, agradeço ao André, que também se tornou um grande amigo. Por vários momentos convivi mais com ele do que com minha própria família. E a convivência não poderia ser melhor. Fico muito feliz em ver o quanto pudemos nos ajudar para que conseguíssemos evoluir juntos. Agradeço também ao Victor que, desde o início, foi

meu braço direito no laboratório. Fico feliz também em tê-lo com amigo, ver que evoluiu muito ao longo desse tempo e sou grato por nossa parceria.

Agradeço ao Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde (LABSAU) e seus professores por permitirem a condução das minhas pesquisas utilizando as estruturas do laboratório e pelo suporte que sempre recebi dos professores no dia a dia, seja em reuniões científicas, conversas, discussões, participação em artigos, em especial aos professores Wallace e Paulo, que também são grandes exemplos que pretendo seguir por toda minha carreira. Agradeço ao professor Arthur pelo suporte de sempre (desde o mestrado também), pela disponibilidade que sempre ofereceu, me recebendo para reuniões presenciais e virtuais, tirando dúvidas e sempre agregando grande valor ao meu projeto. Agradeço ao professor Renato pelo suporte e pela experiência compartilhada, em especial relacionada ao projeto com pessoas com histórico de AVC. Todas as trocas foram muito positivas e somaram bastante para minha formação.

Agradeço aos voluntários do projeto de extensão que sempre se disponibilizaram a colaborar com nossas pesquisas. Sem esse grupo entusiasmado nada seria possível. Espero que possamos colher muitos frutos dos estudos realizados e que retornem para o grupo em forma de atendimento, para que o processo de reabilitação seja cada vez melhor.

Avança para águas profundas e lançaí vossas redes para a pesca... Não tenhas medo; daqui em diante serás pescador de homens.

Jesus Cristo

RESUMO

FONSECA, Guilherme de Freitas. *Hipotensão pós-exercício em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral: uma análise metodológica e fisiológica do fenômeno*. 2022. 166 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e Esporte) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A tese se divide em dois estudos que tratam dos aspectos metodológicos e fisiológicos da hipotensão pós-exercícios (HPE) em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral (AVC). Objetivos do estudo metodológico: (i) avaliar a ocorrência e reprodutibilidade da HPE a partir de diferentes abordagens [$A_1 = \text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}$; $A_2 = \text{pós-exercício} - \text{pós-CTL}$; $A_3 = (\text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}) - (\text{pós-CTL} - \text{pré-CTL})$] após duas sessões de treinamento misto em circuito (TMC); (ii) avaliar a proporção de respondentes a HPE a partir de diferentes valores de corte (4 mmHg vs. mínima diferença detectável, MDD). Objetivos do estudo fisiológico: (i) investigar se uma única sessão de TMC promoveria a HPE em pessoas com histórico de AVC; (ii) avaliar possíveis mecanismos associados a HPE. Sete participantes (58 ± 12 anos) realizaram duas sessões de TMC e uma sessão controle sem exercício (CTL). A pressão arterial (PA) sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (Q), resistência vascular sistêmica (RVS), sensibilidade barorreflexa (SBR) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foram avaliados 10 min antes e durante 40 min (laboratorial). A PA e a VFC foram avaliadas pelas 24h seguintes (ambulatorial). Resultados do estudo metodológico: O coeficiente de correlação intraclasse de duas vias e efeitos aleatórios ($ICC_{2,1}$) variou para PAS entre 0,580-0,829 para A_1 , 0,937-0,994 para A_2 e 0,278-0,774 para A_3 . Para PAD, o $ICC_{2,1}$ variou entre 0,497-0,916 para A_1 , 0,133-0,969 para A_2 e 0,175-0,930 para A_3 . A proporção de respondentes a HPE foi maior em A_1 e A_2 (PAS: ~14-57%, PAD: ~42-57%; $p < 0,05$) mas não em A_3 , a partir do valor de corte de 4 mmHg vs. MDD. Resultados do estudo fisiológico: A PAS (Δ -22%), PAD (Δ -28%), RVS (Δ -43%), SBR (Δ -63%), e atividade parassimpática (HF; componente de alta frequência: Δ -63%) reduziram durante os 40 min pós-TMC vs. CTL ($p < 0,05$), enquanto Q (Δ 35%), atividade simpática (LF; componente de baixa frequência: Δ 139%) e balanço simpato-vagal (razão LF:HF: Δ 145%) estiveram aumentados ($p < 0,001$). Durante 10h (vigília) de medidas ambulatoriais a PAS (Δ -7%), PAM (Δ -6%) e HF (Δ -26%) permaneceram reduzidas, e LF (Δ 11%) e a razão LF:HF (Δ 13%) permaneceram aumentadas pós-TMC vs. CTL ($p < 0,05$). Conclusões: A abordagem A_2 é mais confiável que A_1 e A_3 para determinar HPE em pessoas com histórico de AVC, e que o uso da MDD como valor de corte para identificar os respondentes é uma estratégia mais conservadora do que o uso do valor de 4 mmHg. Uma única sessão de TMC é capaz de promover HPE em pessoas histórico de AVC. A HPE é seguida de diminuição da RVS e SBR e aumento do balanço simpato-vagal.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral. Pressão arterial. Hipotensão pós-exercício. Reprodutibilidade dos resultados. Exercício em circuito.

ABSTRACT

FONSECA, Guilherme de Freitas. *Post-exercise hypotension in people after stroke: a methodological and physiological analysis*. 2022. 166 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e Esporte) - Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

This thesis is composed by two studies addressing the methodological and physiological aspects of post-exercise hypotension (PEH) in people after stroke. Methodological study aims: (i) to assess the occurrence and reproducibility of PEH using different approaches [$A_1 = \text{post-exercise} - \text{pre-exercise}$; $A_2 = \text{post-exercise} - \text{post-CTL}$; $A_3 = (\text{post-exercise} - \text{pre-exercise}) - (\text{post-CTL} - \text{pre-CTL})$] after two bouts of mixed circuit training (MCT); (ii) to assess the proportion using different cut-off values for BP variation (4 mmHg vs. minimal detectable difference, MDD). Physiological study aims: (i) to investigate if a single bout of MCT would promote PEH in people after stroke; (ii) to assess possible mechanisms associated to PEH. Seven participants (58 ± 12 yr) performed two bouts of MCT and a non-exercise control session (CTL). Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (BP) and mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac output (Q), systemic vascular resistance (SVR), baroreflex sensitivity (BRS) and heart rate variability (HRV) were assessed 10 min before and 40 min after (at laboratory) the experimental sessions. BP and HRV were assessed during the following 24h (ambulatory). Results from the methodological study: The two-way random intraclass correlation coefficient for single measurements (ICC_{2,1}) ranges for SBP were: A_1 : 0.580-0.829, A_2 : 0.937-0.994, and A_3 : 0.278-0.774; for DBP: A_1 : 0.497-0.916, A_2 : 0.133-0.969, and A_3 : 0.175-0.930. The proportion of PEH responders was greater (SBP: ~14-57%, DBP: ~42-57%; $p < 0.05$) when using 4mmHg vs. MDD as cut-off values in A_1 and A_2 , but not in A_3 . Results from the physiological study: SBP (Δ - 22%), DBP (Δ - 28%), SVR (Δ - 43%), BRS (Δ - 63%), and parasympathetic activity (HF; high- frequency component: Δ - 63%) were reduced during 40 min post- MCT vs. CTL ($p < 0.05$), while Q (Δ 35%), sympathetic activity (LF; low- frequency component: Δ 139%) and sympathovagal balance (LF:HF ratio: Δ 145%) were higher ($p < 0.001$). In the first 10 h of ambulatory assessment, SBP (Δ - 7%), MAP (Δ - 6%), and HF (Δ - 26%) remained lowered, and LF (Δ 11%) and LF:HF ratio (Δ 13%) remained elevated post- MCT vs. CTL ($p < 0.05$). Conclusions: A_2 was more reliable than A_1 or A_3 to determine PEH in people after stroke. MDD was a more conservative approach than the 4-mmHg cut-off value to identify PEH responders. A single bout of MCT elicited prolonged PEH in chronic hemiparetic stroke patients. This occurred concurrently with increased sympathovagal balance and lowered SVR and BRS.

Keywords: Stroke. Blood pressure. Post-exercise hypotension. Reproducibility of results. Circuit-based exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Definições de acidente vascular cerebral.	23
Figura 1 - Recomendações de exercícios para pessoas com histórico de acidente vascular cerebral.	34
Figura 2 - Diagrama do processo de inclusão dos participantes	55
Figura 3 - Linha temporal do estudo.	57
Figura 4 - Ilustração dos exercícios que compõem o protocolo de treinamento misto em circuito.....	65
Figura 5 - Condições, comparações e tipos de medidas realizadas nos estudos (metodológico e fisiológico).....	66
Figura 6 - Proporção de respondentes a HPE calculada a partir de diferentes abordagens e valores de corte após a 1ª sessão de TMC em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral ($n=7$).....	74
Figura 7 - Proporção de respondentes a HPE calculadas a partir de diferentes abordagens e valores de corte após a 2ª sessão de TMC em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral ($n=7$).....	75
Figura 8 - Média \pm DP das ASC para for PAS (A), PAD (B), e PAM (C) durante os primeiros 40 min de recuperação após as sessões experimentais.....	76
Figura 9 - Média \pm DP das ASC de FC (A), VS (B), Q (C), e RVS (D) durante os primeiros 40 min de recuperação após as sessões experimentais.....	77
Figura 10 - Média \pm DP das ASC para LF (A), HF (B), razão InLF:HF (C), e SBR (D) durante os primeiros 40 min de recuperação das sessões experimentais	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Respostas crônicas de pressão arterial ao exercício em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral.	36
Tabela 2 - Características dos participantes.	68
Tabela 3 - Reprodutibilidade das variações de pressão arterial (Δ mmHg) calculadas a partir de três diferentes abordagens após duas sessões de treinamento misto em circuito em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral (n=7).....	70
Tabela 4 - Mínima diferença detectável e erro padrão da medida das variações de PA calculadas a partir de três diferentes abordagens após duas sessões de treinamento misto em circuito em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral (n=7).....	72
Tabela 5 - Média \pm DP das ASC calculadas para os marcadores hemodinâmicos e autonômicos durante as 24 h de recuperação após as sessões experimentais (n=7). .	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A ₁	Abordagem 1
A ₂	Abordagem 2
A ₃	Abordagem 3
ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIT	Ataque isquêmico transitório
ANOVA	Análise de variância
ASA	<i>American Stroke Association</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
AVC-h	Acidente vascular cerebral hemorrágico
AVC-i	Acidente vascular cerebral isquêmico
BILD	Baixa intensidade e longa duração
bpm	Batimentos por minuto
CT	Centro de treinamento
CTL	Controle
DMP	Diferença das médias padronizadas
DP	Desvio padrão
Dr.	Doutor
E	Velocidade de pico transmitral
e'	Onda de pulso de Doppler
E/e'	Razão entre a velocidade de pico transmitral e a onda de pulso de Doppler
ECG	Eletrocardiograma
EPM	Erro padrão da medida
EUA	Estados Unidos da América
ex	Exemplo
FC	Frequência cardíaca
FC _{máx}	Frequência cardíaca máxima
FCR	Frequência cardíaca de reserva
FITT-VP	Acrônimo para F: frequência, I: intensidade, T: tempo, T: tipo, V: volume progressão
g	Gramas

h	Hora
HF	<i>High frequency</i> (alta frequência)
HPE	Hipotensão pós-exercício
IC	Intervalo de confiança
ICC	Coefficiente de correlação intraclasse
IEFD	Instituto de Educação Física e Desportos
IMC	Índice de massa corporal
IMCD	Intensidade moderada e curta duração
kcal	Quilocalorias
kg	Quilograma
kg/m ²	Massa corporal dividida pela estatura ao quadrado (unidade de medida utilizada para o índice de massa corporal)
km	Quilômetro
L	Litros
Labsau	Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde
LF	<i>Low frequency</i> (baixa frequência)
LF/HF	Balanço simpato-vagal
m	Metro
m/s	Metros por segundo
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MDD	Mínima diferença detectável
MET	Equivalente metabólico
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
N/I	Não informado
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PADc	Pressão arterial diastólica periférica
PADp	Pressão arterial diastólica periférica
PAM	Pressão arterial média

PAS	Pressão arterial sistólica
PASc	Pressão arterial sistólica central
PASp	Pressão arterial sistólica periférica
<i>Physiocal e</i> <i>RTFcal</i>	Acrônimo em inglês para calibração fisiológica
Prof.	Professor
PSE	Percepção subjetiva de esforço
Q	Débito cardíaco
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos
RM	Repetições máximas
RVS	Resistência vascular sistêmica
s	Segundo
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
V0	Visita número 0
V1	Visita número 1
V2	Visita número 2
V3	Visita número 3
V4	Visita número 4
V5	Visita número 5
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
V _E	Ventilação-minuto
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ máx	Consumo máximo de oxigênio
VO ₂ R	Consumo de oxigênio de reserva
VS	Volume sistólico
vs.	Termo em inglês <i>versus</i> (comparado)

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
™	<i>Trademark</i> (marca registrada)
<	Menor
>	Maior
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
±	Mais ou menos
+	Mais ou soma (adição)
-	Menos ou diminuição (subtração)
=	Igual
x	Multiplicação
.	Multiplicação
/	Divisão
√	Raiz quadrada
Δ	Variação
%	Percentual
~	Aproximadamente
R\$	Real brasileiro
\$	Dólar
€	Euro
£	Libra Esterlina
<i>r</i>	Índice de correlação
<i>p</i>	Probabilidade de significância estatística
↑	Aumento
↓	Redução ou diminuição
↔	Sem diferença
→	Continua ou sequência
°C	Graus Celsius

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO DE LITERATURA	23
1.1	Acidente vascular cerebral	23
1.1.1	<u>Fatores de risco relacionados ao AVC</u>	25
1.1.2	<u>Exercício físico e AVC</u>	27
1.1.3	<u>Respostas crônicas da PA ao exercício em pessoas com histórico de AVC</u>	34
1.1.4	<u>Hipotensão pós-exercício: um breve panorama histórico</u>	41
1.1.5	<u>Respostas agudas da PA ao exercício em pessoas com histórico de AVC</u>	46
1.1.6	<u>Aspectos metodológicos associados à medida da pressão arterial pós-exercício</u>	50
2	OBJETIVOS	53
2.1	Objetivo geral	53
2.2	Objetivos específicos	53
3	MATERIAL E MÉTODOS	54
3.1	Considerações éticas	54
3.2	Participantes	54
3.3	Desenho experimental	56
3.4	Procedimentos	58
3.4.1	<u>Medidas antropométricas</u>	58
3.4.2	<u>Nível de atividade física</u>	58
3.4.3	<u>Avaliação do estado mental e cognitivo</u>	59
3.4.4	<u>Avaliação do comprometimento motor e do equilíbrio</u>	59
3.4.5	<u>Avaliação do consumo de oxigênio de repouso e máximo</u>	59
3.4.6	<u>Teste de carga de 15 repetições máximas</u>	61
3.4.7	<u>Avaliações hemodinâmicas e autonômicas cardíacas laboratoriais</u>	61
3.4.8	<u>Avaliações hemodinâmicas e autonômicas cardíacas ambulatoriais</u>	62
3.4.9	<u>Treinamento misto em circuito e sessão controle</u>	64
3.5	Análises estatísticas	66
3.5.1	<u>Aspectos metodológicos</u>	66
3.5.2	<u>Aspectos fisiológicos</u>	67
4	RESULTADOS	68
4.1	Aspectos metodológicos	69

4.2	Aspectos fisiológicos	76
5	DISCUSSÃO	80
5.1	Aspectos metodológicos	80
5.2	Aspectos fisiológicos	84
5.2.1	<u>Fase laboratorial de recuperação de 40 min</u>	85
5.2.2	<u>Fase ambulatorial de recuperação - 24 h</u>	87
5.3	Limitações	89
	CONCLUSÃO	90
	REFERÊNCIAS	91
	APÊNDICE A - Estudo Metodológico	103
	APÊNDICE B - Estudo Fisiológico	131
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	163
	ANEXO B - Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos	164
	ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	165

INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) pode ser definido como “*desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais (às vezes globais) da função cerebral, com duração superior a 24 horas ou que levam à morte sem nenhuma causa aparente além da origem vascular*” (1). O AVC é um problema de saúde pública global, sendo uma das principais causas de morte e incapacidade no mundo (2). De fato, 17% dos casos de AVC resultam em óbito em até cinco anos, sendo que a taxa de recorrência de AVC é de 41% apenas 28 dias após o primeiro episódio (3).

Diversos fatores aumentam o risco de AVC, como presença de diabetes *mellitus*, obesidade, tabagismo, etilismo e sedentarismo (4). Contudo, a hipertensão arterial sistêmica¹ é considerada o mais importante e prevalente fator de risco entre as pessoas com histórico de AVC (5). A manutenção dos níveis de pressão arterial (PA) inferiores a 150/90 mmHg reduz o risco de AVC e, para aqueles que já foram acometidos, o risco de recorrência é maior quando os níveis pressóricos são elevados. Por outro lado, esse risco é menor em 30% com terapias anti-hipertensivas (6). Nesse sentido, a prática regular do exercício físico, além de promover melhorias na aptidão cardiorrespiratória, expressa pelo aumento do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), na força muscular e na realização de tarefas cotidianas como, capacidade de caminhar, velocidade de marcha, subir degraus e auto eficácia (7), também funciona como uma importante ferramenta não farmacológica para controlar o risco de AVC em decorrência de PA elevada (8). O aumento do $VO_{2máx}$ em resposta ao treinamento físico em pessoas com histórico de AVC diminui em cerca 7% o risco de hospitalização por AVC (9). Logo, há evidências suficientes para que tanto o treinamento aeróbio quanto o treinamento misto² sejam incorporados na rotina de reabilitação pós-AVC (10).

Evidências sugerem que o exercício físico é capaz de promover reduções crônicas na PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) da ordem de 4,3 e 2,5 mmHg, respectivamente, em pessoas com histórico AVC em resposta a intervenções de exercício físico (11). Tais reduções se assemelham àquelas decorrentes de terapias anti-hipertensivas medicamentosas, com reduções de 5,1 e 2,5 mmHg para PAS e PAD, respectivamente (12). Em uma meta-análise envolvendo 18 estudos de coorte e cinco estudos de caso-controle foi investigada a associação

¹ A hipertensão arterial sistêmica será referida desse ponto em diante apenas como hipertensão.

² Treinamento misto: combinação de exercícios aeróbios e resistidos durante a mesma sessão.

entre atividade física e risco de AVC. Os achados apontaram para redução de 27% na proporção e mortalidade associada ao AVC nos indivíduos altamente ativos quando comparados àqueles pouco ativos (13).

A literatura aponta que tanto os exercícios aeróbios (14) quanto os resistidos (15) são capazes de promover reduções agudas e crônicas de PA em indivíduos aparentemente saudáveis, e que a magnitude das reduções agudas pode prever a magnitude das reduções crônicas (14). Em estudo envolvendo 17 participantes com pré-hipertensão (PAS: 120-130 e/ou PAD: 80-89 mmHg), Liu *et al.* (14) observaram que o exercício aeróbio (30 min de caminhada/trote a 65% $VO_{2máx}$) promoveu respostas agudas de PA (PAS: $-7,2 \pm 1,2$; PAD = $-4,2 \pm 1,0$ mmHg) semelhantes àsquelas observadas cronicamente, isto é, realizado 4 vezes por semana durante 8 semanas (PAS: $-7,0 \pm 1,4$; PAD = $-5,2 \pm 1,2$ mmHg). As reduções agudas de PA após o exercício são conhecidas como hipotensão pós-exercício (HPE), que pode ser definida como uma redução da PAS e/ou PAD após uma única sessão de exercício para valores inferiores àqueles medidos em uma sessão controle sem exercício (CTL) ou no momento de repouso pré-exercício (16). A HPE é, portanto, um fenômeno desejável, que promove benefícios clínicos relacionados ao gerenciamento da PA (17) e que pode ser experimentado por indivíduos com PA normal (18), com pré-hipertensão (19, 20) e com hipertensão (21).

O fenômeno da HPE vem sendo amplamente estudado e diversas revisões sistemáticas com meta-análise atestam sua ocorrência em populações gerais (22-26). Entretanto, pouco se sabe a respeito da ocorrência da HPE em pessoas com histórico de AVC e os escassos relatos existentes são controversos entre si. Lai *et al.* (27) observaram HPE ambulatorial (-3% PAS; -6% PAD) nove horas após uma única sessão de caminhada aquática. Por outro lado, o mesmo efeito não foi observado após caminhada em esteira rolante terrestre, com exercício pareado pela duração e pela intensidade (15 min a 70% VO_{2pico}), sugerindo que a HPE em pessoas com histórico AVC pode ser dependente da modalidade do exercício. Lapointe *et al.* (28) relataram HPE para PAS tanto após uma sessão de exercício contínuo moderado ($-11,0 \pm 9,2$ mmHg) quanto após uma sessão de exercício intervalado de alta intensidade ($-4,7 \pm 4,5$ mmHg). Contudo, não houve HPE para PAD e, além disso, o fenômeno da HPE para PAS foi apenas observada na medida laboratorial, não perdurando nas horas subsequentes em medida ambulatorial. Em contraste, Francica *et al.* (29) não detectaram HPE após um teste incremental de exercício em ciclo ergômetro realizado por pessoas com histórico de AVC. Esses foram os únicos relatos encontrados a respeito das respostas agudas de PA após sessões de exercício realizadas por pessoas com histórico de AVC, sendo todos caracterizados por

intervenções de exercício aeróbio, o que evidencia a lacuna sobre intervenções de exercício resistido ou misto.

De fato, o exercício aeróbio é o tipo de exercício mais amplamente recomendado para o gerenciamento da PA (30), entretanto, a prática do exercício resistido tem recebido mais atenção em populações de adultos aparentemente saudáveis (31). As adaptações fisiológicas resultantes do treinamento resistido são essenciais para o desempenho atlético e atividades de lazer, e culminam em melhora funcional. No contexto da reabilitação pós-AVC, o exercício resistido é recomendado por promover melhoras na independência dos indivíduos na execução das atividades da vida diária, aumentar a velocidade de marcha e melhorar a mobilidade funcional através dos ganhos de força muscular de membros superiores e inferiores (32). Contudo, há pouca informação acerca da sua efetividade como ferramenta de gerenciamento da PA, seja de forma isolada ou combinado com o exercício aeróbio (isto é, treinamento misto). Para ilustrar, foram investigados em uma recente meta-análise (10) os efeitos de diferentes tipos de exercícios em desfechos relacionados à saúde em pessoas com histórico de AVC e, dentre os 75 estudos incluídos na revisão, nenhum reportou o efeito do exercício resistido sobre a PA desses indivíduos. Apesar da lacuna existente, no mais recente posicionamento institucional da *American Heart Association*, em conjunto a *American Stroke Association*, recomenda-se que o treinamento misto em circuito (TMC) seja realizado pelo menos três vezes por semana (32). É válido ressaltar que TMC parece ser efetivo em induzir o fenômeno da HPE em pessoas sem histórico de AVC (33, 34). Paoli *et al.* (34), por exemplo, observaram que assim como o treinamento aeróbio contínuo moderado, o TMC de moderada intensidade (50% da frequência cardíaca de reserva, FCR) e o TMC de alta intensidade (50 - 75% FCR) também foram capazes reduzir significativamente a PAS (-5, -11 e -7 mmHg, respectivamente) e a PAD (-6, -2 e -3 mmHg, respectivamente) após 12 semanas de treinamento em 58 participantes aparentemente saudáveis ($61 \pm 3,3$ anos de idade). Porém, ainda não se sabe se pessoas com histórico de AVC experimentariam respostas similares em relação a reduções agudas de PA, ou seja, se experimentariam o fenômeno da HPE.

Ainda que de maneira seminal, o fenômeno da HPE já foi reportado em pessoas com histórico de AVC (27, 28); todavia, os estudos que observaram a ocorrência do fenômeno não investigaram os possíveis mecanismos subjacentes a essa resposta. De forma simplificada, a PA resulta do produto do débito cardíaco (Q) e da resistência vascular sistêmica (RVS), que representam os componentes centrais e periféricos, respectivamente (35). Com isso, durante a recuperação pós-exercício, diminuições pressóricas são decorrentes de reduções de Q, RVS, ou ambas (36). Apesar de os mecanismos subjacentes à HPE não estarem totalmente

elucidados, evidências sugerem que a modulação autonômica, comumente medida pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (37), pode ter um papel importante neste processo por meio de alterações na atividade simpática e barorreflexa (38). Entretanto, controvérsias pairam sobre esta temática, sendo possível encontrar estudos que reportaram aumento da atividade simpática e do balanço autonômico concomitantes à HPE (19, 20, 39, 40), enquanto outros observaram aumento na atividade parassimpática (41) ou nenhuma mudança no controle autonômico (42, 43). Em uma recente meta-análise (24) foi constatado que as reduções de PA em resposta ao exercício resistido estão associadas ao aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática. Os autores, portanto, questionaram o papel das flutuações autonômicas como potenciais mecanismos subjacentes à HPE. É preciso ressaltar que estes achados são derivados de populações sem histórico de AVC e que, portanto, não podem ser generalizados para pessoas com histórico de AVC, que normalmente apresentam importante disfunção autonômica (44).

Por ora, são limitadas as informações acerca das respostas autonômicas ao exercício em pessoas com histórico de AVC e seu possível papel na promoção da HPE. Francica *et al.* (29) observaram redução no balanço simpato-vagal pós-exercício quando comparado ao *baseline* em pessoas com histórico de AVC. Contudo, essa resposta atenuada da modulação autonômica cardíaca não foi associada à HPE, que não foi observada. Em outras palavras, o comportamento do PA pós-exercício não esteve associado ao comportamento do balanço simpato-vagal. É importante mencionar, entretanto, que a medida pós-exercício foi de curta duração (20 min) e o tipo de exercício executado foi um teste incremental submáximo, que normalmente é utilizado como ferramenta de avaliação e não como exercício de prática diária, e tampouco consta nas diretrizes de prescrição de exercícios para pessoas com histórico de AVC (32). Desse modo, investigações acerca da relação entre as respostas de PA e da modulação autonômica cardíaca após sessões de exercício com maior validade ecológica, como o TMC, parecem necessárias.

Diversos aspectos metodológicos a respeito do estudo da HPE em pessoas com histórico de AVC permanecem obscuros. Um desses aspectos é o conhecimento acerca da reprodutibilidade das medidas de PA pós-exercício. Dos três estudos que investigaram as respostas agudas de PA ao exercício nesse grupo (27-29), nenhum apresentou dados de reprodutibilidade das medidas. A variação intra-sujeito é bem aceita para medida de confiabilidade, uma vez que influencia as estimativas de precisão da mudança na variável de um estudo experimental, ou seja, quanto menor a variação intra-sujeito, mais fácil se detectam mudanças nos marcadores de desempenho e saúde após alguma intervenção (45).

Mesmo em populações sem histórico de AVC, divergências pairam sobre os métodos de quantificação das variações de PA pós-exercício, o que dificulta as comparações entre estudos, podendo levar a compreensões equivocadas dos achados (46). As divergências metodológicas recaem, principalmente, na determinação de valores de PA de controle. Isto é, utilizar os valores de PA pré-exercício ou os valores de CTL para comparações (46, 47). Dentre as diferentes abordagens disponíveis na literatura, podemos destacar três:

- $A_1 \rightarrow$ é a abordagem mais simples e consiste na subtração dos valores de PA pós-exercícios pelos valores pré-exercício ($A_1 = \text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}$), demandando apenas uma visita. Uma limitação desta abordagem é não levar em conta as possíveis variações entre dias de PA.
- $A_2 \rightarrow$ utiliza os valores pós-exercício e pós-controle ($A_2 = \text{pós-exercício} - \text{pós-CTL}$), demandando conseqüentemente, pelo menos duas visitas. Apesar de levar em conta a variação entre dias, esta abordagem não leva em conta a PA de repouso.
- $A_3 \rightarrow$ utiliza dados de diferentes dias (exercício e CTL) e momentos (pré e pós), resultando em um valor líquido [$A_3 = (\text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}) - (\text{pós-CTL} - \text{pré-CTL})$]. Essa abordagem considera as variações entre dias e intra-dia (46). Entretanto, demanda mais coletas de dados – pelo menos duas visitas e dois momentos por visita – além de apresentar mais graus de liberdade e necessidade de tamanho amostral mais amplo (47).

Anteriormente, Fecchio *et al.* (47) mostraram que as três abordagens apresentam reprodutibilidade de boa a excelente para PAS, mas não para PAD, que foi pobre. No estudo citado, A_2 mostrou os melhores valores de reprodutibilidade quando comparado às outras abordagens. É importante mencionar que os autores investigaram uma amostra heterogênea, composta por indivíduos ativos e sedentários, aparentemente saudáveis e paciente (exemplo: com hipertensão, diabetes *mellitus*, obesidade, dislipidemia), fumantes e não-fumantes, o que dificulta a generalização dos achados para populações específicas, como pessoas com histórico de AVC.

Outro aspecto metodológico ainda em aberto se refere às análises individuais e sobre como classificar os indivíduos como respondentes (ou seja, a HPE ocorre) ou não respondentes (ou seja, a HPE não ocorre). A compreensão da fisiologia da recuperação pós-exercício fornece informações úteis para guiar a prática clínica profissional. Enquanto alguns indivíduos podem estar em estado vulnerável em decorrência de um risco aumentado de desfechos clínicos (síncope pós-exercício, por exemplo), outros podem se beneficiar dos

efeitos do exercício que permanecem ampliados durante o período de recuperação, como uma janela de oportunidade para potencializar as adaptações ao treinamento (vasodilatação sustentada, por exemplo), especialmente em populações clínicas (48). Além disso, as respostas agudas ao exercício podem funcionar com uma espécie de “bola de cristal”, sendo preditores promissores das adaptações de longo prazo, melhorando a prescrição de exercícios para alcançar reduções de PA crônicas e significativas (14, 48, 49).

Reduções de PA ≥ 4 mmHg são consideradas clinicamente significativas (50) e este valor de corte tem sido usado para determinar se um indivíduo experimentou ou não a HPE (51). Lima *et al.* (51) conduziram um ensaio clínico que contou com a participação de 13 pessoas com doença arterial periférica. Esses participantes foram submetidos a três sessões experimentais (caminhada, exercício resistido e CTL) e tiveram sua PA avaliada antes e após cada sessão. As análises de grupo (análise de variância de medidas repetidas) revelaram que os protocolos de exercícios não promoveram HPE nesse grupo de participantes (poder estatístico: 80%). Por outro lado, as análises individuais revelaram que 62% dos pacientes atingiram o valor de corte de 4 mmHg para redução de PA em pelo menos uma das intervenções. A partir desses achados, os autores questionaram se as análises de grupo estariam, de fato, descrevendo o que estava acontecendo. É importante ressaltar que os autores não apontaram o tamanho do efeito para as análises de grupo.

Em detrimento ao uso de um valor de corte pré-determinado para detecção da HPE (4 mmHg, por exemplo), alguns autores têm lançado mão do cálculo da mínima diferença detectável (MDD) para classificar os indivíduos como respondentes ou não respondentes para HPE (47, 52). A MDD reflete a mínima diferença necessária para que se possa confiar que as mudanças nos valores medidos são efeitos reais, e não meras variações aleatórias ou erros de medidas (53). O cálculo da MDD é considerado uma opção viável para análises individuais principalmente por conta da alta variabilidade entre sujeitos, que não é levada em conta quando um valor previamente fixado (4 mmHg, por exemplo) é adotado com limiar para detecção da HPE (52). A MDD, entretanto, varia de acordo com a abordagem utilizada para calcular as variações de PA (A_1 , A_2 ou A_3), por isso é preciso ter cautela ao interpretar a MDD (47). Apesar de ambos os métodos serem aceitos na literatura, a determinação de um valor de corte para classificação individual entre respondentes e não respondentes a HPE ainda permanece sob debate, sem um consenso sobre qual seria a melhor decisão metodológica (54) e não foram localizados estudos que houvessem estudado as respostas individuais de PA pós-exercício em pessoas com histórico de AVC. Além disso, nenhum estudo comparou a adoção desses dois métodos (4 mmHg vs. MDD) de classificação individual para os respondentes e

não respondentes a HPE, independente da população de interesse. Portanto, esse tópico carece de investigações adicionais para um melhor entendimento.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Acidente vascular cerebral

O AVC pode apresentar diferentes características e etiologias, e dada a heterogeneidade entre os tipos de AVC, uma simples definição não seria suficiente para caracterizar todos os episódios (55). Nesse sentido, os líderes da *American Heart Association* (AHA) e *American Stroke Association* (ASA) convocaram um grupo de especialistas de outras importantes associações a fim de elaborar um consenso sobre AVC, com definições atualizadas para o século 21 listadas na Tabela 1 (55).

Quadro 1 - Definições de acidente vascular cerebral.

Tipos de AVC	Definição
Infarto do SNC	Morte de células do cérebro, da medula espinhal ou da retina atribuível à isquemia, com base em: 1) Manifestações patológicas, de imagem ou outras evidências de lesão cerebral isquêmica cerebral, medular ou retiniana em uma distribuição vascular definida; 2) Evidências clínicas de lesão isquêmica cerebral, medular ou retiniana com base em sintomas persistentes ≥ 24 horas ou até a morte e outras etiologias excluídas.
AVC isquêmico	Episódio de disfunção neurológica causada por infarto cerebral, espinhal ou retiniano.
Infarto silencioso do SNC	Imagem ou evidência neuropatológica do infarto do SNC, sem história de disfunção neurológica aguda atribuída à lesão.
Hemorragia intracerebral	Coleta focal de sangue dentro do parênquima cerebral ou sistema ventricular, que não é causado por traumatismo.
AVC causado por hemorragia intracerebral	Desenvolvimento rápido de sinais clínicos de disfunção neurológica atribuível a uma coleta focal de sangue, dentro do parênquima cerebral ou sistema ventricular, que não é causada por trauma.

Continuação do Quadro 1.	
Hemorragia cerebral silenciosa	Coleta focal de produtos sanguíneos crônicos no parênquima cerebral, espaço subaracnóideo ou sistema ventricular, detectado por imagem ou exame neuropatológico, que não é causado por traumatismo e sem história de disfunção neurológica aguda atribuível à lesão.
Hemorragia subaracnóidea	Sangramento no espaço subaracnóideo (espaço entre a membrana aracnoide e a pia-máter do cérebro ou da medula espinhal).
AVC causado por hemorragia subaracnóidea	Desenvolvimento rápido de sinais de disfunção neurológica e / ou dor de cabeça devido ao sangramento no espaço subaracnóideo, que não é causado por trauma.
AVC causado por trombose venosa cerebral	Infarto ou hemorragia no cérebro, medula espinhal ou retina devido à trombose de uma estrutura venosa cerebral. Sintomas ou sinais causados por edema reversível sem infarto ou hemorragia não se qualificam como AVC.
AVC não especificado de outra forma	Episódio de disfunção neurológica aguda presumivelmente causado por isquemia ou hemorragia, persistente ≥ 24 horas ou até a morte, mas sem evidência suficiente para ser classificado como um dos supracitados.

Legenda: AVC: acidente vascular cerebral; SNC: sistema nervoso central.

Fonte: American Heart Association / American Stroke Association (55).

Em 2021, o balanço estatístico da AHA (56) reportou que a prevalência global de AVC em 2019 era de 101,5 milhões de pessoas (intervalo de confiança [IC] 95%: 93,2 - 110,5 milhões) e que entre os anos de 2010 e 2019 o número absoluto de óbitos em decorrência de AVC aumentou em 43%. Além disso, é válido ressaltar que 63% e 80% dos casos de AVC isquêmicos e hemorrágicos, respectivamente, ocorreram em países de baixa e média renda.

Dados levantados pelo Observatório da Saúde Global (*Global Health Observatory*) do ano de 2015 indicaram o AVC como sendo a segunda principal causa de morte no mundo, totalizando mais de seis milhões de óbitos³. A elevada taxa de mortalidade por AVC foi diretamente proporcional à idade – por exemplo, nas faixas de idade superior a 50 anos e entre 30 e 49 anos, o AVC ocupou, respectivamente, a segunda e quinta posições no *ranking* mundial, ao passo que em faixas menores de idade, o AVC não figurou entre as 10 principais causas de morte (57). Evidenciando a gravidade do cenário atual, as estatísticas atualizadas da

³ Um aumento de 13% em comparação ao ano 2000.

AHA revelam a assustadora taxa de mortalidade em decorrência de AVC, que apontam uma morte a cada 3 min e 33 segundos (56).

No Brasil, os dados epidemiológicos são igualmente alarmantes. Em 2019, a Pesquisa Nacional de Saúde mostrou que cerca de 2% da população nacional acima dos 18 anos de idade (aproximadamente 3,1 milhões pessoas) reportaram diagnóstico de AVC. A prevalência de AVC foi mais elevada em indivíduos com idades entre 18 e 75 anos (9,5%) quando comparados aos mais jovens (0,3% em indivíduos com idade entre 18 e 29 anos) (58). Dados anteriores associaram a prevalência de AVC no Brasil ao grau de escolaridade, já que indivíduos com baixos níveis de instrução foram mais acometidos por AVC do que os indivíduos com maiores níveis de instrução (sem instrução formal ou com ensino fundamental incompleto: 2,7% da população adulta vs. ensino superior completo: 0,6% da população adulta) (59). Por outro lado, grande parte da população acometida por AVC sobrevive, apresentando, contudo, sequelas, dentre as quais se destacam as disfunções neuromusculares (32).

Outro aspecto que merece destaque são os custos para os sistemas de saúde do mundo atribuídos ao AVC (60). Nos Estados Unidos da América, por exemplo, o custo anual relacionado ao AVC é de cerca 103,5 bilhões de dólares (~489,6 bilhões de reais)⁴ (61). No Reino Unido, o custo anual estimado com tratamento e perda de produtividade chegou a 26 bilhões de libras (~155,3 bilhões de reais) (62). Em toda Europa os custos estimados são da ordem de 60 bilhões de euros (~304,6 bilhões de reais). Apesar da alta prevalência de AVC no Brasil, pouco se sabe sobre os gastos imediatos com AVC; entretanto, estima-se que o custo anual alcance cerca de 449,3 milhões de dólares (~1,4 bilhão de reais) (63).

1.1.1 Fatores de risco relacionados ao AVC

Em estudo publicado no periódico científico *The Lancet* envolvendo 32 países de 5 continentes, Feigin *et al.* (64) observaram que 90% dos fatores de risco atribuíveis ao AVC

⁴ Os valores convertidos de moedas estrangeiras para o Real Brasileiro (R\$) foram baseados nas cotações do dia 28 de maio de 2022, que apresentavam os seguintes valores: 1 Dólar (\$) = R\$4,73; 1 Libra Esterlina (£) = R\$ 5,97; 1 Euro (€) = R\$ 5,08.

estão associados a fatores potencialmente modificáveis, a saber: hipertensão, tabagismo, *diabetes mellitus*, baixo nível de atividade física, dieta, fatores psicossociais, obesidade abdominal, etilismo, causas cardíacas e elevadas apolipoproteínas. Dentre aqueles associados ao desenvolvimento da doença cerebrovascular, a hipertensão foi o principal e mais frequente em pessoas com histórico de AVC, variando entre 38,8% a 59,6% em todas as regiões. A manutenção da PA em níveis menores que 150/90 diminuiu o risco de AVC, e para aqueles que já apresentaram episódio de AVC, o risco de incidência é aumentado na presença de PA elevada. Evidências sugerem que um ano após o AVC, aproximadamente 62% das pessoas apresentam hipertensão (65), o que evidencia a necessidade de prevenção secundária. De fato, o risco de AVC recorrente é reduzido em 30% com terapias anti-hipertensivas (6) e um tratamento mais intensivo, com a definição de um valor alvo de PAS de 130 mmHg ao invés do tradicional 140 mmHg parece resultar em reduções mais significativas de PA em pessoas com histórico de AVC, parecendo uma estratégia mais eficiente de prevenção secundária (66).

A hipertensão afeta profundamente a estrutura dos vasos sanguíneos cerebrais. Oclusões vasculares, rearranjos na arquitetura celular e mudanças na composição das paredes alteram as propriedades mecânicas e hemodinâmicas dos vasos (67). Além disso, a hipertensão está associada a mecanismos inflamatórios, estresse oxidativo e disfunção endotelial, que dificulta as funções vasodilatadoras (68). Outro aspecto relevante é a regulação do fluxo sanguíneo cerebrovascular, que em condição de hipertensão, necessita de níveis mais elevados de PA para manter o fluxo em valores normais. As mudanças estruturais e funcionais na malha vascular cerebral comprometem o suprimento sanguíneo e aumentam o risco de doenças cerebrovasculares, como AVC e demência (69, 70). Por outro lado, um estudo clássico de Gorelick *et al.* (71) mostrou que nos Estados Unidos, por exemplo, o controle da hipertensão seria diretamente responsável pela prevenção de 246.500 casos de AVC por ano que, por repercutindo em uma economia anual de 12,3 bilhões de dólares.

Outro fator de risco que carece atenção especial é o sedentarismo. Sabe-se que pessoas com histórico de AVC frequentemente manifestam sequelas físicas significativas em decorrência de prejuízos no controle voluntário motor. A fraqueza muscular tem sido considerada uma das principais sequelas de lesões cerebrovasculares atribuídas à diminuição da atividade de vias corticoespinais descendentes que controlam a atividade de neurônios motores (72), acompanhadas de, paralisia, espasticidade e disfunção sensoriperceptual, assim como efeitos secundários debilitantes (ex.: contratura, movimento voluntário deteriorado e eventual atrofia muscular) (32). Logo, indivíduos hemiparéticos por sequela de AVC necessitam de um esforço demasiadamente aumentado para execução de tarefas

aparentemente simples, culminando em maior sensação de fraqueza associada à fadiga precoce (73) e, por conseguinte, um aumento do comportamento sedentário (74).

Em estudo meta-analítico sobre associação entre o nível de atividade física vs. incidência ou mortalidade por AVC, Lee *et al.* (13) revisaram 23 estudos (18 estudos de coorte e 5 estudos caso-controle) e concluíram que o risco de incidência e mortalidade por AVC é 27% menor para indivíduos altamente ativos, quando comparados aos pouco ativos. Isso corrobora os achados obtidos por O'Donnell *et al.* (4) que em estudo envolvendo 22 países e seis mil indivíduos (três mil controles e três mil casos de AVC) constataram um risco de AVC reduzido em 28,5% naqueles indivíduos que, regularmente, praticavam pelo menos quatro horas semanais de exercícios de intensidade moderada (ex.: caminhada, ciclismo) ou vigorosa (ex.: corrida, futebol, natação).

Com base no exposto, fica claro que a confluência desses fatores leva a um estilo de vida mais sedentário, favorecendo o agravamento ou desenvolvimento de comorbidades como diabetes *mellitus*, obesidade, hipertensão e outras doenças cardiovasculares, além de aumentar a probabilidade da ocorrência de um novo evento de AVC (60).

1.1.2 Exercício físico e AVC

Considerando os fatores de risco e as complicações de saúde acarretadas pelo AVC, a prática regular de exercício físico apresenta-se como uma conduta importante, uma vez que o treinamento físico é capaz de ajudar no controle de diversos fatores de risco previamente citados (8), além de proporcionar melhorias nos componentes da aptidão física⁵ (7).

Em uma revisão sistemática com meta-análise (75) (28 estudos incluídos, sendo 12 meta-analisados e 920 participantes) foi investigado se o exercício aeróbio e o treinamento misto seriam capazes de melhorar a aptidão cardiorrespiratória de pessoas com histórico de AVC. O $VO_{2máx}$ antes das intervenções (*baseline*) era de 8 a 23 mL·kg⁻¹·min⁻¹ (classificado como baixo) e as análises revelaram um aumento similar de 10 a 15% em resposta ao exercício aeróbio e ao treinamento misto, tanto para intervenções de curto prazo (≤ 3 meses) quanto para aquelas de longo prazo (< 3 meses). O exercício aeróbio resultou em aumento de

⁵ Componentes da aptidão física relacionada à saúde de acordo com o ACSM (2018): força muscular, aptidão cardiorrespiratória, flexibilidade e composição corporal.

2,67 mL·kg⁻¹·min⁻¹ (IC 95%: 1,61 - 3,76 mL·kg⁻¹·min⁻¹) e o treinamento misto de 1,98 mL·kg⁻¹·min⁻¹ (IC 95%: 1,09 - 2,87 mL·kg⁻¹·min⁻¹). Com isso, Marsden *et al.* (75) concluíram que a aptidão cardiorrespiratória pode ser melhorada em pessoas com histórico de AVC, seja por meio do treinamento aeróbio ou pelo treinamento misto, e que essa melhora resultaria em um menor esforço necessário (%VO_{2máx}) para a realização de atividades da vida diária.

Em 2004, Saunders *et al.* (76) publicaram uma revisão sistemática na *Cochrane Library* envolvendo 12 estudos (289 participantes) que investigaram as adaptações crônicas ao exercício aeróbio e/ou resistido sobre a aptidão física, mobilidade, qualidade de vida, humor e incidência de eventos adversos. Concluiu-se que os dados existentes eram inadequados para incentivar ou desencorajar o exercício físico após o AVC. Apesar de algumas melhorias encontradas, especialmente para exercícios envolvendo tarefas cotidianas ou laborais específicas, pouco se sabia sobre os benefícios do exercício físico sobre os componentes da aptidão física. De acordo com autores, o exercício físico após o AVC é uma área pouco pesquisada e novos ensaios clínicos seriam necessários para determinar a eficácia e a viabilidade dos exercícios aeróbio e resistido na melhoria da aptidão física, bem como a dose-ótima de exercício⁶ para maximizar tais adaptações em indivíduos acometidos por AVC.

Por outro lado, após 16 anos uma nova revisão publicada na *Cochrane Library* por Saunders *et al.* (10) revelou que há evidências suficientes para incorporar o exercício aeróbio e o treinamento misto nos programas de reabilitação pós-AVC para melhorar a aptidão física, o equilíbrio e a marcha, com evidências de qualidade moderada-alta para exercícios aeróbio e baixa-moderada para outras intervenções (ex.: exercício resistido e misto). Apesar dos avanços nos conhecimentos relacionados aos benefícios do exercício como ferramenta de reabilitação pós-AVC, o grupo liderado por David Saunders mantém seu posicionamento quanto à necessidade de ensaios clínicos randomizados de qualidade elevada, para que a dose-ótima de exercícios seja determinada.

Ainda em relação à prescrição de exercícios no âmbito da reabilitação pós-AVC, com o objetivo de compreender o cenário da prescrição do exercício aeróbio para sobreviventes de AVC, considerando aspectos como sua utilização, dosagem, segurança e até as barreiras encontradas para sua implementação, um grupo de pesquisadores dos EUA e do Canadá

⁶ Dose-ótima de exercício: consiste na combinação entre Frequência (quantas vezes?), Intensidade (quão difícil?), Tempo (quanto tempo?), Tipo (que tipo/modo?), Volume (quantidade total em kcal), e Progressão (avanço). Tomados conjuntamente, tais componentes, essenciais para uma prescrição sistemática e individualizada de exercícios, exprimem o princípio FITT-VP (ACSM, 2018).

realizou um estudo transversal, com a utilização de um questionário respondido via *internet* por fisioterapeutas atuantes na reabilitação pós-AVC em diferentes regiões dos EUA (77). No total, 568 questionários foram analisados, constatando-se que 88% dos profissionais acreditam que o exercício aeróbio deveria ser incorporado à reabilitação destes pacientes. Entretanto, 84% relataram pelo menos uma barreira para sua aplicação, como falta de tempo, profissionais, equipamentos e métodos de monitoramento de segurança. Em relação à dosagem de exercício, as medianas de frequência semanal e duração das sessões estavam de acordo com as recomendações da AHA (ou seja, 20 a 30 min por sessão, 3 a 5 vezes por semana). Por outro lado, a intensidade de esforço prescrita revelou-se, geralmente, inferior ao recomendado. No âmbito da reabilitação ambulatorial (43,5%) e tratamento agudo (44,9%), os profissionais prescreviam normalmente intensidades leves (percepção subjetiva de esforço [PSE] 10-11; frequência cardíaca máxima [FC_{máx}] 50-63%; FCR 20-39%), ao passo que exercícios moderados (PSE 12-13, FC_{máx} 64-76%, FCR 40-59%) eram mais prescritos por profissionais em reabilitação domiciliar (61,8%) e hospitalar (50%). O exercício vigoroso (PSE 14-16, FC_{máx} 77-93%, FCR 60-84%) pareceu ser pouco explorado em todos os âmbitos, tendo sido relatado por 2,2% dos profissionais em reabilitação hospitalar. No que tange a segurança, apesar de recomendado, apenas 2% dos respondentes alegaram a realização de teste de esforço ou sessão de exercício com monitoramento de eletrocardiograma (ECG). Os autores concluíram que a elaboração de mais diretrizes de prescrição de exercício para pessoas com histórico de AVC seria útil. Em adição, ressaltaram a importância do processo educacional dos fisioterapeutas, com foco na aplicação dos princípios da fisiologia do exercício aplicados à reabilitação.

No que diz respeito ao exercício resistido, uma recente meta-análise publicada por Veldema and Jansen *et al.* (78) avaliou seus efeitos no contexto da reabilitação pós-AVC (total de 30 estudos e 1051 participantes). Os desfechos avaliados foram: marcha; força muscular e função motora; imobilidade, equilíbrio e controle postural; qualidade de vida relacionada à saúde; independência e reintegração; espasticidade e hipertonia; aptidão cardiorrespiratória; estado emocional e habilidades cognitivas; outros indicadores fisiológicos relevantes. Constatou-se que, além do exercício resistido ser benéfico para maioria dos desfechos, mostrou-se superior a outras intervenções (terapias convencionais, exercícios de mobilidade articular, atividades diárias ou exercício aeróbio) para os desfechos de força muscular e função motora, qualidade de vida relacionada à saúde, independência e reintegração e outros indicadores fisiológicos. Adicionalmente, o exercício resistido não diferiu de outras intervenções para os desfechos de marcha, equilíbrio, mobilidade e controle

postural. Por outro lado, revelou-se inferior a outras intervenções para desfechos relacionados à aptidão cardiorrespiratória, espasticidade e hipertonia. O tipo de exercício resistido também pareceu influenciar os resultados na reabilitação pós-AVC. O *leg press* se mostrou, por exemplo, mais eficiente que a cadeira extensora no processo de recuperação da marcha e equilíbrio. Exercícios para membros inferiores promoveram ganhos de força muscular superiores que exercícios de membros superiores. Além disso, a alta intensidade mostrou-se mais efetiva na recuperação da marcha do que a baixa intensidade. E os exercícios com contrações concêntricas e excêntricas pareceram ser mais eficientes do que exercícios estáticos para desfechos de marcha e força muscular. Apesar dos resultados apresentados, os autores afirmaram que os dados disponíveis não seriam suficientes para estabelecer recomendações para um protocolo de reabilitação baseada em evidências.

Nesse sentido, um grupo de pesquisadores brasileiros publicou uma revisão narrativa com o objetivo de investigar os benefícios dos exercícios resistidos para pessoas com histórico de AVC, bem como analisar criticamente as características dos protocolos de exercícios resistidos propostos (79). Ao todo, foram investigados 12 estudos (424 participantes) com diversos desfechos: aptidão cardiorrespiratória ($VO_{2máx}$, e teste de caminhada de 6 min), força e potência muscular, composição corporal, aspectos cognitivos, elementos de qualidade de vida (ansiedade, dor) e fatores de risco cardiovasculares (PA, colesterol, insulina). Todos os desfechos citados foram melhorados como resultado da prática regular do exercício resistido. Os autores ressaltam que apenas 5/12 estudos (41,6%) descreveram claramente os protocolos de exercício e a manipulação das variáveis de prescrição (intervalo entre séries e exercícios, número de séries, número de repetições, intensidade, duração e frequência semanal). A quantidade de exercícios variou entre 1 e 7, com intensidade leve a vigorosa. O número de séries situou-se entre 2 e 4, com 6 a 20 repetições, 2 a 3 min de intervalo entre séries e exercícios e 5 a 12 semanas de intervenção. Os autores reiteraram que os participantes com histórico de AVC devem ser classificados como grupo de risco, e por isso, a prescrição de exercícios deve ser cuidadosa e bem descrita, a fim de possibilitar a replicação dos estudos e aplicação prática.

Outro tipo de exercício que vem sendo descrito na literatura como ferramenta alternativa na reabilitação pós-AVC é o exercício em circuito, em especial para pacientes liberados da reabilitação hospitalar para o modelo de reabilitação ambulatorial (80). Uma meta-análise (81) mostrou que o exercício em circuito é capaz de induzir melhoras significativas nos componentes relacionados à marcha; por exemplo, foram percebidos efeitos em favor do exercício em circuito *vs.* CTL para a distância percorrida no teste de

caminhada de 6 minutos (diferença das média padronizadas [DMP]: 0,43; IC 95%: 0,17 a 0,68 $p < 0,001$), na velocidade de marcha (DMP: 0,35; IC 95%: 0,08 a 0,62; $p = 0,012$), e no tempo do teste *timed up-and-go* (TUG)⁷ (DMP: 0,26; IC 95%: 0,00 a 0,51; $p = 0,047$). Esses dados corroboram os achados obtidos por Bonini-Rocha *et al.* (82), que constataram a superioridade do exercício para melhoria da velocidade marcha comparado as terapias convencionais (diferença média: 0,11; IC 95%: 0,02 e 0,19; $p = 0,03$). Analisando os protocolos de exercício utilizados nos estudos incluídos nas duas meta-análises supracitadas (81, 82), observa-se um padrão na escolha dos exercícios, sendo comuns os exercícios associados aos movimentos do dia-a-dia, como sentar-e-levantar da cadeira, subir-e-descer do degrau e caminhar carregando um objeto; exercícios de equilíbrio estático no solo ou com uso de discos; e equilíbrio dinâmico, passando por obstáculos ou caminhando em superfícies variadas. Por outro lado, não é comum a utilização de exercícios resistidos tradicionais, com uso de pesos e equipamentos de musculação nos protocolos de exercício em circuito para pessoas com histórico de AVC.

Muñoz-Martínez *et al.* (83) apontaram em uma meta-análise que o treinamento misto em circuito (TMC) envolvendo componentes de força muscular e cardiorrespiratório realizados simultaneamente é capaz de induzir aumentos no $VO_{2máx}$ (comparação pré vs. pós → DMP: 1,10; IC 95%: 0,81 a 1,39; comparação intervenção vs. controle → DMP: 0,83; IC 95% 0,52 a 1,14; $p < 0,0001$;) e na força de uma repetição máxima (1-RM) no exercício “supino” (comparação pré vs. pós → DMP: 0,58; IC 95%: 0,39 a 0,77; $p < 0,0001$; comparação intervenção vs. controle → DPM: 0,94 IC 95% 0,64 a 1,24; $p < 0,0001$) em adultos saudáveis, independentemente do protocolo adotado. No entanto, a magnitude do efeito sobre o $VO_{2máx}$ pareceu ser mais expressiva em programas com duração de 6 a 12 semanas, incluindo 14 a 30 sessões, com duração de 20 a 30 min e intensidade entre 60 e 90% de 1-RM. Para ganhos de força, os efeitos foram mais pronunciados quando a intensidade de esforço variou entre 30 e 60% de 1-RM, em sessões com duração de 22 a 60 min.

No âmbito da reabilitação, Dor-Haim *et al.* (84) compararam TMC vs. exercício aeróbio quanto à eficácia para melhorar a função cardíaca e aptidão cardiorrespiratória, em homens acometidos de infarto agudo do miocárdio com redução da função do ventrículo esquerdo. O exercício aeróbio era composto por 45 min de exercício, dos quais 20 min

⁷ O *Timed Up and Go* (TUG) é um teste válido e confiável para avaliar a mobilidade funcional. Neste teste o participante deve levantar-se de uma cadeira fixa com braços, caminhar 3 metros para frente, fazer a volta, retornar e sentar-se novamente na cadeira. O tempo de execução é cronometrado e pode ser utilizado como comparativo para avaliar o sucesso de alguma intervenção.

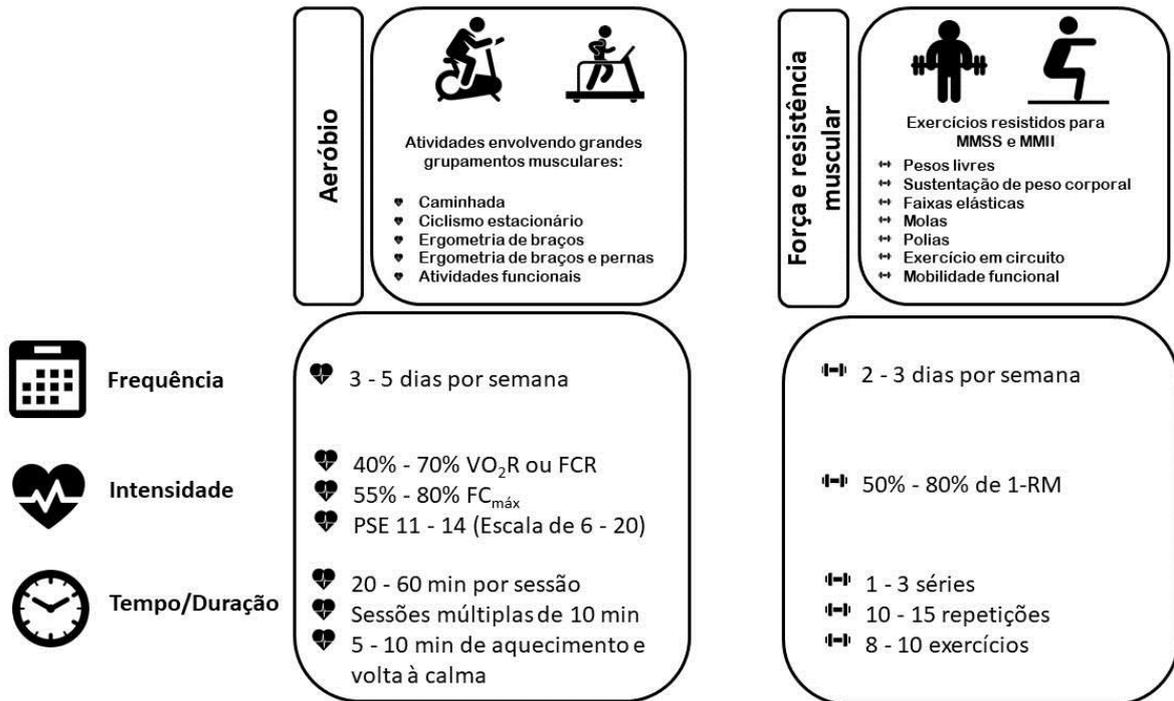
realizados em esteira rolante, 15 min em bicicleta estacionária e 10 min em ciclo ergômetro de membros superiores. O TMC foi elaborado de modo a alternar exercícios resistidos e aeróbios; por exemplo, cada série era composta de exercício resistido, três min de exercício aeróbio e um período de recuperação. No total, eram realizados oito *rounds* no circuito e, em cada *round*, um exercício diferente era realizado: i) remada horizontal; ii) supino; iii) *leg press*; iv) desenvolvimento de ombros; v) extensão de joelhos; vi) puxada lateral; vii) flexão de joelhos; viii) agachamento assistido. A intensidade do exercício resistido foi 30% de 1-RM durante as duas primeiras semanas, sendo progressivamente aumentada para 50% de 1-RM. O exercício aeróbio era realizado com intensidade de 75-85% da FCR. Os intervalos de recuperação eram de dois min durante as duas semanas inicial, diminuindo progressivamente até um min nas semanas finais. O protocolo teve duração de 12 semanas. Os autores detectaram que apenas o TMC foi capaz de induzir mudanças na função cardíaca avaliada por ecocardiografia. As análises entre grupos não detectaram diferenças significativas, ao passo que as análises intra-grupos (pré vs. pós) revelaram que a razão entre a velocidade de pico inicial transmitral (E) e a onda de pulso de Doppler de (e') [E/e'] foi significativamente modificada após o TMC (pré: 7,7 vs. pós: 5,5; $p < 0,016$), mas não após o exercício aeróbio (pré: 8,1 vs. pós 6,1; $p > 0,05$), o que reflete uma melhora da função diastólica. Além disso, melhora na fração de ejeção (FE) foi detectada somente após o TMC (pré: 37,9% vs. pós 39,5%; $p < 0,016$). Em relação à aptidão cardiorrespiratória representada pelo equivalente metabólico (MET), o TMC mostrou-se superior ao exercício aeróbio. Comparando os momentos pré e pós, por exemplo, o TMC induziu aumento significativo (pré: 9,51 MET vs. pós: 11,57 MET; $p = 0,002$), ao contrário do exercício aeróbio (pré: 7,92 MET vs. pós: 8,94 MET; $p = 0,09$). Assim, concluiu-se que a função cardíaca e aptidão cardiorrespiratória responderam melhor ao TMC do ao exercício aeróbio em pessoas com histórico de infarto agudo do miocárdio com redução da função do ventrículo esquerdo. Apesar desses achados relevantes acerca dos benefícios do TMC para pessoas aparentemente saudáveis (83) e com histórico de infarto agudo do miocárdio (84), não foi possível encontrar relatos de TMC, envolvendo exercícios resistidos em máquinas, e seus efeitos em pessoas com histórico de AVC.

Ainda no contexto da prescrição de exercício no pós-AVC, Ammann *et al.* (85) publicaram uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de investigar se os princípios do treinamento físico (especificidade, sobrecarga, progressão, valores iniciais, reversibilidade e rendimentos decrescentes) e os componentes da prescrição de exercício (frequência, intensidade, tempo, tipo) são relatados nos estudos envolvendo

peessoas com histórico de AVC. Foram incluídos 37 estudos (2135 participantes), dentre os quais 18 envolvendo apenas exercício aeróbio (48,7%), 8 apenas exercício resistido (21,6%) e 11 treinamento misto (29,7%). Somente um estudo descreveu todos os princípios do treinamento físico, um estudo descreveu cinco princípios, 11 estudos relataram quatro princípios e 12 estudos descreveram três princípios. Os 12 estudos remanescentes relataram apenas um ou dois princípios do treinamento. Em relação aos componentes do treinamento, a frequência semanal foi declarada em 35 estudos (94,6%) e somente dois estudos não foram claros quanto a essa variável. A intensidade foi detalhada em 22 estudos (59,5%), seis estudos não a especificaram (16,2%) e nove estudos a descreveram de forma parcial ou pouco clara (24,3%). A duração das sessões foi apresentada em 34 estudos (91,9%), enquanto dois estudos negligenciaram essa informação (5,4%). O tipo de exercícios foi detalhado em 35 de 37 estudos (94,6%). Ao todo, 15 estudos (40,5%) não descreveram nenhum dos quatro componentes da prescrição do exercício (frequência, intensidade, tempo e tipo), 11 estudos relataram apenas um componente (29,7%), cinco estudos relataram dois componentes (13,5%) e três estudos descreveram todos os componentes (8,1%). Com isso, os autores concluíram que os princípios do treinamento e da prescrição do exercício são frequentemente descritos de forma incompleta e inconsistente. Além disso, a ampla variação na qualidade metodológica dos estudos limita a validade ecológica dos programas de exercício aplicados a pessoas com histórico de AVC.

Apesar da obscuridade ao redor da temática, diretrizes para prescrição de exercício para pessoas com histórico de AVC vêm sendo elaboradas a fim de nortear o trabalho dos profissionais de saúde que atuam na reabilitação pós-AVC. A Figura 1 apresenta uma ilustração baseado nas recomendações da AHA/ASA para prescrição de exercício para pessoas com histórico de AVC (32).

Figura 1 - Recomendações de exercícios para pessoas com histórico de acidente vascular cerebral.



Legenda: VO_2R : consumo de oxigênio de reserva; FCR: frequência cardíaca de reserva; $FC_{máx}$: frequência cardíaca máxima; PSE: percepção subjetiva de esforço; min: minutos; RM: repetições máximas.

Fonte: American Heart Association / American Stroke Association (32).

1.1.3 Respostas crônicas da PA ao exercício em pessoas com histórico de AVC

O interesse acerca dos efeitos do exercício sobre a PA em pessoas com histórico de AVC é crescente e, recentemente, alguns estudos de revisão sistemática com meta-análise foram publicados (11, 86, 87). De forma geral, esses estudos vêm confirmando o exercício físico como ferramenta importante nos programas de reabilitação pós-AVC. Deijle *et al.* (86), por exemplo, apontaram que intervenções no estilo de vida seriam efetivas na diminuição dos valores pressóricos, particularmente o exercício físico (-3.6 mmHg; IC 95% 1, -5.6 to -1.6, $p=0,0004$). D'Isabella *et al.* (87) encontraram reduções significativas da PAS em pessoas com histórico de AVC após intervenção com exercício, isoladamente ou em combinação com outras intervenções terapêuticas (diferença média: -5.32 mmHg, IC 95%: -9.46 to -1.18, $p = 0.01$). Reduções clinicamente relevantes de PA decorrentes de treinamento físico em pessoas

com histórico de AVC parecem mais expressivas quando aplicadas precocemente e quando aliadas a intervenções educacionais (11).

Apesar de essas revisões contribuírem para o entendimento da temática, limitações foram destacadas pelos próprios autores, como a baixa quantidade de estudos e heterogeneidade das intervenções (11, 86, 87). Adicionalmente, inconsistências e imprecisões na apresentação dos resultados (11), inconsistências na apresentação das variáveis de prescrição do exercício (como intensidade e duração aplicadas) (86) limitam a comparação entre estudos. Um aspecto importante, que merece menção, é o fato de as revisões terem incluído tanto pessoas com histórico de AVC quanto ataque isquêmico transitório (AIT). Diferentemente do AVC isquêmico, o AIT apresenta isquemia de natureza transitória no tecido encefálico, com duração inferior a 24 horas, não havendo evidência de infarto diagnosticado por exame patológico ou de imagem. Em outras palavras, o AVC isquêmico se caracteriza por morte do tecido, ao passo que o AIT não repercute em morte tecidual (55).

Com o objetivo de sumarizar as respostas da PA ao exercício em pessoas com histórico de AVC, bem como as estratégias de prescrição de exercício adotadas, foi realizada uma busca abrangente e não sistemática na literatura. As buscas foram realizadas na base de dados PubMed⁸ e Google Acadêmico, por meio de palavras-chaves relacionadas a “*exercício*”, “*pressão arterial*” e “*acidente vascular cerebral*” e seus sinônimos. As buscas foram realizadas em língua inglesa, tendo sido coletados artigos que relatassem qualquer intervenção de exercício com avaliação das respostas de PA em pessoas com histórico de AVC. Não foram incluídos estudos que avaliaram pacientes com AIT. A Tabela 2 apresenta os estudos que foram encontrados e se enquadraram nos critérios previamente mencionados. São apresentados o autor, o ano da publicação e as características do estudo. As intervenções de exercícios são expostas a partir do princípio FITT-VP, que se refere à frequência, intensidade, tempo, tipo, volume e progressão dos exercícios (88). Por fim, são exibidos os desfechos crônicos das intervenções sobre a PA.

⁸ PubMed[®] compreende mais de 30 milhões de citações de literatura biomédica da MEDLINE, periódicos de ciências biológicas e livros online. O PubMed[®] faz parte do acervo da *National Library of Medicine* e pode ser acessado pelo endereço eletrônico <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Tabela 1 - Respostas crônicas de pressão arterial ao exercício em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral.

Características do estudo	Prescrição de exercícios a partir do princípio FITT-VP						Δ mmHg (%)	Desfecho
	F	I	T	T	V	P		
Potempa <i>et al.</i> (89) Ano: 1995 Intervenção (N=19) Controle (N=23) Idade: 43-72 anos Tipo de AVC: N/I Follow-up: 10 sem	Intervenção: 3 dias	Intervenção: 30-100% da carga máxima de trabalho tolerável	Intervenção: 30 min	Intervenção: Aeróbio em cicloergômetro adaptado	Intervenção: N/I	Intervenção: Início com 30-50% da carga máxima de trabalho, com aumentos progressivos até o máximo tolerável.	Intervenção pré vs. pós: Δ PAS = - 7,1 (5%) Δ PAD: - 4 (5%)	\leftrightarrow
	Controle: 3 dias	Controle: N/I	Controle: 30 min	Controle: Amplitude de movimentos	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle pré vs. pós: Δ PAS = - 4,9 (3%) Δ PAD: - 4,7 (6%)	\leftrightarrow
Katz-Leurer <i>et al.</i> (90) Ano: 2003 Intervenção (N=46) Controle (N=46) Idade: 63,5 anos AVC-i: 86,9% AVC-h: 13,1% Follow-up: 8 sem	Intervenção: 3-5 dias	Intervenção: Limitado a 60% FCR	Intervenção: 10-30 min	Intervenção: Aeróbio em cicloergômetro	Intervenção: N/I	Intervenção: Tempo: 10-20 min por 2 sem. 30 min a partir da 3ª sem. Frequência: 5 dias/sem (2 sem); 3 dias/sem (6 sem)	Intervenção pré vs. pós: Δ PAS = - 5,7 (4%) Δ PAD = - 3,2 (4%)	\leftrightarrow
	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle pré vs. pós: Δ PAS = - 2,8 (2%) Δ PAD = - 2,3 (2%)	\leftrightarrow
Lennon <i>et al.</i> (91) Ano: 2008 Intervenção (N=24) Controle (N=24) Idade: 60 anos AVC-i: 100% Follow-up: 10 sem	Intervenção: 2 dias	Intervenção: 50-60% da FC _{máx}	Intervenção: 30 min	Intervenção: Aeróbio em cicloergômetro de MMII ou MMSS	Intervenção: N/I	Intervenção: Resistência e velocidade ajustadas diariamente.	Intervenção pré vs. pós: Δ PAS = - 1,1 (<1%) Δ PAD = 1,7 (2%)	\leftrightarrow
	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: Nada com componente aeróbio.	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle pré vs. pós: Δ PAS = - 1,7 (1%) Δ PAD = 0,2 (<1%)	\leftrightarrow

Rimmer <i>et al.</i> (92) Ano:2009	IMCD: 3 dias	IMCD: 40-49% FCR 50-59% FCR 60-69% FCR	IMCD: 30 min	IMCD: Aeróbio em cicloergômetro horizontal ou vertical	IMCD: N/I	IMCD: Aumento de 10% na intensidade a cada 4 sem (40%– 49%, 50%– 59% e 60%– 69% FCR)	IMCD pré vs. pós: Δ PAS = - 10,3 (8%) Δ PAD = - 8,7 (12%)	↓
IMCD (N=18) BILD (N=19) Controle (N=18) Idade: 59,6 anos AVC-i: 100% Follow-up:14 sem	BILD: 3 dias	BILD: 50% FCR	BILD: 30 min 45 min 60 min	BILD: Aeróbio em cicloergômetro horizontal ou vertical	BILD: N/I	BILD: Aumento de 15 min a cada 4 sem (30, 45 e 60 min)	BILD pré vs. pós: Δ PAS = - 8,4 (6%) Δ PAD = - 5,9 (7%)	↔
	Controle: 3 dias	Controle: N/I	Controle: 60 min	Controle: Terapias: marcha, equilíbrio, força e amplitude de movimento	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle pré vs. pós: Δ PAS = - 2,3 (2%) Δ PAD = 0,7 (<1%)	↔
Toledano-Zarhi <i>et al.</i> (93) Ano: 2011	Intervenção: Aeróbio: 2 dias	Intervenção: Aeróbio: 50-70% FC _{máx}	Intervenção: Aeróbio: 35-55 min	Intervenção: Aeróbio: esteira, cicloergômetro de MMSS e MMII	Intervenção: N/I	Intervenção: A prescrição era ajustada se a capacidade máxima de exercício melhorasse.	Intervenção pré vs. pós: Δ PAS = - 3,2 (2%) Δ PAD = - 1,9 (2%)	↔
Intervenção (N=14) Controle (N=14) Idade: 65 anos AVC-i: 100% Follow-up: 6 sem	Força, flexibilidade, coordenação: 1 dia	Força, flexibilidade, coordenação: N/I	Força, flexibilidade, coordenação: 45-55 min	Força, flexibilidade e coordenação: N/I				
	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: Cuidados habituais, alongamentos e fortalecimento muscular.	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle pré vs. pós: Δ PAS = 0 (0%) Δ PAD = 1,8 (2%)	↔

Billinger <i>et al.</i> (94) Ano: 2012	Intervenção: 3 dias	Intervenção: 50-69% FCR PSE 12-16	Intervenção: 20-40 min	Intervenção: Exercício aeróbio em <i>total body recumbent stepper</i>	Intervenção: N/I	Intervenção: Intensidade diária: Início com 50-59% FCR por 4 semanas Após 4 semanas, 60- 69% FCR.	Intervenção pré vs. pós: Δ PAS = - 11,7 (9%) Δ PAD = - 1,4 (1%)	↓ PAS ↔ PAD
Intervenção (N=10) Controle (N=0) Idade: 61,2 anos AVC-i: N/I AVC-h: N/I Follow-up: 8						Duração: Quando era possível realizar 20 min com PSE < 13, a duração era aumentada para 30 min. A duração máxima foi de 40 min.		
Kono <i>et al.</i> (95) Ano: 2013	Intervenção: Domiciliar: 3-5 dias	Intervenção: Aeróbio: 110bpm;	Intervenção: Domiciliar: 30-60 min de aeróbio;	Intervenção: Domiciliar: Passos diários e caminhada;	Intervenção: Domiciliar: 6000 passos, caminhada: N/I;	Intervenção: Domiciliar: 6000 passos/dia e avançando para 30-60 min de caminhada;	Intervenção pré vs. pós: Δ PAS = - 13 (10%) Δ PAD = - 6,3 (8%)	↓
Intervenção (N=35) Controle (N=35) Idade: 63,5 anos AVC-i: 100% Follow-up: 24 sem	CT: 1-2 dias	Força: 10-15RM ou 50-60% 1RM (MMSS); 60-70% 1RM (MMII);	CT: 60 min Aeróbio: 15-30 min; Resistido: 30 min com 6 exercícios, 2-3 séries de 10-12 repetições;	CT: Aeróbio em cicloergômetro e resistidos com máquinas; Instruções para controle de dieta, consumo de sal, álcool e cigarro	CT: aeróbio e resistido: N/I; Consumo de sal: < 9 g por dia;	CT: Aeróbio: 15 min progredindo para 30 min/dia. Resistido: 10-15RM e progredindo para 50- 60% 1RM (MMSS) e 60-70% 1RM (MMII)		
	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle: Instruções para controle de dieta, consumo de sal, álcool e cigarro	Controle: N/I	Controle: N/I	Controle pré vs. pós: Δ PAS = 2,1 (1%) Δ PAD = - 1,5 (1%)	↔

<p>Jin <i>et al.</i> (96) Ano: 2013</p> <p>Intervenção (N=65) Controle (N=63) Idade: 56,9 anos AVC-i: 100% Follow-up: 12 sem</p>	<p>Intervenção: 5 dias</p>	<p>Intervenção: 40-70% FCR</p>	<p>Intervenção: 10-40 min</p>	<p>Intervenção: Aeróbio em cicloergômetro</p>	<p>Intervenção: N/I</p>	<p>Intervenção: Duração: 10-20 min e progressão de 5 min a cada 2 semanas, até atingir 40 min. Intensidade: 40-50% FCR e progressão de 5% a cada 2 semanas, até atingir 50-70% FCR.</p>	<p>Intervenção pré vs. pós: ΔPAS = - 1 (<1%) ΔPAD = - 0,8 (1%)</p>	↔
	<p>Controle: 5 dias</p>	<p>Controle: 20-30% FCR</p>	<p>Controle: 40 min (35 min de alongamentos e 5 min de caminhada)</p>	<p>Controle: Terapia convencional, alongamentos e caminhada leve</p>	<p>Controle: N/I</p>	<p>Controle: N/I</p>	<p>Controle pré vs. pós: ΔPAS = - 0,8 (<1%) ΔPAD: 0,8 (1%)</p>	↔
<p>Lee <i>et al.</i> (97) Ano: 2015</p> <p>Intervenção (N=14) Controle (N=12) Idade: 63,5 anos AVC-i: 50% AVC-h: 50% Follow-up: 16 sem</p>	<p>Intervenção: 3 dias</p>	<p>Intervenção: : Aeróbio: 50-70% FCR</p>	<p>Intervenção: Aeróbio: 20 min</p>	<p>Intervenção: Aeróbio: caminhada rápida com inclinação e subida de degraus.</p>	<p>Intervenção: N/I</p>	<p>Intervenção: Aeróbio:50-60% FCR nas primeiras 8 semanas. 60-70% FCR nas 8 semanas finais.</p>	<p>Intervenção pré vs. pós: ΔPASp = - 4,9 (4%) ΔPADp = - 2,5 (3%) ΔPASc = - 4 (3%) ΔPADc = - 2,8 (3%)</p>	<p>↓ PADc intervenção vs. controle ↔ Outras análises</p>
	<p>Controle: 3 dias</p>	<p>Controle: Resistido: PSE 11-16</p>	<p>Controle: Resistidos: 20 min (8 exercícios com 3 séries de 10-15 repetições) 20 min para aquecimento e volta à calma.</p>	<p>Controle: Resistidos: exercícios com bandas elásticas</p>	<p>Controle: N/I</p>	<p>Controle: N/I</p>	<p>Controle pré vs. pós: ΔPASp = - 1,8 (1%) ΔPADp = 1 (1%) ΔPASc = - 0,2 (<1%) ΔPADc = 1,3 (1%)</p>	

1.1.4 Hipotensão pós-exercício: um breve panorama histórico

Sabe-se que importantes benefícios cardioprotetores são também resultantes dos efeitos agudos obtidos após uma única sessão de exercício, além daqueles dependentes das adaptações crônicas ao treinamento. Sob essa perspectiva, pode-se postular que algumas alterações fisiológicas observadas ao longo de semanas de treinamento reflitam, além das adaptações crônicas ao treinamento, a somação temporal dos efeitos após uma única sessão de exercício, o que enfatizaria a importância da regularidade da atividade física sobre a manutenção crônica de seus benefícios (99). Em outras palavras, para o conhecimento dos efeitos globais de programas de exercício físico, é importante investigar mecanismos fisiológicos envolvidos com as respostas agudas ao exercício.

Sob essa perspectiva, alguns têm mostrado que exercício aeróbio (14, 49) e o exercício resistido (15) são capazes de promover reduções agudas e crônicas da PA em pessoas aparentemente saudáveis (sem histórico de AVC), de modo que a magnitude das reduções agudas parece ser preditiva da magnitude das reduções crônicas (14, 48). A redução aguda da PA em resposta a sessões de exercícios, fenômeno usualmente referido como HPE (17), passaria a ser um efeito desejável das rotinas de treinamento. No contexto da prescrição do exercício com vistas ao controle da PA, tornam-se relevantes investigações sobre as possibilidades de diferentes tipos de exercícios e combinações entre variáveis de treinamento, induzirem o fenômeno da HPE.

O fenômeno da HPE vem sendo descrito há décadas e, em 1971, o Dr. Dale Groom, da Escola de Medicina da Universidade de Oklahoma, observou-o após a realização do seguinte experimento (100): oito homens (18 a 48 anos de idade) foram divididos em duas equipes para disputar um esporte conhecido como *Taharuma Kickball Race*⁹. A prova foi realizada em local com altitude superior a 2000 metros (em relação ao nível do mar) e temperatura ambiente de aproximadamente 18°C. Os competidores percorreram a distância de 46 km e a

⁹ *Taharuma Kickball Race* é uma espécie de esporte praticado pela população indígena Taharuma, originária das regiões dos cânions do México. Consiste em uma corrida em que cada equipe tem uma bola de madeira, de tamanho semelhante ao de uma bola de baseball, e deve chutá-la para frente e correr, repetitivamente, até o final da distância determinada. A equipe que primeiro alcança a linha de chaga é a vencedora. A distância final é combinada antes da prova, e em competições pode ser de 40 a 60 km.

equipe vencedora concluiu a prova em 4 h e 55 min; a equipe perdedora o fez em 5 h e 10 min. As medidas de pressão arterial foram realizadas antes, durante e após da prova. Os resultados evidenciaram reduções para PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD), quando comparados os momentos pré e pós-esforço. As diminuições em PAD, em especial, surpreenderam o autor, com medições de valor zero imediatamente após o exercício, chegando a valores de aproximadamente 60 a 80 mmHg alguns minutos depois. Entretanto, os mecanismos subjacentes a essa redução da PA não foram propostos.

Outro estudo clássico é o relato pessoal de William Fitzgerald, publicado em 1981, pelo *British Medical Journal* (101). Diagnosticado com hipertensão essencial, Fitzgerald investigou-se entre os anos de 1976 e 79. Para tanto, realizava medidas de PA três vezes ao dia, registrava o consumo alimentar, situações de estresse e padrões de atividades. Ao longo do estudo, foram realizadas mais de 7.000 medidas. O exercício era caracterizado por corrida de três milhas (aproximadamente 4,84 km) em 25 min, cinco vezes por semana. O ritmo foi definido de modo a induzir uma intensidade de esforço de aproximadamente 70% da $FC_{máx}$. Ao longo do período, sua massa corporal manteve-se inalterada. O autor relatou que sua PA se apresentava elevada durante as consultas médicas (até 170/106 mmHg), mas diminuía na mesma proporção quando estava em casa em repouso (140/90 mmHg, por exemplo) – ou seja, a figura do médico parecia influenciar os valores pressóricos. Contudo, os níveis de PA se mostravam reduzidos após o exercício (120/72 mmHg), fenômeno que perdurava por até 50 min após o fim da corrida. A partir daí, uma curva de aumento lento e progressivo era notada pelas próximas 4-10 horas, até que os valores retomavam as medidas antes do exercício. Fitzgerald sugeriu que a redução da PA após o exercício seria uma reação normal ao dispêndio energético prolongado e aparentava ser resultante do acúmulo de sangue nas extremidades, ocasionado pela vasodilatação local. Segundo ele, alguns especialistas da época relacionavam a HPE com a intensidade e duração do exercício.

Em 1993, uma revisão conduzida por Kenney and Seals *et al.* (16) indicou que em jovens saudáveis, o exercício aeróbio realizado em intensidade moderada e duração de 30 - 60 min promoveriam reduções na PAS e PAD de ~10 e 5 mmHg, respectivamente por até quatro horas. Todavia, esses efeitos seriam mais pronunciados e duradouros em pessoas com hipertensão, alcançando reduções da ordem de 20 mmHg para PAS e de 9 mmHg para PAD, perdurando por até 13 horas. Os autores listaram alguns possíveis mecanismos envolvidos no fenômeno da HPE, como a diminuição do volume sistólico (VS) e do débito cardíaco (Q), especialmente em indivíduos idosos e com hipertensão. Em populações gerais, a HPE estaria

associada a reduções na resistência vascular dos membros, resistência periférica total, medidas por diminuições da descarga nervosa simpática muscular e da ativação somática aferente. Outros fatores também poderiam contribuir para HPE, como a redução da responsividade vascular aos receptores α -adrenérgicos, alterações no barorreflexo, a ativação dos sistemas opióides endógenos e serotoninérgicos. Os achados desta revisão corroboraram estudos propondo que sujeitos normotensos ou hipertensos apresentariam redução significativa da PA após a realização de sessões de Exercício aeróbio, por um período expressivo nas primeiras 24 h, com diminuição de maior magnitude e duração nos indivíduos hipertensos (102, 103).

Já em 2001, o pesquisador norte-americano John Halliwill compilou informações acerca dos mecanismos subjacentes e aplicações clínicas da HPE em seres humanos (104). O pesquisador propôs fatores que poderiam afetar as respostas de PA ao exercício, apontando que diferentes modalidades envolvendo grandes grupamentos musculares (como ciclismo e corrida) seriam capazes de induzir o fenômeno da HPE. Em relação à intensidade e duração do esforço, ressaltou que, apesar de curtas durações e baixas intensidades serem capazes de promover reduções de PA, sessões prolongadas (30-60 min) com intensidade moderada (50-60% $VO_{2máx}$) estimulariam reduções mais consistentes, em indivíduos com PA normal ou elevada. Em relação aos mecanismos subjacentes à HPE, ressaltou-se a contribuição de uma menor resistência vascular, mediada por dois mecanismos: i) ação de substâncias vasodilatadoras em resposta ao estresse de cisalhamento, com liberação de óxido nítrico e outros agentes vasodilatadores; ii) inibição simpática pós-exercício, em virtude de reajuste no controle barorreflexo. O autor destacou, ainda, que a HPE poderia exercer papel importante na recuperação do volume plasmático pós-exercício, estando ligada às adaptações ao exercício em longo prazo.

Em 2002, MacDonald *et al.* (105) revisou as potenciais causas, implicações e mecanismos subjacentes à HPE. O autor apontou que o fenômeno poderia ocorrer em indivíduos com PA normal ou elevada, com maior magnitude nos últimos. No que se refere à duração do exercício, o autor se posicionou de forma mais abrangente e relatou que sessões tão curtas quanto 10 min e tão longas quanto 170 min poderiam promover a HPE. Duração, intensidade e quantidade de massa muscular envolvida no exercício não seriam determinantes da HPE, o que vem sendo questionado desde então. Por outro lado, reconhecia-se que poderia ocorrer em resposta a diferentes tipos de exercícios, incluindo exercício aeróbio e resistido. Os mecanismos propostos como subjacentes à HPE assemelhavam-se àqueles sugeridos em

revisões prévias, como diminuições do Q (principalmente em pessoas com hipertensão) e, na maior parte dos casos, da resistência vascular periférica (RVP). Nesse sentido, Park *et al.* (41) encontraram uma diminuição da atividade simpática e aumento concomitante na atividade parassimpática durante a HPE após sessões acumuladas de caminhada com intensidade de 50% $VO_{2m\acute{a}x}$ em indivíduos com pré-hipertensão (ex.: 3-4 séries de 10 min com intervalo de recuperação de 50 min).

Em 2013, Halliwill *et al.* (38) atualizaram sua revisão, descrevendo relações entre a HPE e uma combinação entre atividade diminuída do nervo simpático para vasoconstrição com mecanismos vasodilatadores locais. Além disso, destacou-se o papel de estímulos musculoesqueléticas aferentes no controle barorreflexo, bem como a vasodilatação sustentada pós-exercício mediada pela ativação dos receptores de histamina H_1 e H_2 , ao passo que a ação do óxido nítrico durante a HPE passou a ser contestada. Por outro lado, alguns estudos vêm sugerindo que um aumento compensatório da modulação simpática cardíaca ocorreria para compensar a redução da PA após exercício máximo (39, 106) ou exercício submáximo (20, 40, 107). Por exemplo, Fonseca *et al.* (20) analisaram as respostas agudas de PA e controle autonômico cardíaco após sessão isocalórica contínua com 400 kcal e sessão acumulada dividida em 2 x 200 kcal, com intensidade correspondendo a 75% do VO_2R em 10 homens com pré-hipertensão (idade: $27,6 \pm 3,5$ anos). A PA e o controle autonômico cardíaco foram monitorados 10 min antes e 60 min após cada sessão de exercício e controle, em posição supina. Concomitantemente à HPE, a atividade simpática (LF) e parassimpática (HF) permaneceram, respectivamente, aumentada ($p < 0,001$) e diminuída ($p < 0,001$). Isso elevou o balanço simpato-vagal (razão LF:HF) ($p < 0,001$) que se correlacionou inversamente ao às variações de PAS e PAD ($r = -0,64$ a $-0,71$; $p < 0,05$). Assim, quanto maior a magnitude da HPE, maior a tendência ao aumento na atividade simpática. De acordo com esses achados, a elevada modulação simpática concomitantemente à resposta vagal cardíaca reduzida poderia associar-se ao efeito hipotensor do exercício, reduzindo a descarga dos barorreceptores e provocando menor inibição do sistema nervoso simpático e menor ativação parassimpática. Logo, a redução da PA poderia provocar outra mudança na sensibilidade do barorreflexo arterial (BRS) (108). Se este for realmente o caso, pode-se pensar que a HPE dependeria, de alguma forma, da capacidade de os mecanismos de vasodilatação periférica compensarem essa reação central autonômica. É bem aceito que o ponto de operação do barorreflexo arterial encontra-se em valores reduzidos de PA no período pós-exercício (109, 110).

Até aqui, é possível notar que diversos autores (16, 103, 105, 111) vêm sistematicamente relatando que a magnitude da HPE é superior naqueles com maiores valores de PA inicial (*baseline*) do que naqueles com valores inferiores. Entretanto, é preciso cautela ao assumir essa premissa. Apesar de pouco relatada no campo de estudo da HPE, um fenômeno conhecido como regressão à média pode estar causando interpretações equivocadas. Quando uma variável extrema é medida repetidas vezes, ela tende a se aproximar da média. Esse fenômeno é conhecido como regressão à média (112-114). Nesse ponto podemos questionar: as pessoas com maiores valores de PA inicial realmente experimentam HPE de magnitude superior ou é apenas o efeito da regressão à média?

Embora o exercício aeróbio seja o mais recomendado na literatura para o controle da PA, quando se refere à promoção da saúde, uma ênfase cada vez maior vem sendo dada à prática do exercício resistido em população adulta saudável. No contexto da reabilitação pós-AVC, o exercício resistido tem sido recomendado para aumentar a independência nas atividades diárias. De fato, esse tipo de exercício melhora a força muscular, velocidade de marcha e a mobilidade funcional de pessoas com histórico de AVC (32, 115), além de outros benefícios de saúde. Em estudo meta-analítico envolvendo indivíduos normotensos e hipertensos (sem histórico de AVC) observou-se, por exemplo, que o exercício resistido reduz em média 3% da PAS e 4% da PAD em ambos os grupos (116). Fisher *et al.* (117) aplicou a mulheres com PA normal e elevada um protocolo composto por três séries de cinco exercícios a 50% de 1-RM, com dois minutos de intervalo entre séries e exercícios. Ambos os grupos tiveram a PAS levemente reduzida (2,1 mmHg) ao longo de 60 min de recuperação. Em coerência a esses dados, diversos autores têm recomendado a execução do ExR como suplementação à prática de atividades aeróbias com a finalidade de reforçar o tratamento, o controle ou mesmo a prevenção da hipertensão (17, 111, 118).

Em que pesem esses resultados promissores, não foi possível localizar nenhum estudo que tenha investigado se o exercício resistido seria capaz de provocar HPE em pessoas com histórico de AVC. Todavia, é válido mencionar que uma redução de 5 mmHg na PA de pessoas com hipertensão pode diminuir o risco de AVC em até 40% (119), ou ainda, reduções na PAS e PAD de 2 mmHg tendem a diminuir o risco de AVC em 9% (120). Essa possibilidade *per se* justifica a aplicação do exercício resistido em programas de condicionamento físico em pessoas com histórico de AVC.

1.1.5 Respostas agudas da PA ao exercício em pessoas com histórico de AVC

Na seção anterior foram apresentados estudos que investigaram os efeitos crônicos das intervenções de exercício sobre a PA pessoas com histórico de AVC. Menos atenção tem sido dada às repostas agudas de PA ao exercício. Foi realizada uma busca na literatura semelhante à realizada para estudos crônicos; porém, o objetivo foi encontrar estudos que tivessem investigado as respostas agudas da PA ao exercício em pessoas com histórico de AVC. Surpreendentemente, apenas quatro estudos foram encontrados (27-29, 121), dos quais apenas dois (27, 28) tiveram a HPE como objeto central de investigação.

Nishioka *et al.* (121) submeteram 55 pessoas com histórico de AVC (55,8 anos em média) a um teste de exercício submáximo (4 MET) e avaliaram as respostas de PA e FC durante o exercício e recuperação (5 min). Os resultados foram comparados aos de um grupo CTL composto por indivíduos aparentemente saudáveis com idade similar. Os autores perceberam que os aumentos de PAS durante o exercício foram significativamente maiores no grupo com histórico de AVC do que no grupo CTL ($\Delta PAS = 79 \pm 12,8$ mmHg *vs.* $50 \pm 8,4$ mmHg, $p < 0,001$). Por outro lado, nenhuma diferença foi encontrada para variação de PAS de recuperação (ΔPAS grupo AVC = $52 \pm 10,2$ mmHg *vs.* CTL: $63 \pm 8,4$ mmHg), tampouco para FC (ΔFC grupo AVC = $48 \pm 8,2$ bpm *vs.* CTL: $34 \pm 10,2$ bpm). Um ponto que se pode destacar é que este estudo avaliou apenas 5 min de recuperação e não apresentou valores absolutos de PAS e PAD nos momentos pré e pós-exercício, uma vez que o interesse principal dos autores não era observar a possível ocorrência do fenômeno da HPE.

Francica *et al.* (29) também submeteram um grupo de pessoas a um teste submáximo de exercício e avaliaram a modulação autonômica cardíaca após o protocolo. Entretanto, os autores também investigaram as respostas da PA ao protocolo de exercício. Participaram do estudo 14 mulheres com histórico de AVC e um grupo CTL, composto por 10 mulheres com idade pareada. Todas realizaram um exercício incremental submáximo do tipo rampa em ciclo ergômetro, que era interrompido quando a paciente atingisse 80% da $FC_{máx}$ prevista para idade (calculada pela fórmula $220 - \text{idade}$) ou mediante solicitação. A PA de repouso do grupo com histórico de AVC foi significativamente maior do que a do grupo CTL (PAS: 126 ± 9 *vs.* 109 ± 10 mmHg; PAD: 84 ± 5 *vs.* 76 ± 7 mmHg, respectivamente). Imediatamente após o exercício incremental, as respostas do grupo com histórico de AVC também foram

maiores que as do grupo CTL, tanto para PAS (138 ± 12 vs. 114 ± 8 mmHg, respectivamente) quanto para PAD (89 ± 6 vs. 75 ± 8 mmHg, respectivamente). Nesse momento, o grupo com histórico de AVC apresentou PAS significativamente maior do que no repouso ($p < 0,05$). A PAD não apresentou diferença significativa, assim como o grupo CTL não apresentou diferença entre momentos pré e pós-exercício para PAS e PAD. Depois do teste incremental, as participantes tiveram um período de recuperação de 20 min, quando a PAS esteve novamente aumentada no grupo com histórico de AVC vs. controle (125 ± 9 vs. 109 ± 6 mmHg, respectivamente). Porém, quando comparada ao momento imediatamente pós-exercício, a PAS após 20 min de recuperação havia diminuído significativamente no grupo com histórico de AVC (138 ± 12 vs. 125 ± 9 mmHg, respectivamente). Apesar de oferecer algumas informações importantes, principalmente em uma temática ainda pouco explorada, este estudo apresenta limitações que podem ser ressaltadas, como o curto período de recuperação pós-exercício (apenas 20 min) e o tipo de exercício adotado pelos autores (teste incremental do tipo rampa em cicloergômetro, com incrementos contínuos de carga a cada minuto, até atingir 80% da $FC_{máx}$). Tais aspectos limitam uma análise mais robusta das respostas fisiológicas pós-exercício, assim como, a validade ecológica do protocolo experimental e a relevância clínica dos achados no contexto da reabilitação pós-AVC.

Em contrapartida, um grupo de pesquisadores da *California State University Northridge* teve como principal objetivo investigar os efeitos de uma única sessão de caminhada em esteira aquática vs. caminhada em esteira terrestre sobre a magnitude e a duração da PA ambulatorial pós-exercício em pessoas com histórico de AVC (27). Para tanto, sete participantes (56 ± 10 anos) realizaram uma sessão de caminhada aquática e uma sessão de caminhada terrestre, delineadas da seguinte forma: 5 min de aquecimento, 15 min de fase principal com intensidade de aproximadamente 70% VO_{2max} e 5 min de volta à calma. A intensidade foi controlada em tempo real por meio de calorimetria indireta. Além disso, uma sessão CTL foi realizada por todos os participantes. A PA foi medida 10 min antes do exercício e ao longo das 9 horas subsequentes, por meio de medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Em repouso, os valores médios de PAS em posição sentada e em pé na piscina ($116,5 \pm 11,56$ e $120,1 \pm 5,59$ mmHg, respectivamente) não diferiram significativamente em comparação com os valores obtidos em terra ($114,3 \pm 11,63$ e $120,07 \pm 5,59$, respectivamente). Igualmente, a PAD em repouso sentado e em pé na piscina ($71,78 \pm 12,0$ e $76,18 \pm 8,75$ mmHg, respectivamente) não diferiu em relação à terra ($69,96 \pm 10,93$ e

79,81 ± 6,80 mmHg, respectivamente). Após a caminhada aquática uma diminuição significativa na média da PAS foi notada na 9ª hora após o exercício, em comparação ao momento pré-exercício (116,8 ± 10,57 vs. 108,3 ± 12,48 mmHg, respectivamente). Após a caminhada terrestre as modificações de PA não foram estatisticamente significativas (vs. pré exercício). Comparando a caminhada aquática vs. CTL, a HPE foi observada (-8,47 ± 6,3 vs. 1,69 ± 6,9 mmHg; $p = 0,013$). Em contraste, a caminhada terrestre não induziu HPE (-4,71 ± 8,75 vs. 1,69 ± 6,9 mmHg; $p = 0,15$). Não houve diferença entre as duas modalidades de exercício ($p > 0,05$). As análises de PAD revelaram redução significativa após a caminhada aquática em relação ao CTL (-2,53 ± 9,44 vs. 1,74 ± 5,97 mmHg; $p < 0,05$). Todas as outras comparações de PAD, tanto entre momentos (pré vs. pós) quanto entre condições (caminhada aquática vs. terrestre; caminhada terrestre vs. CTL) não apresentaram diferenças significativas. Assim, os autores concluíram que a caminhada aquática pode induzir o fenômeno da HPE em pessoas com histórico de AVC. Alguns aspectos do estudo de Lai *et al.* (27) merecem destaque: i) este foi o primeiro estudo a investigar as respostas de PA ambulatorial de sobreviventes de AVC após o exercício aquático; ii) a intensidade das sessões foi controlada por calorimetria indireta, garantindo que não houvessem diferenças no VO_2 médio entre as sessões (caminhada aquática vs. terrestre: $10,59 \pm 1,78$ vs. $10,98 \pm 1,90 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). iii) Não houve diferença significativa entre o custo energético¹⁰ médio das sessões (ATW = $3,81 \pm 0,96$ vs. OTW = $3,76 \pm 1,33$).

Recentemente um estudo de Lapointe *et al.* (28) foi publicado com o objetivo de comparar os efeitos de diferentes protocolos de exercício aeróbio sobre a PA (laboratorial e ambulatorial) de pessoas com histórico de AVC. Para isso, 10 indivíduos com histórico de AVC ou AIT e diagnosticados com hipertensão foram submetidos a um protocolo de exercício contínuo moderado vs. protocolo de exercício intervalado de alta intensidade. A PA pós-exercício foi comparada aos valores pré-exercício. A HPE foi observada para PAS tanto após o exercício contínuo moderado ($-11,0 \pm 9,2$ mmHg) quanto após intervalado de alta intensidade ($-4,7 \pm 4,5$ mmHg). Para PAD, contudo, não houve HPE. A HPE somente foi observada no período de recuperação laboratorial, não perdurando nas horas subsequentes em medida ambulatorial. O estudo de Lapointe *et al.* (28) foi o primeiro a apresentar dados

¹⁰ Os autores não especificaram a unidade de medida para custo energético.

laboratoriais e ambulatoriais das respostas de PA a diferentes protocolos de exercício em pessoas com histórico de AVC. É importante ressaltar, entretanto, a ausência de CTL com uma importante limitação do estudo, podendo ameaçar sua validade interna e externa.

Por último, dada a escassez na literatura acerca da HPE nesse grupo, é válido apresentar um estudo que não avaliou a HPE a partir de uma sessão de exercício tradicional, mas que observou as respostas PA a diferentes comportamentos das pessoas em um longo período do dia. O estudo de English *et al.* (122) analisou a PA de 19 indivíduos com histórico de AVC ao longo de 8 horas, durante as quais os participantes se comportavam de três maneiras diferentes: i) sentar por 8 horas ininterruptas; ii) sentar por 8 horas, levantando-se a cada 30 min para realizar 3 min de exercícios de intensidade leve, como marcha estacionária, agachamentos com pouca amplitude de movimento e flexão plantar; iii) sentar por 8 horas, levantando-se a cada 30 min para realizar 3 min de caminhada em intensidade leve. A PA foi medida antes e a cada 30 min. Para as condições com algum exercício, as medidas eram realizadas imediatamente antes do esforço, ainda em posição sentada. A FC se mostrou aumentada em aproximadamente 10 bpm durante ambas as condições que envolviam algum exercício. A condição com exercícios estacionários diminuiu significativamente a PAS em 3,5 mmHg (IC 95%: 1,7-5,4 mmHg) e foi a única que apresentou diferença significativa em comparação com a condição sem exercício nenhum. Não houve efeito das condições sobre a PAD. Os autores identificaram efeito da medicação anti-hipertensiva para as duas condições de exercício ($p = 0,006$). Analisando separadamente os participantes que não faziam uso de medicamentos anti-hipertensivos ($n = 8$, 42%), a condição com caminhada induziu reduções em PAS na ordem de 5,0 mmHg (IC 95%: 2,0 a 7,9 mmHg), ao passo que a condição com exercícios leves estacionários resultou em reduções de PAS em 4,2 mmHg (IC 95%: 1,3 a 7,2 mmHg), ambas em comparação com nenhum exercício. Para os participantes que tomavam medicamentos anti-hipertensivos ($n = 11$, 58%), apenas a condição com exercícios estacionários foi capaz de diminuir a PAS ($\Delta - 3,4$ mmHg; IC 95%: 1,0 a 5,7 mmHg). Os autores consideraram que a magnitude da diminuição da PAS de 3 a 4 mmHg seria promissora e de relevância clínica, dada a relação entre PA elevada e o risco de AVC.

Com base na revisão da literatura realizada, parece razoável postular que os efeitos agudos do exercício sobre a PA em pessoas com histórico de AVC são ainda pouco explorados. Além disso, o exercício aeróbio se sobrepõe ao exercício resistido em quantidade de estudos. No que diz respeito ao TMC, nenhum estudo foi encontrado sobre as respostas

agudas da PA. Investigações adicionais são necessárias para analisar se o exercício é capaz de induzir o fenômeno da HPE nesse grupo, bem como a sua magnitude e duração, mediante análises laboratoriais e ambulatoriais. Além disso, os mecanismos subjacentes às respostas de PA após exercício em pessoas com histórico de AVC carecem de descrição específica.

1.1.6 Aspectos metodológicos associados à medida da pressão arterial pós-exercício

A abordagem adotada para quantificar a HPE pode ser decisiva na interpretação dos resultados e diferentes métodos vêm sendo aplicados. Uma recente revisão narrativa (46) apresentou as abordagens mais empregadas na literatura e suas peculiaridades. A maneira mais simples, ($A_1 = \text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}$) tem maior praticidade de aplicação, principalmente por depender de apenas um dia de coletas de dados. Diversos estudos adotaram esta abordagem (52, 123-125). A_1 é comumente empregada em estudos que comparam diferentes protocolos de exercício (46). Para ilustrar, podemos observar um trabalho que comparou os efeitos agudos do exercício contínuo (60% da velocidade máxima na esteira, obtida em teste incremental) e do exercício intervalado de alta intensidade (alternando estímulos de 1 min a 90% e 30% da velocidade máxima na esteira) em homens aparentemente saudáveis ($24,9 \pm 4,1$ anos de idade). O tempo total dos dois tipos de exercícios foi de 30 min e a PA foi medida antes e até 60 min após o término das sessões. Ambos os protocolos reduziram significativamente a PAS comparando os momentos pré e pós-exercício (exercício intervalado de alta intensidade: $120,5 \pm 8,1$ vs. $113,6 \pm 8,2$; exercício contínuo: $120,5 \pm 8,5$ vs. $112,2 \pm 8,6$; $p < 0,05$). A PAD não foi alterada de maneira significativa após nenhuma intervenção. É importante ressaltar a ausência de CTL na abordagem A_1 , que ameaça a validade interna e externa dos resultados.

Em relação a A_2 ($A_2 = \text{pós-exercício} - \text{pós-CTL}$), uma grande vantagem é a possibilidade de detectar a HPE mesmo quando não há diferenças entre os momentos pré e pós-exercício, mas se percebe um aumento de PA pós-controle. Nesse caso, a HPE não se caracteriza pela diminuição da PA, mas sim pela atenuação do seu aumento em relação ao observado em uma sessão sem exercício. A_2 vem sendo empregada em diversos estudos (19, 20, 126, 127), especialmente nos experimentos que realizam a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (128-131) com longas durações (ex.: 24 horas) que não envolvem

uma medida pré-exercício. Neste caso, a comparação pós-exercício *vs.* pós-controle surge como alternativa. Por exemplo, Dantas *et al.* (129) investigaram os efeitos agudos do exercício intervalado de alta intensidade (10 estímulos de 1 min a 100 da velocidade máxima na esteira, com intervalos de recuperação passiva de 1 min) sobre a PA de jovens aparentemente saudáveis ($n = 21$; idade: $23,6 \pm 3,6$ anos) durante 20 h de MAPA. Tanto a PAS quanto a PAD durante a vigília pós-exercício foram significativamente inferiores ao observado na condição pós-CTL (PAS pós-exercício *vs.* pós-CTL: 118 ± 6 *vs.* 122 ± 6 mmHg, respectivamente; PAD: 65 ± 7 *vs.* 67 ± 7 mmHg, respectivamente; $p < 0,05$). Resultado semelhante foi encontrado quando avaliadas as 20 h de duração de medida da MAPA (PAS pós-exercício *vs.* pós-CTL: 115 ± 7 *vs.* 118 ± 6 mmHg; PAD: 62 ± 7 *vs.* 64 ± 7 mmHg; respectivamente; $p < 0,05$). Ou seja, a HPE foi constatada pelos autores. A principal limitação da A₂ recai sobre o fato de não considerar as variações entre os dias na PA de repouso (pré-exercício) e circadianas, podendo introduzir viés na interpretação dos resultados. Além disso, diferentemente da A₁, necessita de pelo menos duas visitas ao laboratório (*ou seja*, CTL e intervenção).

A terceira abordagem, ou seja, A₃ [$A_3 = (\text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}) - (\text{pós-CTL} - \text{pré-CTL})$] é a mais complexa das abordagens, demanda mais tempo, necessita de amostras maiores e apresenta mais graus de liberdade. Por outro lado, considera os efeitos dos momentos (pré e pós) e das condições (exercício e CTL), produzindo um valor líquido (46) que vem sendo utilizada em alguns estudos sobre HPE (40, 132-134). Cucato *et al.* (134), por exemplo, aplicaram um protocolo de caminhada em esteira rolante em um grupo de pessoas com claudicação intermitente ($n = 20$; idade: $61,2 \pm 1,7$ anos). O exercício era composto por 15 estímulos de 2 min intervalados com períodos de recuperação passiva de 2 min, totalizando 60 min, com intensidade equivalente a ± 4 bpm do limiar de claudicação. Os efeitos líquidos revelaram que a ocorrência de HPE comparando o exercício *vs.* CTL (PAS: -13 ± 2 mmHg; PAD: -5 ± 2 mmHg; $p < 0,05$).

Outro aspecto metodológico envolvendo o estudo da HPE diz respeito à forma como os dados são analisados, em grupo ou individualmente. Na última década, alguns estudos (14, 51, 52, 135) têm demonstrado que as respostas de PA ao exercício podem variar de pessoa para pessoa (variações intra e inter-indivíduos), havendo, portanto, uma distinção entre indivíduos respondentes e não respondentes.

As respostas individuais de PA e a ocorrência de HPE a partir dessas análises tem sido alvo do interesse de pesquisadores. Lima *et al.* (51), por exemplo, não encontraram HPE para

um grupo de pessoas ($n = 13$) com doença arterial periférica após uma sessão de exercício aeróbico, tampouco após o exercício resistido. Mas verificaram que 62% dos participantes apresentaram reduções de PA após pelo menos uma das sessões de exercício que seriam clinicamente relevantes (≤ 4 mmHg). Forjaz *et al.* (130) aplicaram um protocolo de exercício em ciclo ergômetro (45 min a 50% $VO_{2máx}$) e uma sessão CTL em um grupo de pessoas com PA controlada (113/74 mmHg em média; $n = 30$) e um grupo de pessoas com PA elevada (138/96 mmHg em média; $n = 23$) e avaliaram as repostas de PA ambulatorial após os protocolos. As análises revelaram que apenas o grupo com PA controlada apresentou HPE vs. CTL (PAS: 113 ± 2 vs. 115 ± 2 mmHg; PAD: 69 ± 1 vs. 70 ± 1 mmHg; $p < 0,05$). O grupo com PA elevada não apresentou reduções PA significativas vs. CTL. As análises individuais mostraram que 67% dos participantes do grupo com PA controlada reduziram a PA pós-exercício, assim como 65% dos participantes com PA elevada. Os autores então concluíram que a HPE é fenômeno alta influência individual. Esses achados destacam a importância das análises individuais, mas não anulam as repostas das análises de grupo. Além disso, algumas existem algumas críticas quanto às análises individuais, que teriam menor precisão ou poder estatístico do que a análise de grupo, além de serem dependentes do valor de corte determinado para classificar os respondentes (136) – no estudo da HPE, por exemplo, valores de corte de 4 mmHg (51) ou a MDD (47, 52) tem sido utilizados, mas sem consenso. Ao mesmo tempo em que se questiona se as análises de grupo (que não encontraram efeito significativo para intervenção) estariam de fato mostrando a realidade (51), podemos questionar se um baixo poder estatístico, provavelmente em decorrência de uma amostra pequena, não seria responsável pela não detecção de um efeito da intervenção no grupo (possível erro do tipo II) (137).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo da presente Tese de Doutorado é avaliar os aspectos metodológicos e fisiológicos associados ao fenômeno da HPE em pessoas com histórico de AVC.

2.2 Objetivos específicos

Para colimação do objetivo geral, alguns objetivos específicos podem ser descritos a partir dos aspectos metodológicos e fisiológicos inerentes à HPE, como segue:

- Aspectos metodológicos: o objetivo primário é investigar a reprodutibilidade teste-reteste das variações de PA após duas sessões de TMC, calculados a partir de três diferentes abordagens (A_1 , A_2 , A_3) em pessoas com histórico de AVC. De forma secundária, comparar a proporção de respondentes a HPE a partir de diferentes valores de corte (4 mmHg vs. MDD). As hipóteses são que diferentes abordagens resultariam em diferentes níveis de reprodutibilidade e que a proporção de respondentes a HPE seria afetada pelos valores de corte adotados.
- Aspectos fisiológicos: o objetivo primário é determinar se uma única sessão de TMC é capaz de induzir o fenômeno da HPE em pessoas com histórico de AVC. Em caso de ocorrência da HPE, o objetivo secundário é investigar os possíveis mecanismos subjacentes ao fenômeno sob duas condições: (i) análise laboratorial de 40 min da PAS, PAD, pressão arterial média (PAM), Q, RVS, VFC e SBR; (ii) análise ambulatorial de 24 h da PAS, PAD, PAM e VFC. As hipóteses são que, comparada ao CTL, uma única sessão de TMC seria capaz de induzir HPE em pessoas com histórico de AVC, concomitante a reduções da RVS, seguida de um aumento compensatório do balanço simpato-vagal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Considerações éticas

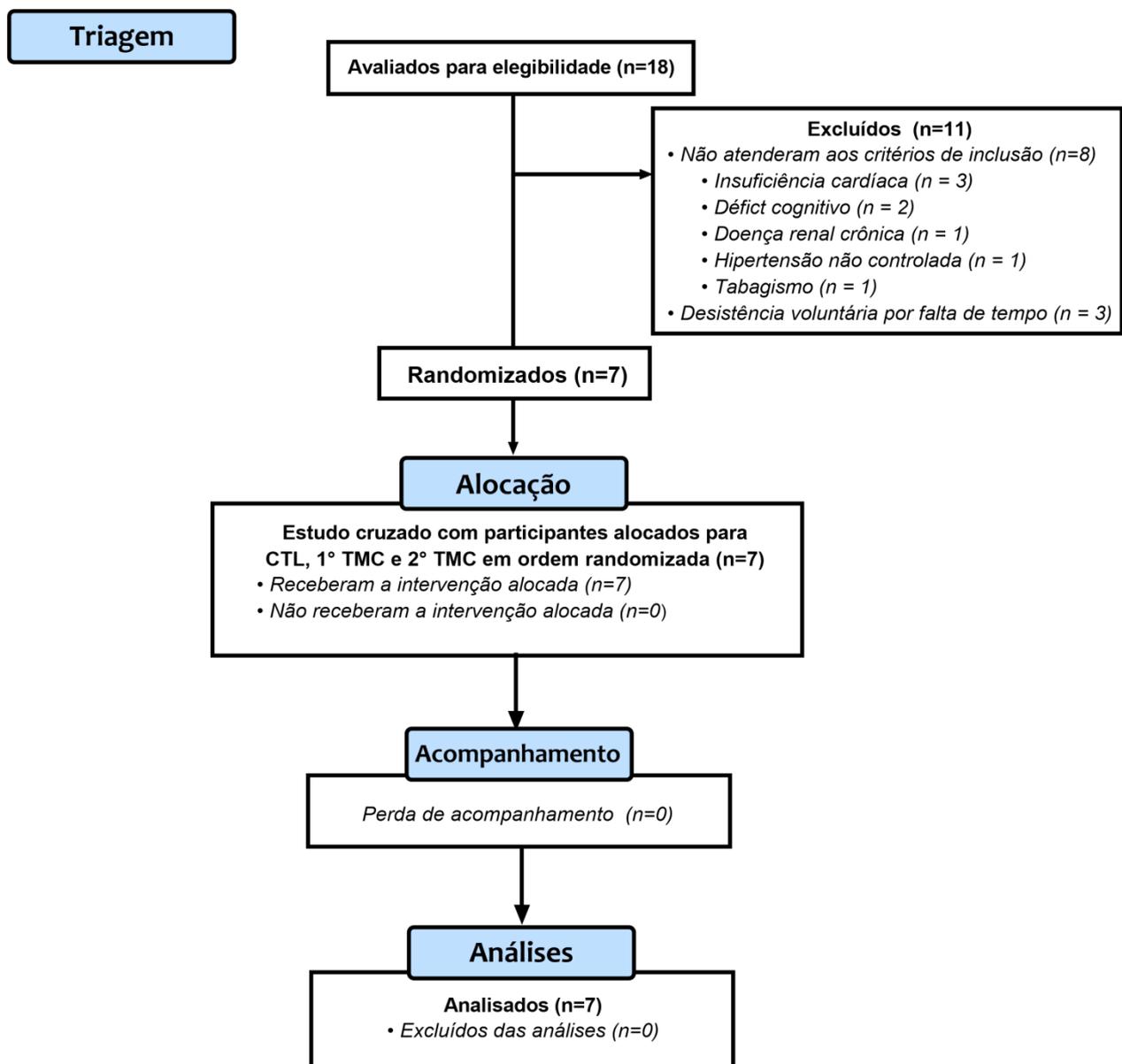
O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro sob o número CAAE: 07618118.4.0000.5259 (ver Anexo A) e publicado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos sob o número RBR-5dn5zd (ver Anexo B). Os procedimentos experimentais foram conduzidos em concordância com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki e seguindo as normas do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) 2010 (138). Os participantes foram informados sobre os procedimentos, assim como os riscos e benefícios associados à participação no estudo e, posteriormente, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ver Anexo C).

3.2 Participantes

Potenciais participantes foram recrutados no Hospital Universitário Pedro Ernesto e na Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Os critérios de inclusão foram os seguintes: (i) AVC crônico (\geq seis meses) como hemiparesia direita ou esquerda; capacidade de caminhar sem supervisão; (ii) frequentar um programa de reabilitação neuro-motora; (iv) pontuação > 36 na escala de equilíbrio de Berg, que representaria risco aumentado de queda (139); (v) pontuação ≥ 50 na escala de Fugl-Meyer, que representaria capacidade insatisfatória de caminhar sem supervisão (139). Os critérios de exclusão foram os seguintes: (i) hipertensão não controlada; (ii) histórico de doença neurológica diferente do AVC; (iii) histórico de insuficiência cardíaca, arritmias ou doenças cardíacas valvares; (iv) histórico de infarto agudo do miocárdio e/ou revascularização miocárdica; (vi) doença hepática aguda ou crônica; (v) histórico de angina ou isquemia miocárdica; (vii) hiper ou hipotireoidismo; (viii) afasia ou déficit cognitivo severo; (ix) abuso de álcool ou drogas; (x) fumante atual.

18 participantes foram voluntários em participar do estudo, sendo 11 desses excluídos pela presença de: insuficiência cardíaca ($n = 3$), déficit cognitivo ($n = 2$), doença renal crônica ($n = 1$), hipertensão não controlada ($n = 1$), fumante ($n = 1$), e desistência voluntária por falta de tempo ($n = 3$). Sete participantes (homens: $n = 4$; mulheres: $n = 3$; hemiparesia direita: $n = 4$; hemiparesia esquerda: $n = 3$) foram considerados elegíveis para participar do estudo (ver figura 2).

Figura 2 - Diagrama do processo de inclusão dos participantes



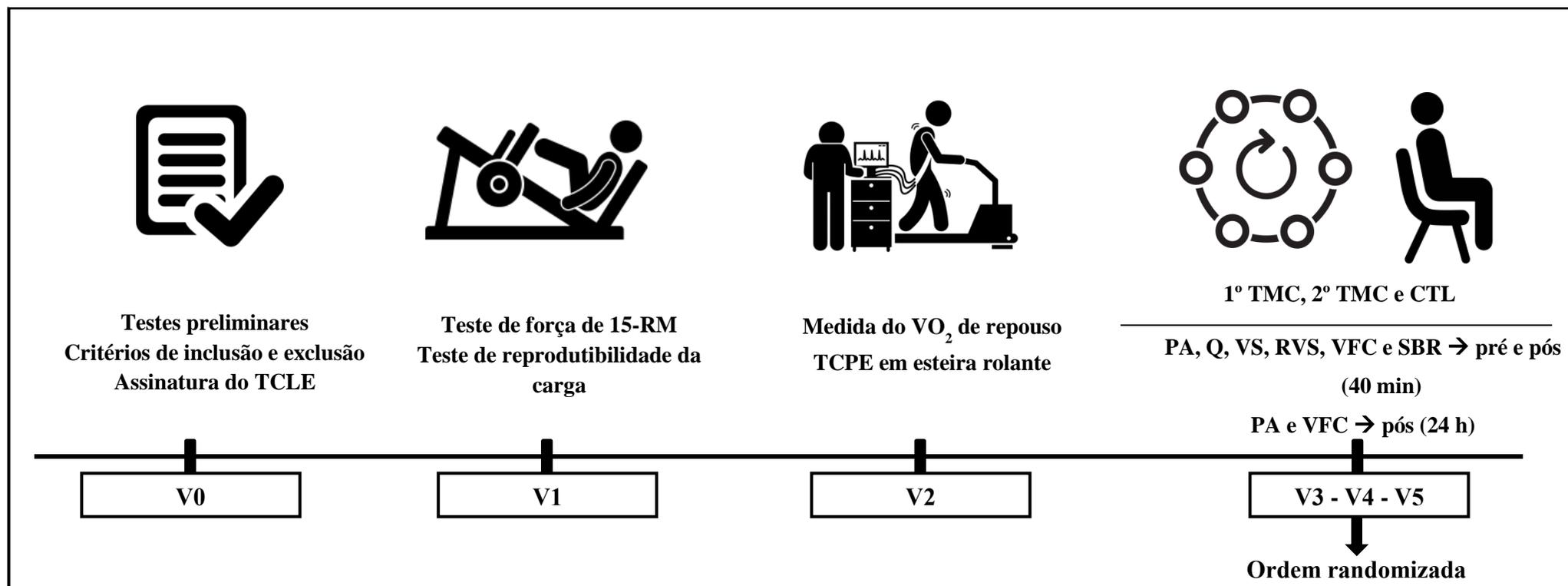
Legenda: CTL: sessão controle sem exercício; TMC: treinamento misto em circuito.

3.3 Desenho experimental

Antes do início dos procedimentos experimentais, os participantes visitaram o laboratório durante três semanas para triagem de saúde e avaliações preliminares (antropometria, desempenho motor funcional, estado cognitivo e mental, avaliação cardiorrespiratória, avaliação hemodinâmica e do controle autonômico cardíaco em repouso). Além disso, foram realizados procedimentos de familiarização com os exercícios incluídos no TMC e do teste de carga de 15-RM. Os estudos apresentam desenho cruzado controlado randomizado, incluindo sessões CTL e TMC separadas por 48 a 72 h. CTL e TMC ocorreram em ambiente com temperatura de 21 a 24°C e umidade relativa entre 50 e 70%, e sempre pela manhã (8-10h) para anular os efeitos das variações circadianas da PA. Nas 24 horas anteriores aos protocolos experimentais, os participantes foram instruídos a evitar qualquer exercício físico e abster-se de álcool, refrigerantes e cafeína. O monitoramento da fase laboratorial consistiu em medir a PA, as variáveis hemodinâmicas e autonômicas imediatamente antes (10 min) e por 40 min após CTL e TMC. Após esse tempo, os pacientes receberam dispositivos de monitoramento ambulatorial. Na fase de monitoramento ambulatorial, a PA e a VFC foram avaliadas por 24 h.

A Figura 3 ilustra a linha do tempo das avaliações realizadas durante todo o período experimental.

Figura 3 - Linha temporal do estudo.



Legenda: TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido; 15-RM: 15 repetições máximas; VO_2 : Consumo de oxigênio; TCPE: Teste cardiopulmonar de exercício; TMC: treinamento misto em circuito; CTL: Sessão controle sem exercício; PA: Pressão arterial; Q: Débito cardíaco; RVS: Resistência vascular sistêmica; VFC: Variabilidade da frequência cardíaca; SBR: Sensibilidade barorreflexa. V0: Visita 0; V1: Visita 1; V2: Visita 2; V3: Visita 3; V4: Visita 4; V5: Visita 5.

3.4 Procedimentos

3.4.1 Medidas antropométricas

A massa corporal foi avaliada por meio de uma balança digital com capacidade máxima de 150 kg e acurácia de 0,1 kg (WelmyTM, São Paulo, Brasil). A estatura foi medida com um estadiômetro com precisão de 1 mm (American Medical do BrasilTM, São Paulo, Brasil). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como kg/m^2 . A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca superior. A circunferência de quadril foi medida na região de maior diâmetro na região glútea. A relação cintura-quadril foi calculada pela divisão da medida de cintura pela do quadril.

3.4.2 Nível de atividade física

O nível de atividade física foi avaliado pela versão brasileira (em português) da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ-SF)¹¹, que consiste em sete questões para detectar a média diária de tempo dispendido a quatro diferentes níveis de intensidade: (i) vigorosa; (ii) moderada; (iii) caminhada; (iv) sentado. Para todas as atividades, o número de dias por semana e minutos por dia que o participante realizou continuamente por ≥ 10 min durante os sete dias que precediam a avaliação. O total de atividade física diária foi calculada como o produto do tempo dispendido em cada atividade, a partir de equivalentes metabólicos específicos para cada categoria de atividade física (140).

¹¹ Sigla em inglês para *International Physical Activity Questionnaire - Short Form*.

3.4.3 Avaliação do estado mental e cognitivo

O estado cognitivo-mental dos participantes foi avaliado por meio da versão brasileira do Mini Exame do Estado Mental (141). Este exame consiste em duas partes: (i) somente respostas orais são necessárias e envolvem orientação, memória e atenção; (ii) tarefas mais complexas, como nomear objetos, seguir comandos verbais, escrever uma frase espontânea e copiar o desenho de um polígono. A pontuação máxima do teste é de 30 pontos, sendo 21 da primeira parte e nove da segunda.

3.4.4 Avaliação do comprometimento motor e do equilíbrio

O grau de comprometimento motor dos voluntários foi avaliado pela versão brasileira da escala de Fugl-Meyer (142), através de movimentos voluntários sinérgicos anormais no domínio da função motora. A escala apresenta pontuação que varia de 0 a 100 pontos. Os indivíduos cuja pontuação for < 50 pontos são classificados com comprometimento motor severo; aqueles que pontuam entre 50 e 84 são classificados como comprometimento marcante; entre 85 e 95 moderado; e comprometimento leve com a pontuação entre 96 e 99 (143). O equilíbrio estático e dinâmico foi avaliado por meio da versão brasileira da escala de Berg (144), que consiste em 14 tarefas, que podem ser pontuadas de 0 a 4. Soma-se a pontuação de cada tarefa para obtenção de uma pontuação final com valor máximo possível de 56 pontos (145).

3.4.5 Avaliação do consumo de oxigênio de repouso e máximo

O consumo de oxigênio (VO_2) de repouso foi determinado em ambiente laboratorial, com os participantes em posição supina em ambiente calmo e controlado (temperatura: 21 a 24°C; umidade relativa do ar: 50 a 70%) para um período de aclimação de 10 min. Após este período, o VO_2 foi medido durante 40 min. A média do VO_2 entre os minutos 35 e 40

foram utilizadas para calcular o percentual da reserva de VO_2 ($\% VO_{2R}$) observado durante as sessões de TMC. Essa janela de tempo foi adotada por promover um estado estável¹² do VO_2 e apresentar alta reprodutibilidade teste-reteste (146). Os participantes foram instruídos a se absterem de exercício físico, bebidas alcoólicas ou coladas, e cafeína durante as 24 h precedentes a avaliação, além de jejum de 8h antes da medida e executar o mínimo esforço no deslocamento para chegar ao laboratório.

O consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) foi determinado por meio de um protocolo incremental em rampa, realizado até o limite de tolerância ao esforço do participante em esteira rolante (InbramedTM Super ATL, Porto Alegre, RS, Brasil). A avaliação seguiu o protocolo proposto anteriormente por Bernardes *et al.* (139). O protocolo incremental foi seguido de recuperação passiva em posição supina por 20 min e, posteriormente, uma fase de verificação para confirmação do verdadeiro VO_{2max} . A fase de verificação consistiu de: (i) aquecimento de 2 min a 50% da carga máxima atingida no teste incremental (velocidade e inclinação); (ii) 1 min a 70% da carga máxima atingida na fase incremental; (iii) exercício até o limite da tolerância do participante com um incremento a mais do que a carga máxima atingida no teste incremental (147). A ventilação-minuto e as trocas gasosas pulmonares foram avaliadas respiração-a-respiração¹³ com a utilização de uma máscara facial conectada ao analisador metabólico Ultima Card O_2 (Medical Graphics®, Saint Louis, EUA) durante o teste incremental e da fase de verificação. Os dados foram plotados em médias temporais de 30 s e o VO_{2max} foi definido como o maior valor obtido no teste incremental ou na fase de verificação. O analisador metabólico foi calibrado antes de cada teste, de acordo com as instruções do fabricante, utilizando uma mistura padrão certificada de oxigênio (17,01%) e dióxido de carbono (5,00%), balanceada com nitrogênio (AGA®, Rio de Janeiro, RJ, Brazil). A calibração dos fluxos e volumes estimados pelo pneumotacômetro foi realizada com uma seringa graduada de 3 L (Medical Graphics®, Saint Louis, EUA).

¹² Termo traduzido do inglês *steady state*.

¹³ Termo traduzido do inglês *breath-by-breath*.

3.4.6 Teste de carga de 15 repetições máximas

O teste de 15 repetições máximas (15-RM) foi realizado para determinar a carga de treinamento para cada exercício resistido incluído no protocolo de TMC, com exceção do agachamento e subir-e-descer do degrau que utilizam o peso corporal como resistência. O teste seguiu as recomendações do *American College of Sports Medicine* (88) e foram repetidos após o intervalo de 30 min para garantir a reprodutibilidade das cargas. Se a diferença das cargas entre teste e reteste fossem superiores a 5%, o teste deveria ser repetido após outro intervalo de 30 min. As posições iniciais e finais dos movimentos foram definidas previamente e os voluntários receberam as instruções relativas às técnicas de execução para cada etapa de realização. Foi realizado um aquecimento com 15 repetições submáximas do exercício e, após 2 min de intervalo o teste de carga 15-RM foi realizado. Para cada exercício foram permitidas de 3 a 5 tentativas. O intervalo entre cada tentativa foi fixado em 5 min bem como o intervalo entre exercícios, assim que a carga máxima para 15 repetições era obtida. Os incrementos de carga entre tentativa foram de 1 a 5 kg ou o mínimo possível para cada máquina. Ao fim dos oito exercícios foi respeitado um intervalo de 30 min e a reprodutibilidade da carga foi testada a partir da realização de um novo teste para todos os exercícios, seguindo as mesmas diretrizes do primeiro. Com intuito de motivar os participantes durante os testes, estímulos verbais foram realizados por parte dos avaliadores.

3.4.7 Avaliações hemodinâmicas e autonômicas cardíacas laboratoriais

As variáveis hemodinâmicas (PA, FC, Q, VS e RVS) e autonômicas cardíacas (VFC e SBR) foram obtidas simultaneamente por meio da fotopletismografia por infravermelho (Finometer®, FMS, Amsterdam, Holanda). O equipamento foi acoplado aos participantes e, posteriormente, realizada a correção da altura, a fim de detectar a posição do dedo em relação ao coração. Essa detecção foi realizada através de um sensor no coração e um sensor no dedo. Desse modo, a altura da coluna de líquido entre os sensores foi medida por um transdutor de pressão e automaticamente subtraída da pressão do dedo. Após esta fase, foi realizada a calibração *Physiocal* (calibração fisiológica) e *RTF-cal*. Foi gerado um algoritmo que nivela a

pressão de ar do *finger cuff* com a pressão arterial encontrada no dedo. O *RTF-cal* é um método utilizado para detectar o instante em que a pressão do *cuff* se iguala a pressão intra-arterial. Tais procedimentos são necessários, a fim de se realizar um ajuste individual entre a pressão braquial e a pressão do dedo. Os dados foram baixados para um computador e analisados pelo programa BeatScope (BeatScope 1.1a, FinapresTM Medical Systems, Amsterdam, Holanda). A medida de triagem (*baseline*) teve duração de 25 min em repouso na posição supina e os últimos 5 min foram utilizados para análise. Para os protocolos experimentais, as medidas foram realizadas antes (10 min) e após a realização dos protocolos de TMC ou CTL durante 40 min na fase laboratorial, também em posição supina.

A análise da potência espectral foi realizada pela aplicação do algoritmo de transformação rápida de Fourier e do periodograma de Welch e a janela de Hanning com *overlap* de 50% utilizando um algoritmo customizado pelo programa HeartScopeTM II software (versão 1.4, A.M.P.S., LLC, Nova Iorque, EUA). As séries dos intervalos R-R foram convertidas em séries temporais de 256 ms utilizando a interpolação com *splines* cúbicas (148, 149). As análises espectrais foram expressas em unidades normalizadas (n.u.)¹⁴ (149). A razão entre as bandas de baixa (LF)¹⁵ e alta frequência (HF)¹⁶, expressas como LF:HF, foram usadas como um índice do balanço simpato-vagal, sendo LF (0.04-0.15 Hz) considerada um marcador de predominância simpática e HF (0.15-0.50 Hz) um marcador de predominância parassimpática (150). A SBR foi analisada a partir do índice alfa de LF (α -LF) da PAS pulso-a-pulso e do intervalo de pulso (151). Apenas ganhos espectrais detectados com coerência > 0,5 (limiar arbitrário) foram aceitos.

3.4.8 Avaliações hemodinâmicas e autonômicas cardíacas ambulatoriais

Após a fase laboratorial, os participantes foram avaliados de forma ambulatorial através da MAPA durante as 24 h subsequentes (Spacelabs MedicalTM modelo 90207, Spacelabs Inc., Redmond, WA, EUA). O equipamento foi acoplado ao braço não afetado pelo

¹⁴ n.u. é a sigla para unidades normalizadas, do inglês *normalized units*.

¹⁵ Sigla em inglês para *low frequency*, que significa baixa frequência.

¹⁶ Sigla em inglês para *high frequency*, que significa alta frequência.

AVC (não parético) ao final de cada sessão experimental, utilizando manguitos de tamanhos apropriados, previamente determinados. A MAPA foi realizada de acordo com os critérios da *British Hypertension Society* (152) e foi autocalibrada antes de cada avaliação, de acordo com as instruções do fabricante. Os participantes foram instruídos a permanecerem parados e com braço estendido ao longo do corpo nos momentos em que o equipamento esteve realizando as medidas, em seguida poderiam retornar às suas rotinas normais. Também foram instruídos a não se exercitarem durante as 24 h de avaliação, assim como a não tomarem banho. Os participantes receberam um diário onde deveriam preencher os horários de sono e despertar, bem como qualquer atividade física não esperada ou eventos emocionais.

A MAPA foi programada para registrar a PA a cada 15 min, exceto durante o período entre 22h e 6h, em que as medidas foram realizadas a cada 30 min, para minimizar os distúrbios do sono. A tela do monitor permaneceu desligada durante a avaliação para não fornecer *feedback* aos participantes. Todas as medidas rejeitadas pelo programa de análise ABP Report Management System Software (v.2.00.09) (SpacelabsTM Inc., Redmond, WA, EUA) consideradas como artefatos (leituras de PA > 250 mmHg) foram excluídas das análises. Exames com gravação de < 80% das leituras seriam descartados. Ao retornarem ao laboratório, os participantes devolveram o equipamento e os dados foram baixados para um computador e foram plotados em diferentes períodos: vigília (12:00 às 22:00 h), sono (22:00 às 06:00 h), manhã seguinte (06:00 às 12:00 h).

Concomitante a MAPA, os participantes também foram monitorados durante as 24 h subsequentes aos protocolos experimentais por eletrocardiograma e um histograma dos intervalos R-R foi obtido por meio de um equipamento de Holter digital Cardiolight Cardios (Cardio SystemTM Ltda., São Paulo, SP, Brasil), de três canais de leitura contínua. Após as 24 h de leitura, os dados foram extraídos do cartão de memória, baixados em um computador e analisados pelo programa CardioSmart Professional CS 550, que removeu artefatos (Cardio SystemTM Ltda., São Paulo, SP, Brasil). As análises batimento-a-batimento das séries de intervalos R-R foram analisadas pelo mesmo programa. Assim como na MAPA, os dados plotados em diferentes períodos: vigília (12:00 às 22:00 h), sono (22:00 às 06:00 h), manhã (06:00 às 12:00 h).

3.4.9 Treinamento misto em circuito e sessão controle

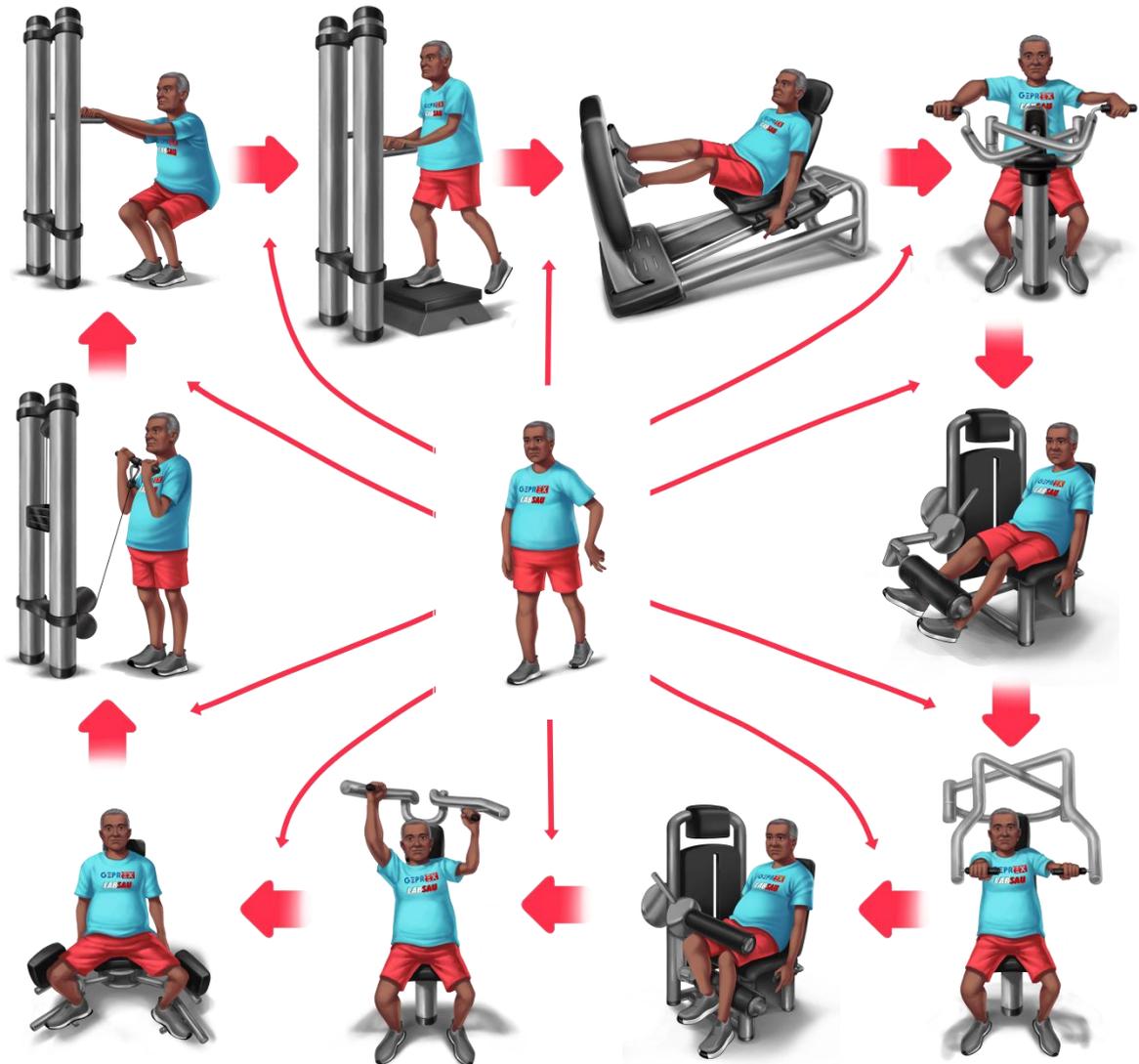
O TMC foi precedido por um aquecimento composto por 1 série de 15 repetições submáximas (50% de 15-RM) nos equipamentos *leg press* e remada sentada, intercalados por uma caminhada de 45 s no solo, totalizando ~5 min de aquecimento. O TMC foi composto por 10 exercícios com 3 séries de 15-RM cada. Foram escolhidos exercícios associados com a melhora da capacidade funcional em atividades da vida diária (puxar e empurrar, sentar e levantar, subir e descer degraus) (32) e que pudessem ser reproduzidos em academias de ginástica e centros de treinamento convencionais. Para isso, foram escolhidos exercícios funcionais com peso corporal utilizado como resistência (agachamento e subir-e-descer do degrau) e exercícios realizados em máquinas com cargas externas [*leg press*, remada sentada, extensão de joelhos, supino horizontal, flexão de joelhos, desenvolvimento de ombros, abdução de quadril e flexão de cotovelos] (TechnoGymTM, Selection Line, Cesena, Itália)], sempre nessa ordem. Entre cada exercício, era realizada uma caminhada de 45 s no solo, totalizando ~22,5 min de caminhada no total. Os participantes foram instruídos a caminhar em velocidade confortável auto selecionada. O CTL consistiu de 20 min de repouso em posição sentada e os participantes foram monitorados pelos mesmos instrumentos utilizados nas sessões de TMC. Após as sessões de MCT e CTL, os participantes foram colocados na posição supina em até 2 min para o monitoramento da recuperação laboratorial de 40 min. Todos os participantes eram familiarizados com os exercícios propostos e tinham pelo menos seis meses de experiência com treinamento resistido. Durante as sessões de TMC, os participantes foram monitorados por três instrutores experientes para garantir a execução correta dos movimentos. A figura 4 ilustra o protocolo de TMC.

A ventilação-minuto e as trocas gasosas pulmonares foram monitoradas durante os protocolos de TMC por meio do sistema telemétrico VO2000 (Medical Graphics®, Saint Louis, EUA). O equipamento foi autocalibrado de acordo com as instruções do fabricante antes de cada sessão. Baseado nos valores medidos durante as sessões de TMC e dos valores de VO_2 de repouso e máximo, a intensidade média das sessões (% VO_2R) foi calculada por meio da seguinte equação:

$$\text{média \%}VO_2R = (\text{média } VO_2 \text{ MCT} - VO_2 \text{ repouso}) \div (VO_{2\text{máx}} - VO_2 \text{ repouso}) \times 100.$$

A intensidade média das sessões de TMC foi classificada de acordo com as diretrizes do *American College of Sports Medicine* (88).

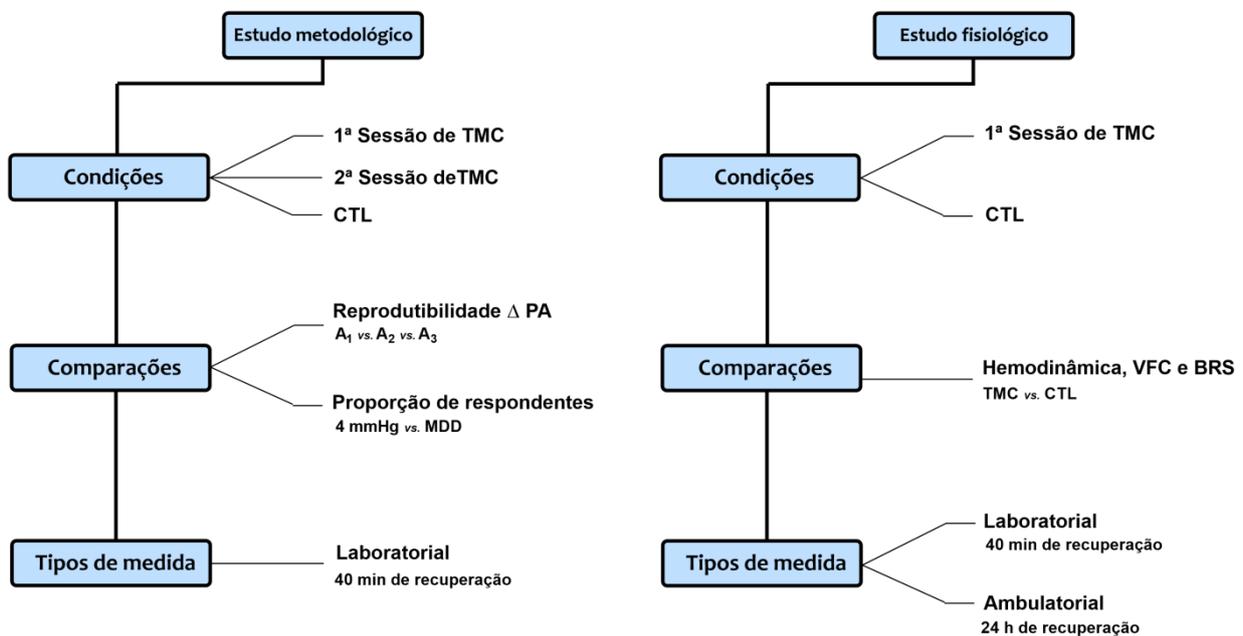
Figura 4 - Ilustração dos exercícios que compõem o protocolo de treinamento misto em circuito



3.5 Análises estatísticas

As análises dos dados incluídos na presente tese foram realizadas em duas etapas, compondo os dois estudos d: (i) aspectos metodológicos; (ii) aspectos fisiológicos. A figura 4 ilustra as condições, comparações e tipos de medidas dos estudos.

Figura 5 - Condições, comparações e tipos de medidas realizadas nos estudos (metodológico e fisiológico).



Legenda: TMC: treinamento misto em circuito; CTL: sessão controle sem exercício; PA: pressão arterial; MDD: mínima diferença detectável; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SBR: sensibilidade barorreflexa.

3.5.1 Aspectos metodológicos

A normalidade da distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados descritivos foram expressos em média \pm desvio padrão (DP). Diferenças nas variações de PA entre as sessões de TMC foram avaliadas pelo teste *t* pareado. A reprodutibilidade das variações de PAS e PAD (Δ PAS e Δ PAD) foi avaliada por meio do coeficiente de correlação

intraclasse (ICC), calculado pelo método aleatório de duas vias e medidas únicas ($ICC_{2,1}$) (153). O nível de reprodutibilidade de acordo com o ICC foi interpretado como pobre ($< 0,40$) bom ($0,40$ a $0,75$) ou excelente ($> 0,75$) (154). O ICC foi determinado para cada abordagem de determinação de HPE (A_1, A_2, A_3). O erro padrão da medida (EPM) entre as duas sessões de TMC foi calculado pela equação: $EPM = DP \times \sqrt{1 - ICC}$ e utilizado para o cálculo da MDD para um intervalo de confiança 95% (IC 95%) pela equação: $MDD = z\ score \times EPM \times \sqrt{2}$, sendo 1,96 o valor adotado para o $z\ score$ para o IC de 95%. A proporção de respondentes a HPE, a partir de diferentes valores de corte (4 mmHg vs. MDD), foi apresentada como valor absoluto (n) e relativo (%) e o teste Qui-quadrado foi utilizado para testar as possíveis diferenças no número de respondentes para PAS e PAD. Todos os desfechos foram calculados considerando cinco momentos de recuperação pós-exercício: 10 min, 20 min, 30 min, 40 min e média dos 40 min. A significância estatística foi aceita quando $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics 24 software (SPSS IncTM., Chicago, IL, EUA).

3.5.2 Aspectos fisiológicos

A normalidade da distribuição dos dados foi analisada teste de Shapiro-Wilk. Os dados descritivos foram expressos em média \pm desvio padrão (DP). As áreas sob as curvas (ASC) foram calculadas (155) para os marcadores fisiológicos avaliados após a sessão de TMC e CTL durante a recuperação laboratorial de 40 min (PA, VS, Q, RVS, VFC e SBR) e ambulatorial de 24h (PA e VFC). Comparações entre o TMC e CTL foram realizadas por meio de modelos marginais utilizando o procedimento SPSS *MIXED*. A melhor estrutura de ajuste da análise de covariância foi identificada como aquela que minimizou o valor de critério de Hurvich e Tsai. Quando encontradas diferenças estatisticamente significativas, o teste *post hoc* de Sidak foi realizado. O modelo marginal para razão LF:HF exibiu heterocedasticidade residual, que foi corrigida por transformação logarítmica natural. A significância estatística foi aceita quando $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o programa IBM SPSS Statistics 24 software (SPSS IncTM., Chicago, IL, EUA).

4 RESULTADOS

A tabela 2 apresenta as características dos participantes dos estudos.

Tabela 2 - Características dos participantes.

Variável	Média ± DP
Tamanho da amostra	7 (3 mulheres)
Idade (anos)	58 ± 12
Tempo pós-AVC (meses)	91 ± 55
Medidas antropométricas	
Massa corporal (kg)	69.2 ± 8.4
Estatura (cm)	161.9 ± 10.9
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26.6 ± 3.7
Circunferência de cintura (cm)	89.5 ± 12.1
Circunferência de quadril (cm)	96.7 ± 11.1
Relação cintura:quadril	0.94 ± 0.16
Desempenho motor funcional e estado cognitivo mental	
Escala de Fugl-Meyer (0-100)	87 ± 5
Escala de Berg (0-56)	55 ± 1
Mini-Exame do estado mental (0-30)	27.2 ± 1.8
Nível de atividade física (MET-min por semana)	796 ± 258
Avaliação cardiorrespiratória	
Consumo de oxigênio de repouso (mL/min)	185 ± 50
Consumo máximo de oxigênio (mL/min)	1475 ± 483
Hemodinâmica em repouso e função autonômica cardíaca em repouso	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	137 ± 14
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78 ± 13
Pressão arterial média (mmHg)	100 ± 12
Frequência cardíaca (batimentos/min)	61 ± 6
Volume sistólico (mL/batimento)	89 ± 25
Débito cardíaco (L/min)	5.5 ± 1.7
Resistência vascular sistêmica (AU)	1.3 ± 0.5
Banda de baixa frequência (n.u.)	43.8 ± 11.7
Banda de alta frequência (n.u.)	49.2 ± 7.2
Balanco simpato-vagal	0.9 ± 0.4
Sensibilidade barorreflexa (ms × mmHg ⁻¹)	13.1 ± 5.1
Medicação	
Diurético + Receptor de angiotensina II tipo 1	2
Diurético + Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina	1
Receptor de angiotensina II tipo 1+ Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina	1
Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina	3

Legenda: MET: Equivalente metabólico; DP: desvio padrão.

Todos participantes ($n=7$) concluíram as etapas previstas nos estudos e nenhuma intercorrência clínica ocorreu antes, durante ou após os procedimentos experimentais. A intensidade observada (média \pm DP) foi de $54 \pm 12\%$ do VO_2R durante a 1ª sessão de TMC e de $54 \pm 10\%$ do VO_2R durante 2ª sessão de TMC, revelando que o protocolo de TMC realizado promoveu esforço moderado de acordo com a classificação do *American College of Sports Medicine* (88), que considera intensidades de 40-59% VO_2R como moderadas.

4.1 Aspectos metodológicos

Os valores médios das mudanças de PA e os parâmetros de reprodutibilidade são apresentados na tabela 3. Para todas as abordagens e tempos de recuperação pós-exercício, não houve diferença significativa entre a 1ª e a 2ª sessão de TMC para PAS e PAD ($p > 0.05$ para todos). Para PAS, o ICC variou ao longo dos tempos de recuperação de 0,580 a 0,829; 0,937 a 0,994; e 0,278 a 0,774 para A₁, A₂, A₃, respectivamente. Para PAD, o ICC variou ao longo dos tempos de recuperação entre 0,497 a 0,916; 0,133 a 0,969; e 0,175 a 0,930 para A₁, A₂, A₃, respectivamente.

Tabela 3 - Reprodutibilidade das variações de pressão arterial (Δ mmHg) calculadas a partir de três diferentes abordagens após duas sessões de treinamento misto em circuito em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral (n=7)

<i>Tempo de recuperação após as sessões de TMC</i>																				
10 min				20 min				30 min				40 min				Média dos 40 min				
1° TMC	2° TMC	Teste <i>t</i>	ICC	1° TMC	2° TMC	Teste <i>t</i>	ICC	1° TMC	2° TMC	Teste <i>t</i>	ICC	1° TMC	2° TMC	Teste <i>t</i>	ICC	1° TMC	2° TMC	Teste <i>t</i>	ICC	
Δ mmHg	Δ mmHg	<i>P</i> valor	(2,1)	Δ mmHg	Δ mmHg	<i>P</i> valor	(2,1)	Δ mmHg	Δ mmHg	<i>P</i> valor	(2,1)	Δ mmHg	Δ mmHg	<i>P</i> valor	(2,1)	Δ mmHg	Δ mmHg	<i>P</i> valor	(2,1)	
<i>Pressão arterial sistólica</i>																				
A ₁	-22	-23	0,882	0,639	-18	-19	0,804	0,580	-13	-17	0,365	0,829	-9	-14	0,373	0,696	-16	-18	0,606	0,705
A ₂	-29	-25	0,074	0,937	-29	-26	0,160	0,947	-29	-28	0,082	0,994	-28	-28	0,760	0,978	-29	-26	0,074	0,978
A ₃	-2	-3	0,464	0,521	-1	-1	0,853	0,774	-1	-1	0,569	0,577	0	-1	0,182	0,278	-1	-2	0,482	0,731
<i>Pressão arterial diastólica</i>																				
A ₁	-14	-13	0,773	0,694	-11	-11	0,963	0,792	-8	-9	0,550	0,916	-5	-4	0,779	0,497	-9	-9	0,938	0,874
A ₂	-15	-15	0,931	0,800	-11	-12	0,666	0,858	-9	-11	0,155	0,969	2	1	0,747	0,133	-8	-9	0,509	0,882
A ₃	-3	-4	0,682	0,863	-3	-2	0,253	0,901	-1	-1	0,604	0,930	1	1	0,788	0,175	-2	-2	0,788	0,908

Legenda: TMC: treinamento misto em circuito; ICC: coeficiente de correlação intraclasse; A₁ = pós-exercício – pré-exercício; A₂ = pós-exercício – pós-CTL;

A₃ = (pós-exercício – pré-exercício) – (pós-CTL – pré-CTL).

A MDD e o EPM para PAS e PAD em cada abordagem (A_1 , A_2 , e A_3) e tempo de recuperação (intervalos de 10 min e média dos 40 min) estão apresentados na tabela 4. A MDD para PAS variou entre 17 e 24 mmHg para A_1 , 4 e 12 mmHg para A_2 , e 2 e 9 mmHg para A_3 . A MDD para PAD variou entre 7 e 16 mmHg para A_1 , 8 e 15 mmHg para A_2 , e 1 e 6 mmHg para A_3 . O EPM para PAS variou entre 6 e 9 mmHg para A_1 , 1 e 4 mmHg para A_2 , e 1 e 3 mmHg para A_3 . O EPM para PAD variou entre 3 e 6 mmHg para A_1 , 3 e 5 mmHg para A_2 , e 0 e 2 mmHg para A_3 .

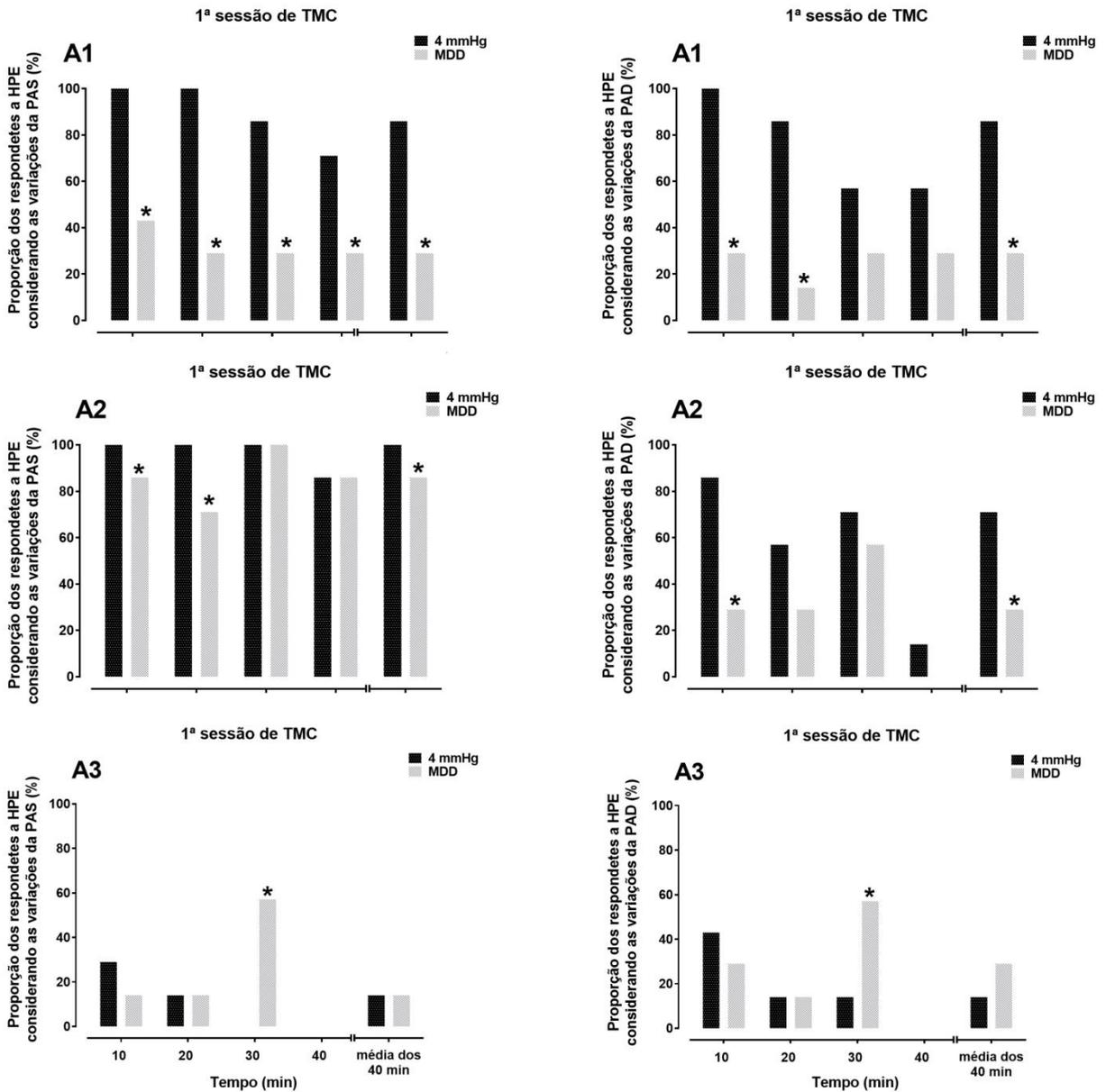
Tabela 4 - Mínima diferença detectável e erro padrão da medida das variações de PA calculadas a partir de três diferentes abordagens após duas sessões de treinamento misto em circuito em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral (n=7).

Tempo após TMC	A ₁				A ₂				A ₃			
	PAS		PAD		PAS		PAD		PAS		PAD	
	MDD	EPM	MDD	EPM	MDD	EPM	MDD	EPM	MDD	EPM	MDD	EPM
	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg	Δ mmHg
10 min	22	8	16	6	11	4	15	5	9	3	5	2
20 min	24	9	14	5	12	4	15	5	3	1	6	2
30 min	17	6	9	3	4	1	8	3	2	1	1	0
40 min	22	8	7	3	8	3	13	5	3	1	2	1
<i>Média dos 40 min</i>	<i>20</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>3</i>	<i>7</i>	<i>3</i>	<i>10</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>

Legenda: A₁ = pós-exercício – pré-exercício; A₂ = pós-exercício – pós-CTL; A₃ = (pós-exercício – pré-exercício) – (pós-CTL – pré-CTL); PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MDD: mínima diferença detectável; EPM: erro padrão da medida; TMC: treinamento misto em circuito.

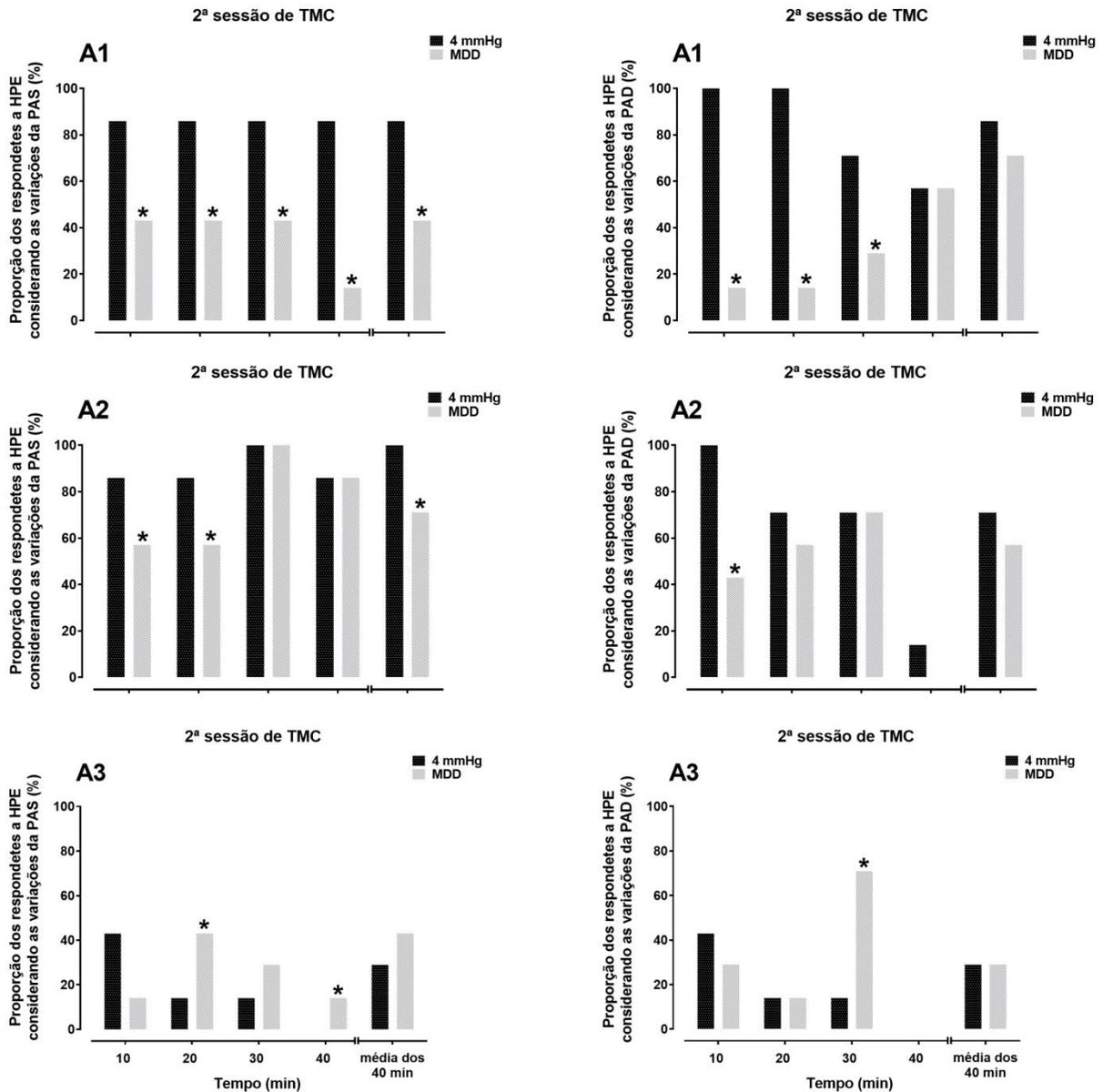
A proporção de respondentes para HPE calculada a partir de três abordagens diferentes e considerando diferentes valores de corte (isto é, 4 mmHg vs. MDD) está apresentada nas figuras 6 e 7. Durante a recuperação da 1ª sessão de TMC (figura 6), foram detectadas diferenças significativas para PAS a partir de A₁ para todos os momentos analisados ($p < 0,05$ cada). Para A₂, as diferenças foram detectadas aos 10 min, 20 min e média de 40 min ($p < 0,05$ cada). Para A₃, somente aos 30 min de recuperação foi detectada diferença significativa ($p < 0,05$ cada). Em relação à PAD, diferenças foram encontradas para A₁ aos 10 min, 20 min e média de 40 min ($p < 0,05$ cada), para A₂ aos 10 min e média de 40 min ($p < 0,05$ cada) e para A₃ somente aos 30 min ($p < 0,05$ cada). Durante a recuperação da 2ª sessão de TMC (figura 7), diferenças na proporção de respondentes a HPE foram observadas para A₁ aos 20 min, 30 min, 40 min e média de 40 min ($p < 0,05$ cada). Para A₂, as diferenças foram detectadas aos 20 min e média de 40 min ($p < 0,05$ cada). Para A₃, as diferenças foram observadas aos 20 min e 40 min ($p < 0,05$ cada). Em relação à PAD, diferenças foram encontradas para A₁ aos 10 min, 20 min e 30 min ($p < 0,05$ cada), para A₂ somente aos 10 min ($p < 0,05$ cada) e para A₃ somente aos 30 min ($p < 0,05$ cada).

Figura 6 - Proporção de respondentes a HPE calculada a partir de diferentes abordagens e valores de corte após a 1ª sessão de TMC em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral ($n=7$)



Legenda: TMC: treinamento misto em circuito; HPE: hipotensão pós-exercício; PAS: pressão arterial sistólica; MDD: mínima diferença detectável; A_1 = pós-exercício – pré-exercício; A_2 = pós-CTL – pós-CTL; A_3 = (pós-exercício – pré-exercício) – (pós-CTL – pré-CTL); * Diferença significativa para 4 mmHg ($p < 0,05$).

Figura 7 - Proporção de respondentes a HPE calculadas a partir de diferentes abordagens e valores de corte após a 2ª sessão de TMC em pessoas com histórico de acidente vascular cerebral ($n=7$)

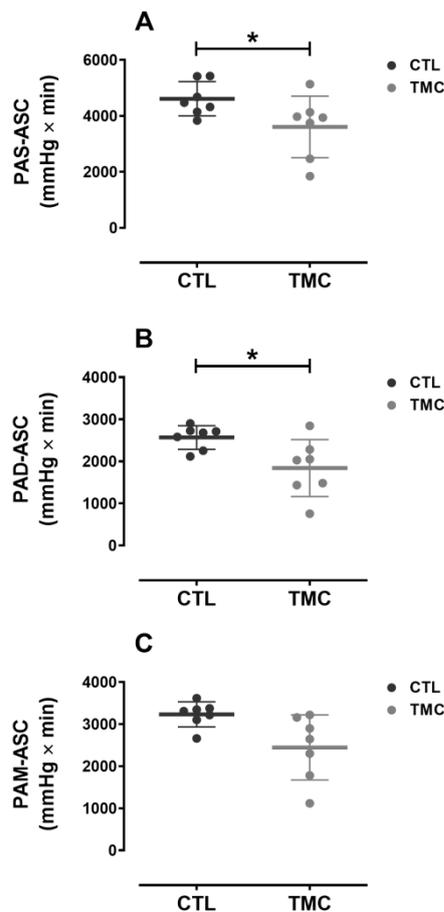


Legenda: TMC: treinamento misto em circuito; HPE: hipotensão pós-exercício; PAS: pressão arterial sistólica; MDD: mínima diferença detectável; A_1 = pós-exercício – pré-exercício; A_2 = pós-CTL – pós-CTL; A_3 = (pós-exercício – pré-exercício) – (pós-CTL – pré-CTL); * Diferença significativa para 4 mmHg ($p < 0,05$).

4.2 Aspectos fisiológicos

A figura 8A-C mostra as ASC para PA durante os 40 min de recuperação em fase laboratorial após as sessões experimentais. Um efeito principal significativo para Condição foi observado para PAS ($F = 6,0$; $p = 0,050$) e PAD ($F = 6,6$; $p = 0,046$), enquanto nenhuma diferença significativa foi observada para PAM ($F = 5,5$; $p = 0,058$). PAS e PAD estiveram significativamente reduzidas durante a recuperação da sessão de TMC comparada ao CTL [diferença média (IC 95%) = -1008 (-2013 a -1) e -727 (-1422 a -32) mmHg \times min, respectivamente, $P \leq 0.05$].

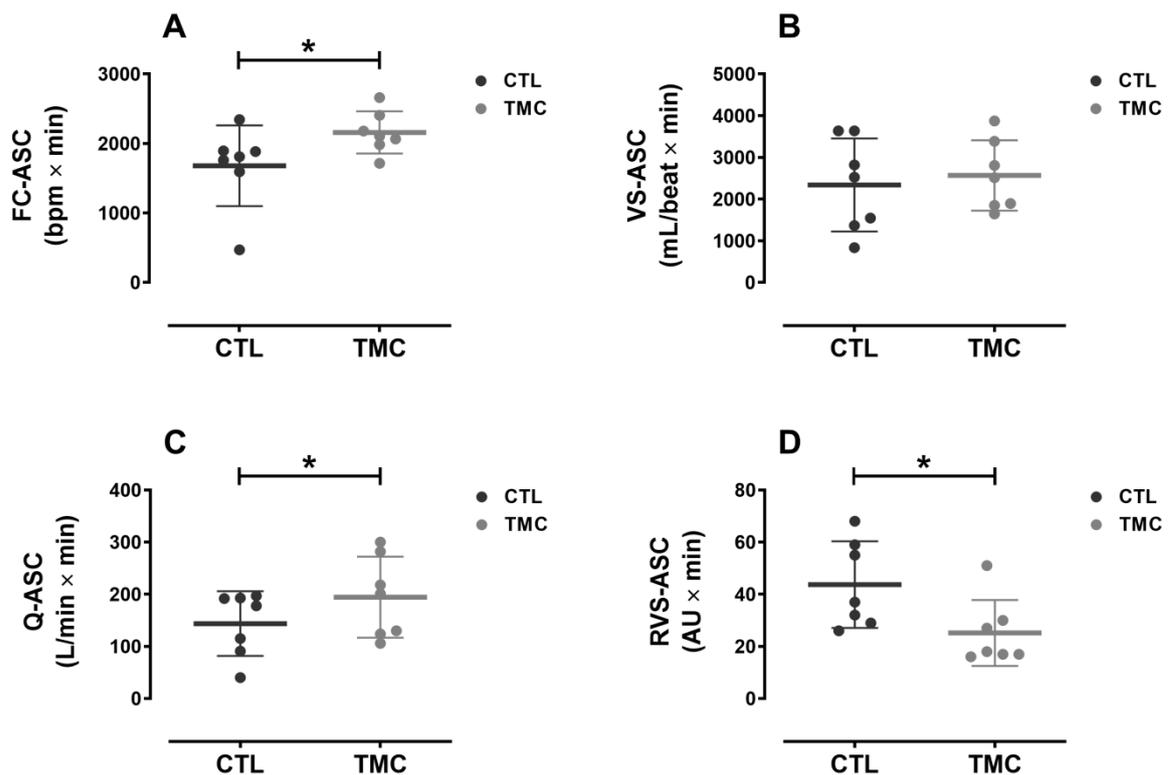
Figura 8 - Média \pm DP das ASC para for PAS (A), PAD (B), e PAM (C) durante os primeiros 40 min de recuperação após as sessões experimentais



Legenda: DP: desvio padrão; ASC: área sob a curva; TMC: treinamento misto em circuito; CTL: sessão controle sem exercício; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; *: diferença significativa entre CTL vs. TMC ($p \leq 0,05$).

As ASC calculadas para as respostas hemodinâmicas durante os 40 min de recuperação laboratorial após CTL e TMC estão apresentadas na figura 9A-D. Diferenças significativas para Condição foram observadas para FC ($F = 7,3$; $p = 0,036$), Q ($F = 10,0$; $p = 0,019$), e RVS ($F = 9,6$; $P = 0,021$). FC e Q estiveram significativamente aumentados [diferença média (IC 95%) = 479 (44 a 914) bpm \times min, e 50 (11 a 90) L/min \times min, respectivamente, $p < 0,05$], enquanto a RVS permaneceu significativamente reduzida durante a recuperação do TMC vs. CTL [diferença média (IC 95%) = -19 (-33 a -4) AU \times min, $p < 0,05$]. Nenhuma diferença significativa foi observada para VS comparando CTL e TMC ($F = 0,8$; $p = 0,40$).

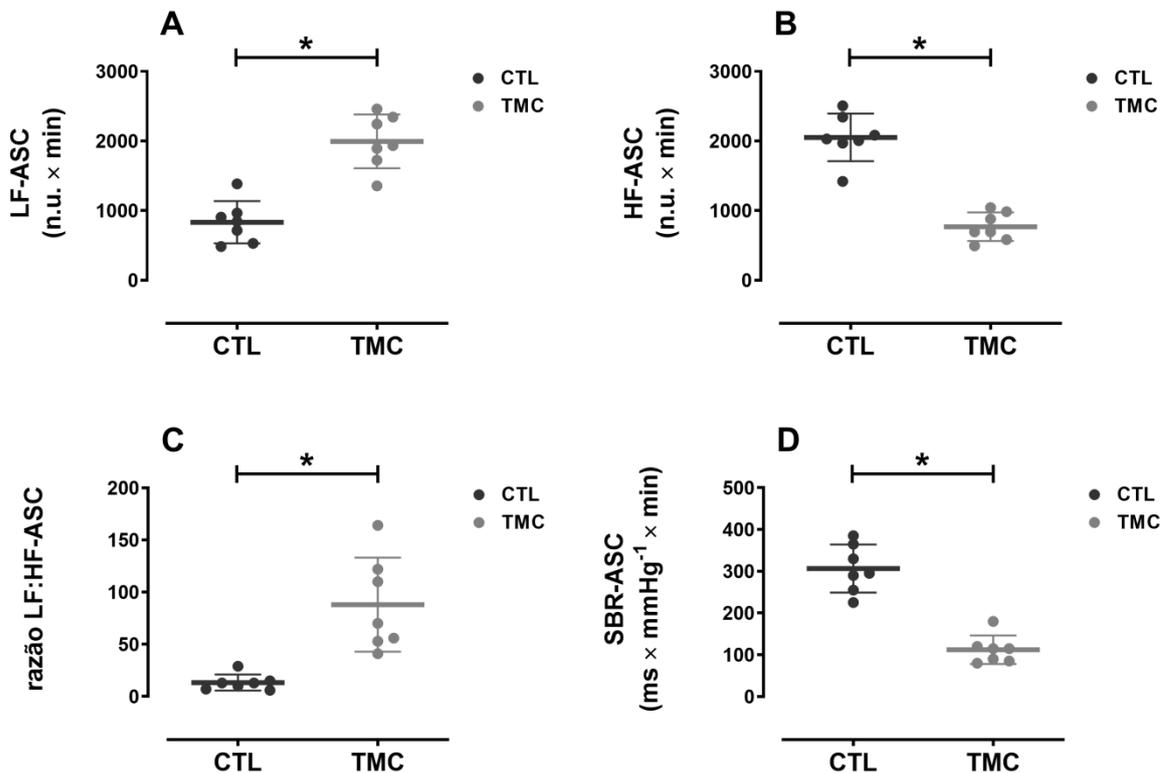
Figura 9 - Média \pm DP das ASC de FC (A), VS (B), Q (C), e RVS (D) durante os primeiros 40 min de recuperação após as sessões experimentais



Legenda: DP: desvio padrão; ASC: área sob a curva; TMC: treinamento misto em circuito; CTL: sessão controle sem exercício; FC: frequência cardíaca; Q: Débito cardíaco; VS: volume sistólico; RVS: resistência vascular sistêmica; *: diferença significativa entre CTL vs. TMC ($p \leq 0,05$).

A figura 10A-D mostra as ASC calculadas para as respostas autonômicas após CTL e TMC. Diferenças significantes entre Condições foram observadas para LF ($F = 20,8$; $p = 0,004$), HF ($F = 55,9$; $p < 0,001$), razão \ln LF:HF ($F = 26,3$; $p = 0,002$), e SBR ($F = 126,1$; $p < 0,001$). LF e razão \ln LF:HF estiveram mais elevadas após o TMC *vs.* CTL [diferença média (IC 95%) = 1160 (539 a 1784) n.u. \times min, e 0,8 (0,4 a 1,20, respectivamente, $p < 0,01$]. HF e SBR permaneceram significativamente atenuadas durante a recuperação do TMC *vs.* CTL [diferença média (CI 95%) = -1282 (-1702 a -863) n.u. \times min, e -194 (-237 a -152) ms \times mmHg⁻¹ \times min, respectivamente, $p < 0,001$].

Figura 10 - Média \pm DP das ASC para LF (A), HF (B), razão \ln LF:HF (C), e SBR (D) durante os primeiros 40 min de recuperação das sessões experimentais



Legenda: DP: desvio padrão; ASC: área sob a curva; TMC: treinamento misto em circuito; CTL: sessão controle sem exercício; LF: *low frequency band* (banda de baixa frequência); HF: *high frequency band* (banda de alta frequência); razão \ln LF:HF: balanço simpato-vagal logaritmicamente transformado; SBR: sensibilidade barorreflexa; *: diferença significativa entre CTL *vs.* TMC ($p \leq 0,05$).

As ASC calculadas para recuperação ambulatorial de 24 h para PAS, PAD, MAP, FC, LF, HF e razão lnLF:HF são apresentadas na tabela 5. Diferenças significativas entre Condições foram observadas para PAS ($F = 9,7; p = 0,021$), PAM ($F = 8,2; p = 0,029$), FC ($F = 15,9, p = 0,007$), LF ($F = 8,2; p = 0,029$), HF ($F = 6,7. p = 0,041$), e lnLF:HF ($F = 8,8; p = 0,025$) durante a vigília (12:00 às 22:00 h). Em média, PAS, PAM e HF foram 7%, 6% e 26% reduzidos após o TMC vs. CTL ($p < 0,05$), enquanto FC, LF e razão lnLF:HF foram 4%, 11% e 13% mais elevados após o TMC vs. CTL ($p < 0,05$). Não houve efeito principal para Condição durante o sono e a manhã seguinte.

Tabela 5 - Média \pm DP das ASC calculadas para os marcadores hemodinâmicos e autonômicos durante as 24 h de recuperação após as sessões experimentais (n=7).

Variáveis	Condições		Modelos marginais		
	CTL Média \pm DP	TMC Média \pm DP	Diferença média (IC 95%)	F	P-valor
Vigília (12:00 to 22:00 h)					
PAS (mmHg min)	1181 \pm 104	1092 \pm 67	-89 (-157 to -19)	9,7	0,021*
PAD (mmHg min)	735 \pm 98	691 \pm 71	-44 (-92 to 4)	5,1	0,065
PAM (mmHg min)	884 \pm 92	826 \pm 62	-58 (-106 to -8)	8,2	0,029*
FC (bpm min)	636 \pm 230	659 \pm 238	23 (9 to 36)	15,9	0,007*
LF (n.u. min)	608 \pm 98	675 \pm 110	67 (10 to 124)	8,2	0,029*
HF (n.u. min)	249 \pm 71	185 \pm 60	-64 (-124 to -4)	6,7	0,041*
Razão lnLF:HF	1,5 \pm 0,2	1,7 \pm 0,2	0,2 (0 to 0,3)	8,8	0,025*
Sono (22:00 to 06:00 h)					
PAS (mmHg min)	870 \pm 117	828 \pm 114	-42 (-117 to 34)	1,8	0,229
PAD (mmHg min)	520 \pm 101	487 \pm 77	-33 (-110 to 44)	1,1	0,338
PAM (mmHg min)	650 \pm 103	593 \pm 74	-57 (-117 to 2)	5,6	0,055
FC (bpm min)	446 \pm 44	470 \pm 38	23 (-2 to 49)	5,1	0,064
LF (n.u. min)	474 \pm 135	423 \pm 121	-51 (-165 to 62)	1,3	0,306
HF (n.u. min)	226 \pm 135	277 \pm 110	51 (-62 to 165)	1,2	0,308
Razão lnLF:HF	1,4 \pm 0,4	1,2 \pm 0,4	-0,2 (-0,5 to 0,2)	1,7	0,238
Manhã seguinte (06:00 to 12:00 h)					
PAS (mmHg min)	602 \pm 91	616 \pm 58	14 (-67 to 96)	0,2	0,686
PAD (mmHg min)	375 \pm 63	377 \pm 50	2 (-64 to 68)	0,1	0,939
PAM (mmHg min)	449 \pm 70	460 \pm 49	11 (-62 to 84)	0,1	0,722
FC (bpm min)	362 \pm 34	374 \pm 61	12 (-34 to 58)	0,4	0,553
LF (n.u. min)	350 \pm 72	276 \pm 82	-74 (-172 to 23)	3,5	0,111
HF (n.u. min)	135 \pm 69	138 \pm 61	3 (-72 to 78)	0,0	0,925
Razão lnLF:HF	1,3 \pm 0,4	1,1 \pm 0,3	-0,2 (-0,6 to 0,2)	1,9	0,214

Legenda: DP: desvio padrão; AUC: Área sob a curva; TMC: treinamento misto em circuito; CTL: sessão controle sem exercício; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; LF: banda de baixa frequência; HF: banda de alta frequência; Razão lnLF:HF: balanço simpato-vagal logaritmicamente transformado. *: Significativamente diferente de CTL. ($p \leq 0,05$).

5 DISCUSSÃO

A presente tese teve o objetivo de investigar aspectos metodológicos e fisiológicos acerca das respostas de PA a sessões de TMC em pessoas com histórico de AVC. No aspecto metodológico, a reprodutibilidade teste-reteste das variações de PA após duas sessões de TMC foi avaliada a partir de três diferentes abordagens (A_1 , A_2 , A_3). Além disso, a proporção de respondentes a HPE foi comparada a partir de diferentes valores de corte (4 mmHg vs. MDD). No aspecto fisiológico, foi investigado se uma única sessão de TMC seria capaz de induzir o fenômeno da HPE em pessoas com histórico de AVC e, ocorrendo a HPE, os possíveis mecanismos subjacentes ao fenômeno, tanto em âmbito laboratorial (40 min) quando ambulatorial (24 h).

Os principais achados foram que, no aspecto metodológico, A_2 foi a abordagem com maior nível de reprodutibilidade para a maioria dos tempos de recuperação após as sessões de TMC. A proporção de respondentes a HPE foi influenciada pelo valor de corte adotado para A_1 e A_2 em diversos tempos de recuperação pós-TMC. Já em relação aos aspectos fisiológicos, foi observado que uma única sessão de TMC foi capaz de induzir o fenômeno da HPE durante 10 h quando comparada ao CTL. Concomitante a HPE, na recuperação laboratorial a RVS foi diminuída e a SBR atenuada. Por outro lado, o balanço simpato-vagal permaneceu aumentado. Na recuperação ambulatorial, a HPE durante o dia também foi acompanhada por um aumento no balanço simpato-vagal.

5.1 Aspectos metodológicos

Considerando pessoas com histórico de AVC, esse é o primeiro estudo a investigar a reprodutibilidade das mudanças de PA pós-exercício calculadas a partir de diferentes abordagens. No que se refere a essa análise em diferentes tempos de recuperação, esse é o primeiro estudo a fazê-lo, independente da população alvo. A reprodutibilidade das mudanças em PAS para A_1 foi excelente aos 30 min de recuperação e boa aos 10, 20 e 40 min. Para A_2 , a reprodutibilidade foi excelente em todos os tempos de recuperação. A_3 , por sua vez, apresentou mais variação entre os tempos, sendo excelente aos 20 min, boa aos 10 e 30 min e

pobre aos 40 min. A partir desses achados, podemos assumir que A_2 foi a abordagem mais reprodutível e consistente aos longos dos tempos de recuperação. Além disso, os dados revelaram que quando analisados 40 min de recuperação pós-TMC, tanto para A_1 quanto A_2 , a reprodutibilidade para as mudanças de PAS recaem na mesma classificação, independente do uso da média dos 40 min ou do momento exato dos 40 min (ICC: $A_1 = \text{bom}$; $A_2 = \text{excelente}$). Já em relação a A_3 , a reprodutibilidade para média dos 40 min é maior do que no momento 40 min (ICC = 0,731 vs. 0,278 respectivamente), sendo, portanto, a utilização da média dos 40 min mais adequada para análises dessa duração. Em relação à PAD, a reprodutibilidade para A_1 foi excelente aos 20 e 30 min e boa aos 10 e 40 min de recuperação. Para A_2 e A_3 a reprodutibilidade foi excelente aos 10, 20 e 30 min e pobre aos 40 min de recuperação. Podemos assumir que a reprodutibilidade das mudanças de PAD é maior para A_2 e A_3 ; entretanto, isso se manteve apenas nos primeiros 30 min de recuperação pós-TMC, caindo consideravelmente aos 40 min de recuperação. Por outro lado, quando analisada a média dos 40 min, a reprodutibilidade foi excelente para todas as abordagens (ICC para $A_1 = 0,874$; $A_2 = 0,882$; $A_3 = 0,908$), o que sugere que o uso da média dos 40 min é mais confiável do que o momento exato dos 40 min de recuperação (ICC para $A_1 = 0,497$; $A_2 = 0,133$; $A_3 = 0,175$).

A reprodutibilidade da PA após o exercício foi avaliada anteriormente em pacientes com pressão arterial elevada sem histórico de AVC (156). Os pacientes ($n=18$) foram submetidos a duas sessões CTL e a duas sessões (teste-reteste) de caminhada na esteira, composto por 50 min divididos em 5 estímulos de 10 min com intensidade 50% $VO_{2\text{máx}}$, intercalados com períodos de recuperação passiva de 3 min. A reprodutibilidade foi excelente para PAS (ICC variando de 0,87 a 0,96) e PAD (ICC variando entre 0,75 e 0,89), nas medidas de MAPA 24 h (tanto em vigília quanto em sono) após o exercício. Após CTL, a reprodutibilidade foi excelente para todos os parâmetros e momentos com exceção da PAD durante o sono, que não foi reprodutível. Este estudo revela, portanto, que a reprodutibilidade da PA após o exercício pode ser excelente. Entretanto, apenas a comparação pós-exercício vs. pós-CTL foi realizada (isto é, A_2), uma vez que a PA foi avaliada apenas através da MAPA, que não oferece valores pré-exercício ou CTL, impossibilitando a realização das abordagens A_1 e A_3 . O presente estudo preenche esta lacuna apresentando dados de reprodutibilidade a partir de três abordagens e oferece informações acerca de uma população ainda não estudada quanto a essa temática (isto é, pacientes com histórico de AVC).

Apenas um estudo investigando as três abordagens para analisar as mudanças de PA pós-exercício foi encontrado. Fecchio *et al.* (47) submeteram 25 participantes sem histórico

de AVC a duas sessões CTL e duas sessões de exercício em ciclo ergômetro (45 min a 50% $VO_{2m\acute{a}x}$). Os resultados encontrados pelos autores se assemelham aos apresentados no estudo presente, no qual não diferenças significativas entre os valores de PA obtidos após as sessões de exercício ($p > 0,05$) e a reprodutibilidade das variações de PAS foi maior quando empregada a abordagem A₂ vs. A₁ ou A₃ (ICC: 0,90 vs. 0,76 e 0,74, respectivamente). Para PAD, Fecchio *et al.* (47) também encontraram maiores valores de reprodutibilidade para A₂ (ICC = 0,48 vs. -0,03 e 0,10 para A₁ e A₃, respectivamente) aos 45 min de recuperação. Nosso estudo, aos 40 min de recuperação [tempo mais próximo do utilizado por Fecchio *et al.* (47)], encontramos uma reprodutibilidade pobre para A₂ (ICC = 0,133) e A₃ (ICC = 0,175) e boa para A₁ (ICC = 0,497). Entretanto, quando consideramos a média dos 40 min, a reprodutibilidade das mudanças na PAD foi excelente para todas as abordagens. A partir dos nossos dados e daqueles apresentados por Fecchio *et al.* (47) podemos perceber um tendência de menor reprodutibilidade das medidas aos 40-45 min de recuperação. Por outro lado, o uso da média dos 40 min parece ser uma alternativa mais reprodutível para análise da PAD quando a duração da medida for de 40 min, uma vez que se mostrou excelente para todas as abordagens.

Apesar de se tratar de um estudo pioneiro, sendo o primeiro a reportar os níveis de reprodutibilidade das mudanças de PA para cada abordagem metodológica, o trabalho de Fecchio *et al.* (47) analisou apenas um momento pós-exercício (45 min). Além disso, é preciso ressaltar que o modelo de ICC aplicado não foi reportado (por exemplo, uma via de efeitos aleatórios, duas vias de efeitos aleatórios, duas vias de efeitos mistos), o que dificulta a interpretação dos achados e a replicação do protocolo. É importante mencionar que heterogeneidade da amostra, composta tanto por indivíduos ativos quanto inativos, tanto por aparentemente saudáveis quanto por indivíduos com alguma comorbidade ou fator de risco, como PA elevada, obesidade, diabetes *mellitus*, dislipidemia, hábito de fumar. Desse modo, os achados não podem ser generalizados para populações específicas como pessoas com histórico de AVC. O presente estudo contribui para literatura com uma análise temporal, analisando quatro tempos fixos de recuperação pós-exercício (10, 20, 30 e 40 min) e, originalmente, acrescenta a ideia de que o uso da média dos 40 min de recuperação pode ser mais reprodutível, em alguns casos, do que o uso de dados momentos exatos.

Além da reprodutibilidade das respostas de PA ao exercício, há um crescente interesse nas respostas individuais em virtude da grande variabilidade entre sujeitos no comportamento da PA pós-exercício. Portanto, explorar as análises individuais – e não somente as estatísticas

de grupo – está se tornando cada vez mais popular (157). Em um estudo de Forjaz *et al.* (130), por exemplo, um grupo de pessoas com hipertensão não apresentou HPE por medida ambulatorial em resposta a um protocolo de exercício em ciclo ergômetro (45 min a 50% $VO_{2máx}$). Em contrapartida, as análises individuais mostraram que 65% desses pacientes experimentaram reduções de PA ambulatorial após a sessão de exercício. Apesar da crescente notabilidade das análises individuais (47, 52, 130, 158), ainda não há consenso sobre como classificar os participantes como respondentes ou não respondentes. Em outras palavras, não está claro se devemos adotar a provável presença de relevância clínica por meio de algum valor de corte previamente fixado (4 mmHg, por exemplo) ou a adotar um método para mensurar se as mudanças são reais (MDD, por exemplo) (54).

Até o momento, não encontramos nenhum estudo que houvesse comparado se dois valores de corte resultariam em diferenças na proporção de respondentes a HPE. O estudo de Lima *et al.* (51) apresenta apenas o valor de corte de 4 mmHg enquanto o de Costa *et al.* (52) apresenta apenas a MDD. O nosso estudo supre essa lacuna e os achados indicam que a proporção de respondentes a HPE foi afetada pelo valor de corte adotado (4 mmHg vs. MDD) em diversos tempos de recuperação. Essa tendência foi mais evidente para A_1 e A_2 para PAS e, em menor escala para PAD. Analisando as repostas da primeira sessão de TMC, por exemplo, a proporção de respondentes a HPE para A_1 na PAS foi de 86% considerando o valor de corte de 4 mmHg, enquanto que a proporção foi de apenas 29% quando a MDD foi adotada como valor de corte. Para A_2 , as diferenças também foram significativas e 100% dos participantes atingiram reduções de $PAS \geq 4$ mmHg ao passo que 86% atingiram a MDD. Para PAD, diferenças significantes na proporção de respondentes a HPE também foram observadas para A_1 e A_2 levando em conta a média de 40 min de recuperação da primeira sessão de TMC. O valor de corte de 4 mmHg foi atingido por 86% e 71% para A_1 e A_2 , respectivamente. Ao passo que a MDD somente foi atingida por 29% dos participantes para ambas A_1 e A_2 . Para A_3 , as diferenças foram menos frequentes revelando que, na maioria dos casos, utilizar o valor de corte de 4 mmHg ou a MDD é indiferente para classificar os participantes como respondentes ou não. Contudo, é preciso alguma cautela ao interpretar esses achados uma vez que a abordagem A_3 envolve três subtrações em seu cálculo, resultando em alterações de PA menores e, portanto, a proporção de HPE a partir dessa abordagem é naturalmente menor (46). Nossos achados apontam que o uso do valor de corte de 4 mmHg parece ser menos conservador do que o uso da MDD, e por isso pode vir a

superestimar a proporção de respondente a HPE, levando a uma interpretação equivocada dos achados e, possivelmente, falsos positivos.

Outro ponto a se destacar em relação ao uso do valor de corte de 4 mmHg para classificar os respondentes é o EPM. Em 47% e 40% de todos os casos, o EPM foi ≥ 4 mmHg para PAS e PAD, respectivamente. Analisando cada abordagem individualmente, a importância de observar o EPM se torna ainda mais clara. Para PAS, o EPM foi ≥ 4 mmHg em 100% dos casos para A₁, 80% para A₂ e 0% para A₃. Para PAD, o EPM foi ≥ 4 mmHg em 40% dos casos para A₁, 80% para A₂ e 0% para A₃. Essa observação é particularmente importante porque quando as variações de PA recaem no EPM, é preciso assumir que variações reais não aconteceram. Para superar esse problema, o uso da MDD surge como um método promissor para calcular o valor de corte para classificar indivíduos como responder ou não respondentes a HPE, uma vez que a MDD leva o EPM em consideração em sua equação ($MDD = z\ score \times EPM \times \sqrt{2}$).

5.2 Aspectos fisiológicos

Existem alguns relatos acerca das respostas de PA ao TMC em indivíduos sem histórico de AVC (33, 34, 159). Moreira *et al.* (159), por exemplo, aplicaram um protocolo de TMC em 20 pessoas aparentemente saudáveis ($33,4 \pm 6,9$ anos de idade). Os participantes realizaram três voltas no circuito, que era composto por seis exercícios resistidos (15 repetições a 50% 1-RM) e um exercício aeróbio (70-75% FC_{máx}). A intensidade média foi de $79 \pm 11\%$ FC_{máx} e foram observadas reduções significativas em PAS (-3 a -6 mmHg; $p < 0,01$) e PAD (-2 a -5 mmHg; $p < 0,01$), até 60 min após a sessão de TMC (pós vs. pré). A sessão CTL não promoveu modificações significativas na PA. No que refere a pessoas com histórico de AVC, entretanto, não foi possível encontrar nenhum trabalho publicado, sendo o presente estudo o primeiro ensaio clínico controlado a descrever as respostas cardiovasculares (hemodinâmicas e autonômicas) agudas ao TMC nessa população durante o período de 24 h pós-exercício.

5.2.1 Fase laboratorial de recuperação de 40 min

O TMC promoveu reduções de 22% na PAS e 28% na PAD vs. CTL durante os 40 min de recuperação passiva no laboratório (posição supina). As respostas hemodinâmicas periféricas parecem ter mediado tais alterações, com uma redução de 43% na RVS comparado ao CTL. Por outro lado, Q e FC permaneceram aumentados em 34% e 29%, respectivamente. Esses achados estão de acordo com evidências que sugerem que, na maioria dos casos, a HPE é mediada por reduções de RVS (160). Além disso, um aumento de 139% em LF e uma redução de 63% foram observadas e, conseqüentemente, houve um aumento da razão LF:HF em 145%. Esses resultados sugerem dominância simpática concomitante à HPE. A SBR também permaneceu atenuada após o TMC, apresentando redução de 63% vs. CTL.

Um estudo foi encontrado (29) comparando as respostas de PA e controle autonômico cardíaco após exercício em pacientes pós-AVC. Francica *et al.* (29) submeteram 14 mulheres com histórico de AVC a um protocolo submáximo de exercício em ciclo ergômetro, que era interrompido quando 80% da $FC_{máx}$ predita para idade (calculado pela fórmula $200 - idade$), e compararam os resultados ao momento pré-exercício (*baseline*) e a um grupo CTL pareado por idade e sexo ($n=10$) por um período de 20 min de recuperação. Percebeu-se que a PA e o balanço simpato-vagal permanecem mais elevadas nas mulheres com histórico de AVC vs. grupo CTL tanto antes quanto imediatamente após o exercício. Entretanto, o fenômeno da HPE não foi observado, com PAS e PAD 20 min pós-exercício praticamente idênticas à medida *baseline*. Além disso, foi encontrada uma redução da razão LF:HF para os dois grupos quando vs. *baseline*. As divergências nos resultados dos estudos podem ser explicadas, provavelmente, pelas diferenças metodológicas, como o tipo do exercício e a massa muscular envolvida em cada protocolo, que pode influenciar nas respostas agudas de PA (39). Ao passo que o nosso protocolo de TMC era composto por tarefas complexas (caminhar, empurrar, puxar, sentar-e-levantar) envolvendo os maiores e principais grupamentos musculares dos membros superiores e inferiores, Francica *et al.* (29) aplicaram um teste submáximo em ciclo ergômetro, que envolve apenas membros inferiores em posição sentada. Em adição, as medidas pós-exercício foram de curta duração e somente em laboratório (20 min), o que não necessariamente explica a ausência de HPE, mas limita a compreensão dos achados sob uma perspectiva ecológica mais ampla (validade externa). Essa limitação foi endereçada em nosso

estudo, que contou com análise laboratorial de 40 min e ambulatorial de 24 h, que se aproxima mais da realidade cotidiana dos participantes.

Apesar de variados e ainda escassa, a literatura existente desafia o papel do controle autonômico cardíaca com um determinante para HPE em pessoas com histórico de AVC. No estudo de Francica *et al.* (29) as mudanças observadas no controle autonômico cardíaco não estavam associadas às alterações de PA. Ou seja, os autores não encontraram HPE concomitante às flutuações do controle autonômico. No presente estudo, as reduções de PA (HPE) aconteceram em conjunto com aumento da atividade simpática e redução da SBR. Tem sido sugerido que as flutuações do controle autonômico cardíaco devem ser uma consequência e não uma causa das reduções de PA e que a HPE seria, provavelmente, dependente de fatores periféricos como a vasodilatação, com uma reação autonômica para retornar a PA aos valores de *baseline* (19, 20, 24). Neste sentido, é provável que a HPE atue como um gatilho para o aumento no balanço simpato-vagal como um mecanismo compensatório de *feedback* negativo para a SBR e PA reduzidas. Em outras palavras, a HPE não seria influenciada pela modulação autonômica cardíaca, mas o contrário parece verdadeiro.

Anteriormente, já foi mostrado (20) que tanto o exercício aeróbico contínuo (1 série de 400 kcal) quanto o acumulado (2 séries de 200 kcal) realizados a 75% VO_2R por pessoas com pré-hipertensão ($n=10$; $27,6 \pm 3,5$ anos de idade) são capazes de induzir o fenômeno da HPE com magnitudes similares (exercício contínuo \rightarrow PAS: $\Delta-3,4$ mmHg vs. CTL; $p < 0,001$; exercício acumulado \rightarrow PAS: $\Delta-4,4$ mmHg vs. CTL; $p < 0,001$). Concomitante à HPE, o balanço simpato-vagal esteve aumentado após ambos os protocolos vs. CTL e esses aumentos estiveram inversamente relacionados com as reduções da PAS (exercício contínuo $\rightarrow r = -0,64$; $p = 0,047$; exercício acumulado $\rightarrow r = -0,65$; $p = 0,041$).

Em uma recente meta-análise (24) de 30 estudos (480 participantes) com foco em exercícios resistidos que tivessem investigado a HPE com duração superior a 30 min também foi reportado que a HPE é inversamente relacionada à atividade simpática e diretamente relacionada à atividade parassimpática. Esses achados reforçam a hipótese de que a HPE não dependeria de alterações na modulação autonômica para ocorrer e, pelo contrário, seria responsável por desencadear as respostas autonômicas. Apesar de nossos resultados estarem em consonância com os estudos previamente apresentados, é preciso cautela ao comparar os resultados. Dentre os estudos incluídos na meta-análise, por exemplo, nenhum apresentou população com histórico de AVC e os participantes eram em média mais jovens ($33,6 \pm 15,6$

anos de idade) do que o do presente estudo (58 ± 12 anos de idade). Além disso, apenas 4% das intervenções com exercício resistido foram realizadas em formato de circuito, evidenciando a lacuna de evidências acerca da eficácia desse tipo de exercício em promover HPE. Os achados do presente estudo oferecem informações práticas originais e significativas, especialmente considerando que pessoas com histórico de AVC comumente apresentam graves disfunções autonômicas (44). Novos estudos são necessários para identificar como diferentes tipos/modos de exercício (tradicional ou circuito) podem impactar na magnitude e duração da HPE, especialmente em pessoas com histórico de AVC e como se comportaria o controle autonômico em caso de ocorrência da HPE.

5.2.2 Fase ambulatorial de recuperação - 24 h

A fase ambulatorial de recuperação de 24 h revelou que a HPE ocorreu durante o período da vigília (primeiras 10 h de recuperação), com reduções de 7% em PAS ($p = 0,021$) e 6% em PAM ($p = 0,029$). PAD também apresentou reduções equivalentes, contudo, não atingiu significância estatística ($p = 0,065$). Assim como na fase laboratorial, as reduções de PA após o TMC na fase ambulatorial de recuperação foram concomitantes ao aumento de LF (11%; $p = 0,029$) e diminuição de HF (26%; $p = 0,041$), levando ao aumento do balanço simpato-vagal *vs.* CLT ($p = 0,025$). É importante mencionar que os participantes estavam medicados com anti-hipertensivos, importantes no tratamento pós-AVC (161) e mesmo assim a HPE prolongada ocorreu, o que reforça o impacto clínico do exercício para pessoas com histórico de AVC. Anteriormente, English *et al.* (122) identificaram efeito da medicação anti-hipertensiva nas respostas de PAS às intervenções (isto é, sentar por 8 horas ininterruptas *vs.* sentar por 8 horas, com 3 min de exercícios leves estacionários a 30 min *vs.* sentar por 8 horas com 3 min de caminhada leve a cada 30 min); o efeito da medicação foi percebido para as duas condições de exercício. Analisando os participantes que não faziam uso de drogas anti-hipertensivas, em média, a PAS reduziu 5,0 mmHg (IC 95%: 7,9-2,0 mmHg) na condição que envolvia caminhada e 4,2 mmHg (IC 95%: 7,2-1,3 mmHg) na condição com exercícios leves estacionários *vs.* condição sem exercício. Considerando os participantes medicados com drogas anti-hipertensivas apenas a condição com exercícios estacionários resultou em redução de PAS ($\Delta - 3,4$ mmHg; IC 95%: 5,7 a 1,0 mmHg).

Anteriormente, Lai *et al.* (27) investigaram os efeitos de sessões únicas de caminhada aquática e terrestre sobre a magnitude e duração das respostas de PA ambulatorial pós-exercício. Os pacientes ($n=7$) foram submetidos às duas modalidades de caminhada (aquática vs. terrestre) pareadas por duração (15 min) e intensidade (70% $VO_{2máx}$) e a uma sessão CTL. Os autores perceberam que, comparada a CTL, o fenômeno da HPE foi observado como resposta à caminhada aquática, mas não à caminhada terrestre. Podemos ressaltar que a duração das sessões de caminhada foi curta, não atendendo às recomendações para prescrição de exercício na reabilitação pós-AVC, que preconizam pelo menos 20 min de exercício aeróbio por sessão (32). Considerando que a HPE parece ser dependente da intensidade (38), duração (38), e volume (19, 20) do exercício, é possível acreditar que o estímulo da caminhada terrestre não tenha sido suficiente para induzir reduções agudas de PA. Apesar de a duração e a intensidade terem sido pareadas, e o conseqüentemente o volume (isto é, o dispêndio energético das sessões), os mecanismos subjacentes à HPE não foram avaliados e os autores não puderam explicar as razões pelas quais a HPE foi observada somente após exercício aquático, permanecendo a dúvida. Foi especulado que o ambiente aquático pudesse ter influenciado na modulação simpática, na RVS ou no VS, o que poderia explicar a HPE somente após o exercício aquático; entretanto, discussão sobre os mecanismos foi breve e apresentou poucos esclarecimentos e referencial teórico para embasar as especulações levantadas.

Nossos achados revelaram que a HPE aconteceu durante as primeiras 10 h (vigília) após o TCM, sem diferença significativa vs. CTL durante o período do sono para ambas PAS ($p = 0,229$) e PAD ($p = 0,338$). Uma possível explicação recai sobre o descenso noturno, que pode ter se sobreposto aos efeitos relacionados ao exercício. Reduções de 10-20% na PA noturna são consideradas normais e indicam um melhor prognóstico cardiovascular (162). Por outro lado, o descenso noturno superior a 20% é considerado exagerado e pode estar associado à baixa perfusão sanguínea no cérebro e a dano cerebral silencioso (163, 164). Os participantes no presente estudo exibiram um descenso noturno excessivo após ambas as condições (TMC: SBP -24%; DBP -21% vs. CTL: SBP -26%; DPB: -29%), sobrepondo a HPE. Os mecanismos subjacentes a essas respostas não são claros; contudo, nós percebemos um descenso em lnLF:HF mais pronunciado após o TMC (-29%) vs. CTL (-6%). É possível que alterações no balanço simpato-vagal e no descenso noturno de PA interajam de alguma forma após o TMC em pessoas com histórico, entretanto não foi possível encontrar literatura que pudesse explicar essa possível interação. Pesquisas futuras são necessárias para ratificar

esses achados. Além disso, investigar a relevância clínica do descenso noturno excessivo da PA e sua possível relação com o balanço simpato-vagal em pessoas com histórico de AVC. Até agora, é sugerido que ao comportamento da PAS noturna não é um preditivo para recorrência de AVC. O perfil da PAS de 24 h parece estar mais fortemente associado à recorrência de AVC (165).

5.3 Limitações

Os estudos apresentados na presente tese apresentam algumas limitações que precisam ser mencionados. A amostra foi composta por apenas sete participantes. Por conta do tamanho amostral não foi possível realizar análises a partir de sexo, idade e classe de medicamento em uso. A amostra pequena dificulta a generalização dos achados.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos na presente tese, pode-se concluir que durante os primeiros 40 min de recuperação pós-exercício, as adoções de diferentes abordagens para quantificar a HPE interferem na reprodutibilidade da medida, sendo a abordagem A_2 (*pós-exercício – pós-CTL*) mais confiável e consistente ao longo desse período quando comparada às outras abordagens [$A_1 = \text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}$; $A_3 = (\text{pós-exercício} - \text{pré-exercício}) - (\text{pós-CTL} - \text{pré-CTL})$]. Além disso, a proporção de respondentes a HPE, tanto para PAS quanto para PAD, foi afetada pelo valor de corte adotado (4 mmHg vs. MDD). A adoção de 4 mmHg como valor de corte se mostrou menos conservadora e apresentou uma quantidade de respondentes sistematicamente maior do que a MDD, que parece ser uma estratégia mais conservadora.

Em relação aos aspectos fisiológicos, uma única sessão de TMC é capaz de induzir o fenômeno da HPE em pessoas com histórico de AVC. A HPE ocorre nos primeiros 40 min (análise laboratorial) e este efeito perdura ao longo do dia por até 10h (vigília). A HPE nas pessoas com histórico de AVC esteve acompanhada de reduções na RVS e aumento no Q, sugerindo a capacidade de vasodilatação como um mecanismo importante para a HPE nesse grupo. Além disso, um aumento na atividade simpática e redução na atividade parassimpática e na SBR foram concomitantes à HPE, sugerindo uma ação compensatória às reduções de PA decorrentes da prática do TMC.

REFERÊNCIAS

1. HATANO, S. Experience from a multicentre stroke register: A preliminary report. *Bull World Health Organ.* v. 54, n. 5, p. 541-53, 1976.
2. GBD. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* v. 18, n. 5, p. 439-58, May 2019.
3. CHEN, Y.*et al.* Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: A 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults. *Lancet Glob Health.* v. 8, n. 4, p. e580-e90, Apr 2020.
4. O'DONNELL, M. J.*et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet.* v. 376, n. 9735, p. 112-23, Jul 10 2010.
5. PISTOIA, F.*et al.* Hypertension and stroke: Epidemiological aspects and clinical evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* v. 23, n. 1, p. 9-18, Mar 2015.
6. GUEYFFIER, F.*et al.* Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke.* v. 28, n. 12, p. 2557-62, Dec 1997.
7. BROGARDH, C.*et al.* Effects of cardiorespiratory fitness and muscle-resistance training after stroke. *PM R.* v. 4, n. 11, p. 901-7; quiz 7, Nov 2012.
8. CHONG, J. Y.*et al.* Risk factors for stroke, assessing risk, and the mass and high-risk approaches for stroke prevention. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* v. 11, n. 4, Stroke Prevention, p. 18-34, 2005.
9. PANDEY, A.*et al.* Association Between Midlife Cardiorespiratory Fitness and Risk of Stroke: The Cooper Center Longitudinal Study. *Stroke.* v. 47, n. 7, p. 1720-6, Jul 2016.
10. SAUNDERS, D. H.*et al.* Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev.* v. 3, n. 3, p. CD003316, Mar 20 2020.
11. WANG, C.*et al.* Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* v. 53, n. 24, p. 1515-25, Dec 2019.
12. LIU, L.*et al.* Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: A Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res.* v. 32, n. 11, p. 1032-40, Nov 2009.
13. LEE, C. D.*et al.* Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke.* v. 34, n. 10, p. 2475-81, Oct 2003.

14. LIU, S.*et al.* Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc.* v. 44, n. 9, p. 1644-52, Sep 2012.
15. 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. *J Strength Cond Res.* v. 28, n. 11, p. 3073-84, Nov 2014.
16. KENNEY, M. J.*et al.* Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension.* v. 22, n. 5, p. 653-64, Nov 1993.
17. PESCATELLO, L. S.*et al.* American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* v. 36, n. 3, p. 533-53, Mar 2004.
18. KEESE, F.*et al.* A comparison of the immediate effects of resistance, aerobic, and concurrent exercise on postexercise hypotension. *J Strength Cond Res.* v. 25, n. 5, p. 1429-36, May 2011.
19. CUNHA, F.*et al.* Acute hypotensive response to continuous and accumulated isocaloric aerobic bouts. *Int J Sports Med.* v. 37, n. 11, p. 855-62, Oct 2016.
20. FONSECA, G. F.*et al.* Continuous and accumulated bouts of cycling matched by intensity and energy expenditure elicit similar acute blood pressure reductions in prehypertensive men. *J Strength Cond Res.* v. 32, n. 3, p. 857-66, Mar 2018.
21. FERRARI, R.*et al.* Effects of concurrent and aerobic exercises on postexercise hypotension in elderly hypertensive men. *Exp Gerontol.* v. 98, n. p. 1-7, Nov 2017.
22. CARPIO-RIVERA, E.*et al.* Acute effects of exercise on blood pressure: A meta-analytic investigation. *Arq Bras Cardiol.* v. 106, n. 5, p. 422-33, May 2016.
23. CASONATTO, J.*et al.* The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* v. 23, n. 16, p. 1700-14, Nov 2016.
24. FARINATTI, P.*et al.* Postexercise hypotension due to resistance exercise is not mediated by autonomic control: A systematic review and meta-analysis. *Auton Neurosci.* v. 234, n. p. 102825, May 27 2021.
25. MARÇAL, I. R.*et al.* Post-exercise hypotension following a single bout of high intensity interval exercise vs. a single bout of moderate intensity continuous exercise in adults with or without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Physiol.* v. 12, n. p. 675289, 2021.
26. TRINDADE, C. O.*et al.* Effects of aquatic exercise in post-exercise hypotension: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* v. 13, n. p. 834812, 2022.
27. LAI, B.*et al.* Post-exercise hypotensive responses following an acute bout of aquatic and overground treadmill walking in people post-stroke: A pilot study. *Top Stroke Rehabil.* v. 22, n. 3, p. 231-8, Jun 2015.

28. LAPOINTE, T.*et al.* Post-exercise hypotensive response in stroke patients following acute moderate or high intensity cycling session. *J Sports Med Phys Fitness*. v. n. p. Oct 15 2021.
29. FRANCIKA, J. V.*et al.* Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. v. 15, n. p. 105, Sep 29 2015.
30. GHADIEH, A. S.*et al.* Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. v. 61, n. 3, p. 233-9, 2015.
31. GARBER, C. E.*et al.* American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. v. 43, n. 7, p. 1334-59, Jul 2011.
32. BILLINGER, S. A.*et al.* Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. v. 45, n. 8, p. 2532-53, Aug 2014.
33. BROWN, S. P.*et al.* Effects of resistance exercise and cycling on recovery blood pressure. *J Sports Sci*. v. 12, n. 5, p. 463-8, Oct 1994.
34. PAOLI, A.*et al.* Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis*. v. 12, n. p. 131, Sep 3 2013.
35. MAYET, J.*et al.* Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. v. 89, n. 9, p. 1104-9, Sep 2003.
36. CHEN, C. Y.*et al.* Postexercise hypotension: Central mechanisms. *Exerc Sport Sci Rev*. v. 38, n. 3, p. 122-7, Jul 2010.
37. FORCE, T. Task Force. 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, Mar 1 1996.
38. HALLIWILL, J. R.*et al.* Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: What happens after we exercise? *Exp Physiol*. v. 98, n. 1, p. 7-18, Jan 2013.
39. CUNHA, F. A.*et al.* Postexercise hypotension after maximal short-term incremental exercise depends on exercise modality. *Appl Physiol Nutr Metab*. v. 40, n. 6, p. 605-14, Jun 2015.
40. TEIXEIRA, L.*et al.* Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation. *Eur J Appl Physiol*. v. 111, n. 9, p. 2069-78, Sep 2011.

41. PARK, S.*et al.* Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens.* v. 24, n. 9, p. 1761-70, Sep 2006.
42. ANUNCIACÃO, P. G.*et al.* Blood pressure and autonomic responses following isolated and combined aerobic and resistance exercise in hypertensive older women. *Clin Exp Hypertens.* v. 38, n. 8, p. 710-4, 2016.
43. PARK, S.*et al.* Accumulation of physical activity: Blood pressure reduction between 10-min walking sessions. *J Hum Hypertens.* v. 22, n. 7, p. 475-82, Jul 2008.
44. MCLAREN, A.*et al.* Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors. *Stroke.* v. 36, n. 5, p. 1026-30, May 2005.
45. HOPKINS, W. G. Measures of reliability in sports medicine and science. *Sports Med.* v. 30, n. 1, p. 1-15, Jul 2000.
46. BRITO, L. C. de *et al.* Recommendations in post-exercise hypotension: Concerns, best practices and interpretation. *Int J Sports Med.* v. 40, n. 8, p. 487-97, Aug 2019.
47. FECCHIO, R. Y.*et al.* Reproducibility (reliability and agreement) of post-exercise hypotension. *Int J Sports Med.* v. 38, n. 13, p. 1029-34, Nov 2017.
48. LUTTRELL, M. J.*et al.* Recovery from exercise: Vulnerable state, window of opportunity, or crystal ball? *Front Physiol.* v. 6, n. p. 204, 2015.
49. HECKSTEDEN, A.*et al.* Association between postexercise hypotension and long-term training-induced blood pressure reduction: A pilot study. *Clin J Sport Med.* v. 23, n. 1, p. 58-63, Jan 2013.
50. GIBBS, B. B.*et al.* Physical activity as a critical component of first-line treatment for elevated blood pressure or cholesterol: Who, what, and how?: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* v. 78, n. 2, p. e26-e37, Aug 2021.
51. LIMA, A. H.*et al.* Individual blood pressure responses to walking and resistance exercise in peripheral artery disease patients: Are the mean values describing what is happening? *J Vasc Nurs.* v. 33, n. 4, p. 150-6, Dec 2015.
52. 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. *Int J Sports Med.* v. 37, n. 13, p. 1038-43, Dec 2016.
53. STOKES, E. K. Measuring change. In: STOKES, E. K, (ed.). *Rehabilitation outcome measures.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011. p. 47-53.
54. HECKSTEDEN, A.*et al.* Individual response to exercise training - A statistical perspective. *J Appl Physiol (1985).* v. 118, n. 12, p. 1450-9, Jun 15 2015.
55. SACCO, R. L.*et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* v. 44, n. 7, p. 2064-89, Jul 2013.

56. VIRANI, S. S.*et al.* Heart disease and stroke statistics - 2021 update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. v. n. p. CIR0000000000000950, Jan 27 2021.
57. WHO. Top 10 causes of death: situation and trends. 2017 [cited 2017 15 de Novembro de 2017]; Available from: <http://www.who.int/gho>.
58. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, I. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: Percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal. Ministério da Saúde; 2020. p. 113.
59. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, I. Pesquisa Nacional da Saúde 2013: Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Ministério da Saúde; 2014.
60. NORRVING, B.*et al.* The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*. v. 80, n. 3 Suppl 2, p. S5-12, Jan 15 2013.
61. GIROTRA, T.*et al.* A contemporary and comprehensive analysis of the costs of stroke in the United States. *J Neurol Sci*. v. 410, n. p. 116643, Mar 15 2020.
62. PATEL, A.*et al.* Estimated societal costs of stroke in the UK based on a discrete event simulation. *Age Ageing*. v. 49, n. 2, p. 270-6, Feb 27 2020.
63. CHRISTENSEN, M. C.*et al.* Acute treatment costs of stroke in Brazil. *Neuroepidemiology*. v. 32, n. 2, p. 142-9, 2009.
64. FEIGIN, V. L.*et al.* Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. v. 15, n. 9, p. 913-24, Aug 2016.
65. HORNNES, N.*et al.* Blood pressure 1 year after stroke: The need to optimize secondary prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. v. 20, n. 1, p. 16-23, Jan-Feb 2011.
66. MANT, J.*et al.* Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke--Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ*. v. 352, n. p. i708, Feb 24 2016.
67. WILLIAMS, B.*et al.* ESC CardioMed. Epidemiology and pathophysiology of hypertension: Oxford University Press; 2020.
68. SCHULZ, E.*et al.* Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension Research*. v. 34, n. 6, p. 665-73, 2011/06/01 2011.
69. IADECOLA, C.*et al.* Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab*. v. 7, n. 6, p. 476-84, Jun 2008.
70. PIRES, P. W.*et al.* The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. v. 304, n. 12, p. H1598-614, Jun 15 2013.

71. GORELICK, P. B. Stroke prevention. An opportunity for efficient utilization of health care resources during the coming decade. *Stroke*. v. 25, n. 1, p. 220-4, Jan 1994.
72. KAMPER, D. G.*et al.* Weakness is the primary contributor to finger impairment in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. v. 87, n. 9, p. 1262-9, Sep 2006.
73. GEMPERLINE, J. J.*et al.* Characteristics of motor unit discharge in subjects with hemiparesis. *Muscle Nerve*. v. 18, n. 10, p. 1101-14, Oct 1995.
74. MORTON, S.*et al.* Sedentary behavior after stroke: A new target for therapeutic intervention. *Int J Stroke*. v. 14, n. 1, p. 9-11, Jan 2019.
75. MARSDEN, D. L.*et al.* Characteristics of exercise training interventions to improve cardiorespiratory fitness after stroke: A systematic review with meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. v. 27, n. 9, p. 775-88, Nov-Dec 2013.
76. SAUNDERS, D. H.*et al.* Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. v. n. 1, p. CD003316, 2004.
77. BOYNE, P.*et al.* Aerobic exercise prescription in stroke rehabilitation: A web-based survey of US physical therapists. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. v. 41, n. 2, p. 119-28, 2017.
78. VELDEMA, J.*et al.* Resistance training in stroke rehabilitation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. v. 34, n. 9, p. 1173-97, Sep 2020.
79. GAMBASSI, B. B.*et al.* Resistance training and stroke: A critical analysis of different training programs. *Stroke Res Treat*. v. 2017, n. p. 4830265, 2017.
80. VAN DE PORT, I. G.*et al.* Effects of circuit training as alternative to usual physiotherapy after stroke: Randomised controlled trial. *BMJ*. v. 344, n. p. e2672, May 10 2012.
81. WEVERS, L.*et al.* Effects of task-oriented circuit class training on walking competency after stroke: A systematic review. *Stroke*. v. 40, n. 7, p. 2450-9, Jul 2009.
82. BONINI-ROCHA, A. C.*et al.* Effectiveness of circuit-based exercises on gait speed, balance, and functional mobility in people affected by stroke: A meta-analysis. *PM R*. v. 10, n. 4, p. 398-409, Apr 2018.
83. MUÑOZ-MARTÍNEZ, F. A.*et al.* Effectiveness of resistance circuit-based training for maximum oxygen uptake and upper-body one-repetition maximum improvements: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. v. 47, n. 12, p. 2553-68, Dec 2017.
84. DOR-HAIM, H.*et al.* Improvement in cardiac dysfunction with a novel circuit training method combining simultaneous aerobic-resistance exercises: A randomized trial. *PLoS One*. v. 13, n. 1, p. e0188551, 2018.
85. AMMANN, B. C.*et al.* Application of principles of exercise training in sub-acute and chronic stroke survivors: a systematic review. *BMC Neurol*. v. 14, n. p. 167, Aug 22 2014.

86. DEIJLE, I. A.*et al.* Lifestyle interventions to prevent cardiovascular events after stroke and transient ischemic attack: Systematic review and meta-analysis. *Stroke*. v. 48, n. 1, p. 174-9, Jan 2017.
87. D'Isabella, N. T.*et al.* Effects of exercise on cardiovascular risk factors following stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. v. 31, n. 12, p. 1561-72, Dec 2017.
88. ACSM. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 10th ed: Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
89. POTEPA, K.*et al.* Physiological outcomes of aerobic exercise training in hemiparetic stroke patients. *Stroke*. v. 26, n. 1, p. 101-5, 1995.
90. KATZ-LEURER, M.*et al.* The influence of early aerobic training on the functional capacity in patients with cerebrovascular accident at the subacute stage. *Arch Phys Med Rehabil*. v. 84, n. 11, p. 1609-14, Nov 2003.
91. LENNON, O.*et al.* A pilot randomized controlled trial to evaluate the benefit of the cardiac rehabilitation paradigm for the non-acute ischaemic stroke population. *Clin Rehabil*. v. 22, n. 2, p. 125-33, Feb 2008.
92. RIMMER, J. H.*et al.* A preliminary study to examine the effects of aerobic and therapeutic (nonaerobic) exercise on cardiorespiratory fitness and coronary risk reduction in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil*. v. 90, n. 3, p. 407-12, Mar 2009.
93. TOLEDANO-ZARHI, A.*et al.* Feasibility, safety and efficacy of an early aerobic rehabilitation program for patients after minor ischemic stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*. v. 28, n. 2, p. 85-90, 2011.
94. BILLINGER, S. A.*et al.* Aerobic exercise in subacute stroke improves cardiovascular health and physical performance. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*. v. 36, n. 4, p. 159-65, Dec 2012.
95. KONO, Y.*et al.* Secondary prevention of new vascular events with lifestyle intervention in patients with noncardioembolic mild ischemic stroke: A single-center randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. v. 36, n. 2, p. 88-97, 2013.
96. JIN, H.*et al.* Effects of aerobic cycling training on cardiovascular fitness and heart rate recovery in patients with chronic stroke. *NeuroRehabilitation*. v. 32, n. 2, p. 327-35, 2013.
97. LEE, Y. H.*et al.* Effects of combined aerobic and resistance exercise on central arterial stiffness and gait velocity in patients with chronic poststroke hemiparesis. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. v. 94, n. 9, p. 687-95, 2015.
98. MOORE, S. A.*et al.* Effects of community exercise therapy on metabolic, brain, physical, and cognitive function following stroke: A randomized controlled pilot trial. *Neurorehabil Neural Repair*. v. 29, n. 7, p. 623-35, Aug 2015.
99. NOBREGA, A. C. da. The subacute effects of exercise: Concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Rev*. v. 33, n. 2, p. 84-7, Apr 2005.

100. GROOM, D. Cardiovascular observations on Tarahumara Indian runners--the modern Spartans. *Am Heart J.* v. 81, n. 3, p. 304-14, Mar 1971.
101. FITZGERALD, W. Labile hypertension and jogging: New diagnostic tool or spurious discovery? *Br Med J (Clin Res Ed).* v. 282, n. 6263, p. 542-4, Feb 14 1981.
102. CORNELISSEN, V. A.*et al.* Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* v. 31, n. 4, p. 639-48, Apr 2013.
103. PESCATELLO, L. S.*et al.* The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc.* v. 33, n. 11, p. 1855-61, Nov 2001.
104. HALLIWILL, J. R. Mechanisms and clinical implications of post-exercise hypotension in humans. *Exerc Sport Sci Rev.* v. 29, n. 2, p. 65-70, Apr 2001.
105. MACDONALD, J. R. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* v. 16, n. 4, p. 225-36, 2002/04/01 2002.
106. PIEPOLI, M.*et al.* Persistent peripheral vasodilation and sympathetic activity in hypotension after maximal exercise. *J Appl Physiol (1985).* v. 75, n. 4, p. 1807-14, Oct 1993.
107. CUNHA, F. A.*et al.* Acute hypotensive response to continuous and accumulated isocaloric aerobic bouts. *Int J Sports Med.* v. 37, n. 11, p. 855-62, Oct 2016.
108. HALLIWILL, J. R.*et al.* Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol.* v. 495 (Pt 1), n. p. 279-88, Aug 15 1996.
109. CHANDLER, M. P.*et al.* Arterial baroreflex resetting mediates postexercise reductions in arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol.* v. 275, n. 5 Pt 2, p. H1627-34, Nov 1998.
110. MIKI, K.*et al.* Acute shifts of baroreflex control of renal sympathetic nerve activity induced by treadmill exercise in rats. *J Physiol.* v. 548, n. Pt 1, p. 313-22, Apr 1 2003.
111. CORNELISSEN, V. A.*et al.* Exercise training for blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* v. 2, n. 1, p. e004473, Feb 1 2013.
112. MOORE, M. N.*et al.* Regression to the mean of repeated ambulatory blood pressure monitoring in five studies. *J Hypertens.* v. 37, n. 1, p. 24-9, Jan 2019.
113. MORTON, V.*et al.* Effect of regression to the mean on decision making in health care. *BMJ.* v. 326, n. 7398, p. 1083-4, May 17 2003.
114. SHEPARD, D. S.*et al.* Blood pressure reductions: Correcting for regression to the mean. *Prev Med.* v. 12, n. 2, p. 304-17, Mar 1983.
115. GORDON, N. F.*et al.* Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac rehabilitation, and Prevention; the Council

on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation*. v. 109, n. 16, p. 2031-41, Apr 27 2004.

116. KELLEY, G. Dynamic resistance exercise and resting blood pressure in adults: A meta-analysis. *J Appl Physiol (1985)*. v. 82, n. 5, p. 1559-65, May 1997.

117. FISHER, M. M. The effect of resistance exercise on recovery blood pressure in normotensive and borderline hypertensive women. *J Strength Cond Res*. v. 15, n. 2, p. 210-6, May 2001.

118. PESCATELLO, L. S. Effects of exercise on hypertension: From cells to physiological systems: Springer International Publishing; 2015.

119. COLLINS, R.*et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. v. 335, n. 8693, p. 827-38, Apr 7 1990.

120. WHELTON, P. K.*et al.* Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. v. 288, n. 15, p. 1882-8, Oct 16 2002.

121. NISHIOKA, Y.*et al.* Relation between 24-h heart rate variability and blood pressure fluctuation during exercise in stroke patients. *Circ J*. v. 69, n. 6, p. 717-21, Jun 2005.

122. ENGLISH, C.*et al.* Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: Breaking up sitting time after stroke (BUST-Stroke) trial. *Int J Stroke*. v. 13, n. 9, p. 932-40, Dec 2018.

123. PRICHER, M. P.*et al.* Regional hemodynamics during postexercise hypotension. I. Splanchnic and renal circulations. *J Appl Physiol (1985)*. v. 97, n. 6, p. 2065-70, Dec 2004.

124. WILCOX, R. G.*et al.* Is exercise good for high blood pressure? *Br Med J (Clin Res Ed)*. v. 285, n. 6344, p. 767-9, Sep 18 1982.

125. WILKINS, B. W.*et al.* Regional hemodynamics during postexercise hypotension. II. Cutaneous circulation. *J Appl Physiol (1985)*. v. 97, n. 6, p. 2071-6, Dec 2004.

126. ANGADI, S. S.*et al.* Postexercise hypotension after continuous, aerobic interval, and sprint interval exercise. *J Strength Cond Res*. v. 29, n. 10, p. 2888-93, Oct 2015.

127. HALLIWILL, J. R.*et al.* Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans. *J Appl Physiol (1985)*. v. 89, n. 5, p. 1830-6, Nov 2000.

128. BRITO, L. C.*et al.* Separate aftereffects of morning and evening exercise on ambulatory blood pressure in prehypertensive men. *J Sports Med Phys Fitness*. v. 58, n. 1-2, p. 157-63, Jan-Feb 2018.

129. DANTAS, T. C. B.*et al.* A single session of low-volume high-intensity interval exercise reduces ambulatory blood pressure in normotensive men. *J Strength Cond Res*. v. 31, n. 8, p. 2263-9, Aug 2017.

130. FORJAZ, C. L.*et al.* Factors affecting post-exercise hypotension in normotensive and hypertensive humans. *Blood Press Monit.* v. 5, n. 5-6, p. 255-62, Oct-Dec 2000.
131. TERBLANCHE, E.*et al.* The magnitude and duration of post-exercise hypotension after land and water exercises. *Eur J Appl Physiol.* v. 112, n. 12, p. 4111-8, Dec 2012.
132. AZEVÊDO, L. M.*et al.* Fractionated concurrent exercise throughout the day does not promote acute blood pressure benefits in hypertensive middle-aged women. *Front Cardiovasc Med.* v. 4, n. p. 6, 2017.
133. MCCORD, J. L.*et al.* H1 and H2 receptors mediate postexercise hyperemia in sedentary and endurance exercise-trained men and women. *J Appl Physiol (1985).* v. 101, n. 6, p. 1693-701, Dec 2006.
134. CUCATO, G. G.*et al.* Post-walking exercise hypotension in patients with intermittent claudication. *Med Sci Sports Exerc.* v. 47, n. 3, p. 460-7, Mar 2015.
135. TIBANA, R. A.*et al.* Correlation between acute and chronic 24-hour blood pressure response to resistance training in adult women. *Int J Sports Med.* v. 36, n. 1, p. 82-9, Jan 2015.
136. ATKINSON, G.*et al.* Issues in the determination of 'responders' and 'non-responders' in physiological research. *Exp Physiol.* v. 104, n. 8, p. 1215-25, Aug 2019.
137. FRALEY, R. C.*et al.* The N-pact factor: evaluating the quality of empirical journals with respect to sample size and statistical power. *PLoS One.* v. 9, n. 10, p. e109019, 2014.
138. SCHULZ, K. F.*et al.* CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials.* v. 11, n. 1, p. 32, 2010/03/24 2010.
139. BERNARDES, W. L.*et al.* Optimizing a treadmill ramp protocol to evaluate aerobic capacity of hemiparetic post-stroke patients. *J Strength Cond Res.* v. 32, n. 3, p. 876-84, 2018.
140. CRAIG, C. L.*et al.* International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* v. 35, n. 8, p. 1381-95, Aug 2003.
141. BRUCKI, S. M.*et al.* Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* v. 61, n. 3B, p. 777-81, Sep 2003.
142. MAKI, T.*et al.* Estudo de confiabilidade da aplicação da escala de Fugl-Meyer no Brasil. *Braz J Phys Ther.* v. 10, n. 2, p. 177-83, 2006.
143. FUGL-MEYER, A. R.*et al.* The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* v. 7, n. 1, p. 13-31, 1974.
144. MIYAMOTO, S. T.*et al.* Brazilian version of the Berg balance scale. *Braz J Med Biol Res.* v. 37, n. 9, p. 1411-21, Sep 2004.
145. BERG, K.*et al.* The balance scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med.* v. 27, n. 1, p. 27-36, 1995.

146. CUNHA, F. A.*et al.* How long does it take to achieve steady state for an accurate assessment of resting VO₂ in healthy men? *Eur J Appl Physiol.* v. 113, n. 6, p. 1441-7, Jun 2013.
147. MIDGLEY, A. W.*et al.* Evaluation of true maximal oxygen uptake based on a novel set of standardized criteria. *Appl Physiol Nutr Metab.* v. 34, n. 2, p. 115-23, Apr 2009.
148. LAZZOLI, J. K.*et al.* Electrocardiographic criteria for vagotonia-validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol.* v. 87, n. 2-3, p. 231-6, Feb 2003.
149. TASK-FORCE. 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, Mar 1 1996.
150. COHEN, M. A.*et al.* Short-term cardiovascular oscillations in man: Measuring and modelling the physiologies. *J Physiol.* v. 542, n. Pt 3, p. 669-83, Aug 1 2002.
151. PARATI, G.*et al.* How to measure baroreflex sensitivity: From the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens.* v. 18, n. 1, p. 7-19, Jan 2000.
152. O'BRIEN, E.*et al.* Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: Recommendations of the British hypertension society. *BMJ.* v. 320, n. 7242, p. 1128-34, Apr 22 2000.
153. SHROUT, P. E.*et al.* Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull.* v. 86, n. 2, p. 420-8, Mar 1979.
154. FLEISS, J. L. Design and analysis of clinical experiments: John Wiley & Sons; 2011.
155. PRUESSNER, J. C.*et al.* Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology.* v. 28, n. 7, p. 916-31, Oct 2003.
156. LEHMKUHL, L. A.*et al.* Reproducibility of postexercise ambulatory blood pressure in Stage I hypertension. *J Hum Hypertens.* v. 19, n. 8, p. 589-95, Aug 2005.
157. BRITO, L. C. Group means and inter-individual analysis in post-exercise hypotension: Effects of citrulline malate oral supplementation. *Arq Bras Cardiol.* v. 113, n. 2, p. 229-30, 2019.
158. CASONATTO, J.*et al.* Inter-individual responses to citrulline malate oral supplementation on post-exercise hypotension in hypertensives: A 24-hour analysis. *Arq Bras Cardiol.* v. 113, n. 2, p. 218-28, Jul 10 2019.
159. MOREIRA, S. R.*et al.* Combined exercise circuit session acutely attenuates stress-induced blood pressure reactivity in healthy adults. v. n. 1809-9246 (Electronic), p. 2014.

160. BRITO, L. C.*et al.* Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res.* v. 47, n. 8, p. 626-36, Aug 2014.
161. RODGERS, A.*et al.* Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: Consistency of benefits by age, sex and region. *J Hypertens.* v. 22, n. 3, p. 653-9, Mar 2004.
162. YANO, Y.*et al.* Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: A review of recent advances. *Hypertens Res.* v. 35, n. 7, p. 695-701, Jul 2012.
163. KARIO, K.*et al.* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension.* v. 27, n. 1, p. 130-5, Jan 1996.
164. SIENNICKI-LANTZ, A.*et al.* Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol.* v. 14, n. 7, p. 715-20, Jul 2007.
165. XU, J.*et al.* Ambulatory blood pressure profile and stroke recurrence. *Stroke Vasc Neurol.* v. 6, n. 3, p. 352-8, Sep 2021.

APÊNDICE A - Estudo Metodológico

O manuscrito foi submetido ao periódico *Clinical Physiology and Functional Imaging* (Impact Factor: 2.121) em situação de “*under review*”.

Front Matter

Is post-exercise hypotension a method-dependent phenomenon in chronic stroke?
Reproducibility and individual analyses from a crossover randomized controlled trial

Guilherme F. Fonseca¹, André C. Michalski¹, Arthur S. Ferreira², Victor A. B. Costa¹, Renato Massafferri³, Paulo Farinatti¹, and Felipe A. Cunha^{1*}.

1) Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Graduate Program in Exercise Science and Sports, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil.

2) Graduate Program in Rehabilitation Sciences, Augusto Motta University Center, Rio de Janeiro, Brazil.

3) Graduate Program in Operational Human Performance, Air Force University, Rio de Janeiro, Brazil.

*Address for correspondence: Felipe Amorim da Cunha, PhD. Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Institute of Physical Education and Sports, University of Rio de Janeiro State. Rua São Francisco Xavier 524 / sala 8121F - Maracanã, Rio de Janeiro. CEP: 20550-013. RJ, Brazil. E-mail: felipe.cunha@uerj.br

Abstract

This crossover randomized controlled trial assessed the occurrence and reproducibility of post-exercise hypotension (PEH) using three approaches [i.e. (A_1 = post- exercise – pre-exercise); (A_2 = post- exercise – post- CTL); A_3 = (post- exercise – pre- exercise) – (post-CTL – pre- CTL)] after two bouts of mixed circuit training (MCT). The proportion of PEH responders was investigated using different cut-off values for BP variation (4 mmHg vs. minimal detectable difference, MDD). Seven participants (58 ± 12 yr) performed a control session and two bouts of MCT (separate days). The systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were assessed 10 min before and every 10 min along 40 min after CTL and MCT. The two-way random intraclass correlation coefficient for single measurements (ICC_{2,1}) ranges for SBP were: A_1 : 0.580-0.829, A_2 : 0.937-0.994, and A_3 : 0.278-0.774; for DBP: A_1 : 0.497-0.916, A_2 : 0.133-0.969, and A_3 : 0.175-0.930. The proportion of PEH responders was greater (SBP: ~14-57%, DBP: ~42-57%; $p < 0.05$) when using 4mmHg vs. MDD as cut-off values in A_1 and A_2 , but not in A_3 . The standard error of measurement (SEM) was ≥ 4 mmHg in 47% of analyses for SBP and 40% of DBP. In conclusion, A_2 was more reliable than A_1 or A_3 to determine PEH in people after stroke. MDD was a more conservative approach than the 4-mmHg cut-off value to identify PEH responders in this group.

Keywords: stroke; circuit-based exercise; exercise; reproducibility of results; blood pressure; post-exercise hypotension.

Introduction

Post-exercise hypotension (PEH) is defined as a reduction in systolic (SBP) and/or diastolic blood pressure (DBP) below control levels after a single bout of exercise [1]. This phenomenon can be experienced by individuals with normal or elevated blood pressure (BP), offering clinical benefits related to BP management [2]. The PEH phenomenon is particularly desirable for people after stroke once the risk of recurrent stroke is increased with elevated BP [3]. The BP reductions in response to exercise in people after a stroke event are similar to the reductions from antihypertensive therapy [4], evidencing the importance of exercise as a non-pharmacological tool for BP management.

Although PEH has been widely studied [1, 5-8], data regarding people after a stroke are limited and controversial. Lai, *et al.* [9] found 3% and 6% decreases in SBP and DPB, respectively, after a bout of aquatic exercise, but not after overground treadmill walking matched by time and intensity. Lapointe, *et al.* [10] observed reductions in SBP, but not in DBP immediately after moderate-intensity continuous training (-11.0 ± 9.2 mmHg) and high-intensity interval training (-4.7 ± 4.5 mmHg); PEH was not detected during ambulatory recovery. Francica, *et al.* [11] could not find PEH after a submaximal aerobic test protocol. Another important limitation of the literature refers to the reproducibility of the BP responses after exercise among people after stroke. The mentioned studies [9-11] investigating the acute effects of exercise on BP in this group did not conduct a reproducibility analysis. The reproducibility of the observed values from a retest offers information about the reliability of measurement. The within-subject variation is considered the best measure of reliability as it influences the estimates of change precision in a given outcome. The smaller the within-subject variation, the easier it is to detect changes in performance or health after interventions [12].

The study of PEH lacks a consensus regarding the criteria to identify the PEH phenomenon even in populations with no history of stroke [13]. Most of the methodological divergences concern the determination of values for BP control: using the pre-exercise values as control vs. applying a non-exercise control session (CTL) on a separate day [7, 13]. The simplest approach (A_1) demands a single visit and consists of subtracting the post-exercise BP from the pre-exercise values ($A_1 = \text{post-exercise} - \text{pre-exercise}$). This approach does not consider the possible daily BP variation. The second (A_2) and third approaches (A_3) include a CTL session. In A_2 , at least two visits are needed ($A_2 = \text{post-exercise} - \text{post-CTL}$). The

inclusion of a non-exercise session accounts for the influence of between-day variation on potential exercise-related reduction in BP. The A_3 is more complex and requires longer data collection. It combines the two previous approaches by subtracting values from pre-and post-exercise from pre-and post-CTL, therefore producing a net value for BP variation [$A_3 = (\text{post-exercise} - \text{pre-exercise}) - (\text{post-CTL} - \text{pre-CTL})$]. The latter method addresses the limitations of the previous ones by considering both between- and within-day BP variation [13]. On the other hand, the greater quantity of repeated measures increases the degrees of freedom of the data series. Consequently, larger sample sizes are required. A previous study [7] suggested that all three approaches present good to excellent reliability for SBP, whereas poor to fair for DBP. Moreover, the A_2 was found to be the most reliable approach. However, these findings were reported for healthy individuals and this limits their generalization to other specific populations, such as people after stroke.

Lastly, there is no standard in PEH studies regarding individual analyzes and how to classify participants into responders (PEH occurs) or non-responders (PEH does not occur). While some individuals may be vulnerable due to an increased risk of clinical events (e.g., post-exercise syncope), others may benefit from the effects of exercise training that remain amplified during the recovery period, representing an opportunity to enhance the adaptations to exercise training, especially in clinical populations (e.g., sustained vasodilation) [14]. Moreover, the acute responses to exercise may be promising predictors of long-term adaptation, which can help improve exercise prescription to achieve meaningful chronic BP reductions [14-16]. BP reductions ≥ 4 mmHg are considered to be clinically meaningful [17] and this cut-off value has been used to determine whether or not an individual attained PEH [18, 19]. For example, in a clinical trial involving 13 people with peripheral artery disease, the group analysis revealed that neither walking nor resistance exercises elicited PEH. However, the individual analyzes showed that 62% of the people attained the 4 mmHg cut-off value in at least one exercise session, leading authors to question whether the group analyses described what was happening.

Instead of using a pre-determined cut-off value (i.e., 4 mmHg), some authors suggest the use of the minimal detectable difference (MDD) to classify individuals as responders or non-responders [5, 7]. The MDD reflects the minimal amount of difference to provide confidence that changes in a score are actual effects and not random variation or measurement error [20]. This type of analysis seems to be relevant considering the high inter-individual variability in BP responses after exercise [5]. Nonetheless, caution is needed when

interpreting MDD, as it may vary according to the approach used to calculate the BP change (i.e., A_1 , A_2 , or A_3) [7]. Although both methods have been accepted in the literature, the rationale for determining a meaningful threshold value between responders and non-responders is still under debate [21].

We could not locate any study investigating the individual BP responses to exercise protocols to test the reproducibility of PEH in people after stroke. Also, no study has compared the use of these two methods (i.e., 4 mmHg vs. MDD) for identifying PEH responders. Hence, the primary objective of this study was to investigate the test-retest reproducibility of BP changes after two bouts of mixed circuit training (MCT) calculated through different approaches (i.e., A_1 , A_2 , A_3) in people after stroke. In addition, the effectiveness of two cut-off values (4 mmHg vs. MDD) to characterize PEH responders was compared. We hypothesized that different approaches would result in different reproducibility levels, and that the proportion of PEH responders would be affected by the cut-off values used to characterize the phenomenon.

Materials and Methods

Ethical Approval

The experimental procedures were conducted according to ethical guidelines from the Declaration of Helsinki. Participants were informed of the requirements, potential benefits, and risks associated with participation in the study, and subsequently provided written informed consent to participate. This study was approved by the Ethics Committee of the University of Rio de Janeiro State (CAAE: 07618118.4.0000.5259), prospectively registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (RBR-5dn5zd), available at <https://ensaiosclinicos.gov.br>, and complies with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010 [22].

Participants

Eligible participants were recruited using purposive sampling at the Pedro Ernesto University Hospital and Piquet Carneiro Polyclinic, both at the University of Rio de Janeiro State. The following inclusion criteria were applied: i) hemiparesis due to stroke for at least 6 months; ii) capacity to walk without supervision; and iii) at least 3 months of experience with

resistance exercise. The exclusion criteria were: i) score < 50 on the Fugl-Meyers's Scale; ii) score < 36 on the Berg's Balance Scale; iii) body mass index (BMI) < 18.5 or ≥ 35 kg/m²; iv) not able to complete the exercise protocols; v) diagnosis of any cardiometabolic disease other than controlled hypertension; and vi) currently smoking. Eighteen people volunteered to participate in the study, with 11 of these excluded due to the presence of the following: heart failure (n = 3), cognitive impairment (n = 2), kidney disease (n = 1), uncontrolled hypertension (n = 1), smoking (n = 1), and voluntary waiver due to lack of time (n = 3). Finally, our sample was composed of seven participants (4 men and 3 women; 4 with right and 3 with left hemiparesis). Figure 1 shows the flowchart for the study.

INSERT FIGURE 1

Experimental design

Before the experimental trials, participants visited the laboratory over three weeks to undergo health screening, preliminary measurements (i.e., anthropometry, cognitive status, physical activity level, functional motor performance, assessment of resting and maximal oxygen uptake, and blood pressure at rest), familiarization with the exercises included in the MCT, and assessment of test-retest reliability for the 15-repetition maximum (15-RM) tests.

The study incorporated a computer-generated crossover, randomized, controlled design including the following: i) a non-exercise control session (CTL); ii) 1st bout of MCT; and iii) 2nd bout of MCT. The CTL session and bouts of MCT were conducted at 7-day intervals, in a thermoneutral environment (i.e., 21-24°C and relative humidity between 50-70%) [23]. The participants were instructed not to engage in any form of physical exercise, and to abstain from alcohol, soft drinks, and caffeine in the 24 h preceding the experimental trials, fast at least 8 h before the assessment, and use minimum effort when traveling to the laboratory. The CTL and MCT sessions took place always in the morning (8- to 10 a.m.) to negate the circadian effects on BP.

Procedures

Anthropometric assessments

Body mass was assessed using a digital balance scale with a maximal capacity of 150 kg and a precision of 0.1 kg (WelmyTM, São Paulo, Brazil). Body height was measured with a

graded stadiometer with 1-mm precision (American Medical do BrazilTM, São Paulo, Brazil). The BMI was calculated as body mass in kilograms divided by the square of height in meters ($\text{BMI} = \text{kg}/\text{m}^2$). Waist circumference was taken midway between the lowest rib and the top of the iliac crest. Hip circumference was taken at the widest diameter of the buttocks. The waist-hip ratio was calculated by dividing waist circumference by hip circumference.

Assessment of cognitive mental status

Cognitive mental status was assessed using the Portuguese-Brazil version of the Mini-Mental State Exam [24]. Briefly, this consists of a two-section exam, as follows: (i) only vocal responses are required and involve orientation, memory, and attention; and (ii) more complex tasks, such as naming objects, following verbal commands, writing a sentence spontaneously, and copying a polygon. The maximum scores from the first and second sections are 21 and 9, respectively, totaling 30 points.

Assessment of physical activity levels

Physical activity was assessed using the Portuguese-Brazil International Physical Activity Questionnaire - Short Form (IPAQ-SF) [25], which comprises seven questions to capture average daily time spent at four different intensity levels: a) vigorous-intensity activity; b) moderate-intensity activity; c) walking, and d) sitting. For all activities, the number of days per week and minutes per day the participant continually performed a given activity for ≥ 10 min for the last seven days was recorded. Total daily physical activity was calculated by adding the product of reported time within each item by a metabolic equivalent value specific to the predefined categories of physical activity [26].

Assessment of functional motor performance

The Portuguese-Brazil Fugl-Meyer scale was used to assess the degree of motor impairment through abnormal synergic voluntary movements in the motor function domain [27]. Scale scores range from 0 to 100 points (< 50 points indicating severe, 50-84 representing marked, 85-95 moderate, and 96-99 slight motor impairment). The static and dynamic balance were assessed through the Portuguese-Brazil Berg balance scale [28], in which a maximal of 56 points can be achieved for items scored on a 0-4 point scale.

Assessment of resting and maximal oxygen uptake

Resting oxygen uptake (VO_2) was determined in the laboratory, with participants laid in a calm environment in a supine position for an acclimation period of 10 min, after which VO_2 was determined for 40 min. The mean VO_2 between minutes 35-40 was used to calculate the percent of oxygen uptake reserve ($\% \text{VO}_2\text{R}$) throughout the MCT since this period has been shown to elicit a VO_2 steady-state and high test-retest reliability [29].

The maximal oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}}$) was determined using a ramp-incremented protocol performed until each participant's limit of tolerance on a motorized treadmill (InbramedTM Super ATL, Porto Alegre, RS, Brazil), as described elsewhere [30]. This was followed by 20-min of passive recovery and then a verification phase procedure for confirming true $\text{VO}_{2\text{max}}$. The verification phase consisted of a) 2-min warm-up at 50% of the maximal work rate (WR_{max}), which was based on the highest speed and slope achieved in the previous ramp-incremented protocol; b) 1-min at 70% WR_{max} ; and c) exercising to the limit of tolerance at one increment higher than WR_{max} [31].

Minute ventilation and pulmonary gas exchange were determined breath-by-breath using a face mask connected to an Ultima Cardio₂ metabolic cart (Medical GraphicsTM, Saint Louis, USA) throughout rest and the ramp-incremented test and verification phase. Data were 30-s time-averaged and $\text{VO}_{2\text{max}}$ was regarded as the highest 30-s data point measured from either the ramp-incremented protocol or verification phase. The gas analyzers were calibrated before each test according to the manufacturer's instructions using a certified standard mixture of oxygen (17.01%) and carbon dioxide (5.00%), balanced with nitrogen (AGATM, Rio de Janeiro, RJ, Brazil). The accuracy of the flows and volumes estimated by the pneumotachometer were verified using a 3-L graduated syringe (Hans RudolphTM, Kansas, USA).

Assessment of 15 repetition-maximum (15-RM)

The 15-RM tests were performed to determine the training loads for each resistance exercise, using the standard procedures proposed by the American College of Sports Medicine [32]. The 15-RM tests were repeated after a 30 min rest to establish the reproducibility of loads. In the event of variations greater than 5% between the two 15-RM tests, an additional period of 30-min rest was allowed and the test was repeated.

Assessment of systolic and diastolic blood pressure

The SBP and DBP were simultaneously measured by finger photoplethysmography with height correction on the left upper arm (FinometerTM, FMS, Amsterdam, The Netherlands). Data were downloaded onto a personal computer and analyzed by BeatScope Software (BeatScope 1.1a, FinapresTM Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands). The BeatScope software performs a beat-to-beat analysis of the finger arterial pressure and uses filtering and level correction to calculate reconstructed brachial pressures from finger pressures. The screening visit consisted of a 25 min assessment at rest in the supine position, with data taken from the last 5 min. During the experimental trials, SBP and DBP were assessed before and along 40 min post-exercise (or post-CTL) in a laboratory environment. The BP recordings after MCT and CTL were averaged to produce the following time points for analysis: 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, and the overall 40-min average.

Mixed circuit training bouts and non-exercise control sessions

The MCT included 10 exercises with 3 sets of 15-RM, performed using a vertical loading approach. The exercises were chosen to improve functional capacity and mimicked typical activities of daily living (e.g., pull and push, sitting and rising, walking up and downstairs) [33]. The exercise order began with body-weight exercises (i.e., box step-up and squat) and progressed to machine-based exercises [i.e., leg press, seated row, knee extension, horizontal chest press, knee flexion, shoulder press, hip abduction, and biceps curl (TechnoGymTM, Selection Line, Cesena, Italy)]. A 45-s bout of overground walking was performed between each exercise, totaling ~22.5 min of walking throughout the MCT protocol. Participants were instructed to walk at a self-selected comfortable pace. The MCT was preceded by a 5-min warm-up consisting of 1 set of 15 repetitions at 50% of 15-RM for the leg press and seated row, interspersed with a 45-s walk. The CTL consisted of 20 min of seated rest under the same environmental conditions as MCT.

Within two min of completing the CTL and MCT, participants were placed in a supine position for a 40-min recovery period. Minute ventilation and pulmonary gas exchange were determined during and after CTL and the two bouts of MCT using the VO2000 telemetry system (Medical GraphicsTM, Saint Louis, USA) calibrated according to the manufacturer's instructions. Based on the values from the resting and maximal VO₂ assessment, the mean exercise intensity during the bouts of MCT was calculated as follows: mean % VO₂ R = (mean

VO_2 during MCT – resting VO_2) \div ($\text{VO}_{2\text{max}}$ – resting VO_2) \times 100. The mean exercise intensity was classified according to the guidelines of the American College of Sports Medicine [32]. All training bouts were supervised by three experienced exercise instructors to ensure proper exercise technique.

Statistical analyses

The univariate normality of data distribution was ratified by the Shapiro-Wilk test. Descriptive data are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Differences in BP variation between MCT bouts were tested by paired t-tests. The reproducibility of SBP and DBP changes (ΔSBP and ΔDBP) between MCT bouts was verified by calculating intra-class correlations (ICC) for each PEH determination approach (i.e. A₁, A₂, A₃), which was calculated as a two-way random-effects model for single measurements (ICC_{2,1}) [34]. The reproducibility was interpreted as poor (ICC < 0.40) fair to good (ICC = 0.40 to 0.75), or excellent (ICC > 0.75) [35]. The standard error of measurement (SEM) between the MCT bouts was calculated ($\text{SEM} = \text{SD} \times \sqrt{1 - \text{ICC}}$), and used to determine the minimal detectable difference (MDD) for a 95% confidence interval (95% CI): $\text{MDD} = z \text{ score} \times \text{SEM} \times \sqrt{2}$, adopting 1,96 as z score for 95% CI. The proportion of PEH responders as defined using different cut-off values for BP variation (i.e., 4 mmHg vs. MDD) are presented as absolute (n) and relative (%) values, and the Chi-square test was used to test potential differences in the number of SBP and DBP responders. All outcomes were calculated for the predefined time points (each 10 min within 40-min recovery, and 40-min average). Statistical significance was accepted as $p \leq 0.05$, and calculations were performed using the IBM SPSS Statistics 24 software (SPSS IncTM., Chicago, IL, USA).

Results

Table 1 depicts the participants' baseline characteristics. All participants completed the experiments and no adverse events were reported during the trial. The intensity (mean \pm SD) throughout the 1st and 2nd bouts of MCT corresponded to $54 \pm 12\%$ and $54 \pm 10\%$ of VO_2R , respectively. This is within the American College of Sports Medicine's moderate intensity classification (i.e., 40-59% VO_2R).

INSERT TABLE 1

The mean values of BP changes and reproducibility outcomes are shown in Table 2. No significant difference between the 1st and 2nd MCT bouts was found for SBP or DBP at any time point (all $p > 0.05$). The SBP variation produced ICC ranging from 0.580 to 0.829 for A₁, from 0.937 to 0.994 for A₂, and from 0.278 to 0.774 for A₃. Values for DBP ranged from 0.497 to 0.916 for A₁, 0.133 to 0.969 for A₂, and 0.175 to 0.930 for A₃.

INSERT TABLE 2

The MDD and SEM for SBP and DBP in each approach (A₁, A₂, and A₃) and recovery time points (10 min intervals and 40-min average) are presented in Table 3. The MDD for SBP ranged from 17- to 24 mmHg for A₁, 4- to 12 mmHg for A₂, and 2- to 9 mmHg for A₃. The MDD for DBP ranged from 7- to 16 mmHg for A₁, 8- to 15 mmHg for A₂, and 1- to 6 mmHg for A₃. The SEM for SBP ranged from 6- to 9 mmHg for A₁, 1- to 4 mmHg for A₂, and 1- to 3 mmHg for A₃. The SEM for DBP ranged from 3- to 6 mmHg for A₁, 3- to 5 mmHg for A₂, and 0- to 2 mmHg for A₃.

INSERT TABLE 3

The proportion of responders for PEH calculated by the three different approaches considering different cut-off values (i.e., 4 mmHg vs. MDD) for the 1st and 2nd bouts of MCT are presented in Figures 2 and 3, respectively. After the 1st bout of MCT, the number of SBP responders identified using the cut-off value of 4 mmHg was significantly greater than using MDD at all times points for A₁, from 10- to 20 min, and the 40-min average for A₂, and at 30 min for A₃ (each $p < 0.05$). As for DBP, the number of responders identified using the 4 mmHg cut-off value overcame MDD from 10- to 20 min and the 40-min average for A₁, at 10 min and the 40-min average for A₂, and at 30 min for A₃ (each $p < 0.05$). After the 2nd MCT bout, the proportion of SBP responders was greater using 4 mmHg than MDD at all times points for A₁, from 10- to 20 min and 40-min average for A₂, and 20 and 40 min for A₃ (each $p < 0.05$). Regarding DBP, the number of responders was greater using 4 mmHg than MDD from 10- to 30 min for A₁, at 10 min for A₂, and at 30 min for A₃ (each $p < 0.05$).

INSERT FIGURES 2 AND 3

Discussion

The primary objective of this study was to investigate the reproducibility of the PEH phenomenon after two bouts of MCT in people after stroke, considering three different approaches to calculate BP changes during 40-min of post-exercise recovery (i.e., A₁, A₂, and A₃). Additionally, we compared the proportion of PEH responders adopting different cut-off values for actual BP lowering (4 mmHg vs. MDD). The main findings were: (i) A₂ showed greater BP reproducibility than A₁ and A₃; (ii) In A₁ and A₂, the incidence of PEH responders was systematically greater when using 4 mmHg than MDD as a cut-off reference for clinically relevant BP reduction.

To the best of our knowledge, this is the first controlled trial investigating the reproducibility of different approaches to determine PEH in people after stroke. The reproducibility of SBP changes for A₁ was excellent at 30 min and fair to good at 10, 20, and 40 min of recovery, excellent at every time point in A₂, and excellent at 20-min, fair to good at 10- and 30-min, and poor at 40-min time points in A₃. Overall, it is feasible to claim that A₂ was the most reliable and stable approach. In addition, the reliability of SBP changes in A₁ and A₂ fell within the same classification regardless of using the 40-min average or the absolute 40-min value (ICC: A₁ = fair to good; A₂ = excellent), while in A₃ the reliability calculated for 40-min average was greater vs. 40 min (ICC: = 0.731 vs. 0.278, $p < 0.05$). The reproducibility of DBP changes in A₁ was excellent at 20- and 30-min, and fair to good at 10- and 40-min time points, while in A₂ and A₃, it was excellent at 10, 20, and 30 min, and poor at 40 min of recovery. This suggests that the reliability of DBP changes was greater for A₂ and A₃ vs. A₁. Interestingly, in all approaches, the reproducibility decreased at the 40-min time point. Hence, when analyzing the post-exercise DBP during 40 min, using the 40-min average as reference (ICC: A₁= 0.874; A₂ = 0.882; A₃ = 0.908) may be more reliable in comparison with absolute data obtained at the end of recovery (ICC: A₁= 0.497; A₂ = 0.133; A₃ = 0.175).

The reproducibility of 24-h ambulatory post-exercise BP was assessed in people diagnosed with hypertension after 50 min of treadmill walking at 50% VO_{2peak} and showed to be excellent for SBP (ICC from 0.87 to 0.96) and DBP (ICC from 0.75 to 0.89), but given the methodological characteristics of ambulatory BP monitoring (i.e., absence of pre-exercise and -CTL data), only the A₂ strategy was applied [36]. We could find a single study [7] investigating the reproducibility of the three approaches, which applied an exercise protocol consisting of 45-min cycling at 50% VO_{2peak} in individuals with no history of stroke. Their findings were similar to ours, with no significant difference between the two bouts of exercise after 45-min recovery, and greater reproducibility in A₂ vs. A₁ or A₃ for SBP (ICC: 0.90 vs.

0.76 and 0.74, respectively) and DBP (ICC: 0.48 vs. -0.03 and 0.10, respectively). In the present study, the reproducibility of SBP at the 40-min time point was excellent in A₂ (ICC = 0.978), fair to good in A₁ (ICC = 0.696), and poor in A₃ (ICC = 0.278). As for DBP, the reproducibility was poor in A₂ (ICC = 0.133) and A₃ (ICC = 0.175), and fair to good in A₁ (ICC = 0.497). On the other hand, the reproducibility of DBP changes was excellent in all approaches when considering the 40-min average. Regardless of the approach, data from Fecchio, Chehuen, Brito, Peçanha, Queiroz and de Moraes Forjaz [7] suggested low reproducibility of DBP compared to SBP changes after 45 min post-exercise. This is in agreement with our findings at the 40-min time point. At least in the case of people after stroke, the use of the 40-min average increased the reproducibility in the analysis of DBP changes instead of single measurements taken at the end of prolonged recovery. It is worthy to notice that none of the mentioned studies reported the ICC model applied in their studies (e.g., one-way random-effects, two-way random-effects, or two-way mixed-effects), which hampers the replication of their protocols. Also, in the study of Fecchio, Chehuen, Brito, Peçanha, Queiroz and de Moraes Forjaz [7] the post-exercise BP was assessed at a single time point, 45 min after exercise. We addressed this limitation by assessing BP at four consecutive time points within 40-min recovery and calculating the average BP variation. The present work originally reinforces the notion that, in some cases, the use of the 40-min average may increase reliability than using single time points.

Beyond the reproducibility of BP following exercise bouts, there is a growing interest in individual responses due to the large between-subject variability in the BP pattern after the effort. Therefore, exploring individual analysis, and not only the statistical difference for group means, has become usual [5, 7, 37-39]. In a study by Forjaz, Tinucci, Ortega, Santaella, Mion and Negrão [39], for example, no ambulatory PEH was detected in a group of people with hypertension after 45 min of cycling at 50% of peak oxygen uptake. However, individual analyses revealed that 65% of participants experienced ambulatory falls in BP. Although the use of individual analyses is becoming more common, there is no consensus on how to classify individuals as responders or non-responders. In other words, it is unclear if we should adopt the probable presence of clinically relevant change (e.g., the fixed value of 4 mmHg) or measurable change (e.g., the MDD) [21]. To our knowledge, no previous study compared whether these two different cut-off values would result in a different incidence of PEH responders.

We showed that the proportion of PEH responders was affected by the adopted cut-off value (4 mmHg vs. MDD) at several time points. This trend was more evident in A₁ and A₂ for SBP and, to a lesser extent, for DBP. When analyzing data of 40-min recovery average after the 1st MCT, for example, the PEH responders for SBP in A₁ and A₂ were 86% and 100% when applying the cut-off value of 4 mmHg vs. 29% and 86% when using the MDD. The proportion of PEH responders for DBP considering the 40-min average variation after the 1st MCT was 86% in A₁ and 71% in A₂ when using the 4 mmHg cut-off value vs. 29% for the MDD. In A₃, the proportion of PEH responders was not affected by the cut-off reference. However, this approach involves three subtraction actions and usually produces lower BP variation in comparison with A₁ or A₂; hence the incidence of PEH calculated from A₃ is naturally lower [13]. As confirmed by the reproducibility assessments, the 2nd MCT elicited similar results. Overall, those findings suggest that the cut-off value of 4 mmHg would be less conservative than MDD and, for this reason, might overestimate the proportion of PEH responders among people after stroke. The use of MDD could help to avoid producing false positives leading to misinterpretation of the after-effects of exercise on BP.

Another methodological aspect that should be acknowledged when using the cut-off value of 4 mmHg is the SEM. In the present study, the SEM was ≥ 4 mmHg in 47% of all analyses for SBP and 40% for DBP. Considering each approach, this happened in 100% of cases in A₁, 40% in A₂, and 0% on A₃ for SBP, and in 40% of analyses in A₁, 80% in A₂, and 0% in A₃ for DBP. This is relevant because changes within the SEM should not be considered actual variations. Since the MDD formula takes the SEM into account, it emerges as a promising method to classify and identify PEH responders and non-responders.

This study has strengths and limitations that should be acknowledged. This is the first study to investigate the reproducibility of BP changes after exercise using three approaches and to verify the proportion of PEH responders considering different cut-off values in people after stroke. Furthermore, our findings are from an MCT protocol that involved both strength and cardiorespiratory components, which was consistent with the most recent guidelines for stroke management and could be replicated in most gym facilities. However, we may highlight that the sample size was small, which is relatively common in studies addressing BP changes after exercise including people after stroke [9, 11]. Caution is necessary for generalizing the present findings, particularly to other populations. The small sample might have hindered the detection of intervention effects in some cases. Also, it was not possible to perform subgroup analyses according to sex, age, and anti-hypertensive medication. Future

studies with larger samples and addressing the effects of different exercise modalities on the reproducibility of BP changes are warranted to ratify the present results.

Conclusions

The findings of this crossover randomized controlled trial suggested that the reproducibility of the PEH phenomenon after two bouts of MCT in people after stroke was influenced by the approach used for its determination. At least within 40-min post-exercise recovery, the A₂ (post- exercise – post- CTL) approach proved to be more reliable and stable than A₁ (post- exercise – pre- exercise) or A₃ [(post- exercise – pre- exercise) – (post- CTL – pre- CTL)]. Moreover, the proportion of PEH responders was affected by the cut-off values applied to characterize actual BP reductions – for both SBP and DBP, the number of responders was systematically greater when using the 4 mmHg vs. MDD as a cut-off reference. The MDD may be therefore considered a more conservative option than 4 mmHg to identify PEH responders among people after stroke.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the Carlos Chagas Filho Foundation for the Research Support in Rio de Janeiro (FAPERJ, E-26/202.705/2019 and E-26/211.210/2021 [271104], recipient FAC; and E-26/200.817/2021, recipient PF), the Brazilian Council for Technological and Scientific Development (CNPq, 403206/2021-9, recipient FAC; and 303629/2019-3, recipient PF), and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) (Finance Code 001, no recipient ASF).

Acknowledgments

We would like to thank all our volunteers for their efforts to participate in this study. We also thank Paulo Couto for his excellent technical assistance during the experiment.

Author Contributions

Conceptualization, GFF, and FAC; Methodology, GFF, RM, PF, ASF, and FAC; Software, GFF, ACM, and VABC; Formal Analysis, GFF, ACM, and VABC; Investigation,

GFF, ACM, VABC, and FAC; Resources, FAC and PF; Data Curation, GFF, ACM, and VABC; Writing, GFF, ACM, and VABC; Review & Editing – RM, PF, ASF and FAC; Visualization, GFF, and FAC; Supervision, FAC; Project Administration, FAC; Funding Acquisition, FAC and PF.

Institutional Review Board Statement

The experimental procedures were conducted according to ethical guidelines from the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Ethics Committee at the University of Rio de Janeiro State (CAAE: 07618118.4.0000.5259), registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (RBR-5dn5zd), available at <https://ensaiosclinicos.gov.br>, and complies with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010.

Informed Consent Statement

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Kenney, M. J., and D. R. Seals. "Postexercise Hypotension. Key Features, Mechanisms, and Clinical Significance." *Hypertension* 22, no. 5 (1993): 653-64.
2. Pescatello, L. S., B. A. Franklin, R. Fagard, W. B. Farquhar, G. A. Kelley, C. A. Ray, and Medicine American College of Sports. "American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and Hypertension." *Med Sci Sports Exerc* 36, no. 3 (2004): 533-53.
3. Gueyffier, F., J. P. Boissel, F. Boutitie, S. Pocock, J. Coope, J. Cutler, T. Ekbom, R. Fagard, L. Friedman, K. Kerlikowske, M. Perry, R. Prineas, and E. Schron. "Effect of Antihypertensive Treatment in Patients Having Already Suffered from Stroke. Gathering the Evidence. The Indiana (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trials) Project Collaborators." *Stroke* 28, no. 12 (1997): 2557-62.
4. Wang, C., J. Redgrave, M. Shafizadeh, A. Majid, K. Kilner, and A. N. Ali. "Aerobic Exercise Interventions Reduce Blood Pressure in Patients after Stroke or Transient Ischaemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Br J Sports Med* 53, no. 24 (2019): 1515-25.
5. Costa, E. C., T. C. Dantas, L. F. de Farias Junior, D. T. Frazão, J. Prestes, S. R. Moreira, R. M. Ritti-Dias, R. A. Tibana, and T. A. Duhamel. "Inter- and Intra-Individual Analysis of Post-Exercise Hypotension Following a Single Bout of High-Intensity Interval Exercise and Continuous Exercise: A Pilot Study." *Int J Sports Med* 37, no. 13 (2016): 1038-43.
6. Cunha, F., A. W. Midgley, L. Pescatello, P. P. Soares, and P. Farinatti. "Acute Hypotensive Response to Continuous and Accumulated Isocaloric Aerobic Bouts." *Int J Sports Med* 37, no. 11 (2016): 855-62.
7. Fecchio, R. Y., M. Chehuen, L. C. Brito, T. Peçanha, A. C. C. Queiroz, and C. L. de Moraes Forjaz. "Reproducibility (Reliability and Agreement) of Post-Exercise Hypotension." *Int J Sports Med* 38, no. 13 (2017): 1029-34.

8. Fonseca, G. F., P. T. V. Farinatti, A. W. Midgley, A. Ferreira, T. de Paula, W. D. Monteiro, and F. A. Cunha. "Continuous and Accumulated Bouts of Cycling Matched by Intensity and Energy Expenditure Elicit Similar Acute Blood Pressure Reductions in Prehypertensive Men." *J Strength Cond Res* 32, no. 3 (2018): 857-66.
9. Lai, B., B. Jeng, K. Vrongistinos, and T. Jung. "Post-Exercise Hypotensive Responses Following an Acute Bout of Aquatic and Overground Treadmill Walking in People Post-Stroke: A Pilot Study." *Top Stroke Rehabil* 22, no. 3 (2015): 231-8.
10. Lapointe, T., F. Trudeau, Y. T. Sia, and J. Houle. "Post-Exercise Hypotensive Response in Stroke Patients Following Acute Moderate or High Intensity Cycling Session." *J Sports Med Phys Fitness* (2021).
11. Francica, J. V., A. Bigongiari, L. Mochizuki, K. B. Scapini, O. A. Moraes, C. Mostarda, E. C. Caperuto, M. C. Irigoyen, K. De Angelis, and B. Rodrigues. "Cardiac Autonomic Dysfunction in Chronic Stroke Women Is Attenuated after Submaximal Exercise Test, as Evaluated by Linear and Nonlinear Analysis." *BMC Cardiovasc Disord* 15 (2015): 105.
12. Hopkins, W. G. "Measures of Reliability in Sports Medicine and Science." *Sports Med* 30, no. 1 (2000): 1-15.
13. de Brito, L. C., R. Y. Fecchio, T. Peçanha, A. Lima, J. Halliwill, and C. L. M. Forjaz. "Recommendations in Post-Exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation." *Int J Sports Med* 40, no. 8 (2019): 487-97.
14. Luttrell, M. J., and J. R. Halliwill. "Recovery from Exercise: Vulnerable State, Window of Opportunity, or Crystal Ball?" *Front Physiol* 6 (2015): 204.
15. Hecksteden, A., T. Grütters, and T. Meyer. "Association between Postexercise Hypotension and Long-Term Training-Induced Blood Pressure Reduction: A Pilot Study." *Clin J Sport Med* 23, no. 1 (2013): 58-63.
16. Liu, S., J. Goodman, R. Nolan, S. Lacombe, and S. G. Thomas. "Blood Pressure Responses to Acute and Chronic Exercise Are Related in Prehypertension." *Med Sci Sports Exerc* 44, no. 9 (2012): 1644-52.

17. Gibbs, B. B., M. F. Hivert, G. J. Jerome, W. E. Kraus, S. K. Rosenkranz, E. N. Schorr, N. L. Spartano, and F. Lobelo. "Physical Activity as a Critical Component of First-Line Treatment for Elevated Blood Pressure or Cholesterol: Who, What, and How?: A Scientific Statement from the American Heart Association." *Hypertension* 78, no. 2 (2021): e26-e37.
18. Lima, A. H., A. S. Miranda, M. A. Correia, A. H. Soares, G. G. Cucato, D. C. Sobral Filho, S. L. Gomes, and R. M. Ritti-Dias. "Individual Blood Pressure Responses to Walking and Resistance Exercise in Peripheral Artery Disease Patients: Are the Mean Values Describing What Is Happening?" *J Vasc Nurs* 33, no. 4 (2015): 150-6.
19. Moreira, S. R., G. G. Cucato, D. F. Terra, and R. M. Ritti-Dias. "Acute Blood Pressure Changes Are Related to Chronic Effects of Resistance Exercise in Medicated Hypertensives Elderly Women." *Clin Physiol Funct Imaging* 36, no. 3 (2016): 242-8.
20. Stokes, Emma K. "Measuring Change." In *Rehabilitation Outcome Measures*, edited by Emma K. Stokes, 47-53. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011.
21. Hecksteden, A., J. Kraushaar, F. Scharhag-Rosenberger, D. Theisen, S. Senn, and T. Meyer. "Individual Response to Exercise Training - a Statistical Perspective." *J Appl Physiol* (1985) 118, no. 12 (2015): 1450-9.
22. Schulz, Kenneth F., Douglas G. Altman, David Moher, and Consort Group the. "Consort 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials." *Trials* 11, no. 1 (2010): 32.
23. Saco-Ledo, G., P. L. Valenzuela, M. Ramírez-Jiménez, J. S. Morales, A. Castillo-García, J. A. Blumenthal, L. M. Ruilope, and A. Lucia. "Acute Aerobic Exercise Induces Short-Term Reductions in Ambulatory Blood Pressure in Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Hypertension* 78, no. 6 (2021): 1844-58.
24. Brucki, S. M., R. Nitrini, P. Caramelli, P. H. Bertolucci, and I. H. Okamoto. "[Suggestions for Utilization of the Mini-Mental State Examination in Brazil]." *Arq Neuropsiquiatr* 61, no. 3B (2003): 777-81.
25. Matsudo, Sandra, Timóteo Araújo, Victor Matsudo, Douglas Andrade, Erinaldo Andrade, Luis Carlos Oliveira, and Glaucia Braggion. "Questionário Internacional De

Atividade Física (Ipaq): Estudo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil." *Rev Bras Ativ Fís Saúde* 6, no. 2 (2012): 5-18.

26. Craig, C. L., A. L. Marshall, M. Sjöström, A. E. Bauman, M. L. Booth, B. E. Ainsworth, M. Pratt, U. Ekelund, A. Yngve, J. F. Sallis, and P. Oja. "International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity." *Med Sci Sports Exerc* 35, no. 8 (2003): 1381-95.

27. Maki, T, EMAB Quagliato, EWA Cacho, LPS Paz, NH Nascimento, MMEA Inoue, and MA Viana. "Estudo De Confiabilidade Da Aplicação Da Escala De Fugl-Meyer No Brasil." *Braz J Phys Ther* 10, no. 2 (2006): 177-83.

28. Miyamoto, S. T., I. Lombardi Junior, K. O. Berg, L. R. Ramos, and J. Natour. "Brazilian Version of the Berg Balance Scale." *Braz J Med Biol Res* 37, no. 9 (2004): 1411-21.

29. Cunha, F. A., A. W. Midgley, W. Monteiro, R. Freire, T. Lima, and P. T. Farinatti. "How Long Does It Take to Achieve Steady State for an Accurate Assessment of Resting Vo₂ in Healthy Men?" *Eur J Appl Physiol* 113, no. 6 (2013): 1441-47.

30. Bernardes, Wendell Leite., Rafael Ayres Montenegro, Wallace David Monteiro, Raul de Almeida Freire, Renato Massafferri, and Paulo Farinatti. "Optimizing a Treadmill Ramp Protocol to Evaluate Aerobic Capacity of Hemiparetic Post-Stroke Patients." *J Strength Cond Res* 32, no. 3 (2018): 876-84.

31. Midgley, A. W., S. Carroll, D. Marchant, L. R. McNaughton, and J. Siegler. "Evaluation of True Maximal Oxygen Uptake Based on a Novel Set of Standardized Criteria." *Appl Physiol Nutr Metab* 34, no. 2 (2009): 115-23.

32. Riebe, Deborah, Jonathan K Ehrman, Gary Liguori, Meir Magal, and American College of Sports Medicine. *Acsm's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018.

33. Billinger, S. A., R. Arena, J. Bernhardt, J. J. Eng, B. A. Franklin, C. M. Johnson, M. MacKay-Lyons, R. F. Macko, G. E. Mead, E. J. Roth, M. Shaughnessy, and A. Tang. "Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors: A Statement for

Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 45, no. 8 (2014): 2532-53.

34. Shrout, P. E., and J. L. Fleiss. "Intraclass Correlations: Uses in Assessing Rater Reliability." *Psychol Bull* 86, no. 2 (1979): 420-8.

35. Fleiss, Joseph L. *Design and Analysis of Clinical Experiments*: John Wiley & Sons, 2011.

36. Lehmkuhl, L. A., S. Park, D. Zakutansky, C. A. Jastremski, and J. P. Wallace. "Reproducibility of Postexercise Ambulatory Blood Pressure in Stage I Hypertension." *J Hum Hypertens* 19, no. 8 (2005): 589-95.

37. Brito, L. C. "Group Means and Inter-Individual Analysis in Post-Exercise Hypotension: Effects of Citrulline Malate Oral Supplementation." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 113, no. 2 (2019): 229-30.

38. Casonatto, J., D. M. Enokida, and K. Grandolfi. "Inter-Individual Responses to Citrulline Malate Oral Supplementation on Post-Exercise Hypotension in Hypertensives: A 24-Hour Analysis." *Arq Bras Cardiol* 113, no. 2 (2019): 218-28.

39. Forjaz, C. L., T. Tinucci, K. C. Ortega, D. F. Santaella, D. Mion, Jr., and C. E. Negrão. "Factors Affecting Post-Exercise Hypotension in Normotensive and Hypertensive Humans." *Blood Press Monit* 5, no. 5-6 (2000): 255-62.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flowchart for the study. MCT: mixed circuit training; CTL: non-exercise control session.

Figure 2. Post-exercise hypotension responders (%) for systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure changes determined using three different approaches and cut-off values (4 mmHg vs. minimal detectable change, MDD) after the 1st bout of mixed circuit training (MCT) (n = 7). A_1 = post- exercise – pre- exercise; A_2 = post- exercise – post- CTL; A_3 = (post- exercise – pre- exercise) – (post- CTL – pre- CTL). *: Significantly different vs. 4 mmHg ($p < 0.05$).

Figure 3. Post-exercise hypotension responders (%) for systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure changes determined using three different approaches and cut-off values (4 mmHg vs. minimal detectable change, MDD) after the 2nd bout of mixed circuit training (MCT) (n = 7). A_1 = post- exercise – pre- exercise; A_2 = post- exercise – post- CTL; A_3 = (post- exercise – pre- exercise) – (post- CTL – pre- CTL). *: Significantly different vs. 4 mmHg ($p < 0.05$).

Table 1. Characteristics of the study participants ($n = 7$)

Variable	Mean \pm
Age (years)	58 \pm 12
Time after stroke (months)	91 \pm 55
<i>Anthropometric assessment</i>	
Body mass (kg)	69.2 \pm 8.4
Body height (cm)	161.9 \pm
Body mass index (kg/m ²)	26.6 \pm 3.7
Waist circumference (cm)	89.5 \pm
Hip circumference (cm)	96.7 \pm
Waist-hip ratio	0.94 \pm
<i>Functional motor performance and cognitive mental assessments</i>	
Fugl-Meyer's functional scale (0-100)	87 \pm 5
Berg's balance scale (0-56)	55 \pm 1
Mini-mental State Exam (0-30)	27.2 \pm 1.8
Level of physical activity (METs-min per week)	796 \pm 258
<i>Resting blood pressure assessments</i>	
Systolic blood pressure (mmHg)	137 \pm 14
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 \pm 13
<i>Medication (n)</i>	
Diuretic + Angiotensin II receptor type 1	2
Diuretic + Angiotensin-converting enzyme inhibitor	1
Angiotensin II receptor type 1 + Angiotensin-converting enzyme	1
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	2

Table 2. Reproducibility of blood pressure changes (Δ mmHg) calculated through three different approaches after two bouts of mixed circuit training (10-min intervals during 40 min) in people after stroke ($n = 7$).

Approach	Time post-MCT															
	10 min				20 min				30 min				40 min			
	1 st MCT Δ mmHg	2 nd MCT Δ mmHg	<i>t</i> test <i>P</i> -value	ICC _(2,1)	1 st MCT Δ mmHg	2 nd MCT Δ mmHg	<i>t</i> test <i>P</i> -value	ICC _(2,1)	1 st MCT Δ mmHg	2 nd MCT Δ mmHg	<i>t</i> test <i>P</i> -value	ICC _(2,1)	1 st MCT Δ mmHg	2 nd MCT Δ mmHg	<i>t</i> test <i>P</i> -value	ICC _(2,1)
<i>Systolic blood pressure</i>																
A ₁	-22	-23	0.882	0.639	-18	-19	0.804	0.580	-13	-17	0.365	0.829	-9	-14	0.373	0.696
A ₂	-29	-25	0.074	0.937	-29	-26	0.160	0.947	-29	-28	0.082	0.994	-28	-28	0.760	0.978
A ₃	-2	-3	0.464	0.521	-1	-1	0.853	0.774	-1	-1	0.569	0.577	0	-1	0.182	0.278
<i>Diastolic blood pressure</i>																
A ₁	-14	-13	0.773	0.694	-11	-11	0.963	0.792	-8	-9	0.550	0.916	-5	-4	0.779	0.497
A ₂	-15	-15	0.931	0.800	-11	-12	0.666	0.858	-9	-11	0.155	0.969	2	1	0.747	0.133
A ₃	-3	-4	0.682	0.863	-3	-2	0.253	0.901	-1	-1	0.604	0.930	1	1	0.788	0.175

A₁ = post-exercise – pre-exercise; A₂ = post-exercise – post-CTL; A₃ = (post-exercise – pre-exercise) – (post-CTL – pre-CTL). ICC_{2,1}: two-way, single measurement intraclass correlation coefficient.

Table 3. Minimal detectable difference (MDD) and standard error of measurement (SEM) of blood pressure changes (Δ mmHg) calculated through three different approaches after two bouts of mixed circuit training (10-min intervals during 40 min) in people after stroke ($n = 7$).

Time post-MCT	A ₁		A ₂		A ₃		A ₁		A ₂		A ₃	
	SBP		DBP		SBP		DBP		SBP		DBP	
	MDD	SEM										
	Δ mmHg	Δ mmHg										
10 min	22	8	16	6	11	4	15	5	9	3	5	2
20 min	24	9	14	5	12	4	15	5	3	1	6	2
30 min	17	6	9	3	4	1	8	3	2	1	1	0
40 min	22	8	7	3	8	3	13	5	3	1	2	1
<i>40-min average</i>	<i>20</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>3</i>	<i>7</i>	<i>3</i>	<i>10</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>1</i>

A₁ = post- exercise – pre- exercise; A₂ = post- exercise – post- CTL; A₃ = (post- exercise – pre- exercise) – (post- CTL – pre- CTL); MCT: mixed circuit training; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MCT: mixed circuit training.

Figure 1

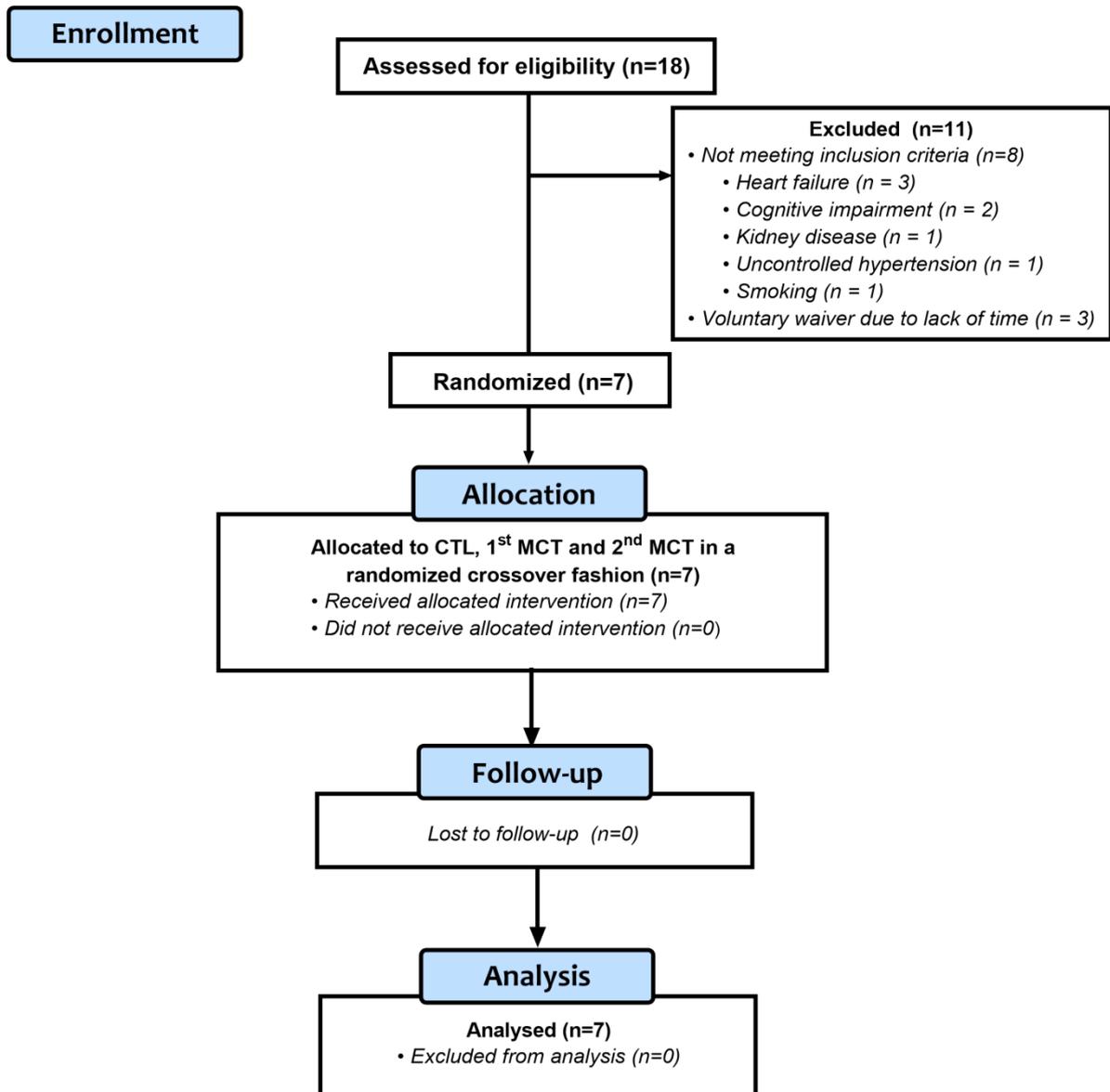


Figure 2

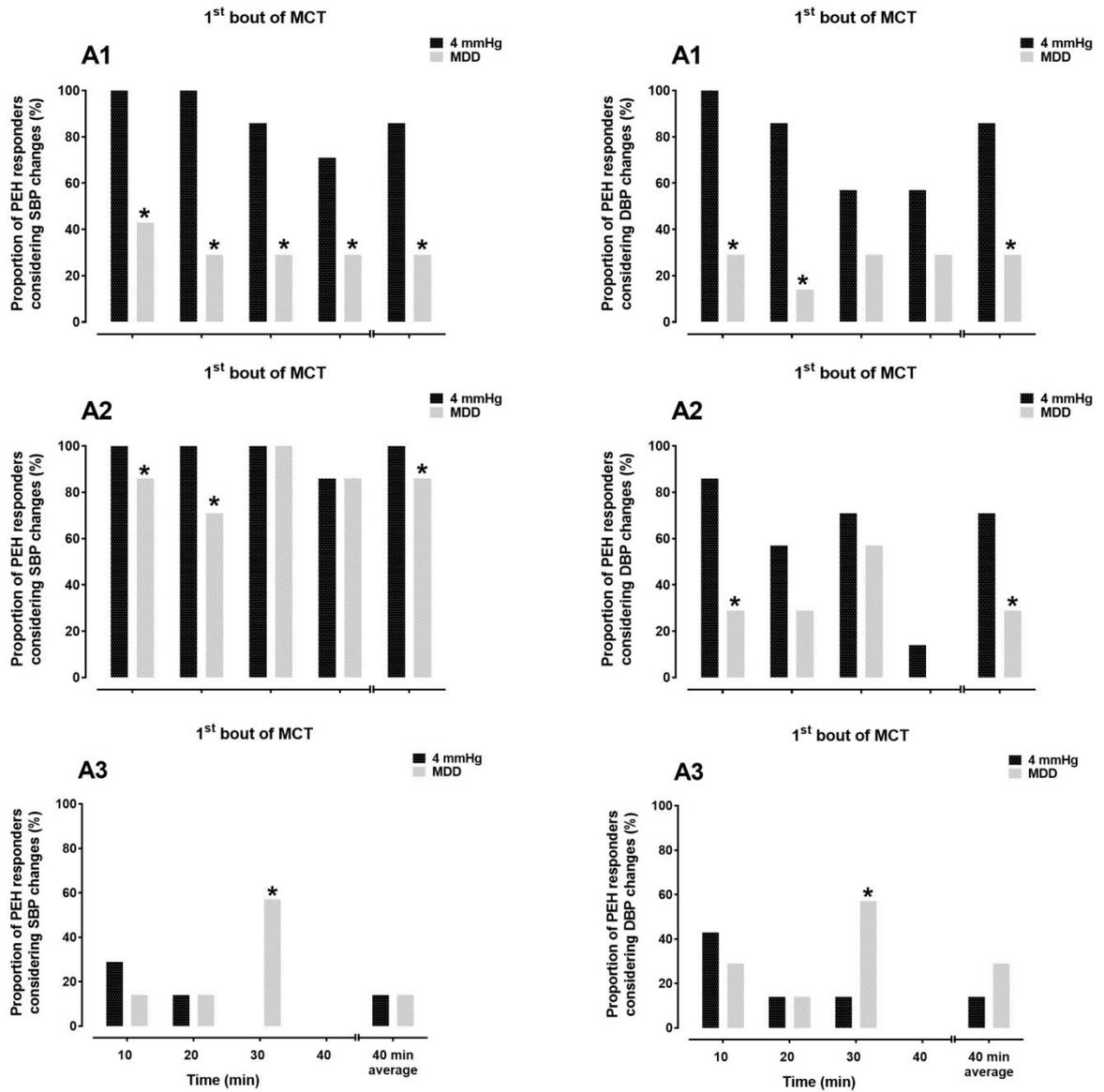
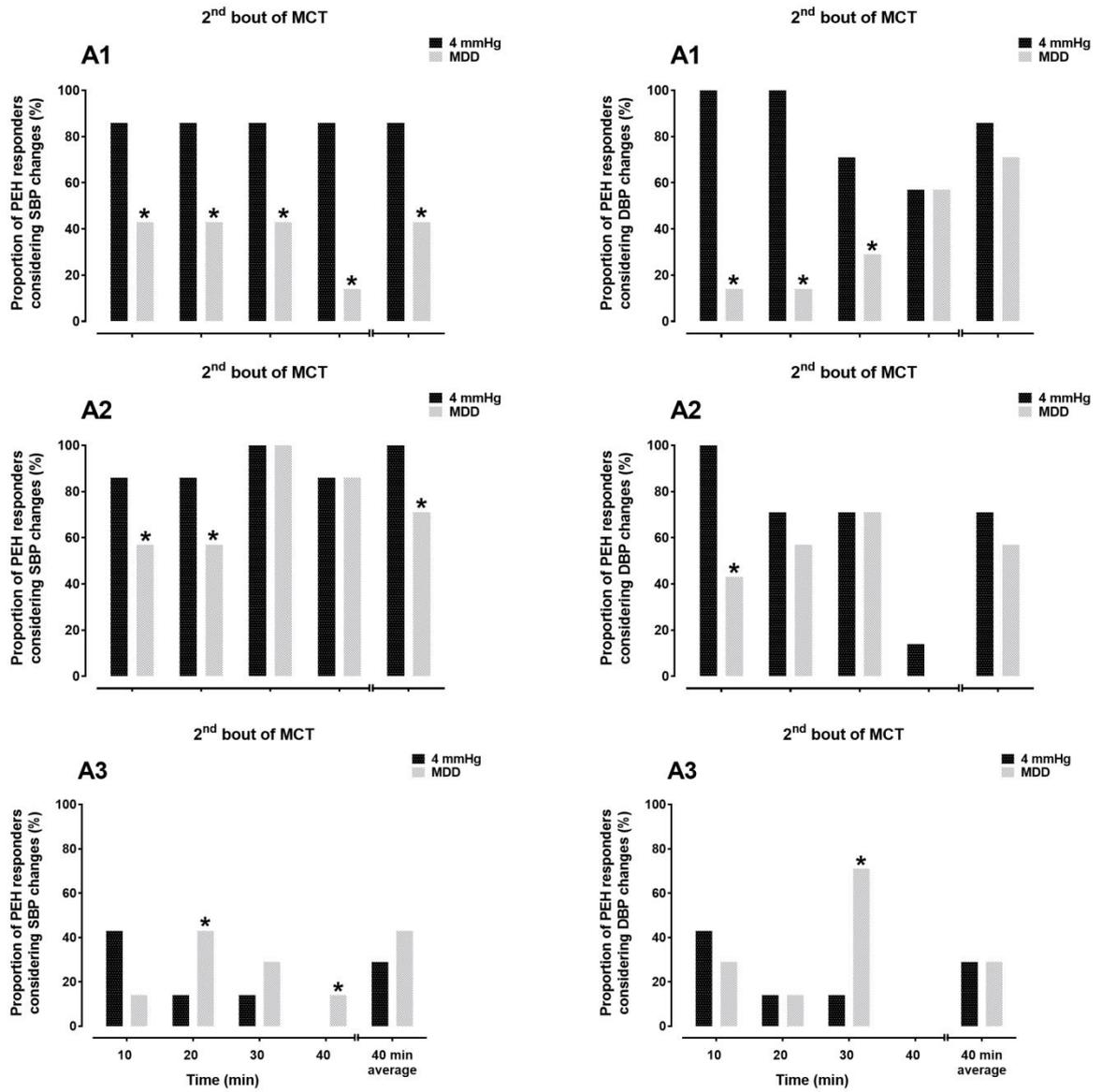


Figure 3



APÊNDICE B - Estudo Fisiológico

O manuscrito foi aprovado para publicação pelo periódico *Frontiers in Physiology* (*Impact Factor*: 4.134).

Title Page

Acute effects of mixed circuit training on hemodynamic and cardiac autonomic control in chronic hemiparetic stroke patients: a randomized controlled crossover trial

Running Title: Postexercise hypotension in stroke patients

Guilherme F. Fonseca¹, Adrian W. Midgley², Sandra A. Billinger^{3,4}, André C. Michalski¹, Victor A. B. Costa¹, Wallace Monteiro¹, Paulo Farinatti¹, Felipe A. Cunha^{1*}

1) Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Graduate Program in Exercise Science and Sports, University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil.

2) Department of Sport and Physical Activity, Edge Hill University, Ormskirk, Lancashire, England.

3) Department of Physical Therapy, Rehabilitation Science and Athletic Training at University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA.

4) KU Alzheimer's Disease Center, Fairway, USA.

* Correspondence:

Felipe A. Cunha; felipe.cunha@uerj.br

Keywords: Autonomic nervous system; blood pressure; circuit-based exercise; exercise; rehabilitation.

Number of words: 5532; Number of figures: 4; Number of tables: 2

Abstract

Objectives: To investigate whether a single bout of mixed circuit training (MCT) can elicit acute blood pressure (BP) reduction in chronic hemiparetic stroke patients, a phenomenon also known as post-exercise hypotension (PEH). **Methods:** Seven participants (58 ± 12 yr) performed a non-exercise control session (CTL) and a single bout of MCT on separate days and in a randomized counterbalanced order. The MCT included 10 exercises with 3 sets of 15-repetition maximum per exercise, with each set interspersed with 45 s of walking. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, mean arterial pressure (MAP), cardiac output (Q), systemic vascular resistance (SVR), baroreflex sensitivity (BRS), and heart rate variability (HRV) were assessed 10 min before and 40 min after CTL and MCT. BP and HRV were also measured during an ambulatory 24-h recovery period. **Results:** Compared to CTL, SBP (Δ -22%), DBP (Δ -28%), SVR (Δ -43%), BRS (Δ -63%), and parasympathetic activity (HF; high-frequency component: Δ -63%) were reduced during 40 min post-MCT ($P < 0.05$), while Q (Δ 35%), sympathetic activity (LF; low-frequency component: Δ 139%) and sympathovagal balance (LF:HF ratio: Δ 145%) were higher ($P < 0.001$). In the first 10 h of ambulatory assessment, SBP (Δ -7%), MAP (Δ -6%), and HF (Δ -26%) remained lowered, and LF (Δ 11%) and LF:HF ratio (Δ 13%) remained elevated post-MCT vs. CTL ($P < 0.05$). **Conclusion:** A single bout of MCT elicited prolonged PEH in chronic hemiparetic stroke patients. This occurred concurrently with increased sympathovagal balance and lowered SVR, suggesting vasodilation capacity is a major determinant of PEH in these patients. This clinical trial was registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (RBR-5dn5zd), available at <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5dn5zd>.

1 Introduction

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide (GBD, 2019). Indeed, 17% of stroke cases lead to death within 5 years and the rate of recurrence is as high as 41% at 28 days after the first episode (Chen *et al.*, 2020). Among risk factors associated with cerebrovascular disease, hypertension is regarded as the most important and is the most prevalent in stroke survivors (Pistoia *et al.*, 2015). It is suggested that maintaining blood pressure (BP) levels to <150/90 mmHg reduces the risk of stroke. The risk of recurrent stroke is also increased in patients with elevated BP, but decreased by 30% with antihypertensive therapies (Gueyffier *et al.*, 1997). Engagement in regular physical exercise is an important tool for controlling the risk of stroke due to elevated BP (Chong and Sacco, 2005). The 5.1 and 2.5 mmHg reduction in systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), respectively, observed in stroke populations in response to an exercise intervention (Liu *et al.*, 2009) is similar to the 4.3 and 2.5 mmHg reductions from antihypertensive therapy (Wang *et al.*, 2019). This highlights the importance of physical exercise as a non-pharmacological approach to post-stroke management of BP. A meta-analysis of 18 cohort studies and 5 case-control studies concluded that the risk of incidence of stroke and associated mortality is 27% lower in high vs. low active individuals (Lee *et al.*, 2003). In addition, regular exercise promotes improvements in cardiorespiratory fitness and muscle strength, such as increased peak oxygen uptake (VO_{2peak}), exercise tolerance, walking ability, gait speed/endurance, stair climbing and self-efficacy (Brogardh and Lexell, 2012).

Some studies have demonstrated that aerobic (Liu *et al.*, 2012) and resistance (Dos Santos *et al.*, 2014) exercise may promote acute and chronic reductions in BP in apparently healthy individuals, with the magnitude of acute reductions being predictive of the magnitude of chronic reductions. This acute reduction in BP in response to exercise bouts is commonly referred to as post-exercise hypotension (PEH) (Pescatello *et al.*, 2004) and is a desirable effect that has been observed in normotensive (Keese *et al.*, 2011), pre-hypertensive (Cunha *et al.*, 2016; Fonseca *et al.*, 2018), and hypertensive individuals (Ferrari *et al.*, 2017). However, little is known about this phenomenon in post-stroke individuals. In a pioneering study involving seven post-stroke individuals aged 56 ± 10 yr, Lai *et al.* (2015) observed that a single bout of aquatic walking induced PEH for 9 h compared to a non-exercise control session (CTL). In contrast, this effect was not observed after treadmill walking matched by

duration and intensity (i.e., 15 min at 70% $\text{VO}_{2\text{peak}}$), suggesting that PEH in post-stroke patients may depend on exercise modality.

Aerobic exercise is widely recommended for the management of BP (Ghadieh and Saab, 2015). However, there is an increasing emphasis on the engagement of resistance exercise in healthy adult populations (Garber *et al.*, 2011). Resistance exercise promotes essential physiological adaptations for the performance of athletic, occupational, and leisure activities, contributing to overall functional autonomy. In the context of stroke rehabilitation, resistance exercise has been recommended for increasing the independence of hemiparetic individuals during activities of daily living, increasing gait velocity, and improving functional mobility by the development of upper and lower limb strength (Billinger *et al.*, 2014). However, little information exists on the effectiveness of resistance exercise performed in isolation or combined with aerobic exercise in the management of BP in chronic post-stroke patients. A recent meta-analysis (Saunders *et al.*, 2020) evaluating the effects of different exercise modalities on health outcomes in post-stroke patients reported that none of the 75 reviewed studies investigated the impact of resistance exercise on BP. Despite this lack of empirical evidence, the most recent joint guidelines for the management of stroke survivors from the American Heart Association and American Stroke Association recommended that stroke patients should perform mixed circuit training (MCT) at least 3 days/week (Billinger *et al.*, 2014). It is worth noting that MCT seems to be effective in inducing PEH in individuals with no history of stroke (Brown *et al.*, 1994; Paoli *et al.*, 2013), but whether similar BP responses occur in post-stroke patients is yet to be determined.

To the best of our knowledge, only the study of Lai *et al.* (2015) has investigated the acute ambulatory BP responses to exercise in post-stroke patients. Although evidencing that this population may exhibit PEH, the authors did not investigate its underlying mechanisms. In a simplified model, BP results from the product of cardiac output (Q) and systemic vascular resistance (SVR), which represent central and peripheral cardiovascular components, respectively (Mayet and Hughes, 2003). During recovery from exercise, lowered BP results from reductions in Q, SVR, or both (Chen and Bonham, 2010). Although the mechanistic basis of PEH has not been fully elucidated, current evidence suggests that autonomic control, commonly measured by heart rate variability (HRV) (1996), may play an important role via changes in sympathetic activity and baroreflex resetting (Halliwill *et al.*, 2013). Nevertheless, controversies surround this topic, with some studies observing increased sympathetic activity and autonomic balance concomitant to PEH (Teixeira *et al.*, 2011; Cunha *et al.*, 2015; Cunha

et al., 2016; Fonseca *et al.*, 2018), whereas others observed increased parasympathetic activity (Park *et al.*, 2006) or even no changes in autonomic control (Park *et al.*, 2008; Anunciação *et al.*, 2016). A recent meta-analysis (Farinatti *et al.*, 2021) reported that reduced BP after resistance exercise is associated with increased sympathetic activity and decreased parasympathetic activity, raising doubts about the role of autonomic fluctuations as potential mechanisms underlying PEH.

All these findings are from populations with no history of stroke and may not be generalized to post-stroke patients, which often show severe autonomic dysfunction (McLaren *et al.*, 2005). To date, limited data from post-stroke populations are available regarding acute autonomic responses to exercise and its possible role in eliciting PEH. Francica *et al.* (2015) observed decreased sympathovagal balance after exercise compared to baseline in post-stroke patients, but this blunted response in cardiac autonomic control was not associated with PEH. Moreover, the 20-min assessment period during post-exercise recovery was short and the exercise involved a submaximal test rather than bouts consistent with physical activity guidelines for stroke survivors. It is therefore important to investigate the relationship between BP and cardiac autonomic control after more ecologically valid bouts of exercise, such as MCT.

Thus, the primary aim of this study was to investigate whether a single bout of MCT can elicit PEH in chronic hemiparetic stroke patients. A secondary aim was to investigate possible mechanisms underlying acute BP changes during two recovery conditions: (i) 40-min of laboratory-phase monitoring of SBP, DBP, MAP, Q, SVR, HRV, and baroreflex sensitivity (BRS); and (ii) 24-h of ambulatory-phase monitoring of SBP, DBP, MAP, and HRV. We hypothesized that, compared to CTL, a single bout of MCT would be able to elicit PEH in chronic post-stroke patients in parallel with reductions in SVR and followed by a compensatory increase in sympathovagal balance.

2 Methods

2.1 Ethical Approval

This study was approved by the Ethics Committee at the University of Rio de Janeiro State (CAAE: 07618118.4.0000.5259) and registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (RBR-5dn5zd). The experimental procedures were conducted in line with ethical guidelines from the Declaration of Helsinki. Participants were informed of the requirements, as well as

the benefits and risks associated with participation in this study, and subsequently provided written informed consent.

2.2 Participants

Potentially eligible participants were recruited from the University Hospital Pedro Ernesto and Piquet Carneiro Polyclinic of the State University of Rio de Janeiro. The following inclusion criteria were applied: i) chronic stroke (≥ 6 months) with right or left hemiparesis; ii) ability to walk without supervision; iii) enrolled in a neuro-motor rehabilitation program; iv) a score above 36 on the Berg balance scale; v) a minimum score of 50 on the Fugl-Meyer scale; and vi) not dieting or exhibiting any extreme dietary habits, including disinhibited and restrained eating tendencies. Exclusion criteria included: i) current smoker; ii) uncontrolled hypertension; iii) patients with clinical manifestations of hyper or hypothyroidism; iv) acute or chronic hepatic disease; v) patients with a history of angina or tests compatible with myocardial ischemia; vi) previous history of acute myocardial infarction and/or myocardial revascularization; vii) clinical signs of heart failure, symptomatic cardiac arrhythmia, or clinically significant valve disease; viii) history of drug or alcohol abuse; ix) history of psychiatric or neurological disease other than stroke; and x) severe aphasia or a cognitive-communication deficit.

Eighteen individuals initially volunteered to participate in the study, with 11 of these excluded due to the presence of the following: heart failure ($n = 3$), cognitive impairment ($n = 2$), kidney disease ($n = 1$), uncontrolled hypertension ($n = 1$), smoking ($n = 1$), and voluntary waiver due to lack of time ($n = 3$). Seven participants (4 males and 3 females; 4 with right and 3 with left hemiparesis) were therefore considered eligible after the initial screening.

2.3 Experimental design

Before the experimental trials, participants visited the laboratory over 3 weeks to undergo health screening, preliminary measurements (i.e., anthropometry, functional motor performance, cognitive status, and resting hemodynamic and cardiac autonomic control), familiarization with the exercises included in the MCT, and assessment of test-retest reliability for 15-repetition maximum (15-RM) tests. Figure 1 illustrates the timeline of assessments performed during each of the two experimental trials. The study incorporated a computer-generated randomized, controlled crossover design, including non-exercise control

(CTL) and MCT sessions separated by 48 to 72 h. CTL and MCT took place in a thermoneutral environment (i.e., 21-24°C and relative humidity between 50-70%) and always in the morning (8-10 a.m.) to negate the effects of circadian BP variations. In the 24 h preceding the experimental trials, participants were instructed to avoid any physical exercise, and abstain from alcohol, soft drinks, or caffeine. The laboratory-phase monitoring consisted of measuring BP, hemodynamic, and autonomic outcomes immediately before and for 40 min after CTL and MCT. After this, patients had the ambulatory monitoring device fitted. In this ambulatory-phase monitoring, BP and HRV were assessed for 24 h.

INSERT FIGURE 1

2.4 Procedures

2.4.1 Anthropometric assessments

Body mass was assessed using a digital balance scale with a maximal capacity of 150 kg and accuracy of 0.1 kg (WelmyTM, São Paulo, Brazil). Height was measured with a graded stadiometer with 1 mm precision (American Medical do BrazilTM, São Paulo, Brazil). Body mass index (BMI) was calculated (kg/m^2). Waist circumference was taken midway between the lowest rib and the top of the iliac crest. Hip circumference was taken at the widest diameter of the buttocks. The waist-hip ratio was calculated by dividing waist circumference by hip circumference.

2.4.2 Cognitive mental assessment

Cognitive mental status was assessed using the Mini-Mental State Exam (Folstein *et al.*, 1975). Briefly, this consists of a two-part exam, as follows: (i) only vocal responses are required and involve orientation, memory, and attention; and (ii) more complex tasks, such as naming objects, following verbal commands, writing a sentence spontaneously, and copying a polygon. The maximum scores from the first and second sections are 21 and 9, respectively, totaling 30 points.

2.4.3 Functional and strength assessments

The Fugl-Meyer scale was used to assess the degree of motor impairment of participants through abnormal synergic voluntary movements in the motor function domain

(Fugl-Meyer *et al.*, 1974). Scale scores range from 0 to 100 points (< 50 points indicates severe motor impairment, 50-84 represents marked impairment, 85-95 is moderate, and 96-99 is slight). Static and dynamic balance were assessed using the Berg Balance scale (Berg *et al.*, 1995), in which a maximal of 56 points could be achieved for items scored on a 0-4 point scale.

15-RM tests were performed to determine the training loads for each resistance exercise, using the standard procedures proposed by the American College of Sports Medicine (ACSM, 2013). The tests were repeated after 30-min to establish the reproducibility of loads. When differences exceeded 5%, the test was repeated after an additional 30-min resting period.

2.4.4 Screening and experimental short-term assessments

Hemodynamic variables (i.e., BP, HR, SV, Q, and SVR) and cardiac autonomic control (i.e., HRV indices and BRS) were simultaneously measured by finger photoplethysmography with height correction on the left upper arm (FinometerTM, FMS, Amsterdam, The Netherlands). Data were downloaded onto a personal computer and analyzed by BeatScope Software (BeatScope 1.1a, FinapresTM Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands). The BeatScope software performs beat-to-beat analysis of the finger arterial pressure and uses filtering and level correction to calculate reconstructed brachial pressures from finger pressures. The screening visit consisted of a 25 min assessment at rest in the supine position, with data taken from the last 5 min. During the experimental trials, all physiological markers were assessed at baseline and during 40 min post-exercise (or CTL) in the laboratory phase.

For spectral analysis of the R-R interval time series, data were processed using a Fast Fourier Transform (FFT) with the Welch's method and a Hanning window with 50% overlap, using a customized algorithm in the HeartScopeTM II software (version 1.4, A.M.P.S., LLC, New York, USA). Beat-by-beat R-R interval series were then converted into equally spaced time series with 256 ms intervals using cubic spline interpolation (Task-Force, 1996; Lazzoli *et al.*, 2003). Spectral analysis was expressed in normalized units (n.u.) (Task-Force, 1996). The ratio between low frequency and high-frequency bands (LF:HF) was used as an index of sympathovagal balance, with the LF band (0.04-0.15 Hz) considered a marker of sympathetic predominance, and the HF band (0.15-0.50 Hz) as a marker of parasympathetic predominance (Cohen and Taylor, 2002). The BRS was analyzed from the alpha index from the low-

frequency band (α -LF) of the beat-by-beat SBP and pulse interval (Parati *et al.*, 2000). Only detected spectral gains with coherence > 0.5 (arbitrary threshold) were accepted.

2.4.5 Experimental long-term assessments (ambulatory monitoring)

After the laboratory phase, changes in 24-h BP were measured using an automatic noninvasive ambulatory monitor (Spacelabs MedicalTM model 90207, Spacelabs Inc., Redmond, WA, USA). The equipment was fitted to each subject on the non-paretic arm at the end of the experimental sessions, using appropriately sized cuffs (see Figure 1). The ABPM fulfilled the criteria of the British Hypertension Society protocol (O'Brien *et al.*, 2000) and was auto-calibrated before each test according to the manufacturer's instructions. Participants were instructed on how the device worked and to hold their arm as still as possible when activated, proceed with normal activities, and not to shower or exercise until the next morning. Additionally, they were given a standardized activity diary to complete during the 24-hour monitoring period, with instructions to log sleep and wake times, and any unusual physical or emotional events.

The monitor was programmed to record BP via oscillation every 15 min, except between the hours of 22:00 and 05:00, during which it recorded BP every 30 min to minimize sleep disturbance. The display on the monitor was switched off to prevent feedback. All BP readings rejected by the ABP Report Management System Software (v.2.00.09) (SpacelabsTM Inc., Redmond, WA, USA) as being artifacts (e.g., readings > 250 mmHg) were excluded from analyses. Data sets with $< 80\%$ of BP recordings also were discarded. When participants returned to the laboratory, the data were downloaded to a computer for determination of BP during daytime (12:00 to 22:00 h), sleeping (22:00 to 06:00 h), and waking (06:00 to 12:00 h) hours in CTL and MCT conditions.

Concurrent with 24-h ABPM, a 24-hour electrocardiogram R-R interval histogram was obtained using a Cardiolight Cardios digital model with Memory Card, which performed a 3-channel continuous recording subsequently analyzed by the CardioSmart Professional CS 540 program for the removal of artifacts (Cardio SystemTM Ltda., São Paulo, SP, Brazil). The recording device was fitted at the same location and tests were processed by a single computer, as recommended by the manufacturer. The beat-by-beat R-R interval series were exported and analyzed using CardioSmartTM software (CS-550, Cardios, Brazil). Like ABPM, recordings were averaged for each hour and analyzed for daytime (12:00 to 22:00 h), sleeping (22:00 to 06:00 h), and waking (06:00 to 12:00 h) hours in CTL and MCT conditions.

2.4.6 Mixed circuit training and non-exercise control sessions

The MCT included 10 exercises with 3 sets of 15-RM per exercise, performed using a vertical loading approach. The exercises were chosen to improve functional capacity in typical activities of daily living (e.g., pull and push, sitting and rising, walking up and downstairs) (Billinger *et al.*, 2014) and to enable the reproducibility of the protocol in regular training centers like gyms. For this, the exercises were divided into functional body-weight exercises (i.e., box step-up and squat) and machine-based exercises with external workloads [i.e., leg press, seated row, knee extension, horizontal chest press, knee flexion, shoulder press, hip abduction, and biceps curl (TechnoGymTM, Selection Line, Cesena, Italy)], and always performed in this order. A 45-s bout of over ground walking was performed between each exercise, totaling ~ 22.5 min of walking throughout the protocol. Participants were instructed to walk at a comfortable self-selected pace. The MCT was preceded by a warm-up consisting of 1 set of 15 repetitions at 50% of 15-RM for the leg press and seated row, with a 45 s walk after each exercise, totaling ~5 min of warm-up. The CTL consisted of 20 min seated rest and the participants were monitored with the same instruments used in the bouts of MCT. Within 2 min of completing the CTL and bout of MCT, participants were placed in a supine position for a recovery period of 40 min. All participants were familiarized with the exercises included in the MCT before the experimental exercise bouts and had at least six months of experience of resistance training. All training bouts were supervised by three experienced exercise professionals to ensure proper exercise technique.

2.5 Statistical analyses

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 22 (SPSSTM Inc., Chicago, IL). Data normality was confirmed by the Shapiro-Wilk test, and thus descriptive sample statistics are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Areas under the curves (AUC) were calculated (Pruessner *et al.*, 2003) for each physiological marker assessed post-MCT/CTL during the 40-min laboratory phase and the 24-h ambulatory phase (split into daytime, sleeping, and waking hours). Comparisons between MCT and CTL were performed via marginal models using the Mixed procedure within SPSS. The best-fitting covariance structure was identified as that which minimized Hurvich and Tsai's criterion value. In the event of statistically significant main effects, post hoc pairwise comparisons with Sidak-adjusted P values were obtained. The marginal model for the LF:HF ratio exhibited

heteroscedastic residuals, which were corrected using a natural log transform. A two-tailed P value ≤ 0.05 was accepted as statistically significant.

3 Results

No adverse events were reported before, during, or after the MCT bouts. Table 1 describes the participant baseline characteristics, as demographic data, anthropometric assessments, functional motor performance and cognitive mental assessments, resting hemodynamic and cardiac autonomic function assessments, and use of medication.

INSERT TABLE 1

3.1 Blood pressure

Figure 2A-C shows the AUCs calculated for BP during the first 40-min after the experimental trials. A significant main effect for Condition was observed for SBP ($F = 6.0$, $P = 0.050$) and DBP ($F = 6.6$, $P = 0.046$), whereas no significant difference between conditions were observed for MAP ($F = 5.5$, $P = 0.058$). SBP and DBP were significantly lower during recovery from MCT compared to CTL (mean diff [CI 95%] = -1008 [-2013 to -1] and -727 [-1422 to -32] mmHg \times min, respectively, $P \leq 0.05$).

INSERT FIGURE 2

3.2 Hemodynamic outcomes

The AUCs calculated for hemodynamic responses during the 40 min of recovery after CTL and MCT are depicted in Figure 3A-D. Significant main effects for Condition were observed for HR ($F = 7.3$, $P = 0.036$), Q ($F = 10.0$, $P = 0.019$), and SVR ($F = 9.6$, $P = 0.021$). HR and Q were significantly higher (mean diff [CI 95%] = 479 [44 to 914] bpm \times min, and 50 [11 to 90] L/min \times min, respectively, $P < 0.05$), while SVR was significantly lower during recovery from MCT compared to CTL (mean diff [CI 95%] = -19 [-33 to -4] AU \times min, $P < 0.05$). No significant difference in SV was observed between CTL and MCT ($F = 0.8$; $P = 0.40$).

INSERT FIGURE 3

3.3 Cardiac autonomic control

Figure 4A-D shows the AUCs calculated for autonomic responses after CTL and MCT. Significant differences between Conditions were observed for LF ($F = 20.8$, $P = 0.004$), HF ($F = 55.9$, $P < 0.001$), lnLF:HF ratio ($F = 26.3$, $P = 0.002$), and BRS ($F = 126.1$, $P < 0.001$). LF and the lnLF:HF ratio were higher in MCT than CTL (mean diff [CI 95%] = 1160 [539 to 1784] n.u. \times min, and 0.8 [0.4 to 1.2], respectively, $P < 0.01$). HF and BRS remained significantly attenuated during the post-MCT recovery period (mean diff [CI 95%] = -1282 [-1702 to -863] n.u. \times min, and -194 (-237 to -152) ms \times mmHg-1 \times min, respectively, $P < 0.001$).

INSERT FIGURE 4

3.4 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac autonomic control

AUCs calculated for ambulatory SBP, DBP, MAP, HR, LF, HF and LF:HF ratio over the 24-h period after the initial 40-min recovery are shown in Table 2. Significant differences between conditions were observed for SBP ($F = 9.7$, $P = 0.021$), MAP ($F = 8.2$, $P = 0.029$), HR ($F = 15.9$, $P = 0.007$), LF ($F = 8.2$, $P = 0.029$), HF ($F = 6.7$, $P = 0.041$), and lnLF:HF ($F = 8.8$, $P = 0.025$) during daytime (11:00 to 22:00 h). On average, SBP, MAP and HF were 7%, 6% and 26% lower in MCT vs. CTL ($P < 0.05$), whereas HR, LF and lnLF:HF were 4%, 11% and 13% higher in MCT compared to CTL ($P < 0.05$). There was no main effect for Condition during sleeping and waking hours.

INSERT TABLE 2

4 Discussion

The present study compared hemodynamics and cardiac autonomic control after MCT and CTL in chronic hemiparetic stroke patients. Although previous studies have investigated the potential of MCT for promoting PEH in individuals with no history of stroke (Brown *et al.*, 1994; Paoli *et al.*, 2013), we are unaware of any study that has investigated this in post-stroke patients. To the best of our knowledge, this is the first controlled trial describing cardiovascular responses to acute MCT in this group during a 24-hr recovery period. Our data provide original and practically meaningful information, especially considering that impaired

autonomic function is common among stroke survivors (McLaren *et al.*, 2005). The main findings were (a) A single bout of MCT was able to induce PEH during the first 10 h of recovery compared to CTL; (b) In the laboratory phase, PEH was concomitant to lowered SVR and attenuated BRS, and increased sympathovagal balance; (c) In the ambulatory phase, PEH during daytime occurred in parallel with increased sympathovagal balance. Overall, these findings suggest that MCT may be an effective antihypertensive therapy for chronic hemiparetic stroke patients, but challenge the role of changes in cardiac autonomic control in eliciting PEH.

4.1 The 40-min laboratory phase

The MCT elicited decreases of 22% in SBP and 28% in DBP vs. CTL, during the 40 min of passive recovery in the laboratory. Peripheral hemodynamic responses seemed to mediate those reductions, with a 43% reduction in SVR and increases of 34% in Q and 29% in HR compared to CTL. This is in agreement with evidence indicating that in most cases PEH is effectively due to reduced SVR (Brito *et al.*, 2014). Furthermore, we found an increase of 139% in the LF component and a 63% decrease in HF, which is suggestive of sympathetic dominance. Consequently, the sympathovagal balance represented by LF:HF ratio increased (145%). The BRS was blunted after MCT, with a 63% reduction in comparison with CTL.

At least one previous study (Francica *et al.*, 2015) compared BP and cardiac autonomic control after submaximal aerobic exercise in chronic post-stroke women. BP and sympathovagal balance at baseline and immediately post-exercise were consistently higher among stroke patients compared to healthy controls. However, PEH was not detected, as SBP and DBP were almost identical at baseline compared to the 20-min post-exercise recovery period in the stroke patients and healthy controls. Moreover, the LF:HF ratio decreased in both groups vs. baseline. These differences in findings between studies were probably due to methodological differences, such as the type of exercise and the associated amount of recruited muscle mass, which may influence acute BP responses (Cunha *et al.*, 2015). While our MCT protocol involved complex tasks incorporating large upper and lower limb muscles (e.g. walking, pushing, pulling, sitting-and-raising), Francica *et al.* (Francica *et al.*, 2015) applied a submaximal cycle ergometer test involving only lower limbs in a seated position. Finally, post-exercise assessments were very short, being limited to 20-min of recovery in the laboratory vs. 40 min in the laboratory phase and 24 h in the ambulatory phase in our study.

This does not explain the absence of PEH in their study but does limit the comprehension of the phenomenon from a more ecological perspective. This limitation was addressed in the present study.

Although mixed, the data from previous studies challenge the role of autonomic control as a determinant of PEH in post-stroke patients. In the work by Francica *et al.* (2015) changes in autonomic modulation were dissociated from BP responses after exercise, while in the present study increases in sympathetic activity and lowered BRS occurred in parallel with a reduction in BP. It has been suggested that fluctuations in autonomic control during PEH might be a consequence rather than a cause of a reduction in BP and that clinically relevant PEH would probably depend on peripheral factors reflecting the ability of vasodilation to counteract the autonomic reaction to bring BP back to baseline levels (i.e., decreased SVR) (Cunha *et al.*, 2016; Fonseca *et al.*, 2018; Farinatti *et al.*, 2021). It is feasible that PEH triggers a rise in sympathovagal balance as a compensatory negative feedback mechanism to a resetting of BRS and reduced BP. A recent meta-analysis (Farinatti *et al.*, 2021) reinforced this premise by investigating the potential relationship between PEH and cardiac autonomic modulation in resistance training. Prolonged reductions in BP of > 30 min were inversely related to sympathetic activity, and positively related to parasympathetic activity. Although our results are in agreement with this meta-analysis, caution is needed when making comparisons. Meta-analyzed trials did not include stroke patients and were younger (33.6 ± 15.6 y) than in the present study (58 ± 12 y). Additionally, only 4% of the resistance exercise interventions were performed in a circuit format, highlighting the lack of evidence regarding the effectiveness of this exercise mode in eliciting PEH. Future research is needed to provide insight on how different modes of resistance exercise (i.e., traditional vs. circuit) may impact on the magnitude and duration of PEH, especially in post-stroke patients.

4.2 The 24-h ambulatory phase

The 24-h ambulatory monitoring showed that PEH occurred during the daytime (first 10 h of recovery), with reductions of 7% ($P=0.021$) in SBP and 6% in MAP ($P=0.029$). An equivalent reduction (6%) was found for DBP, but this effect did not reach statistical significance ($P=0.065$). Similar to the laboratory phase, reductions in ambulatory BP in the MCT condition were concomitant with greater LF (11%; $P=0.029$) and attenuated HF (26%; $P=0.041$), leading to increased sympathovagal balance vs. CLT ($P=0.025$). It is worth mentioning that patients were medicated with anti-hypertensive drugs, which are important

for stroke management (Rodgers *et al.*, 2004). Prolonged PEH occurred even though usual medication schedules were maintained, reinforcing the clinical impact of regular exercise for stroke patients.

Lai *et al.* (2015) investigated the effects of single-bouts of aquatic and overground treadmill walking on the magnitude and duration of post-exercise ambulatory BP in post-stroke patients. Exercise bouts were performed for 15 min with an intensity corresponding to 70% VO_{2peak} , and post-exercise BP was assessed for 9 h. In comparison to a non-exercise control session, reductions in DBP and SBP of 3 to 6% were observed after aquatic but not overground treadmill walking. It is worth noting that the short walking bouts were below the minimum recommended for stroke rehabilitation (Billinger *et al.*, 2014). Given the fact that PEH seems to be dependent on exercise intensity (Halliwill *et al.*, 2013), duration (Halliwill *et al.*, 2013), and volume (Cunha *et al.*, 2016; Fonseca *et al.*, 2018), and those variables were matched, it is feasible to believe that the stimuli from overground treadmill walking was not sufficient to induce post-exercise BP reductions. Although both duration and intensity, and consequently volume, were matched, the mechanisms underlying the PEH were not assessed and the authors could not explain the reasons for the occurrence of PEH only after aquatic but not overground exercise. It was speculated that the aquatic environment could have influenced the sympathetic drive, vascular resistance, or stroke volume, which could explain the occurrence of PEH in only the aquatic condition; but these components were poorly discussed.

Our results showed that PEH occurred during 10 h after MCT, with no significant differences compared to CTL occurring during nighttime (sleep) for both SBP ($P = 0.229$) and DBP ($P = 0.338$). A plausible explanation is nocturnal BP dipping, which may have been superimposed on the exercise-related effects. Reductions of 10-20% in nocturnal BP are normal and indicate a better cardiovascular prognosis (Yano and Kario, 2012). However, nocturnal BP dipping greater than 20% is exaggerated and may be associated with low blood perfusion in the brain and silent cerebrovascular damage (Kario *et al.*, 1996; Siennicki-Lantz *et al.*, 2007). Participants in the present study exhibited excessive BP nocturnal dipping after both experimental conditions (MCT: SBP -24%; DBP -21% vs. CTL: SBP -26%; DPB: -29%), superimposed on the PEH. The pathways underlying these responses are unclear; however, we noticed a more pronounced lnLF:HF dipping after MCT (-29%) vs. CTL (-6%). It is therefore possible that changes in sympathovagal balance and BP dipping interact at some level after MCT in chronic stroke patients. Further research is warranted to ratify these

findings and address the potential clinical relevance of exercise-related attenuations in nocturnal BP and sympathetic dipping in stroke survivors; however, the literature on BP dipping after exercise in post-stroke patients is scarce. Hence, further research is needed to better elucidate this topic.

4.3 Strengths and limitations

This study has strengths that deserve attention. This is the first study to investigate changes in BP and the associated potential mechanistic basis after acute MCT in post-stroke patients, under laboratory (40 min) and 24-h ambulatory conditions, vs. a non-exercise control session. These factors increase the external validity of our data. The MCT protocol was consistent with the most recent guidelines for stroke management, including strength and cardiorespiratory components. However, it must be acknowledged that the sample size was small. Even though this is a relatively common issue in studies including post-stroke patients (Francica *et al.*, 2015; Lai *et al.*, 2015), caution is necessary for generalizing the present findings. Also, due to the small sample, it was not possible to perform subgroup analyses according to sex, age, and class of anti-hypertensive drug. We may highlight that, in spite of the small sample, we found significant and borderline results. The small sample might have underpowered our results. Further studies with larger samples and addressing the effects of different exercise modalities on acute BP are therefore warranted. Moreover, there is a need for long-term randomized controlled trials to investigate the potential effects of PEH as a determinant of chronic reductions in BP in post-stroke patients.

4.4 Conclusions

A single bout of MCT was capable of eliciting PEH in chronic hemiparetic stroke patients. In the laboratory phase, PEH was concomitant to reduced SVR, increased sympathetic, and decreased parasympathetic modulation. Consequently, reductions in BP in the first 40 min post-exercise occurred in parallel with increased sympathovagal balance and lowered BRS. In the ambulatory phase, SPB and MAP decreased during the daytime (i.e., 10 h after MCT), which was concurrent with increased sympathovagal balance. The PEH was not observed during sleeping hours, probably due to a superimposed effect of nocturnal BP dipping.

5 Contribution to the Field Statement

Stroke is the leading cause of disability worldwide and hypertension is the main risk factor for stroke and its recurrence. Sedentary lifestyle is associated with hypertension and increased risk of stroke. Conversely, regular exercise can reduce blood pressure and the risk of stroke. Exercise involving both muscle strength and cardiorespiratory components is recommended for stroke rehabilitation. Mixed circuit training (MCT) consists of alternating strength and cardiorespiratory exercises during the same session. However, no research has investigated if this exercise modality can decrease blood pressure in stroke patients. This study therefore evaluated the effects of an MCT session on the blood pressure levels of stroke patients and the possible mechanisms involved in the observed changes. We found that MCT can promote reductions in blood pressure immediately after exercise and these effects are prolonged during the daytime. The reductions in blood pressure were associated with decreased systemic vascular resistance. This means the blood vessels enlarged (vasodilated) after exercise. The vasodilation facilitates blood circulation and decreases blood pressure. This phenomenon is known as post-exercise hypotension and is a desirable effect, especially in stroke patients. Hence, we conclude that MCT is effective in decreasing blood pressure in stroke patients.

6 Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

7 Author Contributions

GFF and FAC were involved in the study conception, design and management, data interpretation and analysis, literature search, and drafting of the manuscript. GFF, ACM, and VABC were involved in the recruitment of participants, data collection, and manuscript preparation. PF, WM, SB, and AWM provided considerable intellectual input in the writing of the manuscript. PF and FAC provided lab resources and financial support for the project. FAC was the principal investigator supervising all the experimental procedures and manuscript preparation. All authors read and approved the final version of this manuscript.

8 Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by the by the Brazilian Council for Technological and Scientific Development (CNPq, 403206/2021-9, recipient FAC), and by the Carlos Chagas Filho Foundation for the Research Supporting in Rio de Janeiro State (FAPERJ, E-26/202.705/2019 and E-26/211.210/2021 [271104], recipient FAC; and E-26/200.817/2021, recipient PF).

9 Acknowledgments

We would like to thank all our volunteers for their efforts to participate in this study. We also thank Paulo Couto for his excellent technical assistance during the experiment.

10 Data Availability Statement

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

11 References

(1996). Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93(5), 1043-1065.

ACSM (2013). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

Anunciação, P.G., Farinatti, P.T., Goessler, K.F., Casonatto, J., and Polito, M.D. (2016). Blood pressure and autonomic responses following isolated and combined aerobic and resistance exercise in hypertensive older women. *Clin Exp Hypertens* 38(8), 710-714. doi: 10.1080/10641963.2016.1200601.

Berg, K., Wood-Dauphinee, S., and Williams, J. (1995). The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med* 27(1), 27-36.

Billinger, S.A., Arena, R., Bernhardt, J., Eng, J.J., Franklin, B.A., Johnson, C.M., *et al.* (2014). Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45(8), 2532-2553. doi: STR.0000000000000022 [pii]

10.1161/STR.0000000000000022 [doi].

Brito, L.C., Queiroz, A.C., and Forjaz, C.L. (2014). Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res* 47(8), 626-636. doi: 10.1590/1414-431x20143832.

Brogardh, C., and Lexell, J. (2012). Effects of cardiorespiratory fitness and muscle-resistance training after stroke. *PM R* 4(11), 901-907; quiz 907. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.09.1157.

Brown, S.P., Clemons, J.M., He, Q., and Liu, S. (1994). Effects of resistance exercise and cycling on recovery blood pressure. *J Sports Sci* 12(5), 463-468. doi: 10.1080/02640419408732196.

Chen, C.Y., and Bonham, A.C. (2010). Postexercise hypotension: central mechanisms. *Exerc Sport Sci Rev* 38(3), 122-127. doi: 10.1097/JES.0b013e3181e372b5.

Chen, Y., Wright, N., Guo, Y., Turnbull, I., Kartsonaki, C., Yang, L., *et al.* (2020). Mortality and recurrent vascular events after first incident stroke: a 9-year community-based study of 0.5 million Chinese adults. *Lancet Glob Health* 8(4), e580-e590. doi: 10.1016/s2214-109x(20)30069-3.

Chong, J.Y., and Sacco, R.L. (2005). Risk factors for stroke, assessing risk, and the mass and high-risk approaches for stroke prevention. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 11(4, Stroke Prevention), 18-34. doi: 10.1212/01.CON.0000293708.61582.f4.

Cohen, M.A., and Taylor, J.A. (2002). Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol* 542(Pt 3), 669-683. doi: 10.1113/jphysiol.2002.017483.

Cunha, F., Midgley, A.W., Pescatello, L., Soares, P.P., and Farinatti, P. (2016). Acute Hypotensive Response to Continuous and Accumulated Isocaloric Aerobic Bouts. *Int J Sports Med* 37(11), 855-862. doi: 10.1055/s-0042-104197.

Cunha, F.A., Midgley, A.W., Soares, P.P., and Farinatti, P.T. (2015). Postexercise hypotension after maximal short-term incremental exercise depends on exercise modality. *Appl Physiol Nutr Metab* 40(6), 605-614. doi: 10.1139/apnm-2014-0354 [doi].

Dos Santos, E.S., Asano, R.Y., Filho, I.G., Lopes, N.L., Panelli, P., Nascimento Dda, C., *et al.* (2014). 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. *J Strength Cond Res* 28(11), 3073-3084. doi: 10.1519/JSC.0000000000000537.

Farinatti, P., Polito, M.D., Massafferri, R., Monteiro, W.D., Vasconcelos, D., Johnson, B.T., *et al.* (2021). Postexercise hypotension due to resistance exercise is not mediated by autonomic control: A systematic review and meta-analysis. *Auton Neurosci* 234, 102825. doi: 10.1016/j.autneu.2021.102825.

Ferrari, R., Umpierre, D., Vogel, G., Vieira, P.J.C., Santos, L.P., de Mello, R.B., *et al.* (2017). Effects of concurrent and aerobic exercises on postexercise hypotension in elderly hypertensive men. *Exp Gerontol* 98, 1-7. doi:

10.1016/j.exger.2017.08.012.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

Fonseca, G.F., Farinatti, P.T.V., Midgley, A.W., Ferreira, A., de Paula, T., Monteiro, W.D., *et al.* (2018). Continuous and Accumulated Bouts of Cycling Matched by Intensity and Energy Expenditure Elicit Similar Acute Blood Pressure Reductions in Prehypertensive Men. *J Strength Cond Res* 32(3), 857-866. doi: 10.1519/jsc.0000000000002317.

Francica, J.V., Bigongiari, A., Mochizuki, L., Scapini, K.B., Moraes, O.A., Mostarda, C., *et al.* (2015). Cardiac autonomic dysfunction in chronic stroke women is attenuated after submaximal exercise test, as evaluated by linear and nonlinear analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 15, 105. doi: 10.1186/s12872-015-0099-9.

Fugl-Meyer, A.R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., and Steglind, S. (1974). The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med* 7(1), 13-31.

Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.M., *et al.* (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43(7), 1334-1359. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.

GBD (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18(5), 439-458. doi: 10.1016/s1474-4422(19)30034-1.

Ghadieh, A.S., and Saab, B. (2015). Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 61(3), 233-239.

Gueyffier, F., Boissel, J.P., Boutitie, F., Pocock, S., Coope, J., Cutler, J., *et al.* (1997). Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 28(12), 2557-2562. doi: 10.1161/01.str.28.12.2557.

Halliwill, J.R., Buck, T.M., Lacewell, A.N., and Romero, S.A. (2013). Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol* 98(1), 7-18. doi: 10.1113/expphysiol.2011.058065.

Kario, K., Matsuo, T., Kobayashi, H., Imiya, M., Matsuo, M., and Shimada, K. (1996). Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27(1), 130-135. doi: 10.1161/01.hyp.27.1.130.

Keese, F., Farinatti, P., Pescatello, L., and Monteiro, W. (2011). A comparison of the immediate effects of resistance, aerobic, and concurrent exercise on postexercise hypotension. *J Strength Cond Res* 25(5), 1429-1436. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d6d968.

Lai, B., Jeng, B., Vrongistinos, K., and Jung, T. (2015). Post-exercise hypotensive responses following an acute bout of aquatic and overground treadmill walking in people post-stroke: a pilot study. *Top Stroke Rehabil* 22(3), 231-238. doi: 10.1179/1074935714Z.0000000016.

Lazzoli, J.K., Soares, P.P., da Nobrega, A.C., and de Araujo, C.G. (2003). Electrocardiographic criteria for vagotonia-validation with pharmacological parasympathetic blockade in healthy subjects. *Int J Cardiol* 87(2-3), 231-236. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00330-3.

Lee, C.D., Folsom, A.R., and Blair, S.N. (2003). Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 34(10), 2475-2481. doi: 10.1161/01.STR.0000091843.02517.9D.

Liu, L., Wang, Z., Gong, L., Zhang, Y., Thijs, L., Staessen, J.A., *et al.* (2009). Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 32(11), 1032-1040. doi: 10.1038/hr.2009.139.

Liu, S., Goodman, J., Nolan, R., Lacombe, S., and Thomas, S.G. (2012). Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc* 44(9), 1644-1652. doi: 10.1249/MSS.0b013e31825408fb.

Mayet, J., and Hughes, A. (2003). Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 89(9), 1104-1109. doi: 10.1136/heart.89.9.1104.

McLaren, A., Kerr, S., Allan, L., Steen, I.N., Ballard, C., Allen, J., *et al.* (2005). Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors. *Stroke* 36(5), 1026-1030. doi: 10.1161/01.STR.0000160748.88374.ce.

O'Brien, E., Coats, A., Owens, P., Petrie, J., Padfield, P.L., Littler, W.A., *et al.* (2000). Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ* 320(7242), 1128-1134.

Paoli, A., Pacelli, Q.F., Moro, T., Marcolin, G., Neri, M., Battaglia, G., *et al.* (2013). Effects of high-intensity circuit training, low-intensity circuit training and endurance training on blood pressure and lipoproteins in middle-aged overweight men. *Lipids Health Dis* 12, 131. doi: 10.1186/1476-511x-12-131.

Parati, G., Di Rienzo, M., and Mancia, G. (2000). How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 18(1), 7-19.

Park, S., Rink, L., and Wallace, J. (2008). Accumulation of physical activity: blood pressure reduction between 10-min walking sessions. *J Hum Hypertens* 22(7), 475-482. doi: 10.1038/jhh.2008.29.

Park, S., Rink, L.D., and Wallace, J.P. (2006). Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens* 24(9), 1761-1770. doi: 10.1097/01.hjh.0000242400.37967.54.

Pescatello, L.S., Franklin, B.A., Fagard, R., Farquhar, W.B., Kelley, G.A., Ray, C.A., *et al.* (2004). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 36(3), 533-553.

Pistoia, F., Sacco, S., Degan, D., Tiseo, C., Ornello, R., and Carolei, A. (2015). Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 23(1), 9-18. doi: 10.1007/s40292-015-0115-2.

Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., and Hellhammer, D.H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28(7), 916-931. doi: 10.1016/s0306-4530(02)00108-7.

Rodgers, A., Chapman, N., Woodward, M., Liu, L.S., Colman, S., Lee, A., *et al.* (2004). Perindopril-based blood pressure lowering in individuals with cerebrovascular disease: consistency of benefits by age, sex and region. *J Hypertens* 22(3), 653-659. doi: 10.1097/00004872-200403000-00030.

Saunders, D.H., Sanderson, M., Hayes, S., Johnson, L., Kramer, S., Carter, D.D., *et al.* (2020). Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 3(3), CD003316. doi: 10.1002/14651858.CD003316.pub7.

Siennicki-Lantz, A., Reinprecht, F., Axelsson, J., and Elmståhl, S. (2007). Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol* 14(7), 715-720. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01805.x.

Task-Force (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93(5), 1043-1065.

Teixeira, L., Ritti-Dias, R.M., Tinucci, T., Mion Junior, D., and Forjaz, C.L. (2011). Post-concurrent exercise hemodynamics and cardiac autonomic modulation. *Eur J Appl Physiol* 111(9), 2069-2078. doi: 10.1007/s00421-010-1811-1.

Wang, C., Redgrave, J., Shafizadeh, M., Majid, A., Kilner, K., and Ali, A.N. (2019). Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic

attack: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 53(24), 1515-1525. doi: 10.1136/bjsports-2017-098903.

Yano, Y., and Kario, K. (2012). Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res* 35(7), 695-701. doi: 10.1038/hr.2012.26.

12 Tables

Table 1. Characteristics of the study participants.

Variable	Mean \pm SD
Sample	7 (3 females)
Age (years)	58 \pm 12
Time after stroke (months)	91 \pm 55
<i>Anthropometric assessment</i>	
Body mass (kg)	69.2 \pm 8.4
Height (cm)	161.9 \pm 10.9
Body mass index (kg/m ²)	26.6 \pm 3.7
Waist circumference (cm)	89.5 \pm 12.1
Hip circumference (cm)	96.7 \pm 11.1
Waist-hip ratio	0.94 \pm 0.16
<i>Functional motor performance and cognitive mental assessments</i>	
Fugl-Meyer's functional scale (0-100)	87 \pm 5
Berg's balance scale (0-56)	55 \pm 1
Mini-mental State Exam (0-30)	27.2 \pm 1.8
<i>Resting hemodynamic and cardiac autonomic function assessments</i>	
Systolic blood pressure (mmHg)	137 \pm 14
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 \pm 13
Mean arterial pressure (mmHg)	100 \pm 12
Heart rate (bpm)	61 \pm 6
Stroke volume (mL/beat)	89 \pm 25
Cardiac output (L/min)	5.5 \pm 1.7
Systemic vascular resistance (AU)	1.3 \pm 0.5
Low frequency band (n.u.)	43.8 \pm 11.7
High frequency band (n.u.)	49.2 \pm 7.2
Sympathovagal balance	0.9 \pm 0.4
Baroreflex sensitivity (ms \times mmHg ⁻¹)	13.1 \pm 5.1
<i>Medication</i>	
Angiotensin-converting enzyme	3
Angiotensin II receptor type 1	1
Diuretic + Angiotensin II receptor type 1 or Angiotensin-converting enzyme	3

Table 2: Mean \pm SD AUCs calculated for hemodynamic and cardiac autonomic control markers during daytime (12:00 to 22:00 h), sleeping (22:00 to 06:00 h), and waking hours (06:00 to 12:00 h) in the CTL and MCT conditions (n=7).

Variables	Condition		Marginal models		
	CTL Mean \pm SD	MCT Mean \pm SD	Mean difference (IC 95%)	F	P-value
<i>Day</i>					
SBP (mmHg \times min)	1181 \pm 104	1092 \pm 67	-89 (-157 to -19)	9.7	0.021*
DBP (mmHg \times min)	735 \pm 98	691 \pm 71	-44 (-92 to 4)	5.1	0.065
MAP (mmHg \times min)	884 \pm 92	826 \pm 62	-58 (-106 to -8)	8.2	0.029*
HR (bpm \times min)	636 \pm 230	659 \pm 238	23 (9 to 36)	15.9	0.007*
LF (n.u. \times min)	608 \pm 98	675 \pm 110	67 (10 to 124)	8.2	0.029*
HF (n.u. \times min)	249 \pm 71	185 \pm 60	-64 (-124 to -4)	6.7	0.041*
InLF:HF ratio	1.5 \pm 0.2	1.7 \pm 0.2	0.2 (0 to 0.3)	8.8	0.025*
<i>Sleep</i>					
SBP (mmHg \times min)	870 \pm 117	828 \pm 114	-42 (-117 to 34)	1.8	0.229
DBP (mmHg \times min)	520 \pm 101	487 \pm 77	-33 (-110 to 44)	1.1	0.338
MAP (mmHg \times min)	650 \pm 103	593 \pm 74	-57 (-117 to 2)	5.6	0.055
HR (bpm \times min)	446 \pm 44	470 \pm 38	23 (-2 to 49)	5.1	0.064
LF (n.u. \times min)	474 \pm 135	423 \pm 121	-51 (-165 to 62)	1.3	0.306
HF (n.u. \times min)	226 \pm 135	277 \pm 110	51 (-62 to 165)	1.2	0.308
InLF:HF ratio	1.4 \pm 0.4	1.2 \pm 0.4	-0.2 (-0.5 to 0.2)	1.7	0.238
<i>Awake</i>					
SBP (mmHg \times min)	602 \pm 91	616 \pm 58	14 (-67 to 96)	0.2	0.686
DBP (mmHg \times min)	375 \pm 63	377 \pm 50	2 (-64 to 68)	0.1	0.939
MAP (mmHg \times min)	449 \pm 70	460 \pm 49	11 (-62 to 84)	0.1	0.722
HR (bpm \times min)	362 \pm 34	374 \pm 61	12 (-34 to 58)	0.4	0.553
LF (n.u. \times min)	350 \pm 72	276 \pm 82	-74 (-172 to 23)	3.5	0.111
HF (n.u. \times min)	135 \pm 69	138 \pm 61	3 (-72 to 78)	0.0	0.925
InLF:HF ratio	1.3 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3	-0.2 (-0.6 to 0.2)	1.9	0.214

13 Figure Captions

Figure 1. Overview of the study design. CTL: non-exercise control session; MCT: mixed circuit training.

Figure 2. Mean \pm SD AUCs for SBP (A), DBP (B), and MAP (C) during the first 40 min after the experimental trials. AUC: area under the curve; MCT: mixed circuit training; CTL: non-exercise control session; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure. *: Significant difference between CTL vs. MCT ($P \leq 0.05$).

Figure 3. Mean \pm SD AUCs for HR (A), SV (B), Q (C), and SVR (D) during the first 40 min after the experimental trials. AUC: area under the curve; MCT: mixed circuit training; CTL: non-exercise control session; HR: heart rate; SV: stroke volume; Q: cardiac output; SVR: systemic vascular resistance. *: Significant difference between CTL vs. MCT ($P < 0.05$).

Figure 4. Mean \pm SD AUCs for LF (A), HF (B), InLF:HF ratio (C), and BRS (D) during the first 40 min after the experimental trials. AUC: area under the curve; MCT: mixed circuit training; CTL: non-exercise control session; LF: low-frequency component; HF: high-frequency component; InLF:HF ratio: logarithmically transformed sympathovagal balance; BRS: baroreflex sensitivity. *: Significant difference between CTL vs. MCT ($P < 0.001$).

Figure 1

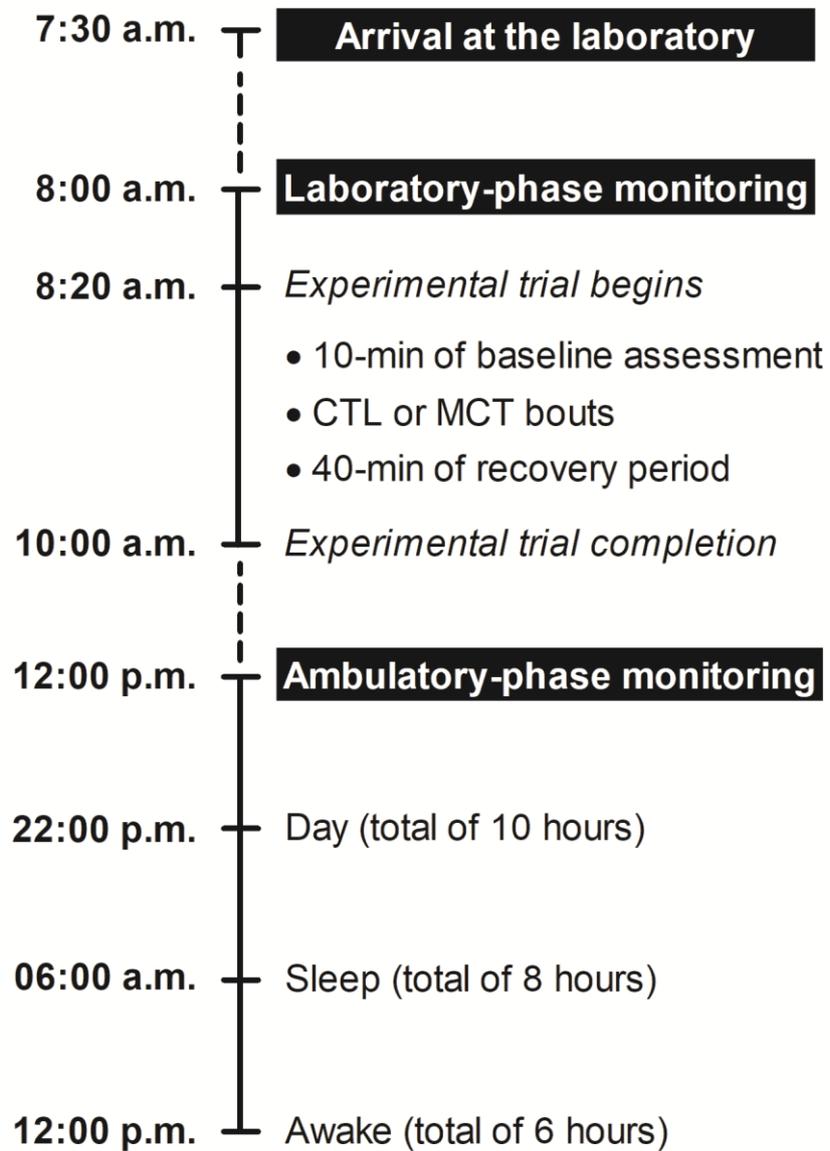


Figure 2

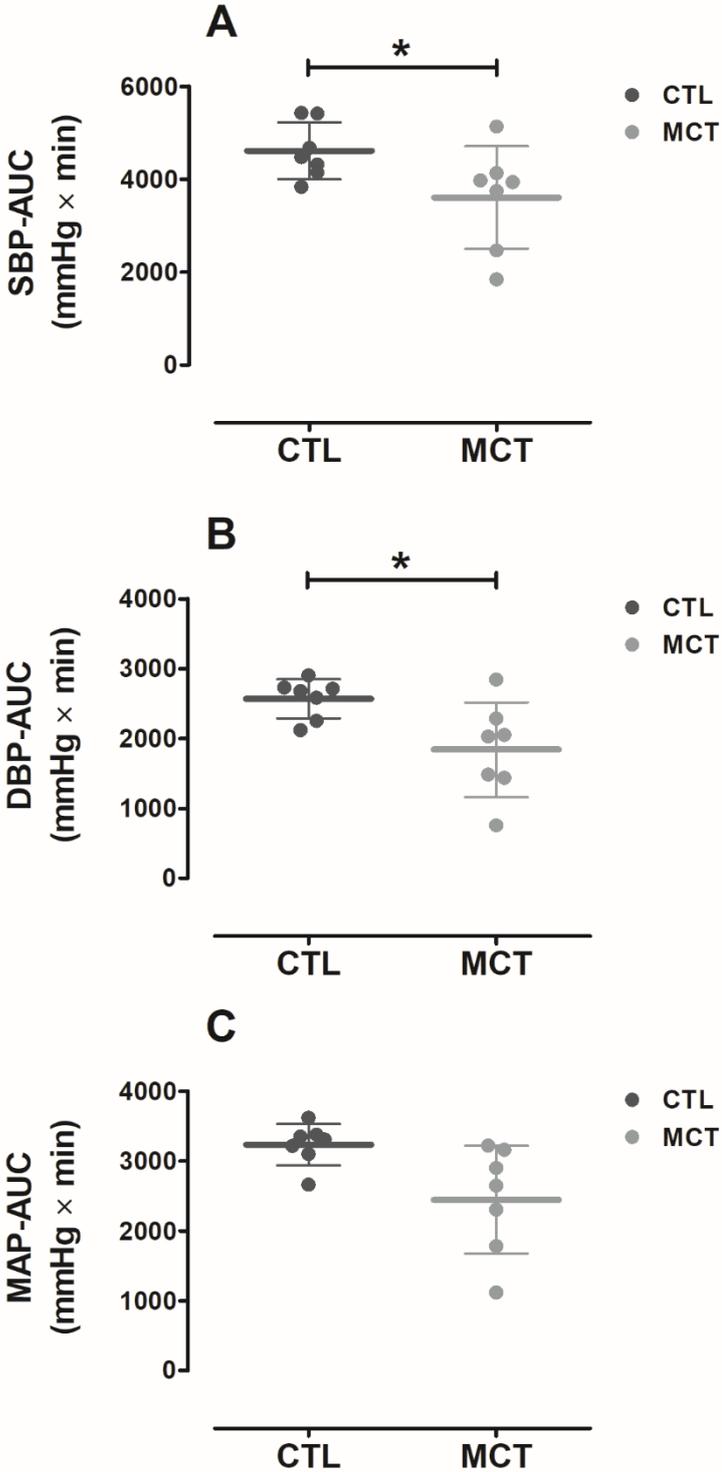


Figure 3

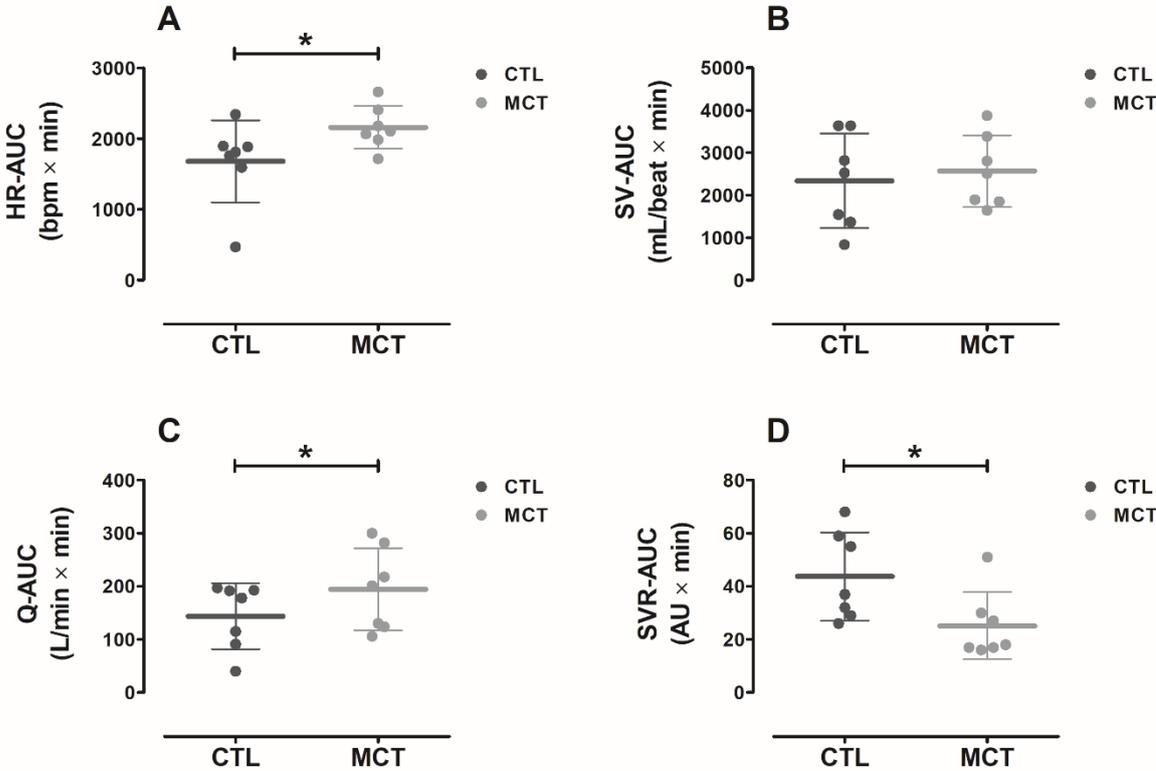
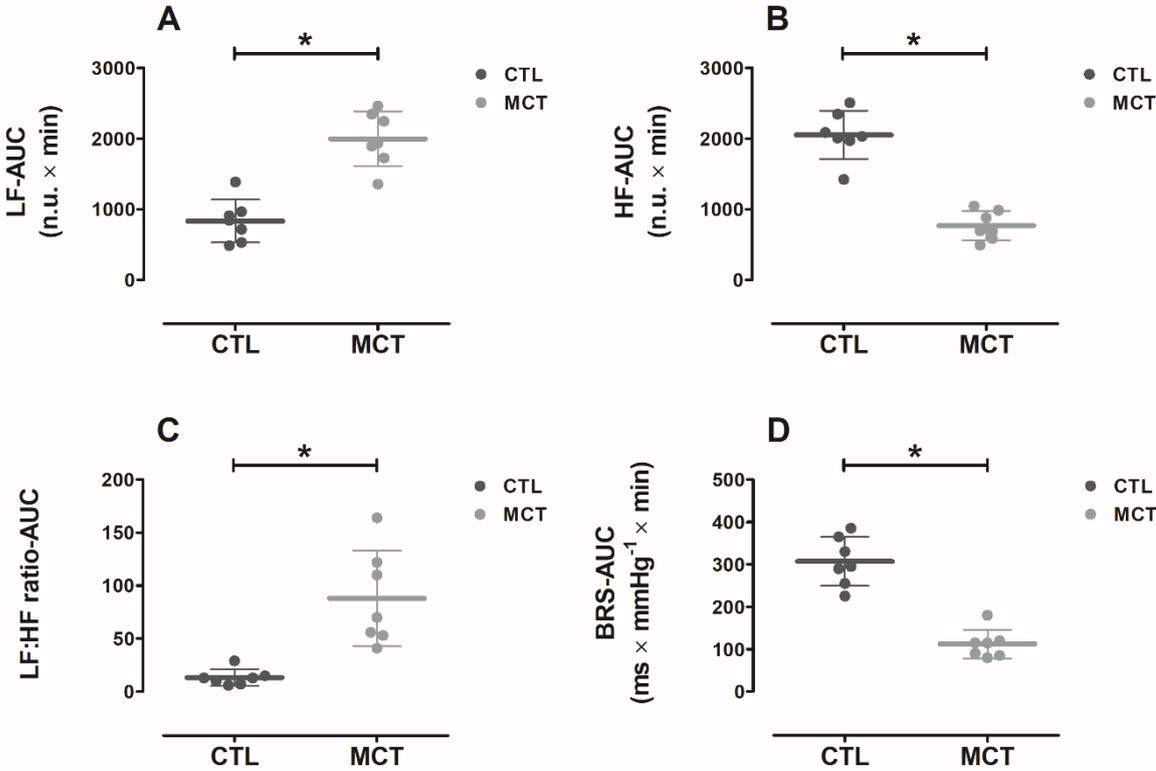


Figure 4



ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito agudo dos exercícios de força, aeróbio e concorrente sobre a pressão arterial, controle autonômico cardíaco e função arterial em pacientes com sequelas de acidente vascular encefálico

Pesquisador: GUILHERME DE FREITAS FONSECA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 07618118.4.0000.5259

Instituição Proponente: Instituto de Educação Física e Desportos

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.221.202

Apresentação do Projeto:

Fundamento: Sobreviventes ao acidente vascular encefálico (AVE) comumente apresentam hipertensão arterial sistêmica, disfunção endotelial e autonômica cardíaca, fatores de risco que, não controlados, aumentam a probabilidade de AVE recorrente. Por outro lado, a prática regular do exercício aeróbio, resistido e/ou concorrente vem sendo recomendada como uma conduta fundamental na prevenção e tratamento não farmacológico das doenças cardiovasculares. Há evidências de que reduções crônicas da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) em virtude da prática continuada de programas de exercício devem-se, em grande medida, ao somatório dos efeitos hipotensivos agudos das sessões de treinamento em indivíduos sem histórico de AVE. Porém, os efeitos agudos do exercício aeróbio, resistido e concorrente sobre a PA, controle autonômico cardíaco e função arterial pós-AVE ainda são pouco claros. Objetivo: Investigar os efeitos agudos de sessões de exercício aeróbio, resistido e concorrente pareados pelo dispêndio energético sobre a pressão arterial, controle autonômico cardíaco e função arterial em indivíduos hemiparéticos por sequelas de AVE. Casuística e Métodos: Serão selecionados 30 indivíduos

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

E-mail: cep.hupe.interno@gmail.com

ANEXO B - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



Record View

Search on trials

Public trial

RBR-5dn5zd Effect of weight training, walking and combination of weight training with walking on blood pressure, heart rate and...

Date of registration: 07/28/2020 (mm/dd/yyyy)

Last approval date: 07/28/2020 (mm/dd/yyyy)

Study type:

Interventional

Scientific title:

en

Acute effects of resistance, aerobic and concurrent exercises on blood pressure, cardiac autonomic control and arterial function in stroke survivors patients.

pt-br

Efeito agudo dos exercícios resistido, aeróbio e concorrente sobre a pressão arterial, controle autonômico cardíaco e função arterial em pacientes com sequelas de acidente vascular encefálico.

Trial identification

- **UTN code:** U1111-1230-1345
- **Public title:**

en

Effect of weight training, walking and combination of weight training with walking on blood pressure, heart rate and arterial function in patients with stroke sequelae.

pt-br

Efeito da musculação, da caminhada e da combinação de musculação com caminhada sobre a pressão arterial, frequência cardíaca e função das artérias em pacientes com sequelas de derrame.

- **Scientific acronym:**

- **Public acronym:**

- **Secondaries identifiers:**

- 07618118.4.0000.5259

Issuing authority: Plataforma Brasil

- 3.221.202

Issuing authority: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto / UERJ

ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

1



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício do Esporte – PPGCEE
Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte

Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado (a) voluntário (a), o Sr^o (ª) está sendo convidado (a) a participar da Pesquisa intitulada “Efeito agudo dos exercícios de força, aeróbio e concorrente sobre a pressão arterial, controle autonômico cardíaco e função arterial em pacientes com sequelas de acidente vascular encefálico”.

Nome do participante: _____

Objetivo do estudo: Avaliar o efeito da caminhada na esteira, da musculação e da combinação destes dois tipos de exercício na pressão arterial, controle autonômico cardíaco e função arterial.

Como será feito o estudo: Se o Sr^o (ª) concordar em participar deste estudo, serão feitas as seguintes etapas:

1º dia: O Sr^o (ª) irá preencher um questionário sobre atividade física e passar informações como peso, idade e altura. Em seguida o Sr^o (ª) será convidado (a) a realizar testes físicos para avaliar sua capacidade funcional.

2º dia: Neste dia, o Sr^o (ª) irá participar de um teste para definir as cargas que serão utilizadas na musculação.

3º dia: O Sr^o (ª) irá participar de um teste de esforço de caminhada na esteira, para analisar sua capacidade máxima de exercício.

4º dia: O Sr^o (ª) irá participar de um teste de esforço exatamente igual ao anterior para compararmos os resultados dos dois testes.

5º, 6º, 7º e 8º dia: O Sr^o (ª) irá realizar a sessão de musculação, a sessão de caminhada na esteira, a sessão de exercício combinado (caminhada e musculação) e uma sessão controle, em que o Sr^o (ª) irá permanecer sentado em uma cadeira por 20 minutos. Depois de todas estas sessões o Sr^o (ª) receberá dois aparelhos, que deverá levar para casa e usar por 24 horas. Estes aparelhos irão monitorar sua pressão arterial, controle autonômico cardíaco e função arterial.

9º, 10º e 11º dias: O Sr^o (ª) irá repetir as sessões de exercício, exatamente da mesma maneira para compararmos os resultados e saber se as respostas são iguais ou diferentes quando o Sr^o (ª) repete os exercícios. A sessão controle não será repetida. Todas as visitas serão realizadas com intervalos de 24h a 72h.

Riscos: Durante os exercícios o Sr^o (ª) pode sentir dores musculares, dores articulares, tontura, e pode haver risco de queda.

Benefícios: Esperamos encontrar respostas positivas que podem ajudar no controle da saúde de pessoas que sofreram acidente vascular encefálico (AVE).

Acompanhamento, assistência e responsável: Garantimos a todos os voluntários, qualquer assistência e/ou acompanhamento, caso ocorra qualquer desconforto, tontura e/ou mal-estar durante a pesquisa. O pesquisador responsável Guilherme de Freitas Fonseca poderá ser contatado e tomará as medidas cabíveis, no telefone (24)992839607 e no e-mail: guilhermefonseca08@gmail.com.

Sigilo: Nós asseguramos total anonimato e sigilo sobre a sua identidade. Todo o material será para fins científicos, e os resultados obtidos serão divulgados nas revistas científicas e disponíveis também para todos os participantes ao final do estudo.

Custos: Não haverá nenhum custo para sua participação na pesquisa. E o Sr^o (ª) não receberá nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa.

Desistência: O Sr^o (ª) poderá desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que haja nenhum prejuízo ao Sr^o (ª).

Garantia de esclarecimentos: Os voluntários têm garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento quanto aos procedimentos, riscos ou benefícios da pesquisa, antes, durante e depois da pesquisa. Caso haja dificuldade de contato com o pesquisador, fazer contato com a secretaria de Pós-graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, localizada na Rua São Francisco Xavier, nº 524, 9º andar, Bloco F, Sala 9122 - Maracanã. CEP 20550-900 - Rio de Janeiro, RJ. Telefone: (21) 2334 0448. - Email: ppcee.uerj@gmail.com.

Novamente, esclarecemos que sua participação na pesquisa é totalmente voluntária e que o Srº (ª) poderá deixar a pesquisa a qualquer momento.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Eu _____, RG _____,
li as informações acima, entendi o propósito desta pesquisa, assim como os benefícios e riscos potenciais de participação no estudo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por meio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.
Eu recebi uma cópia assinada deste consentimento.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 20____.

Nome legível do participante

Assinatura do Participante

Nome legível do pesquisador

Assinatura do Pesquisador