



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

JOSÉ LUCAS PORTO AGUIAR

**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO EM DIFERENTES FASES DO DIA NA
PRESSÃO ARTERIAL, MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E
SEVERIDADE DA DOENÇA DE PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO
SONO: *CROSS-OVER* RANDOMIZADO**

Recife
2025

JOSÉ LUCAS PORTO AGUIAR

**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO EM DIFERENTES FASES DO DIA NA
PRESSÃO ARTERIAL, MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E
SEVERIDADE DA DOENÇA DE PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO
SONO: *CROSS-OVER* RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física

Área de concentração: Biodinâmica do movimento humano

Orientador: Prof^o. Dr. Breno Quintella Farah

Coorientador: Prof^o. Dr. Ozeas de Lima Lins-Filho

Recife
2025

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Aguiar, José Lucas Porto.

Efeitos do exercício aeróbio em diferentes fases do dia na pressão arterial, modulação autonômica cardíaca e severidade da doença de pacientes com apneia obstrutiva do sono: cross-over randomizado / José Lucas Porto Aguiar. - Recife, 2025.

58 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da saúde, Programa de Pós-Graduação em Educação Física, 2025.

Orientação: Breno Quintella Farah.

Coorientação: Ozeas de Lima Lins-Filho.

Inclui referências, anexo e apêndice.

1. Fase do dia; 2. Apneia obstrutiva do sono; 3. Exercício físico. I. Farah, Breno Quintella. II. Lins-Filho, Ozeas de Lima. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

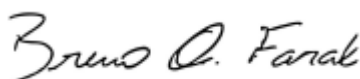
JOSÉ LUCAS PORTO AGUIAR

**EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO EM DIFERENTES FASES DO DIA NA
SEVERIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, PRESSÃO ARTERIAL E
MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA DE PACIENTES COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO: *CROSS-OVER* RANDOMIZADO**

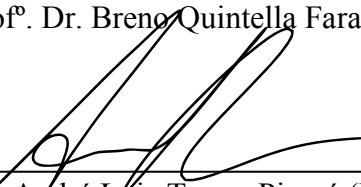
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física

Aprovada em: 27/02/2025.

BANCA EXAMINADORA



Profº. Dr. Breno Quintella Farah (Orientador)



Profº. Dr. André Luiz Torres Pirauá (Examinador interno)



Profº. Dr. Aluísio Henrique Rodrigues de Andrade Lima (Examinador externo)

AGRADECIMENTOS

A jornada da pós-graduação é marcada por desafios, aprendizados e, sobretudo, pelo apoio de pessoas essenciais. Nesta trajetória, muitos contribuíram para que este trabalho fosse concluído, e a cada um deles expresso minha mais sincera gratidão. Primeiramente, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Breno Quintella Farah, e ao meu coorientador, Prof. Dr. Ozeas Lima Lins Filho, que me acompanham desde a graduação. Suas orientações foram fundamentais para minha formação acadêmica e para a realização deste projeto. Seus ensinamentos e suporte foram essenciais para meu crescimento profissional e pessoal.

Aos amigos que fiz durante esta caminhada, especialmente Ricardo e Elton, que sempre estiveram ao meu lado, compartilhando conhecimento, incentivando e tornando o percurso mais leve e significativo. Sua amizade e apoio foram inestimáveis durante todo o processo.

Aos professores André Pirauá, Cláudia Forjaz e Alúcio Lima, que contribuíram tanto nas bancas de qualificação quanto na banca final, com sugestões valiosas que enriqueceram este trabalho. Seu olhar crítico e construtivo foi essencial para aprimorar esta pesquisa e levá-la ao seu melhor nível.

Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, que, direta ou indiretamente, contribuíram para minha formação ao longo destes anos. Seus ensinamentos foram fundamentais para minha evolução acadêmica.

Ao grupo de pesquisa em Educação Física e Ciência do Esporte (GPEFCE0, minha gratidão pelo ambiente de aprendizado e trocas de conhecimento. A participação neste grupo me proporcionou experiências enriquecedoras.

Agradeço, também, à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco que concedeu a bolsa de estudos, permitindo que eu me dedicasse integralmente à pesquisa e à conclusão deste trabalho. Seu apoio foi essencial para a realização deste projeto.

Por fim, expresso minha gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista. Seja por meio de palavras de incentivo, conselhos, apoio emocional ou colaboração acadêmica, cada gesto fez a diferença nesta caminhada.

RESUMO

Evidências sugerem que a fase do dia em que o exercício aeróbico é influenciado as respostas de pressão arterial (PA) e modulação autonômica cardíaca em pré-hipertensos. A literatura sugere que uma sessão de exercício aeróbico pode reduzir o índice apneia-hipopneia (IAH) de pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS). Entretanto, ainda não está claro se a fase do dia influencia nas respostas cardiovasculares e no evento respiratório. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar os efeitos de diferentes fases do dia em que o exercício aeróbico é realizado na severidade da AOS, PA e modulação autonômica cardíaca. Trata-se de um estudo controlado e randomizado com delineamento *cross-over* com 22 pacientes com AOS. Os pacientes foram alocados em quatro sessões experimentais, cuja ordem foi aleatória: sessão exercício pela manhã (EM), sessão controle pela manhã (CM), sessão exercício pela tarde (ET), e sessão controle pela tarde (CT). Nas sessões de exercício, os pacientes realizaram 40 minutos de exercício aeróbico contínuo em esteira entre 54% e 59% da frequência cardíaca reserva, acompanhado de 4 minutos de aquecimento e volta a calma. Já nas sessões controle, os pacientes permaneceram sentados por 40 minutos. A PA clínica e central e a modulação autonômica cardíaca foram avaliados pré e pós sessão experimental. Ao final de cada sessão experimental, os pacientes foram submetidos a polissonografia em domicílio para avaliar variáveis do sono. A diferença média com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram obtidos pelo modelo linear misto para as variáveis PA clínica, PA central e modulação autonômica cardíaca. Já para as variáveis do sono, foi utilizado um fator fixo (sessões). Não foi observado diferenças significantes no IAH ($p = 0,88$) entre as sessões experimentais. Foram observadas reduções na PA sistólica clínica nas sessões EM (-16,1 mmHg; IC95% = -22,5 a -9,7 mmHg; $p < 0,001$) e ET (-11,4 mmHg; IC95% = -16,8 a -5,9 mmHg; $p = 0,03$), mas sem diferença entre elas ($p > 0,05$). A PA sistólica central reduziu após ET (-13,9 mmHg; IC95% = -20,1 a -7,7 mmHg; $p < 0,001$) e foi observado diferença significativa entre as fases do dia (EM = -2,1 mmHg; IC95% = -7,2 a 11,4 mmHg vs. ET = -13,9 mmHg; IC95% = -20,1 a -7,7 mmHg; $p < 0,05$). Além disso, não foram observadas diferenças na PA diastólica e nem na modulação autonômica cardíaca entre as sessões ($p > 0,05$). Assim, conclui-se que a sessão de exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada promove redução da pressão arterial, em ambas as fases, entretanto, o exercício pela tarde é promove maior magnitude de redução da pressão arterial central sem prejudicar o sono e a modulação autonômica cardíaca.

Palavras-Chave: Fase do dia. Apneia obstrutiva do sono. Exercício físico.

ABSTRACT

Evidence suggests that the time of day when aerobic exercise is performed influences blood pressure (BP) and cardiac autonomic modulation in pre-hypertensive individuals. It is known that a session of aerobic exercise reduces the apnea-hypopnea index (AHI) in patients with obstructive sleep apnea (OSA). However, it remains unclear whether the time of day influences cardiovascular responses and respiratory events. Thus, the aim of the present study is to analyze the effects of different times of day when aerobic exercise is performed on OSA severity, BP, and cardiac autonomic modulation. This is a controlled, randomized, cross-over study involving 22 patients with OSA. Patients were assigned to four experimental sessions in a random order: morning exercise session (ME), morning control session (MC), afternoon exercise session (AE), and afternoon control session (AC). In the exercise sessions, patients performed 40 minutes of continuous aerobic exercise on a treadmill at 54% to 59% of heart rate reserve, with 4 minutes of warm-up and cool-down. In the control sessions, patients remained seated for 40 minutes. Clinical and central BP and cardiac autonomic modulation were assessed before and after the experimental session. At the end of each experimental session, patients underwent home-based polysomnography to assess sleep variables. The mean difference with a 95% confidence interval (CI95%) was obtained through a mixed linear model for clinical BP, central BP, and cardiac autonomic modulation variables. For sleep variables, a fixed factor (sessions) was used. No significant differences were observed in AHI ($p = 0.88$) between experimental sessions. Reductions in clinical systolic BP were observed in the ME (-16.1 mmHg; CI95% = -22.5 to -9.7 mmHg; $p < 0.001$) and AE (-11.4 mmHg; CI95% = -16.8 to -5.9 mmHg; $p = 0.03$) sessions, with no differences between them ($p > 0.05$). Central systolic BP decreased after AE (-13.9 mmHg; CI95% = -20.1 to -7.7 mmHg; $p < 0.001$), with a significant difference between times of day (ME = -2.1 mmHg; CI95% = -7.2 to 11.4 mmHg vs. AE = -13.9 mmHg; CI95% = -20.1 to -7.7 mmHg; $p < 0.05$). Additionally, no differences were observed in diastolic BP or cardiac autonomic modulation between sessions ($p > 0.05$). Thus, it is concluded that a session of moderate-intensity continuous aerobic exercise promotes BP reduction at both times, however, afternoon exercise promotes a greater reduction in central BP without impairing sleep or cardiac autonomic modulation.

Key-words: Time of day. Obstructive sleep apnea. Physical exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figure 1 – Experimental design of the study. BP – blood pressure; HRV – heart rate variability.....	32
Figure 2 – Flowchart of the study. HRV - heart rate variability.....	38
Figure 3 – Net-effect of clinic and central blood pressure in obstructive sleep apnea patients.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeitos do exercício físico agudo nas variáveis cardiovasculares e de sono na literatura.....	19
Table 1 (ARTIGO 1 – THE EFFECTS OF ACUTE EXERCISE PERFORMED AT DIFFERENT TIMES OF DAY ON SLEEP, BLOOD PRESSURE, AND CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA) – General characteristics of obstructive sleep apnea patients.....	37
Table 2 – Clinic and central BP data assessed pre- and 30-min post-experimental sessions in the morning and afternoon in patients with OSA.....	39
Table 3 – Sleep variables following experimental sessions in obstructive sleep apnea patients.....	40

LISTA DE SIGLAS

°C	GRAUS CELSIUS
95%CI	95% CONFIDENCE INTERVAL
AF	ALTA FREQUÊNCIA
AHI	APNEA-HIPOPNEA INDEX
AM	ANTE MERIDIEM
ANOVA	ANÁLISE DA VARIÂNCIA
AOS	APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO
BF	BAIXA FREQUÊNCIA
BF/AF	RAZÃO ENTRE BAIXA E ALTA FREQUÊNCIA
BP	BLOOD PRESSURE
IC95%	INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%
CM	CONTROLE PELA MANHÃ
CT	CONTROLE PELA TARDE
ECG	ELETROCARDIOGRAMA
EEG	ELETROENCEFALOGRAMA
EM	EXERCÍCIO PELA MANHÃ
EMG	ELETROMIOGRAMA
ET	EXERCÍCIO PELA TARDE
FCR	FREQUÊNCIA CARDÍACA DE RESERVA
HF	HIGH-FREQUENCY
HR	HEART RATE
HRV	HEART RATE VARIABILITY
Hz	HERTZ
IAH	ÍNDICE APNEIA-HIPOPNEIA
Km/h	QUILÔMETROS POR HORA
LF	LOW-FREQUENCY
LF/HF	LOW/HIGH FREQUENCY RATIO
MEQ	MORNING-EVENING QUESTIONNAIRE
mmHg	MILÍMETROS DE MERCÚRIO
NI	NÃO INFORMADO

LISTA DE SIGLAS

ODI	OXYGEN DESATURATION INDEX
OSA	OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
PA	PRESSÃO ARTERIAL
PAD	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
PAM	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA
PAS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PEH	POST-EXERCISE HYPOTENSION
PM	POST MERIDIEM
PNN50	PORCENTAGEM DOS INTERVALOS ADJACENTES COM DE DURAÇÃO MAIOR QUE 50MS
PROCAPE	PRONTO SOCORRO CARDIOLÓGICO DE PERNAMBUCO
PSG	POLISSONOGRAMA
REM	RAPID EYE MOVEMENT
RMSSD	RAIZ QUADRADO DA MÉDIA DO QUADRADO DAS DIFERENÇAS ENTRE OS INTERVALOS RR NORMAIS ADJACENTES
RR	INTERVALO ENTRE BATIMENTOS CARDÍACOS
SaO ₂	SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO
SDNN	DESVIO PADRÃO DE TODOS OS INTERVALOS RR
SpO ₂	OXYGEN SATURATION
SPSS	STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES
VFC	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA
VO ₂ PICO	CONSUMO DE OXIGÊNIO DE PICO
WASO	WAKE AFTER SLEEP ONSET

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	14
1.2	AOS E ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES.....	15
1.3	EXERCÍCIO FÍSICO COMO TRATAMENTO DA AOS.....	16
1.3.1	Exercício físico crônico	16
1.3.2	Exercício físico agudo	16
2	OBJETIVOS	22
2.1.	OBJETIVO GERAL	22
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	22
3	MÉTODO	23
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	23
3.2	LOCAL, POPULAÇÃO, AMOSTRA	23
3.3	CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE	23
3.4	PROCEDIMENTOS DE COLETA	23
3.4.1	Triagem	24
3.4.2	Diagnóstico da AOS	25
3.4.3	Teste cardiorrespiratório	25
3.4.4	Sessões experimentais	26
3.5	AVALIAÇÃO DAS SESSÕES EXPERIMENTAIS	26
3.5.1	Severidade da AOS	26
3.5.2	Pressão arterial clínica e aórtica	26
3.5.3	Modulação autonômica cardíaca	27
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4	RESULTADOS	29
	ARTIGO 1 – THE EFFECTS OF ACUTE EXERCISE PERFORMED AT DIFFERENT TIMES OF DAY ON SLEEP, BLOOD PRESSURE, AND CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	29
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
	REFERÊNCIA	51

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	58

1 INTRODUÇÃO

1.2. Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por recorrentes episódios de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) no fluxo de ar das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia e fragmentação do sono (KAPUR; AUCKLEY; CHOWDHURI; KUHLMANN *et al.*, 2017). A hipopneia é caracterizada como redução de 30% do fluxo de ar por pelo menos 10 segundos, associado a pelo menos 4% de dessaturação de oxigênio, enquanto apneia obstrutiva é caracterizada como uma redução de pelo menos 90% do fluxo de ar e aumento do esforço torácico de ao menos 10 segundos (SLOWIK; SANKARI; COLLEN, 2023).

De acordo com as diretrizes da *American Academy of Sleep Medicine* (KAPUR; AUCKLEY; CHOWDHURI; KUHLMANN *et al.*, 2017), a classificação da AOS é realizada de acordo com índice apneia-hipopneia (IAH), que avalia a quantidade de apneia e hipopneias por hora:

- IAH < 5 eventos por hora – Sem AOS;
- IAH entre 5 e 14,9 eventos por hora – AOS leve;
- IAH entre 15 e 29,9 eventos por hora – AOS moderada;
- IAH $\geq$ 30 eventos por hora – AOS grave.

O padrão ouro para avaliação da AOS é a polissonografia noturna completa (PSG) que envolve a monitorização do sono e eventos respiratórios (apneia e hipopneia). A avaliação do estado sono-vigília e caracterização dos estágios do sono é realizada através da atividade eletroencefalográfica, eletrocardiográfica, eletrooculográfica e eletromiográfica do queixo. Já os registros respiratórios envolvem: monitorização do fluxo de ar (pressão de ar nasal e sensor de ar térmico), saturação de oxigênio e esforço respiratório do tórax e abdômen. Além disso, a PSG avalia a atividade eletromiográfica dos membros inferiores (músculo tibial anterior) durante o sono e a posição corporal que podem influenciar a respiração.

A prevalência global de AOS varia entre 9 e 38%, considerando a América, Ásia, Europa e Oceania (SENARATNA; PERRET; LODGE; LOWE *et al.*, 2017). No Brasil, estima-se que cerca de 32,8% dos adultos apresentam algum grau de AOS com homens apresentando maior prevalência (40,6% vs 26,1% nas mulheres) (TUFIK; SANTOS-SILVA; TADDEI; BITTENCOURT, 2010). Diversos fatores de risco estão associados à AOS, incluindo anormalidades na estrutura craniofacial, idade avançada, sexo masculino, obesidade e seus marcadores, como a circunferência do pescoço (DAVIES; ALI; STRADLING, 1992; KAPUR;

AUCKLEY; CHOWDHURI; KUHLMANN *et al.*, 2017). Além de comprometer a qualidade do sono, a AOS contribui para a sonolência diurna excessiva, aumentando o risco de acidentes de trânsito e de trabalho (MALHOTRA; WHITE, 2002; SANNA, 2013). Ademais, essa condição está associada a diversas complicações de saúde, incluindo hipertensão arterial e diabetes mellitus, impactando significativamente a saúde cardiovascular do paciente (REUTRAKUL; MOKHLESI, 2017; SHIINA, 2024).

1.2 AOS e alterações cardiovasculares

Dentre as alterações cardiovasculares associadas à AOS, destacam-se as alterações na modulação autonômica cardíaca (JAVAHERI; BARBE; CAMPOS-RODRIGUEZ; DEMPSEY *et al.*, 2017). Os frequentes despertares durante o sono desencadeiam aumento da modulação autonômica simpática e redução da modulação parassimpática, caracterizando uma disfunção autonômica nesses pacientes (SEQUEIRA; BANDEIRA; AZEVEDO, 2019).

Além disso, a hipoxemia noturna sensibiliza os quimiorreceptores (ARABI; MORGAN; GOODMAN; PULEO *et al.*, 1999) e reduz a sensibilidade do barorreflexo (NODA; NAKATA; KOIKE; MIYATA *et al.*, 2007), consequentemente, resultando no aumento da pressão arterial (PA) periférica e aórtica, além da predominância da modulação simpática durante o dia. (FALLA; YOUNG; POPE; O'DRISCOLL, 2023; MAIER; MATENCHUK; VUCENOVIC; SIVAK *et al.*, 2022; PHILLIPS; HEDNER; BEREND; GRUNSTEIN, 2005). Além disso, observa-se maior concentração sérica de cortisol e noradrenalina plasmática em pacientes com AOS (BURIOKA; KOYANAGI; ENDO; TAKATA *et al.*, 2008), mantendo o paciente em estado de alerta, levando à sonolência diurna excessiva, desregulação do ciclo sono-vigília (KORITALA; CONROY; SMITH, 2021) e irregularidade na pressão arterial ao longo de 24 horas (LAVIE-NEVO; PILLAR, 2006; MARRONE; BONSIGNORE, 2018).

Por outro lado, o desalinhamento do sono-vigília e a fragmentação do sono contribuem para o desenvolvimento e agravamento de doenças cardiovasculares (CINTRA; POYARES; GUILLEMINAULT; CARVALHO *et al.*, 2006; DONG; ZHANG; QIN, 2013; SANCHEZ-DE-LA-TORRE; CAMPOS-RODRIGUEZ; BARBE, 2013; SCHEER; HILTON; MANTZOROS; SHEA, 2009), especialmente nos pacientes com AOS que não recorrem a qualquer tratamento. Embora não há um consenso na literatura sobre a influência do cronotipo nos parâmetros respiratórios e cardiovasculares da AOS. Sansom *et al.* (2023) relata que pacientes matutinos apresentam valores mais elevados de PA sistólica e diastólica em comparação aos pacientes vespertinos (SANSOM; REYNOLDS; DHALIWAL; WALSH *et al.*, 2023). Dessa forma, considerar o cronotipo pode ser relevante para o tratamento cardiovascular

desses pacientes.

Portanto, é importante destacar que a AOS acarreta implicações clínicas graves na saúde cardiovascular (TIETJENS; CLAMAN; KEZIRIAN; DE MARCO *et al.*, 2019). Certamente, a gravidade da AOS está associada a um maior risco de mortalidade, com incidência mais elevada entre meia-noite e 6 horas da manhã (GAMI; HOWARD; OLSON; SOMERS, 2005). Assim, o tratamento adequado é essencial para reduzir complicações respiratórias, cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

1.3 Exercício físico como tratamento da AOS

1.3.1 Exercício físico crônico

O objetivo principal do tratamento da AOS é reduzir o IAH, promovendo uma melhor qualidade de sono e reduzindo potenciais desfechos cardiovasculares negativos (SLOWIK; SANKARI; COLLEN, 2023). Embora a pressão positiva contínua nas vias áreas (CPAP), é considerado o tratamento de primeira linha para a AOS (ANTIC; CATCHESIDE; BUCHAN; HENSLEY *et al.*, 2011), seu custo é alto para ser adotado como tratamento mais amplo (ANTIC; HEELEY; ANDERSON; LUO *et al.*, 2015) e sua aderência pode ser baixa, com até 40% do pacientes apresentando uso abaixo do tempo recomendado (<4 horas por noite). Assim, o exercício físico surge como uma terapia alternativa para controle da severidade da AOS e dos fatores de risco cardiovascular como PA elevada (LINS-FILHO; GERMANO-SOARES; AGUIAR; DE ALMEDIA *et al.*, 2024) e disfunção autonômica cardíaca (ARAUJO; FERREIRA-SILVA; GARA; GOYA *et al.*, 2021).

Embora reduções na ordem de 9 eventos por hora no IAH tenham sido observadas com o exercício aeróbio crônico (LINS-FILHO; PORTO AGUIAR; VIEIRA DE ALMEIDA; SOARES *et al.*, 2021), é importante destacar que a prática contínua também melhora fatores de risco associados à AOS, como a redução da PA (LINS-FILHO; GERMANO-SOARES; AGUIAR; DE ALMEDIA *et al.*, 2024) e a melhora da qualidade do sono (LINS-FILHO; PEDROSA; GOMES; DANTAS MORAES *et al.*, 2020). Essas alterações podem contribuir indiretamente para a redução do IAH e para a progressão favorável da condição clínica dos pacientes.

1.3.2 Exercício físico agudo

No entanto, os efeitos agudos do exercício aeróbio sobre o IAH ainda apresentam inconsistências (tabela 1). Pode-se identificar que os estudos investigaram os efeitos agudos em populações e horários diferentes. Por exemplo, em pacientes com acidente vascular cerebral, uma única sessão de exercício realizada ao longo do dia foi capaz de reduzir o IAH em 5,8

eventos/hora. (FRANGE; ELIAS; SIENGSAKON; COELHO, 2023). Em contrapartida, estudos que analisaram sessões realizadas no final da tarde não identificaram impacto significativo no IAH ou na eficiência do sono. (PASSOS; POYARES; SANTANA; GARBUIO *et al.*, 2010; SEWELL; SMITH; RAINEY-SMITH; PEIFFER *et al.*, 2023) Por outro lado, exercícios realizados pela manhã têm sido associados a melhorias na qualidade do sono, incluindo menor tempo para início do sono e redução do número de despertares, o que pode exercer influência positiva no IAH (MORITA; SASAI-SAKUMA; INOUE, 2017).

Embora as evidências sugiram que o horário do dia possa influenciar os efeitos do exercício na AOS, ainda não há consenso sobre o momento ideal para sua prática. Essa incerteza é especialmente relevante, uma vez que indivíduos com AOS frequentemente apresentam disfunções no ritmo circadiano, incluindo alterações na variabilidade da frequência cardíaca (JAVAHERI; BARBE; CAMPOS-RODRIGUEZ; DEMPSEY *et al.*, 2017) e na regulação do sono (KORITALA; CONROY; SMITH, 2021). Como o ciclo circadiano desempenha um papel fundamental na modulação das respostas fisiológicas ao exercício, o momento da prática pode potencializar ou atenuar seus benefícios sobre o IAH e a qualidade do sono. Assim, entender melhor essa relação pode contribuir para intervenções mais eficazes e individualizadas, otimizando os efeitos terapêuticos do exercício no manejo da AOS.

as evidências sugiram que o horário do dia pode ser um fator determinante nos resultados do exercício sobre a AOS, não há consenso sobre o momento ideal para sua prática. Essa lacuna é ainda mais relevante, dado que pacientes com AOS frequentemente apresentam distúrbios no ciclo circadiano, que podem modular a resposta ao exercício. Assim, permanece incerto como o alinhamento entre o horário da prática do exercício, as alterações circadianas e o impacto no IAH pode ser otimizado. Essa questão representa uma importante lacuna a ser explorada, com potencial para guiar intervenções mais eficazes e individualizadas para o manejo da AOS.

Do ponto de vista cardiovascular, os efeitos na PA e na modulação autonômica cardíaca ainda são divergentes, o que pode estar relacionado ao horário do dia em que o exercício é realizado (BRITO; PECANHA; FECCHIO; REZENDE *et al.*, 2019). Isso se deve, em parte, à ausência de estudos comparando os efeitos do exercício aeróbico em diferentes fases do dia em pacientes com AOS. No entanto, quatro estudos analisaram predominantemente o exercício aeróbico com duração de 30 a 45 minutos e intensidade moderada (ver Tabela 1). Em pré-hipertensos, observou-se que o exercício físico reduz a PA independentemente do horário, embora a redução seja mais acentuada quando realizado pela manhã associada a um menor aumento da modulação simpática (DE BRITO; REZENDE; DA SILVA JUNIOR; TINUCCI *et*

al., 2015). Por outro lado, em normotensos, o exercício realizado à tarde também induz uma resposta eficaz na PA. Entretanto, devido à ausência de um grupo controle, não é possível afirmar se esses efeitos são exclusivamente decorrentes do exercício ou influenciados por outros fatores (JONES; PRITCHARD; GEORGE; EDWARDS *et al.*, 2008; JONES; TAYLOR; LEWIS; GEORGE *et al.*, 2009). Além disso, é observado que o exercício físico a tarde promove aumento da modulação simpática (DE BRITO; REZENDE; DA SILVA JUNIOR; TINUCCI *et al.*, 2015).

Tabela 1. Efeitos do exercício físico agudo nas variáveis cardiovasculares e de sono na literatura.

Autor, ano	População	N	Intervenção		Desfecho	Resultados	Escala PeDro
			Tipo de exercício	Prescrição			
Jones et al, 2008	Normotensos	12	Aeróbio: 30 minutos	70% do VO2pico	Pressão arterial	Exercício pela manhã (8h): ↓ PAS, ↑ PAD Exercício pela tarde (16h): ↓ PAS [#] e PAD	4
Jones et al, 2009	Normotensos	8	Aeróbio1: 30 minutos Aeróbio2: 3x 10 minutos	70% do VO2pico	Pressão arterial	Exercício pela manhã (8h): ↓ PAS, ↓ PAD e ↓ PAM Exercício pela tarde (16h): ↓ PAS [#] , PAD e ↓ PAM	4
Passos et al, 2011	Pacientes com insônia	48	Aeróbio1: 50 minutos Aeróbio2: 30 minutos	Aeróbio1: 1º limiar ventilatório Aeróbio2: 2º limiar ventilatório	Qualidade do sono	Exercício pela tarde (18h): ↔ IAH, eficiência do sono e despertares	8
Brito et al, 2015	Pré-hipertenso	16	Aeróbio: 45 minutos	50% VO2pico	Mecanismos hemodinâmicos e autonômicos	Exercício pela manhã (07:30h-11:30h): ↓ PAS*, PAD, intervalo RR ↔ LF, HF e LF/HF Exercício pela tarde (5h-9h): ↓ PAS, PAD, intervalo RR e HF ↑ LF	8
Morita et al, 2017	Pacientes com insônia	28	Aeróbio: 40 minutos	NI	Qualidade do sono objetiva e subjetiva	Exercício pela manhã (09:30—11h): ↓ Número de Despertares, dificuldade em iniciar o sono Exercício pela tarde (17:30h-19h): ↓ Número de Despertares	4
Brito et al, 2018	Pré-hipertensos	13	Aeróbio: 45 minutos	50% VO2pico	Pressão arterial ambulatorial	Exercício pela manhã (09h): ↔ PAS e PAD Exercício pela tarde (18h): ↓ PAS noturno	8
Frange et al,	Apneia do	8	Atividade física:	NI	Fluido rostral	Exercício pela tarde-noite (13h-21h):	9

2022	sono	30 minutos (cada hora)	↓ IAH, WASO
------	------	------------------------	-------------

Nota: $VO_{2\text{pico}}$ = Consumo de oxigênio de pico; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; PAM = Pressão arterial média; IAH = Índice apneia-hipopneia; NI = Não informado; RR = Tempo entre dois batimentos cardíacos; LF = banda de baixa frequência; HF = banda de alta frequência; LF/HF = razão entre baixo frequência e alta frequência; WASO = Wake after Sleep onset. * = maior magnitude de redução comparada a sessão à tarde; # = maior magnitude de redução comparada a sessão pela manhã.

Deste modo, considerando que o exercício aeróbio realizado no período diurno tem sido associado à redução da PA e à melhora na modulação autonômica cardíaca em indivíduos sem AOS, além de promover benefícios nos parâmetros de qualidade do sono em pacientes com AOS, a hipótese do presente estudo é que a realização da sessão de exercício aeróbio no período diurno resultará em maiores reduções na severidade da AOS, na PA periférica e aórtica, bem como em melhorias na modulação autonômica, quando comparada à mesma sessão realizada no período vespertino.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os efeitos de diferentes fases do dia em que o exercício aeróbio é realizado na severidade da AOS, PA e modulação autonômica cardíaca.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar os efeitos do exercício aeróbio em diferentes fases do dia:

- No índice apneia-hipopneia, saturação de oxigênio e frequência cardíaca;
- Na PA sistólica e diastólica periférica e aórtica;
- Nos parâmetros do domínio do tempo e da frequência da variabilidade da frequência cardíaca.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo experimental randomizado com delineamento *cross-over*, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do PROCAPE (Anexo A), e devidamente registrado no Registo Brasileiro de Ensaio Clínicos – ReBEC, ainda que retrospectivamente, sob o número:RBR-10zrb5sh. Todos os participantes foram adequadamente explicados sobre os objetivos do estudo e procedimentos aos quais foram submetidos. Após concordarem em participar, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

3.2 Local, população e amostra

Foram convidados por telefone, os voluntários que apresentaram diagnóstico prévio de AOS presentes no banco de dados do Laboratório do Sono e Coração do Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE, Recife). Ademais, todas as sessões foram realizadas no Laboratório do sono e Coração do PROCAPE entre março de 2022 e fevereiro de 2024. O cálculo amostral foi baseado em estudo anterior (FRANGE; ELIAS; SIENGSKON; COELHO, 2022), adotando como referência o IAH, considerando um *effect size* de 0,46, poder de 85% e erro alfa de 5%, o número mínimo de 56 participantes foram necessários, considerando perda amostral a amostra foi inflada em 50%, totalizando 84 dados amostrais, sendo 21 participantes em cada sessão.

3.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos participantes que apresentassem: I) diagnóstico da AOS ($IAH \geq 5$ eventos/hora) apresentassem hipertensão arterial controlada (PA sistólica e diastólica $\leq 160/105$ mmHg (BARROSO; RODRIGUES; BORTOLOTO; MOTA-GOMES *et al.*, 2021), sem doença cerebrovascular, insuficiência renal, arritmias, III) limitações musculoesqueléticas que prejudiquem com a realização do exercício, e IV) que não estivessem em tratamento prévio para AOS. Foram excluídos os participantes que: I) não completassem todas as sessões experimentais, III) engajassem em algum programa de exercício físico ou tratamento de AOS durante o estudo.

3.4 Procedimentos de coleta

Após concordarem em participar e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo, todos os participantes realizaram avaliações distribuídas em seis visitas.

As duas primeiras visitas foram compostas por avaliações diagnósticas basais. Durante a primeira visita foi realizada a avaliação do sono através da polissonografia completa noturna (tipo 1) para identificação da severidade da AOS. Na segunda visita foi realizadas as medidas antropométricas e realizado o teste de capacidade cardiorrespiratória, para liberação da prática de exercício e identificação da intensidade alvo do exercício.

Assim, a partir da terceira visita, os participantes realizaram quatro sessões experimentais randomizadas. A randomização foi feita de forma simples por meio do site www.randomizer.org, que gerou as sequências numéricas correspondentes às quatro sessões experimentais. Essas sequências foram tabuladas em uma planilha do Excel para a posterior alocação dos participantes, seguindo uma taxa de alocação de 1:1:1:1. As sessões experimentais foram: controle pela manhã (CM), exercício pela manhã (EM), controle pela tarde (CT) e exercício pela tarde (ET), a alocação foi realizada de forma secreta para os participantes.

As sessões foram realizadas no período entre 8 e 11 horas da manhã (matutino) e 15:30 às 18:30 horas ao final da tarde (vespertino), baseado em estudo prévio (DE BRITO; REZENDE; DA SILVA JUNIOR; TINUCCI *et al.*, 2015). A temperatura do laboratório foi mantida entre 20-22°C, além disso, as sessões (Exercício e Controle) foram realizadas no local em que os participantes permanecessem expostos a luz. Para tanto, os participantes realizaram avaliações nos dias que ocorreram as sessões experimentais para verificar o efeito do exercício físico sobre a severidade da doença e os parâmetros cardiovasculares. Houve um período de washout de no mínimo 48 horas e no máximo 7 dias entre as sessões, considerado um intervalo de tempo adequado para que os parâmetros cardiovasculares retornem aos níveis basais (TYLDUM; SCHJERVE; TJONNA; KIRKEBY-GARSTAD *et al.*, 2009; WILLIAMS; DEL GIUDICE; GURD; PYKE, 2020).

3.4.1 Triagem

Após o convite feito pelo telefone, os interessados realizaram a primeira visita ao laboratório para maior detalhamento sobre a proposta do projeto e exames que foram submetidos. Além disso, foram realizadas medidas de circunferência de pescoço e cintura, peso e altura por meio de trena antropométrica, balança antropométrica e estadiômetro vertical, respectivamente. Ainda mais, foi obtido as características sociodemográficas e hábitos de atividade física dos participantes utilizando uma ficha de avaliação padrão do laboratório do sono e coração (Apêndice II) e aferição da PA clínica. Após a finalização da coleta dos dados sociodemográficos, os participantes foram encaminhados para a realização do teste cardiorrespiratório.

3.4.2 Diagnóstico da AOS

Anteriormente as sessões experimentais, os pacientes foram submetidos a polissonografia noturna completa (Neurovirtual, Barueri – SP/Brasil) para avaliação diagnóstica, que consiste em um sistema de registro do sono e do padrão respiratório, através da utilização de um processador multicanal com monitorização por eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), saturação de oxigênio (SpO₂), fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca. Foram classificadas as diferentes fases do sono em sono não-REM (subdividida nas fases 1, 2, 3 e 4) e sono REM. Para fins práticos, foi considerado as fases 3 e 4 do sono não-REM como uma única fase. Para isso, o paciente realizou o exame durante a noite no Laboratório do sono e Coração, conduzido por um profissional especializado e cego para o estudo.

O IAH foi calculado pela soma do número total de eventos respiratórios (apneias + hipopneias) divididos pelo tempo em horas de sono. A determinação dos eventos respiratórios seguiu as recomendações da Sociedade Americana do Sono (SEMELKA; WILSON; FLOYD, 2016). A apneia foi definida como uma redução de pelo menos 90% do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos. Da mesma forma, hipopneia foi definida como uma redução maior ou igual a 30% do fluxo, associada à queda da saturação de oxigênio (SpO₂) de 3% ou microdespertares. Os pacientes foram classificados em “sem apneia” – IAH <5; “apneia leve” – IAH entre 5 e 14,9; “apneia moderada” – IAH entre 15 e 29,9 e “apneia grave” – IAH $\geq$ 30 eventos/hora de sono.

3.4.3 Teste cardiorrespiratório

Todos os participantes foram submetidos a um teste ergométrico máximo na esteira monitorado com eletrocardiograma em presença de um profissional médico com especialidade em ergometria e devidamente treinado. Foi utilizado o protocolo de Bruce para identificar a intensidade de até 85% da frequência cardíaca máxima do paciente previsto para a idade (BRUCE; BLACKMON; JONES; STRAIT, 1963). O protocolo consiste em caminhar inicialmente a 2,7 Km/h e 10% de inclinação da esteira, incrementando aumento da velocidade e 2% da inclinação a cada 3 minutos. O teste foi interrompido em caso de: a) elevação da PA sistólica e diastólica acima 260mmHg e 140mmHg, respectivamente; b) desconforto torácico exacerbada pelo aumento da velocidade e inclinação associado com alterações eletrocardiográficas (MENEGHELO; ARAÚJO; STEIN; MASTROCOLLA *et al.*, 2010). Os resultados foram utilizados para prescrição individualizada das sessões de exercício.

3.4.4 Sessões experimentais

Nas sessões de exercício aeróbio, os participantes realizaram 4 minutos de aquecimento à 28% de sua frequência cardíaca de reserva (FCR), 40 minutos de exercício aeróbio contínuo em uma esteira ergométrica à 54%-59% FCR, seguido de 4 minutos de volta à calma à 28% FCR. A intensidade escolhida enquadra-se na zona de intensidade moderada seguindo as recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte (LIGUORI; MEDICINE, 2020).

Nas sessões controle, os participantes ficaram em repouso na posição sentada durante 40 minutos em cada sessão. Além disso, as avaliações nas sessões experimentais foram realizadas em dois momentos: no período pré-sessão, após 5 minutos de repouso em decúbito dorsal, e no período pós-sessão, após 30 minutos de repouso.

3.5 Avaliações das sessões experimentais

3.5.1 Severidade da AOS

Após as sessões experimentais, os pacientes foram submetidos a polissonografia noturna em domicílio para avaliação do efeito das sessões sobre os parâmetros respiratórios do sono através de um monitor portátil do tipo III (ApneiaLink™) com monitorização por quatro canais, sendo: sensor de pressão nasal, medição da respiração torácica e abdominal por pletismografia, avaliação dos níveis de oxigênio e tonometria arterial periférica através do oxímetro. Os participantes foram orientados sobre a avaliação do sono ao final das sessões experimentais, sendo instruídos através de demonstrações feitas pelo pesquisador a respeito da preparação e utilização do monitor portátil ao dormir. Para os devidos fins, a demonstração foi gravada e encaminhada ao paciente. Para tanto, foi considerado o mínimo de 4 horas de gravação de fluxo de ar e sinal de oximetria adequados para validação do teste. Além disso, para prevenir inferências nos parâmetros do sono, os participantes foram orientados a evitar tomar café, refrigerantes ou quaisquer líquidos que contenham cafeína, alimentar-se normalmente, não realizar o exame com unhas de gel e se usar medicações, tomar normalmente.

3.5.2 Pressão arterial clínica e aórtica

As medições da PA de consultório foram obtidas através da média de 2 leituras com diferença menor que 4 mmHg da PA sistólica obtidas com intervalo de 1 minuto utilizando um dispositivo automático validado (Model HEM-711, Omron) seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (FEITOSA; BARROSO; MION JUNIOR; NOBRE *et al.*,

2024).

A medida da PA aórtica foi realizada através da análise de onda de pulso da artéria radial pela técnica de tonometria de aplanção (SphygmoCor, AtCor Medical, Austrália). Para isso, a medição foi feita após 10 minutos de repouso na posição supina, adotando-se os 10 segundos de gravação da onda da PA do local de maior palpitação da artéria radial do braço direito. Assim, por meio do Software SphygmoCor foram obtidos os valores de PA aórtica sistólica e diastólica. Para minimizar a probabilidade de erros na medida, foi considerado o valor de índice de qualidade ≥ 80 .

3.5.3 Modulação autonômica cardíaca

A análise da modulação autonômica cardíaca foi realizada através da técnica da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Para isto, os participantes permaneceram em repouso durante 10 minutos pelo monitor de frequência cardíaca (POLAR V800) e após esse período foram coletados os intervalos RR por um período de 10 minutos. Os dados referentes aos intervalos RR foram exportados e analisados pelo programa Kubios HRV.

Foram avaliados os componentes do domínio da frequência pela técnica de análise espectral, usando o método do modelo autorregressivo. Foram obtidos valores dos componentes: alta frequência (AF – indicativo de modulação parassimpática) com variação entre 0,15 e 0,4Hz, baixa frequência (BF – indicativo de modulação simpática) com variação entre 0,04 e 0,15Hz e o balanço simpatovagal foi determinado através da razão BF/AF. Os componentes do domínio do tempo foram, desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN), raiz quadrado da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) (indicativos de boa VFC) e porcentagem dos intervalos adjacentes com duração maior que 50ms (PNN50) (indicativo de modulação parassimpática). O SDNN e RMSSD são determinados como parâmetros globais da variabilidade da frequência cardíaca (aumento do tônus simpático ou retirada do tônus vagal), enquanto o índice PNN50 é atribuído a modulação parassimpática. A análise dos componentes do domínio da frequência e do tempo foi feita por um avaliador cego.

3.6 Análise estatística

A Normalidade e homogeneidade dos dados foram verificadas através dos testes de

Shapiro-Wilk e Levene, respectivamente. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão ou mediana com intervalo interquartil ou frequência.

O Modelo linear misto foi utilizado para determinar os efeitos das sessões experimentais nas variáveis de sono, PA clínica e central, e parâmetros da modulação autonômica cardíaca. Para as variáveis de sono, foi usado um fator fixo: sessões (Exercício Manhã, Controle Manhã, Exercício Tarde e Controle Tarde). As médias estimada com intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculadas para cada sessão. Para as variáveis cardiovasculares, a sessão de alocação e o momento (pré-sessão experimental e 30 minutos pós-sessão experimental) foram estabelecidos como efeitos fixos. As médias estimada e IC95%, diferenças dentro da sessão e diferenças entre sessões foram calculadas para as variáveis cardiovasculares em cada turno da sessão (manhã e tarde). O teste post hoc de Bonferroni foi utilizado quando foi observado significância (valor de P sessão x tempo).

A correlação de Spearman foi utilizada para analisar a relação entre o IAH e os efeitos líquidos do exercício aeróbico na PA. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado indicativo de significância estatística para todas as análises. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM; v.25.0).

4 RESULTADOS

4.1.1 Introdução

THE EFFECTS OF ACUTE EXERCISE PERFORMED AT DIFFERENT TIMES OF DAY ON SLEEP, BLOOD PRESSURE, AND CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) significantly impacts blood pressure (BP), resulting in high BP values throughout the day. However, engaging in aerobic exercise can have a beneficial effect on BP. Indeed, the effect of post-exercise hypotension (PEH) has been widely reported in the literature, with morning exercise providing a greater PEH than afternoon exercise in adults with elevated BP. Nonetheless, it remains uncertain whether this occurs in individuals with OSA, who have elevated cardiovascular risk.

Objective: To analyze the effect of acute exercise at different times of the day on sleep, BP, and cardiac autonomic modulation in patients with OSA. **Methods:** In this cross-over trial, 22 patients with OSA were recruited. Participants completed four experimental sessions in random order: aerobic exercise and control in the morning (8:00-11:00 AM) and in the afternoon (3:30-6:30 PM). Each exercise session consisted of 40 minutes of aerobic exercise on a treadmill at 54-59% heart rate reserve; each control session consisted of seated rest for 40 minutes. Measurements were taken in the supine position before and after each session for clinic and central BP and cardiac autonomic modulation. After each session, all patients underwent at-home polysomnography using a portable polygraph. **Results:** Clinic systolic BP decreased following both morning (-16.1 mmHg; 95%CI = -22.5 to -9.7 mmHg; $p < 0.001$) and afternoon exercise sessions (-11.4 mmHg; 95%CI = -16.8 to -5.9 mmHg; $p = 0.03$), but central systolic BP only showed a decrease after the afternoon session (-13.9 mmHg; 95%CI = -20.1 to -7.7 mmHg; $p < 0.001$) and greater than morning (Morning = -2.1 mmHg; 95%CI = -7.2 to 11.4 mmHg; $p < 0.05$). No significant changes were observed regarding diastolic BP, sleep ($p > 0.05$ for all) or cardiac autonomic parameters ($p > 0.05$ for all). **Conclusion:** Exercise is effective for reducing clinic BP regardless of the time of day, but exercise in the afternoon is more effective in reducing central BP without putting patients at risk or negatively impacting sleep.

KEYWORDS: Time of day. Obstructive sleep apnea. Physical exercise.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is marked by repeated episodes of airflow obstruction in the upper airway during sleep, leading to hypoxemia and sleep fragmentation, which result in poor sleep quality (1). OSA affects approximately 32.8% of the population (2). Although the first line treatment with continuous positive air pressure (CPAP) (3), it has been widely recognized that continuous aerobic exercise also contributes to reducing the severity of OSA (4).

However, studies investigating the effects of acute aerobic exercise show conflicting results regarding its efficacy on sleep respiratory (5, 6). Moreover, it is important to note that these studies predominantly focus on a specific time of day. Previous study showed that physical activity during afternoon/evening reduces apnea-hypopnea index (AHI) (5), while only in the evening do not change (6). This limited approach hinders the understanding of how the timing of aerobic exercise influences the reduction of the AHI. It's crucial to provide a better understanding of its potential role for OSA management.

In addition, patients with OSA also present a higher risk of both fatal and nonfatal cardiovascular outcomes (7), due to higher clinical and central blood pressure (BP) values throughout the day (8-12), as well as autonomic dysfunction (13, 14) when compared to their peers without OSA. Therefore, interventions should also address the related cardiovascular morbidities, as improving sleep-related aspects is important, but the cardiovascular component is equally crucial.

Previous studies with normotensive (15-17) and prehypertensive (18) showed that post-exercise hypotension (PEH) occurs after both morning and afternoon/evening exercise. However, the PEH is greater, and the increase in sympathovagal balance is smaller, when exercise is performed in the morning (18). This suggests that cardiovascular response to aerobic exercise may differ in those with OSA. There is limited evidence of how this response varies depending on the time of day. To date, the effects of the time of day when exercise is performed on AHI, sleep variables, BP and cardiac autonomic modulation in patients with OSA remain unclear.

Thus, this study aimed to investigate the effects of aerobic exercise performed at different times of the day on sleep parameters, BP and cardiac autonomic modulation in patients with OSA. Our hypothesis is that performing aerobic exercise in the morning will lead to greater reductions in OSA severity, blood pressure, and autonomic modulation compared to performed in the afternoon.

METHODS

Study Design

This was a randomized cross-over trial that follows the guidelines of the Consolidated Standards of Reporting Trials checklist (19). We included patients with OSA who were assigned to four experimental sessions (Exercise Morning, Control Morning, Exercise Afternoon, and Control Afternoon) in a random order with 1:1:1:1 ratio. There was a washout period of at least 48 hours and no more than 7 days between sessions, which has been described as an adequate time frame for cardiovascular parameters to return to baseline levels (20, 21).

The study was approved by the institutional review board in compliance with the Brazilian National Research Ethics System Guidelines, although it was registered retrospectively in the Brazilian Clinical Trials Registry. (RBR-10zrb5sh) and all participants provided written informed consent prior to participating in the study.

Participants, Setting and Location

Experimental sessions and measurements were conducted in the Sleep and Heart Laboratory in a tertiary hospital in northeast Brazil between March 2022 and February 2024. Patients diagnosed with OSA (apnea-hypopnea index [AHI] ≥ 5 events/hour) were recruited from the Sleep and Heart Laboratory database. To be included in the study, participants needed to be ≥ 18 years old and controlled hypertension (i.e., ≥ 160 mmHg systolic BP and/or ≥ 105 mmHg diastolic BP) (22), without known cerebrovascular disease, kidney failure or arrhythmia, previous OSA treatment, or any musculoskeletal limitations. Participants who did not complete all experimental sessions or were enrolled in another OSA treatment or exercise program during the investigation were excluded.

Randomization

A researcher not directly involved in recruitment or data collection generated the randomization codes using an open, web-based system (www.randomizer.org), which generated numerical sequences corresponding to the experimental sessions. These sequences were recorded in an Excel spreadsheet for the subsequent allocation of participants, following an allocation ratio of 1:1:1:1. In addition, the experimental condition was concealed by the researchers performing the measurements.

Experimental design

The participants' first visit to the Sleep and Heart Laboratory consisted of a full-night polysomnography to screen for OSA. On the second visit, demographic data, medical history, chronotype, sleep quality, and daytime sleepiness were assessed via self-report, and cardiorespiratory capacity was assessed with a maximal treadmill test. Additionally, anthropometric measurements (i.e., weight, height, neck circumference, waist circumference) were taken, and body mass index was calculated from the weight and height data. Starting from the third visit, patients were randomized into experimental sessions (Figure 1).

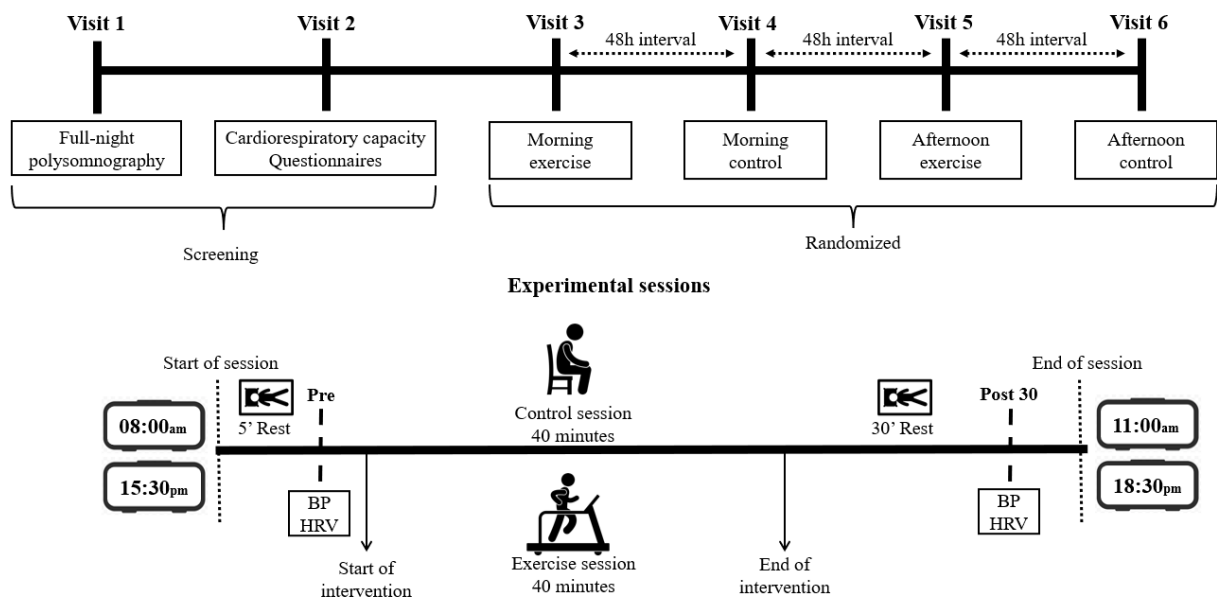


Figure 1. Experimental design of the study. BP – blood pressure; HRV – heart rate variability.

Screening measurements

Chronotype

Chronotype was evaluated using the Horne and Ostberg questionnaire; participants were classified as evening type (score ≤ 41), intermediate type (score between 42-58), or morning type (score ≥ 59) (23). The score is calculated by summing the points from all 19 questions.

Full-night polysomnography

The diagnosis of OSA was performed with a full-night polysomnography assessment (Brain Wave II, Neurovirtual). This involved a sleep and respiratory pattern recording system using a multichannel processor to monitor the electroencephalogram, electromyogram, electrocardiogram, oxygen saturation, measurements of airflow

(oronasal thermistor and pressure canula), and respiratory effort through thoracic and abdominal movement. The different sleep stages were categorized into non-REM sleep (divided into stages 1, 2, and 3) and REM sleep.

The assessment and scoring were conducted by trained personnel. The AHI was calculated by summing the total respiratory events and dividing by the total hours of sleep. Respiratory events were determined following American Academy of Sleep Medicine guidelines (24). An apnea was defined as $\geq 90\%$ airflow reduction for at least 10 seconds. Meanwhile, hypopnea was defined as $\geq 30\%$ airflow reduction associated with $\geq 3\%$ desaturation and/or an arousal. Patients were classified as having no OSA (AHI < 5 events/h), mild OSA (AHI ≥ 5 and < 15 events/h), moderate OSA (AHI ≥ 15 and < 30 events/h), or severe OSA (AHI ≥ 30 events/h).

Cardiorespiratory test

To identify the target exercise intensity to prescribe exercise sessions, a maximal cardiorespiratory exercise test was performed on a treadmill (ErgoPC13; Micromed; Brasilia, Brazil). The Bruce protocol was used, which begins with walking at 2.7 km/h with a 10% incline for 3 minutes and then increasing the speed and incline by every 3 minutes. During the test, cardiovascular parameters were monitored using a 12-lead electrocardiogram, pulse oximeter, and brachial artery manual BP sphygmomanometer. The test stopped if systolic BP reached 250 mmHg, diastolic BP reached 140 mmHg, or if there was exacerbated chest discomfort associated with electrocardiographic changes (25). To estimate VO₂max, the formula derived from the Bruce protocol, as adapted and discussed in subsequent studies, was used (26, 27).

Experimental sessions

The sessions were performed in the morning (8 am to 11 am) and in the afternoon (3:30 pm to 6:30 pm). Each time of day included both an exercise session and a control session. The laboratory temperature was maintained between 20° and 22°C. All patients were exposed to sunlight during the intervention. Cardiovascular measurements were taken in the supine position following at least 5 minutes of rest for the pre-session measurement and 10 minutes of rest before starting the post-session measurement (30 minute). Patients were instructed to arrive at the laboratory 30 minutes early, avoid exercise for ≥ 48 hours before the session, abstain from smoking, caffeine, alcohol, and naps during the day, and continue taking all prescribed medications.

The aerobic exercise protocol consisted of performing 4 minutes of warm-up, followed by 40 minutes of continuous aerobic exercise on a treadmill at 54-59% of their heart rate reserve, and 4 minutes of cool down. The chosen intensity falls within the moderate-intensity zone according to the recommendations of the American College of Sports Medicine (28). Meanwhile, participants in the control session remained seated at rest for 40 minutes.

Experimental session measurements

Objective home sleep

After the end of each experimental session, the patients underwent an at-home sleep assessment using a portable polygraph (ApneaLink™, ResMed) four-channel monitoring system, which includes a nasal pressure sensor, thoracic respiratory plethysmography, oxygen saturation (SaO₂), and peripheral arterial tonometry. From the recording, the AHI, SaO₂, airflow, and snoring frequency data were obtained. All data were analyzed and graded by a blind evaluator. At least 4 hours of valid airflow recording, and an oximetry signal was required to include the assessment in analyses. The ApneaLink has been shown to have good reliability (sensitivity: 90%, specificity: 66%) for assessing AHI compared to polysomnography (29).

Clinic and central BP

Clinic BP was measured using a validated autonomic monitor (name the device), retaining the mean of the last two measurements with differences of <4 mmHg, with a 1-minute interval between measurements, following the recommendations of the Sociedade Brasileira de Cardiologia (30). Central BP was assessed by analyzing the radial artery pulse wave using the applanation tonometry technique (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia). A 10-second recording of the BP wave at the point of greatest palpation was retained. To minimize the chance of measurement error, a quality index value of ≥ 80 was considered acceptable. Central BP was measured following 3 minutes of rest after clinic BP measurement. All measurements were taken on the right arm and in the supine position and were taken by the same evaluator (systolic BP: ICC = 0.85 and diastolic BP: ICC = 0.92) (31).

Cardiac autonomic modulation

Cardiac autonomic modulation was measured using the heart rate variability

technique through R-R interval recording with a heart rate monitor (Polar Vantage M2). Following an initial 10-minute period of supine rest, patients were directed to remain supine for an additional 10 minutes while resting R-R interval data were collected. Throughout this period, participants were instructed to minimize movement and refrain from speaking or using electronic devices. All R-R intervals were exported and visually verified, with artifacts manually removed by a single evaluator blinded to experimental conditions. Data were analyzed using Kubios HRV software (Kubios® version 3.3.1, Kuopio, Finland).

Time-domain HRV variables, such as the standard deviation of all RR intervals (SDNN), root mean square of the successive differences (RMSSD), and the percentage of adjacent RR intervals differing by more than 50 ms (PNN50), were obtained for analysis. Frequency-domain HRV variables were analyzed using spectral analysis. Stationary periods of the tachogram, lasting at least 5 minutes, were segmented into low frequency (LF, 0.04-0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15-0.4 Hz) bands using the autoregressive method with a fixed model order of 12. The power of each spectral component was normalized by dividing the power of each band by the total variance, excluding the very low frequency band (<0.04 Hz), and then multiplying the result by 100. All procedures following the recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (32) and were conducted by an evaluator blinded to the experimental conditions.

Statistical analysis

The statistical power (G*Power 3.1) was calculated based on an observed large effect size 0.46 for AHI (5). Thus, considering an F test (ANOVA: fixed effects, omnibus, one-way) with four sessions and an α of 0.05 and β of 0.85, the minimum required number was 56. Given the crossover study design in which participants performed all experimental sessions, the number of participants required was 14. Considering sample losses and the possible data variability, the desired sample size for the present study was inflated by 50% to a sample of 84 sampling units (21 participants).

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM; v.25.0). Normality and homogeneity of variance of data were checked by the Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. General data are presented as mean $\pm$ standard deviation (parametric data) or median with interquartile range (non-parametric data) or frequency (categorical variables).

Linear mixed models were used to determine the effects of experimental sessions on sleep variables, clinic and central BP, and HRV parameters. For sleep variables, one fixed factor was used: sessions (Exercise Morning, Control Morning, Exercise Afternoon and Control Afternoon). Estimated marginal means with 95% confidence intervals (95%CI) were calculated for each session. For cardiovascular variables, the allocation session and time point (pre-experimental session and 30 minutes post-experimental session) were established as fixed effects. Estimated marginal means and 95%CI, within-session differences, and between-session differences were calculated for cardiovascular variables in each session shift (morning and afternoon). The Bonferroni post hoc test was employed when significance (P-value session x time) was observed. Q-Q plots were generated to verify the adequacy (normality) of each model.

Spearman's rank correlation was used to analyze the relationship between AHI and the net effects of aerobic exercise on BP. A p-value of less than 0.05 was considered indicative of statistical significance for all analyses.

RESULTS

The participant flowchart is shown in Figure 2. One hundred sixty-nine participants were recruited for this study, but 147 participants were excluded for not meeting the criteria or due to work or lack of time. Thus, 22 participants were randomized, and all completed the four experimental sessions. No side effects were reported during the study. Due to data loss, cardiac autonomic modulation data were available for only 18 participants. Characteristics of the participant sample are described in Table 1. Among the 22 patients, 72.7% were morning type and 9.1% were evening type, while 18.2% were classified as intermediate.

Pre-experimental session values were similar among the experimental conditions for all BP and cardiac autonomic modulation variables (Supplementary table S1).

Table 1. General characteristics of obstructive sleep apnea patients (n=22)

	Values
Age, years	57.4 ± 11.1
Women, %	54.5
Body weight, kg	84.8 ± 17.7
Body mass index, kg/m ²	32.1 ± 6.1
Neck circumference, cm	39.0 ± 5.0
Waist circumference, cm	102.6 ± 14.2
VO ₂ , mL/kg/min	28.8 ± 8.7
MEQ, score	64.5 (9.5)
<i>Sleep variables</i>	
Apnea-hypopnea index, events/hour	34.2 ± 23.8
Sleep efficiency, %	81.4 (29.9)
Basal Mean SaO ₂ , %	93.0 (2.5)
Mean SaO ₂ , %	92.6 ± 1.7
Minimal SaO ₂ , %	83.7 ± 4.5
SaO ₂ <90%, %	1.5 (9.1)
ODI, events/hours	30.2 ± 17.2
<i>Comorbid conditions</i>	
Obesity, %	68.2
Hypertension, %	77.3
Diabetes, %	45.5
Smoking, %	13.6
<i>Hypertensive medications</i>	
Diuretic, %	10 (45.5)
β-blocker, %	5 (22.7)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor, %	4 (18.2)
Calcium channel blocker, %	5 (22.7)
Angiotensin II receptor antagonist, %	11 (50.0)

SaO₂ = Oxygen saturation; ODI = Oxygen desaturation index; ESS = Epworth Sleepiness Scale; PSQI =

Pittsburgh sleep quality index; MEQ = Morningness-Eveningness Questionnaire.

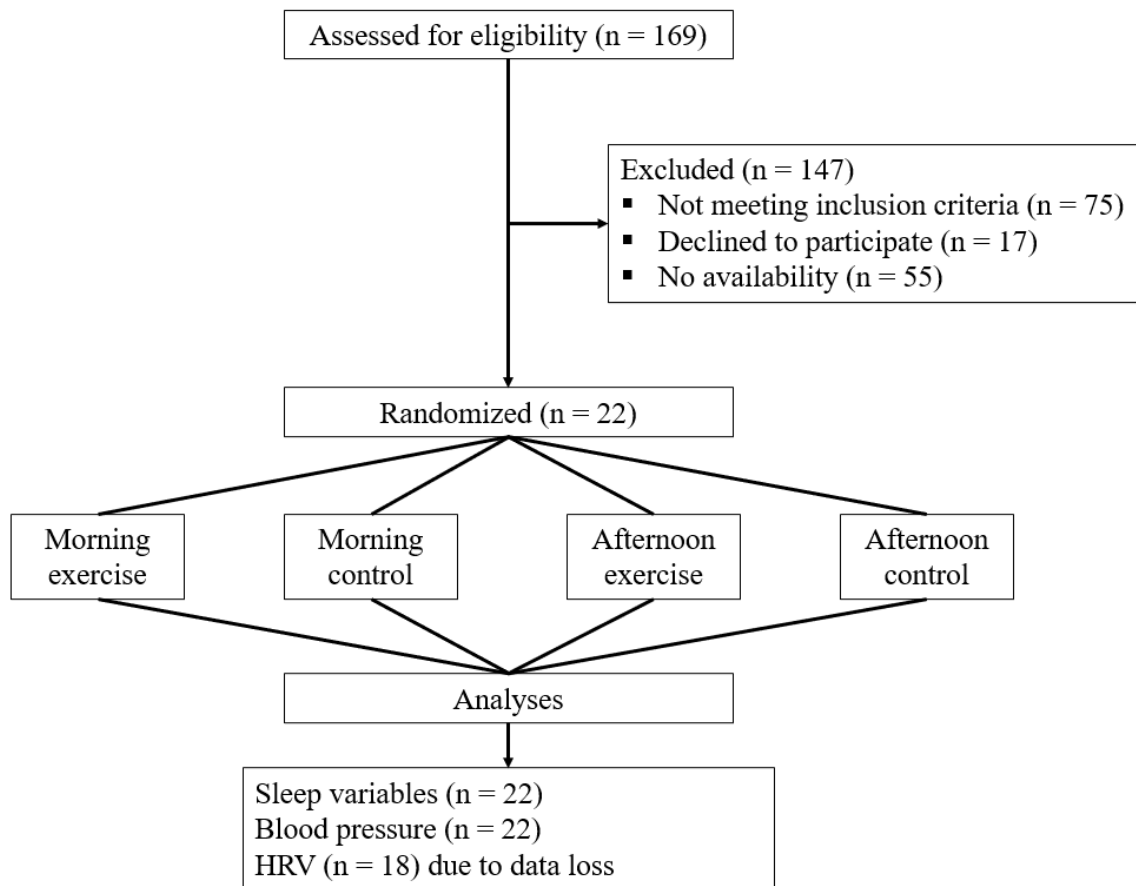


Figure 2. Flowchart of the study. HRV - heart rate variability.

Table 2 presents the comparison of sleep-related characteristics following each of the experimental sessions. No significant effect was observed across any of the sessions (each $p > 0.05$).

Table 3 presents the pre- and post-experimental session data of clinical and central BP. Clinic systolic BP decreased in both the morning and afternoon exercise sessions, while central systolic BP decreased only in the afternoon exercise session. No significant correlations were observed between the AHI and net-effects on clinic and central systolic BP (each $p > 0.05$).

Table 2. Sleep variables following experimental sessions in obstructive sleep apnea patients.

	Morning exercise	Morning control	Afternoon exercise	Afternoon control	p-value
AHI, events/hour	24.7 (16.3 to 33.1)	25.7 (18.2 to 33.1)	23.4 (15.1 to 31.7)	22.1 (15.7 to 28.5)	0.886
Apnea index, events/hour	13.2 (6.0 to 20.3)	15.9 (8.1 to 23.6)	10.8 (3.8 to 17.7)	9.9 (3.7 to 16.1)	0.615
Hypopnea index, events/hour	15.7 (6.1 to 25.3)	9.8 (6.7 to 12.9)	12.6 (8.6 to 16.6)	12.0 (8.9 to 15.2)	0.464
ODI, events/hour	23.2 (15.3 to 31.2)	21.0 (14.5 to 27.6)	23.9 (15.9 to 31.9)	21.1 (15.3 to 26.9)	0.906
Basal SaO ₂ , %	95.4 (94.4 to 96.5)	95.9 (94.9 to 96.9)	95.2 (93.9 to 96.4)	95.2 (94.2 to 96.2)	0.645
Mean SaO ₂ , %	93.0 (92.2 to 93.8)	92.9 (91.9 to 93.9)	92.4 (91.4 to 93.3)	90.3 (87.1 to 93.6)	0.330
Minimal SaO ₂ , %	79.7 (76.9 to 82.5)	80.6 (78.3 to 82.9)	79.3 (76.5 to 82.0)	78.8 (75.9 to 81.6)	0.748
SaO ₂ <90%, %	15.1 (7.3 to 22.8)	20.0 (9.6 to 30.4)	21.3 (11.1 to 31.5)	14.5 (8.2 to 20.9)	0.572
Minimal HR, bpm	52.7 (50.8 to 54.7)	52.5 (50.1 to 54.9)	50.5 (48.2 to 52.7)	51.5 (49.6 to 53.5)	0.406
Mean HR, bpm	65.4 (61.6 to 69.2)	63.9 (60.9 to 66.9)	64.3 (60.8 to 67.8)	65.8 (63.1 to 68.5)	0.761
Maximal HR, bpm	114.4 (96.9 to 131.9)	92.4 (86.8 to 98.0)	104.2 (90.1 to 118.4)	97.8 (91.2 to 104.5)	0.053

AHI = Apnea-hypopnea index; ODI = Oxygen desaturation index; SaO₂ = Oxygen saturation; HR = Heart rate.

Table 3. Clinic and central BP data assessed pre-experimental session and 30-min post-experimental session in the morning and afternoon control and exercise sessions in patients with OSA.

	<u>Exercise</u>	<u>Control</u>	<u>Between-session change</u>	<u>SxT</u>
	<i>Mean (95%CI)</i>	<i>Mean (95%CI)</i>	<i>Mean Difference (95%CI)</i>	<i>p-value</i>
MORNING				
Clinic systolic BP (mmHg)				<0.001
Pre-session	126 (118 to 134)	128 (121 to 136)	-16.1 (-22.5 to -9.7)	
Post-session 30 min	120 (112 to 128)	136 (128 to 144)		
Within-session change	-5.5 (-10.2 to -0.8)	8.0 (2.8 to 13.1)		
Clinic diastolic BP (mmHg)				0.157
Pre-session	70 (65 to 75)	71 (66 to 76)	-4.8 (-9.9 to 0.3)	
Post-session 30 min	71 (66 to 77)	76 (71 to 81)		
Within-session change	1.2 (-2.4 to 4.8)	5.1 (1.2 to 9.0)		
Central systolic BP (mmHg)				0.854
Pre-session	118 (111 to 124)	117 (110 to 123)	-2.1 (-7.2 to 11.4)	
Post-session 30 min	112 (105 to 120)	110 (102 to 118)		
Within-session change	-5.5 (-12.5 to 1.5)	-6.5 (-13.8 to 0.8)		
Central diastolic BP (mmHg)				0.525
Pre-session	71 (66 to 75)	71 (66 to 76)	-2.4 (-8.1 to 3.2)	
Post-session 30 min	73 (68 to 78)	75 (70 to 81)		
Within-session change	2.3 (-1.8 to 6.4)	4.3 (-0.1 to 8.6)		
AFTERNOON				
Clinic systolic BP (mmHg)			-11.4 (-16.8 to -5.9)	0.028
Pre-session	121 (114 to 128)	124 (118 to 131)		
Post-session 30 min	119 (112 to 127)	131 (124 to 138)		
Within-session change	-1.2 (-3.4 to 5.8)	6.6 (1.7 to 11.5)		
Clinic diastolic BP (mmHg)			-2.2 (-5.2 to 0.8)	0.605
Pre-session	66 (63 to 70)	68 (64 to 71)		
Post-session 30 min	68 (65 to 72)	71 (67 to 74)		
Within-session change	2.3 (0.2 to 4.4)	3.1 (0.8 to 5.4)		
Central systolic BP (mmHg)			-13.9 (-20.1 to -7.7)	<0.001
Pre-session	110 (105 to 116)	114 (108 to 120)		
Post-session 30 min	107 (101 to 113)	121 (115 to 128)		
Within-session change	-3.0 (-7.4 to 1.4)	7.5 (2.8 to 12.2)		

Central diastolic BP (mmHg)			-3.0 (-7.3 to 1.5)	0.646
Pre-session	67 (63 to 72)	69 (65 to 73)		
Post-session 30 min	68 (64 to 72)	71 (67 to 75)		
Within-session change	0.9 (-2.4 to 4.2)	2.0 (-1.4 to 5.5)		

95%CI = Confidence interval; SxT = session x time (P interaction). Bold - Significant effect

A statistically significant difference in central systolic BP between morning and afternoon was observed. However, no differences were observed for clinic systolic BP, clinic diastolic BP, or central diastolic BP between morning and afternoon sessions (Figure 3).

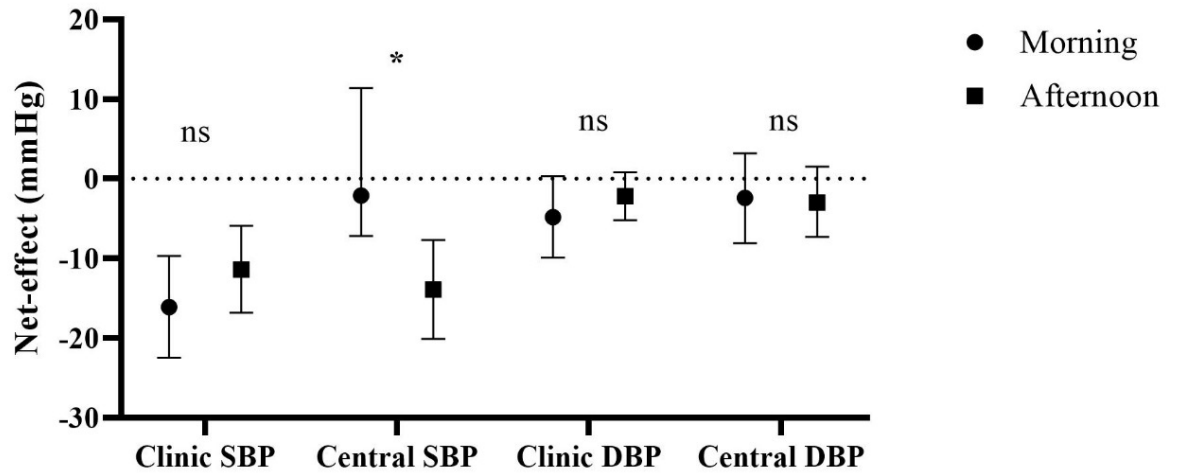


Figure 3. Net-effect of clinic and central blood pressure in obstructive sleep apnea patients. SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure. * Significantly different from afternoon net effect ($P < 0.05$).

There were no differences between the exercise and control sessions in HRV parameters during the morning sessions: SDNN (mean difference = -6.0 ms, 95%CI = -25.9 to 13.8 ms; $p = 0.54$), pNN50 (mean difference = -5.4 %, 95%CI = -14.7 to 3.8 %; $p = 0.24$), RMSSD (mean difference = -2.6 ms, 95%CI = -25.3 to 20.1 ms; $p = 0.81$), LF (mean difference = -5.0 nu, 95%CI = -17.6 to 7.5 nu; $p = 0.42$), HF (mean difference = 5.0 nu, 95%CI = -7.5 to 17.6 nu; $p = 0.42$), and LF/HF (mean difference = 2.2, 95%CI = -1.4 to 5.8; $p = 0.23$). Similarly, no differences were observed between the exercise and control sessions in HRV parameters during the afternoon sessions: SDNN (mean difference = -15.8 ms, 95%CI = -81.2 to 49.5 ms; $p = 0.62$), pNN50 (mean difference = -9.5 %, 95%CI = -21.9 to 2.9 %; $p = 0.13$), RMSSD (mean difference = -24.0 ms, 95%CI = -120.3 to 72.3 ms; $p = 0.62$), LF (mean difference = 12.9 nu, 95%CI = -2.7 to 28.6 nu; $p = 0.10$), HF (mean difference = -12.9 nu, 95%CI = -28.5 to 2.7 nu; $p = 0.10$), and LF/HF (mean difference = 1.9, 95%CI = -0.1 to 3.9; $p = 0.50$). No differences were found between the morning and afternoon sessions. Additional analyses in OSA patients who did not take beta-blocker medication ($n=17$) were performed and the results remained similar.

DISCUSSION

This is the first study to analyze sleep parameters and cardiovascular responses to aerobic exercise at different times of the day in patients with OSA. Our findings demonstrated that: i) aerobic exercise did not acutely impact sleep parameters; ii) aerobic exercise reduced clinic systolic BP both in the morning and afternoon, but only exercise performed in the afternoon reduced central BP; and iii) performing aerobic exercise did not influence cardiac autonomic modulation.

Chronic aerobic training has already been shown to decrease AHI (33) and improve sleep (34); however, the acute response to exercise is still being unclear. A preliminary study reported an improvement in AHI in a specific population diagnosed with OSA and stroke when engaging in physical activity throughout the day (5). In contrast, the present study did not show significant changes in AHI resulting from acute aerobic exercise at different times of day. The natural differences between the study samples regarding comorbidities (stroke vs. no stroke) and the severity of OSA (18.9 events/hour vs. 34.2 events/hour) may naturally explain the differences between the studies. Furthermore, in the present study, patients performed only aerobic exercises on a treadmill, whereas in Frange's study (5), patients engaged in walking, stair climbing, and calf exercises, which contributed to the redistribution of body fluids.

Although this is speculative, it is possible that aerobic exercise at treadmill was not able to acutely reduce the rostral fluid to be shifted during the recumbent position, an underlying mechanism associated with OSA improvement following exercise training (35, 36). Another possible explanation is the transient nature of the adaptations promoted by acute exercise. Studies suggest that aerobic exercise can improve the muscle tone of the upper airways (37), but these effects may be insufficient to substantially alter the pathophysiology of obstructive sleep apnea over a short period.

It is well known that patients with OSA often experience fluctuations in BP throughout the day, with peaks at specific times (38). We observed PEH in clinic BP during both exercise sessions. It is important to highlight that the magnitude of PEH was greater than observed in previous studies following morning exercise (~9 mmHg) (15, 18) and similar following afternoon exercise (14); this magnitude of reduction is clinically relevant, as every 5-mmHg decrease in BP is associated with a 14% reduction in mortality due stroke and 7% reduction in all-cause mortality risk (39).

These results are consistent with studies that have observed a reduction in BP at both times of day in adults with normal (15, 16) and elevated BP (18). However, the present study did not find significant differences between the times of day for clinic BP, whereas Brito et al.

(18) reported that the magnitude of reduction was greater in the morning. This difference may be explained by the time at which BP was measured across the two studies. In the current study, we assessed BP in the morning and afternoon, whereas Brito and colleagues assessed BP in the morning and evening. Since patients with OSA tend to exhibit higher BP in the morning and afternoon/early evening (40, 41), this may explain the absence of differences. In this sense, the responses to aerobic exercise may vary from afternoon to evening exercise due to circadian rhythm influences (15-18). Furthermore, it's important to emphasize some differences between the afternoon and evening, such that nighttime is characterized by physiological changes for Sleep (e.g. increase in melatonin production and a reduction in core body temperature) during the hours closer to bedtime. Thus, these factors may attenuate cardiovascular responses to exercise performed during the nighttime.

This is the first study to analyze the PEH response on central BP in patients with OSA. Interestingly, PEH in central systolic BP occurred only after the afternoon exercise session, with a 13.9 mmHg reduction observed. This is an interesting result, as central BP serves as a more reliable predictor of cardiovascular events compared to brachial (42, 43, 44). The mechanism responsible for post-exercise central hypotension in patients with OSA remains unknown. However, we hypothesize that the hypotensive effect may be caused by increased aortic compliance. In addition, as previously observed, afternoon exercise promotes a lower change in core temperature than morning exercise (5) which may contribute to the central response. These variables were not assessed in the current study, so further research is needed to elucidate the mechanism responsible for the proposed changes in BP in patients with OSA.

Acute exercise at both times of the day did not result in significant changes in cardiac autonomic modulation, these findings are inconsistent with those present in the literature (18, 45, 46). It is known that OSA impairs sympathetic autonomic modulation (15, 47, 48), leading to exaggerated responses from the nervous system during the day, but we found no evidence that aerobic exercise impacted sympathetic or parasympathetic modulation in patients with OSA. Likewise, systemic vascular resistance is often decreased after an acute bout of exercise (49, 50), which may be attributed to improved endothelial function, leading to enhanced nitric oxide bioavailability and subsequent vasodilation (51). Those who have elevated BP or are physically inactive may elicit a higher PEH response (52). Since OSA is more detrimental to the cardiovascular system (53, 54), the PEH response to exercise could also be more pronounced. However, future studies are needed to confirm this hypothesis.

Despite the lack of improvement in AHI after acute aerobic exercise, these findings have significant implications in the broader context. For example, we observed that both morning

and afternoon aerobic exercise reduced clinic BP, with afternoon exercise also providing clinically relevant reductions in central BP. It is known that exercising close to bedtime can impact sleep architecture due to difficulty falling asleep and an increased number of awakenings, impairing sleep quality (55, 56). However, we demonstrated that when exercise is initiated in the afternoon (~3:30 pm), the improvement in BP is not accompanied by a worsening in sleep variables. Therefore, healthcare professionals can use this information to mitigate the cardiovascular risk in patients with OSA.

Among the strengths in this study, the use of gold-standard measurement for OSA diagnosis prior to the experimental sessions is noteworthy; similarly, the standardized measurements of BP and cardiorespiratory fitness highlight a robust experimental design that strengthens the validity of the results. Blinded assessment of HRV and sleep parameters ensures rigor and reliability in the data obtained. The cross-over design was chosen to minimize interindividual variability and reduce the impact of confounding factors. This study has a low risk of bias, as assessed by the PEDro scale, with a score of 9. It is also important to highlight that this study is pioneering by evaluating the time of day at which aerobic exercise is performed in OSA patients. On the other hand, patients with OSA and other diseases (cardiovascular, kidney or heart) were not considered, and cardiovascular results are limited to 30-min post-exercise; thus, the results should be extrapolated with caution. The loss of HRV compromised a more accurate evaluation of the effects of the experimental sessions on the autonomic nervous system, potentially influencing the conclusions. Furthermore, daily activities of the patients were not monitored during the experimental sessions, which is an important limitation that may have influenced the results. Another limitation was the lack of homogeneity in participants' chronotype, which inhibited subgroup analyses considering circadian preference, as well as the lack of circadian marker assessment which prevented examination of the influence of circadian rhythms on the post-exercise responses observed in this study. Finally, the absence of vascular measures prevented a deeper understanding of the mechanisms of the PEH response in OSA patients.

CONCLUSION

We conclude that acute aerobic exercise does not affect the sleep of patients with OSA, but it results in a reduction in blood pressure, particularly when performed in the afternoon. In addition, future studies should compare evening exercise with other times of the day to assess its effects on AHI, as well as explore vascular measurements to better understand and stabilize potential mechanisms underlying HPE.

REFERENCES

1. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
2. Tufik, Sergio, et al. "Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study." *Sleep medicine* 11.5 (2010): 441-446.
3. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:335-43.
4. Lins-Filho O, Porto Aguiar JL, Vieira de Almeida JR, Soares AH, Ritti-Dias R, Julia da Silva M, et al. Effect of exercise training on body composition in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2021;87:105-13.
5. Frange C, Elias RM, Siengsukon C, Coelho FMS. Physical activity for obstructive sleep apnea after stroke? A pilot study assessing the contribution of body fluids. *Sleep Breath*. 2023;27(4):1343-50.
6. Passos, Giselle S., et al. "Effect of acute physical exercise on patients with chronic primary insomnia." *Journal of Clinical Sleep Medicine* 6.3 (2010): 270-275.
7. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206-14.
8. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep*. 1996;19(5):382-7.
9. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Kohler U, Kohl FV, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997;112(5):1253-8.
10. Nagata K, Osada N, Shimazaki M, Kida K, Yoneyama K, Tsuchiya A, et al. Diurnal blood pressure variation in patients with sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2008;31(2):185-91.
11. Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2014;32(2):267-75.
12. Phillips C, Hedner J, Berend N, Grunstein R. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep*. 2005;28(5):604-9.
13. Urbanik D, Gac P, Martynowicz H, Poreba M, Podgorski M, Negrusz-Kawecka M, et al. Obstructive sleep apnea as a predictor of reduced heart rate variability. *Sleep Med*. 2019;54:8-15.
14. Xie J, Yu W, Wan Z, Han F, Wang Q, Chen R. Correlation Analysis between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Heart Rate Variability. *Iran J Public Health*. 2017;46(11):1502-

- 11.
15. Jones H, George K, Edwards B, Atkinson G. Effects of time of day on post-exercise blood pressure: circadian or sleep-related influences? *Chronobiol Int.* 2008;25(6):987-98.
16. Jones H, Taylor CE, Lewis NC, George K, Atkinson G. Post-exercise blood pressure reduction is greater following intermittent than continuous exercise and is influenced less by diurnal variation. *Chronobiol Int.* 2009;26(2):293-306.
17. Jones H, Pritchard C, George K, Edwards B, Atkinson G. The acute post-exercise response of blood pressure varies with time of day. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104(3):481-9.
18. de Brito LC, Rezende RA, da Silva Junior ND, Tinucci T, Casarini DE, Cipolla-Neto J, et al. Post-Exercise Hypotension and Its Mechanisms Differ after Morning and Evening Exercise: A Randomized Crossover Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132458.
- 9.
19. Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne DJb. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. 2019;366.
20. Pullin, Catherine H., et al. "TIME COURSE OF CHANGES IN ENDOTHELIAL FUNCTION FOLLOWING EXERCISE IN HABITUALLY SEDENTARY MEN." *Journal of Exercise Physiology Online* 7.4 (2004).
21. Tyldum, Gjertrud Aunet, et al. "Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise." *Journal of the American College of Cardiology* 53.2 (2009): 200-206.
22. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADdM, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. 2021;116:516-658.
23. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
24. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med.* 2017;13(5):665-6.
25. Carvalho Td, Freitas OGAd, Chalela WA, Hossri CAC, Milani M, Buglia S, et al. Diretriz Brasileira de Ergometria em População Adulta–2024. *SciELO Brasil*; 2024. p. e20240110.
26. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973;85(4):546-62.
27. Foster C, Porcari JP, Anderson J, Paulson M, Smaczny D, Webber H, et al. The talk test as a marker of exercise training intensity. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(1):24-30; quiz 1-2.
28. Liguori G, Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2020.
29. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(4):387-92.

30. Feitosa ADdM, Barroso WKS, Mion Junior D, Nobre F, Mota-Gomes MA, Jardim PCBV, et al. Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório—2023. 2024;121:e20240113.
31. Gerage, A. M., Benedetti, T. R., Farah, B. Q., Santana, F. D. S., Ohara, D., Andersen, L. B., & Ritti-Dias, R. M. (2015). Sedentary behavior and light physical activity are associated with brachial and central blood pressure in hypertensive patients. *PloS one*, 10(12), e0146078.
32. 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*. 1996;93(5):1043-65.
- 28.
33. Lins-Filho O, Germano-Soares AH, Aguiar JLP, de Almedia JRV, Felinto EC, Lyra MJ, et al. Effect of high-intensity interval training on obstructive sleep apnea severity: A randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2023;112:316-21.
34. Lins-Filho O, Aguiar JLP, Soares Germano AH, Vieira de Almeida JR, Felinto Dos Santos EC, Lyra MJ, et al. Effects of high-intensity interval training on subjective sleep quality and daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: A secondary analysis from a randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2024;121:184-8.
35. Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, Inami T, Oh P, Bradley TD. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J*. 2016;48(1):142-50.
36. Redolfi S, Bettinzoli M, Venturoli N, Ravanelli M, Pedroni L, Taranto-Montemurro L, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea and overnight rostral fluid shift by physical activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):856-8.
37. Sengul, Yesim Salik, et al. "The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial." *Sleep and Breathing* 15 (2011): 49-56.
38. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:229-42.
39. Alpsoy, Şeref. "Exercise and hypertension." *Physical exercise for human health* (2020): 153-167.
40. Portaluppi, Francesco, et al. "Circadian rhythms and cardiovascular health." *Sleep medicine reviews* 16.2 (2012): 151-166.
41. Smolensky, Michael H., Ramón C. Hermida, and Francesco Portaluppi. "Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning." *Sleep medicine reviews* 33 (2017): 4-16.
42. Kollias, Anastasios, et al. "Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis." *Hypertension* 67.1 (2016): 183-190.
43. Roman, Mary J., et al. "Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome

than does brachial pressure: the Strong Heart Study." *Hypertension* 50.1 (2007): 197-203.

44. Vlachopoulos, Charalambos, et al. "Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis." *European heart journal* 31.15 (2010): 1865-1871.

45. Brito L, Pecanha T, Tinucci T, Silva-Junior N, Costa L, Forjaz C. Time of day affects heart rate recovery and variability after maximal exercise in pre-hypertensive men. *Chronobiol Int.* 2015;32(10):1385-90.

46. Prodel E, Pecanha T, Silva LPD, Paula RB, Martinez DG, Lima JRP, et al. Different times of day do not change heart rate variability recovery after light exercise in sedentary subjects: 24 hours Holter monitoring. *Chronobiol Int.* 2017;34(10):1354-65.

47. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98(11):1071-7.

48. Balachandran JS, Bakker JP, Rahangdale S, Yim-Yeh S, Mietus JE, Goldberger AL, et al. Effect of mild, asymptomatic obstructive sleep apnea on daytime heart rate variability and impedance cardiography measurements. *Am J Cardiol.* 2012;109(1):140-5.

49. Brito LC, Queiroz AC, Forjaz CL. Influence of population and exercise protocol characteristics on hemodynamic determinants of post-aerobic exercise hypotension. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47(8):626-36.

50. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol.* 2013;98(1):7-18.

51. Tousoulis, Dimitris, et al. "The role of nitric oxide on endothelial function." *Current vascular pharmacology* 10.1 (2012): 4-18.

52. Carpio-Rivera E, Moncada-Jimenez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(5):422-33.

53. Wolf J, Lewicka J, Narkiewicz K. Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(3):233-40.

54. Salari N, Khazaie H, Abolfathi M, Ghasemi H, Shabani S, Rasoulpoor S, et al. The effect of obstructive sleep apnea on the increased risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022;43(1):219-31.

55. Fairbrother K, Cartner B, Alley JR, Curry CD, Dickinson DL, Morris DM, et al. Effects of exercise timing on sleep architecture and nocturnal blood pressure in prehypertensives. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:691-8.

56. Stutz J, Eiholzer R, Spengler CM. Effects of Evening Exercise on Sleep in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019;49(2):269-87.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo foi desenvolvido com o intuito de verificar o efeito agudo do exercício aeróbio contínuo de intensidade moderada realizado em diferentes fases do dia sobre as variáveis do sono, PA e modulação autonômica cardíaca de pessoas com AOS. Os achados do presente estudo elucidam que o exercício aeróbio realizado pela manhã e tarde não influenciam nos parâmetros respiratórios do sono, além disso, não foi observado efeito sobre as variáveis da modulação autonômica cardíaca. Entretanto, ambas as sessões mostraram eficácia para redução da PA sistólica clínica, enquanto a sessão realizada à tarde reduziu a PA sistólica central.

Nessa perspectiva, os achados do presente estudo possuem relevância clínica, devido a magnitude de redução encontrada nos valores pressóricos auxiliando os pacientes para o controle da severidade da hipertensão arterial. Tal achado pode exercer um importante impacto na saúde dos pacientes acometidos ao aderirem a realização do exercício aeróbio ao turno da tarde. Nossos resultados avançam e contribuem para os achados presentes na literatura relacionados a redução da PA. Entretanto, sugerimos que mais estudos investigando diferentes durações de treinamento (exercício crônico), possam impactar nos parâmetros do sono e modulação autonômica cardíaca por promover maiores adaptações a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ANTIC, N. A.; CATCHESIDE, P.; BUCHAN, C.; HENSLEY, M. *et al.* The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. **Sleep**, 34, n. 1, p. 111-119, Jan 1 2011.

ANTIC, N. A.; HEELEY, E.; ANDERSON, C. S.; LUO, Y. *et al.* The Sleep Apnea cardioVascular Endpoints (SAVE) Trial: Rationale, Ethics, Design, and Progress. **Sleep**, 38, n. 8, p. 1247-1257, Aug 1 2015.

ARABI, Y.; MORGAN, B. J.; GOODMAN, B.; PULEO, D. S. *et al.* Daytime blood pressure elevation after nocturnal hypoxia. **J Appl Physiol** (1985), 87, n. 2, p. 689-698, Aug 1999.

ARAÚJO, C. E. L.; FERREIRA-SILVA, R.; GARA, E. M.; GOYA, T. T. *et al.* Effects of exercise training on autonomic modulation and mood symptoms in patients with obstructive sleep apnea. **Braz J Med Biol Res**, 54, n. 5, p. e10543, 2021.

BARROSO, W. K. S.; RODRIGUES, C. I. S.; BORTOLOTO, L. A.; MOTA-GOMES, M. A. *et al.* Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. 116, p. 516-658, 2021.

BRITO, L. C.; PECANHA, T.; FECCHIO, R. Y.; REZENDE, R. A. *et al.* Morning versus Evening Aerobic Training Effects on Blood Pressure in Treated Hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, 51, n. 4, p. 653-662, Apr 2019.

BRUCE, R. A.; BLACKMON, J. R.; JONES, J. W.; STRAIT, G. Exercising Testing in Adult Normal Subjects and Cardiac Patients. **Pediatrics**, 32, p. SUPPL 742-756, Oct 1963.

BURIOKA, N.; KOYANAGI, S.; ENDO, M.; TAKATA, M. *et al.* Clock gene dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. **Eur Respir J**, 32, n. 1, p. 105-112, Jul 2008.

CINTRA, F. D.; POYARES, D.; GUILLEMINAULT, C.; CARVALHO, A. C. *et al.* [Cardiovascular comorbidities and obstructive sleep apnea]. **Arq Bras Cardiol**, 86, n. 6, p. 399-407, Jun 2006.

DAVIES, R. J.; ALI, N. J.; STRADLING, J. R. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. **Thorax**, 47, n. 2, p. 101-105, Feb 1992.

DE BRITO, L. C.; REZENDE, R. A.; DA SILVA JUNIOR, N. D.; TINUCCI, T. *et al.* Post-Exercise Hypotension and Its Mechanisms Differ after Morning and Evening Exercise: A Randomized Crossover Study. **PLoS One**, 10, n. 7, p. e0132458, 2015.

DONG, J. Y.; ZHANG, Y. H.; QIN, L. Q. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. **Atherosclerosis**, 229, n. 2, p. 489-495, Aug 2013.

FALLA, C.; YOUNG, A.; POPE, A.; O'DRISCOLL, D. M. Obstructive sleep apnea during REM sleep: effects on morning and evening blood pressure. **Sleep**, 46, n. 3, Mar 9 2023.

FEITOSA, A. D. d. M.; BARROSO, W. K. S.; MION JUNIOR, D.; NOBRE, F. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Medidas da Pressão Arterial Dentro e Fora do Consultório—2023. 121, p. e20240113, 2024.

FRANGE, C.; ELIAS, R. M.; SIENGSIKON, C.; COELHO, F. M. S. Physical activity for obstructive sleep apnea after stroke? A pilot study assessing the contribution of body fluids. **Sleep Breath**, Nov 3 2022.

FRANGE, C.; ELIAS, R. M.; SIENGSIKON, C.; COELHO, F. M. S. Physical activity for obstructive sleep apnea after stroke? A pilot study assessing the contribution of body fluids. **Sleep Breath**, 27, n. 4, p. 1343-1350, Aug 2023.

GAMI, A. S.; HOWARD, D. E.; OLSON, E. J.; SOMERS, V. K. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. **N Engl J Med**, 352, n. 12, p. 1206-1214, Mar 24 2005.

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, n. 5, p. 1043-1065, Mar 1 1996.

JAVAHERI, S.; BARBE, F.; CAMPOS-RODRIGUEZ, F.; DEMPSEY, J. A. *et al.* Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. **J Am Coll Cardiol**, 69, n. 7, p. 841-858, Feb 21 2017.

JONES, H.; PRITCHARD, C.; GEORGE, K.; EDWARDS, B. *et al.* The acute post-exercise response of blood pressure varies with time of day. **Eur J Appl Physiol**, 104, n. 3, p. 481-489, Oct 2008.

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

KAPUR, V. K.; AUCKLEY, D. H.; CHOWDHURI, S.; KUHLMANN, D. C. *et al.* Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. **J Clin Sleep Med**, 13, n. 3, p. 479-504, Mar 15 2017.

KORITALA, B. S. C.; CONROY, Z.; SMITH, D. F. Circadian Biology in Obstructive Sleep Apnea. **Diagnostics (Basel)**, 11, n. 6, Jun 13 2021.

LAVIE-NEVO, K.; PILLAR, G. Evening-morning differences in blood pressure in sleep apnea syndrome: effect of gender. **Am J Hypertens**, 19, n. 10, p. 1064-1069, Oct 2006.

LIGUORI, G.; MEDICINE, A. C. o. S. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. Lippincott Williams & Wilkins, 2020. 197515021X.

LINS-FILHO, O.; GERMANO-SOARES, A. H.; AGUIAR, J. L. P.; DE ALMEDIA, J. R. V. *et al.* Effect of 12-week high-intensity interval training on hemodynamic variables at rest and during exercise in patients with obstructive sleep apnoea. **J Hypertens**, 42, n. 4, p. 742-745, Apr 1 2024.

LINS-FILHO, O.; PORTO AGUIAR, J. L.; VIEIRA DE ALMEIDA, J. R.; SOARES, A. H. *et al.* Effect of exercise training on body composition in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Med**, 87, p. 105-113, Nov 2021.

LINS-FILHO, O. L.; PEDROSA, R. P.; GOMES, J. M. L.; DANTAS MORAES, S. L. *et al.* Effect of exercise training on subjective parameters in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Med**, 69, p. 1-7, May 2020.

MAIER, L. E.; MATENCHUK, B. A.; VUCENOVIC, A.; SIVAK, A. *et al.* Influence of Obstructive Sleep Apnea Severity on Muscle Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Hypertension**, 79, n. 9, p. 2091-2104, Sep 2022.

MALHOTRA, A.; WHITE, D. P. Obstructive sleep apnoea. **Lancet**, 360, n. 9328, p. 237-245, Jul 20 2002.

MARRONE, O.; BONSIGNORE, M. R. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. **Nat Sci Sleep**, 10, p. 229-242, 2018.

MENEGHELO, R. S.; ARAÚJO, C.; STEIN, R.; MASTROCOLLA, L. *et al.* III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. 95, p. 1-26, 2010.

MORITA, Y.; SASAI-SAKUMA, T.; INOUE, Y. Effects of acute morning and evening exercise on subjective and objective sleep quality in older individuals with insomnia. **Sleep Med**, 34, p. 200-208, Jun 2017.

NODA, A.; NAKATA, S.; KOIKE, Y.; MIYATA, S. *et al.* Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with

moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. **Hypertens Res**, 30, n. 8, p. 669-676, Aug 2007.

PASSOS, G. S.; POYARES, D.; SANTANA, M. G.; GARBUIO, S. A. *et al.* Effect of acute physical exercise on patients with chronic primary insomnia. **J Clin Sleep Med**, 6, n. 3, p. 270-275, Jun 15 2010.

PHILLIPS, C.; HEDNER, J.; BEREND, N.; GRUNSTEIN, R. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. **Sleep**, 28, n. 5, p. 604-609, May 2005.

REUTRAKUL, S.; MOKHLESI, B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. **Chest**, 152, n. 5, p. 1070-1086, Nov 2017.

SANCHEZ-DE-LA-TORRE, M.; CAMPOS-RODRIGUEZ, F.; BARBE, F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. **Lancet Respir Med**, 1, n. 1, p. 61-72, Mar 2013.

SANNA, A. Obstructive sleep apnoea, motor vehicle accidents, and work performance. **Chron Respir Dis**, 10, n. 1, p. 29-33, Feb 2013.

SANSOM, K.; REYNOLDS, A.; DHALIWAL, S. S.; WALSH, J. *et al.* Cross-sectional interrelationships between chronotype, obstructive sleep apnea and blood pressure in a middle-aged community cohort. **J Sleep Res**, 32, n. 3, p. e13778, Jun 2023.

SCHEER, F. A.; HILTON, M. F.; MANTZOROS, C. S.; SHEA, S. A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 106, n. 11, p. 4453-4458, Mar 17 2009.

SEMELKA, M.; WILSON, J.; FLOYD, R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. **Am Fam Physician**, 94, n. 5, p. 355-360, Sep 1 2016.

SENARATNA, C. V.; PERRET, J. L.; LODGE, C. J.; LOWE, A. J. *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. **Sleep Med Rev**, 34, p. 70-81, Aug 2017.

SEQUEIRA, V. C. C.; BANDEIRA, P. M.; AZEVEDO, J. C. M. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. **Sleep Sci**, 12, n. 3, p. 214-221, Jul-Sep 2019.

SEWELL, K. R.; SMITH, N. D. W.; RAINEY-SMITH, S. R.; PEIFFER, J. *et al.* The effect of acute exercise on objectively measured sleep and cognition in older adults. **Front Psychol**, 14, p. 1207199, 2023.

SHIINA, K. Obstructive sleep apnea -related hypertension: a review of the literature and clinical management strategy. **Hypertens Res**, 47, n. 11, p. 3085-3098, Nov 2024.

SLOWIK, J. M.; SANKARI, A.; COLLEN, J. F. Obstructive Sleep Apnea. *In: StatPearls*. Treasure Island (FL), 2023.

TIETJENS, J. R.; CLAMAN, D.; KEZIRIAN, E. J.; DE MARCO, T. *et al.* Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. **J Am Heart Assoc**, 8, n. 1, p. e010440, Jan 8 2019.

TUFIK, S.; SANTOS-SILVA, R.; TADDEI, J. A.; BITTENCOURT, L. R. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Med**, 11, n. 5, p. 441-446, May 2010.

TYLDUM, G. A.; SCHJERVE, I. E.; TJONNA, A. E.; KIRKEBY-GARSTAD, I. *et al.* Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise. **J Am Coll Cardiol**, 53, n. 2, p. 200-206, Jan 13 2009.

WILLIAMS, J. S.; DEL GIUDICE, M.; GURD, B. J.; PYKE, K. E. Reproducible improvement in endothelial function following two separate periods of high-intensity interval training in young men. **J Appl Physiol (1985)**, 129, n. 4, p. 725-731, Oct 1 2020.

APÊNDICE A –

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PERNAMBUCO PRONTO SOCORRO CARDIOLÓGICO DE PERNAMBUCO (PROCAPE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Elaborado de acordo com a resolução 466/2012-CNS/MS) PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) a pesquisa EFEITO DE SESSÕES DE EXERCÍCIO AERÓBICO DE INTENSIDADE MODERADA PRESCRITO EM DIFERENTES MOMENTOS DO DIA NA SEVERIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, PRESSÃO ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) Rodrigo Pinto Pedrosa e sua equipe Breno Quintella Farah, Ozeas de Lima Lins Filho e José Lucas Porto Aguiar.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Este estudo busca analisar o efeito que o exercício aeróbico de caminhada ou de corrida tem sobre a apneia obstrutiva do sono realizados durante diferentes momentos do dia. É previsto que a duração da participação seja de um mês. Na qual você realizará seis visitas ao Laboratório do sono e coração do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco da Universidade Estadual de Pernambuco. Na primeira visita será feita para obtenção de dados pessoais através de questionários e avaliação do sono através do exame domiciliar com o dispositivo ApneaLink™. Na segunda visita será realizada medidas de peso e altura e encaminhamento para avaliação da capacidade cardiorrespiratória. A partir da terceira à sexta visita, você passará por sessões de exercício aeróbico contínuo de intensidade moderada e sessões de alongamento. Ambas as sessões (exercício aeróbico e alongamento) serão feitas durante o período da manhã, e posteriormente a tarde, a ordem das sessões será aleatória. Após o término de cada sessão o participante repetirá a avaliação do sono em domicílio para verificar o efeito do exercício sobre a severidade da doença. Antes e após as sessões, a pressão arterial e a modulação autonômica cardíaca serão avaliadas após um período de repouso.

- **RISCOS:** Os participantes podem sentir constrangimento ao responder os questionários, leve desconforto muscular ou articular durante o exercício e desconforto ao utilizar o aparelho para avaliação do sono.
- **BENEFÍCIOS:** O exercício aeróbico poderá aumentar a capacidade cardiorrespiratória e reduzir a severidade da AOS, bem como melhorar o cenário cardiovascular do paciente.

Caso você venha a sentir algo indício de sinais e/ou sintomas de risco cardiovascular, haverá o encaminhamento imediato para o cardiologista. Ademais, para evitar o risco de lesões relacionadas à atividade física, haverá um profissional de atividade física acompanhando.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados em pastas de arquivo e armazenamento em nuvem, sob a responsabilidade do pesquisador principal, pelo período de 5 anos.

Nada lhe será pago ou cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária. Fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

O (A) senhor (a) terá os seguintes direitos: a garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para si ou para seu tratamento (se for o caso); a garantia de que em caso haja algum dano a sua pessoa (ou o dependente), os prejuízos serão assumidos pelos pesquisadores ou pela instituição responsável.

Inclusive, acompanhamento médico e hospitalar (se for o caso). Caso haja gastos adicionais, eles serão absorvidos pelo pesquisador.

Em caso de dúvidas, você deve procurar os pesquisadores Rodrigo Pinto Pedrosa, e-mail: rppedrosa@terra.com.br, telefone: (81) 31817179; Ozeas de Lima Lins Filho, e-mail: ozeaslima@hotmail.com, telefone (81) 99412.5051; Breno Quintella Farah, e-mail: brenofarah@hotmail.com, telefone (81) 99709.0012, e José Lucas Porto Aguiar, e-mail: lucas0110198818@hotmail.com, telefone (81) 99541.7205. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique e assine as páginas ao final deste documento que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador;

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum

problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade de Pernambuco CEP – HUOC/PROCAPE localizado na Rua Arnóbio Marques, 310, Santo Amaro, Recife/PE (1º andar do Pavilhão Ovídio Montenegro – POM do HUOC) telefone (81) 3184.1271 ou através do e-mail: cep_huoc.procape@upe.br

Assinatura do pesquisador

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA

Eu, _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o pesquisador, concordo em participar do estudo EFEITO DE SESSÕES DE EXERCÍCIO AERÓBICO DE INTENSIDADE MODERADA PRESCRITO EM DIFERENTES MOMENTOS DO DIA NA SEVERIDADE DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, PRESSÃO ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA, como voluntário(a) bem como, autorizo o acesso a exames e dados obtidos durante a pesquisa, a divulgação e a publicação de toda informação por mim transmitida, exceto dados pessoais, em publicações e eventos de caráter científico. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Desta forma, assino este termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder do(s) pesquisador(es).

Recife, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante

ANEXO A –

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

COMPLEXO HOSPITALAR
HUOC/PROCAPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito de sessões de exercício aeróbico de intensidade moderada prescrito em diferentes momentos do dia na severidade da apneia obstrutiva do sono, pressão arterial e modulação autonômica cardíaca

Pesquisador: Rodrigo Pinto Pedrosa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48309221.1.0000.5192

Instituição Proponente: Complexo Hospital HUOC/PROCAPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.236.770

Apresentação do Projeto:

A apneia obstrutiva do sono está associada a efeitos prejudiciais ao sistema cardiovascular, resultando em disfunção do sistema autonômica cardíaco e elevação da pressão arterial durante o período diurno que se estende ao período noturno. Um programa de treinamento com exercício físico aeróbico reduz a severidade da apneia, porém não está esclarecido o efeito de uma única sessão na severidade da doença. Além disso, o exercício físico aeróbico realizado pela manhã tem mostrado promover efeitos mais positivos na qualidade do sono e no cenário cardiovascular em idosos, quando comparado à uma sessão realizada no período da tarde. Dessa forma, o objetivo desse estudo será verificar o efeito agudo do exercício físico aeróbico na severidade da apneia obstrutiva do sono na pressão arterial e na modulação autonômica cardíaca. Para isto, será realizado um estudo experimental com delineamento cruzado, no qual a população alvo incluirá sujeitos com índice apneia-hipopneia 5 eventos/hora, acima de 18 anos de ambos os sexos. Os participantes realizarão, de forma aleatória, quatro sessões experimentais: controle manhã e tarde e exercício aeróbico manhã e tarde. As sessões pela manhã serão realizadas entre 8:00 e 11:00 horas, enquanto as sessões a tarde serão realizadas entre 15:30 e 18:30 horas. As sessões de exercício físico consistirão em 40 minutos de exercício aeróbico contínuo em esteira ergométrica com intensidade entre 54 e 59% da frequência cardíaca de reserva (FCR), enquanto as sessões controle realizarão 30 minutos de alongamento para membros superiores e inferiores. Antes e