

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

GUSTAVO OLIVEIRA DA SILVA

**EFEITOS AGUDOS DE INTERRUPTÕES DO COMPORTAMENTO
SEDENTÁRIO COM EXERCÍCIO ISOMÉTRICO NOS INDICADORES DE
SAÚDE CARDIOVASCULAR DE ADULTOS: ENSAIO CRUZADO
RANDOMIZADO**

São Paulo, SP

2021

GUSTAVO OLIVEIRA DA SILVA

**EFEITOS AGUDOS DE INTERRUPÇÕES DO COMPORTAMENTO
SEDENTÁRIO COM EXERCÍCIO ISOMÉTRICO NOS INDICADORES DE
SAÚDE CARDIOVASCULAR DE ADULTOS: ENSAIO CRUZADO
RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada à Universidade Nove de Julho para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Mendes Ritti-Dias.

São Paulo, SP

2021

Silva, Gustavo Oliveira da.

Efeitos agudos de interrupções do comportamento sedentário com exercício isométrico nos indicadores de saúde cardiovascular de adultos: Ensaio cruzado randomizado. / Gustavo Oliveira da Silva. 2020.

96 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof. Dr. Raphael Mendes Ritti Dias.

1. Exercício. 2. Sistema cardiovascular. 3. Função vascular. 4. Isometria. 5. Tempo sentado.

I. Dias, Raphael Mendes Ritti.

II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 29 de janeiro de 2021.

TERMO DE APROVAÇÃO

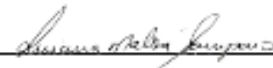
Aluno(a): Gustavo Oliveira da Silva

Título da Dissertação: "Efeitos Agudos de Breaks do Comportamento Sedentário com Exercício Isométrico nos Indicadores de Saúde Cardiovascular de Adultos: Ensaio Crossover Randomizado"

Presidente: PROF. DR. RAPHAEL MENDES RITTI DIAS



Membro: OFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE



Membro: PROF. DR. EDUARDO CALDAS COSTA



AGRADECIMENTOS

A conclusão desse mestrado somente se deu graças ao apoio que eu recebi antes e durante esse período. Gostaria de agradecer a todos que me ajudaram direta e indiretamente em todo esse processo.

Primeiramente aos meus pais Manoel e Ana Lúcia, que sempre me apoiaram incondicionalmente desde criança. Independentemente do caminho que optei por seguir e de onde esse caminho iria me levar, nunca deixaram de me ajudar e de sempre me desejar o melhor.

Também gostaria de agradecer a minha prima Elizabeth e seus familiares, que sempre me apoiaram em todos os processos pelos quais tive que passar, mesmo após a ida a São Paulo. Sua ajuda foi de fundamental importância em mais esta conquista.

Ao meu amigo de longa data Everton, que mesmo nos vendo com pouca frequência sempre mantivemos contato, e sua amizade mesmo que indiretamente foi de fundamental importância para suportar as dificuldades ao longo deste processo. Obrigado!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Raphael Mendes Ritti-Dias, que não somente me orientou com extrema qualidade no processo do mestrado, mas também me ajudou enormemente na transição e adaptação em São Paulo, que teria sido muito difícil sem sua ajuda. Sua orientação nesse período foi de extrema importância para mim, não somente no campo acadêmico, mas também no meu crescimento pessoal. Obrigado por todo o suporte, acolhimento, compreensão e paciência.

Também não poderia deixar de agradecer a Prof. Dra. Marília de Almeida Correia, a qual pessoalmente considero como minha co-orientadora informal, que assim como o Prof. Raphael também me ajudou enormemente na adaptação em São Paulo, e todo seu conhecimento foi de fundamental importância para a condução deste projeto. Obrigado não somente pela orientação no campo acadêmico, mas também por todos seus conselhos.

Aos amigos que tive a oportunidade de conviver durante a minha iniciação científica na Universidade de Pernambuco, e foram fundamentais no aprendizado que me levou ao mestrado: Henrique, Breno e Sérgio Cahú. Vocês tiveram um impacto enorme na minha vida acadêmica e pessoal, aprendi muito com vocês e vocês também fazem parte desta conquista, muito obrigado!

Aos amigos que tive a oportunidade de conhecer e conviver na minha graduação, e desde o início sempre me incentivaram a fazer o mestrado e foram de fundamental importância para mim: Arthur, Túlio, Víctor, Willemax, Jamily, Dalton e Tercio. Obrigado pelo incentivo e bons momentos que podemos compartilhar nesse período.

Aos amigos do Grupo de Estudo e Pesquisa em Intervenções Clínicas nas Doenças Cardiovasculares (GEPICARDIO), que foram de extrema ajuda durante esse período: Cucato, Hélcio, Luiza, Juliana, Paulo, Heloisa e aos demais membros do grupo. A recepção e amizade de vocês foram de extrema importância, obrigado!

Também gostaria de agradecer aos amigos que tive a oportunidade de conhecer durante o mestrado, que tornaram um processo difícil um pouco mais leve: Georgia, Carol, Welton, Conceição, Rodrigo e Vinícius. A convivência com vocês me ajudou muito a passar por essa fase, muito obrigado!

Não poderia deixar de agradecer a todos os voluntários do projeto, que literalmente foram de extrema importância para poder concluí-lo, e sempre demonstraram disposição em participar das sessões de longa duração do projeto sem receber nada em troca. Sempre serei grato a cada um de vocês!

À UNINOVE por ter cedido a estrutura para a realização deste projeto, e aos professores e funcionários por terem me recebido tão bem e contribuído na realização e finalização deste processo. Obrigado!

À FAPESP pelo apoio financeiro concedido durante a maior parte do período do mestrado.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos agudos de interrupções do comportamento sedentário utilizando o exercício isométrico de extensão de joelhos em comparação a interrupções com caminhada e ao tempo sentado ininterrupto nos indicadores de saúde cardiovascular de adultos saudáveis. Trata-se de um ensaio cruzado randomizado realizado na Universidade Nove de Julho, onde a população alvo compreendeu sujeitos saudáveis e fisicamente inativos acima de 18 anos. Os participantes realizaram, em ordem aleatória, três sessões experimentais de três horas: (Sessão controle, interrupções com exercício isométrico de extensão de joelhos e interrupções com caminhada), onde a ordem foi determinada através de randomização simples automática. Na sessão isométrico e na sessão caminhada os participantes realizaram interrupções com exercício isométrico de extensão de joelho e com caminhada a cada 30 minutos, e na sessão controle permaneceram sentados sem interrupções. Antes e após esse período foram avaliadas função vascular (desfecho primário), pressão arterial e modulação autonômica cardíaca (desfechos secundários). Dezesete indivíduos completaram as três sessões experimentais (11 mulheres; 29 ± 10 anos). Os resultados não indicaram efeitos significativos na função vascular entre as sessões ($p > 0,05$ para todas). Também não foram observadas diferenças significativas na pressão arterial sistólica ou diastólica entre as sessões ($p > 0,05$ para todas). A variabilidade da frequência cardíaca não apresentou efeitos significativos entre as sessões ($p > 0,05$ para todas). Em conclusão, interrupções do comportamento sedentário com exercício isométrico parecem não levar a alterações significantes em parâmetros de saúde cardiovascular de adultos em comparação a interrupções com caminhada ou ao tempo sentado ininterrupto.

Palavras-chave: exercício, sistema cardiovascular, função vascular, isometria, tempo sentado.

ABSTRACT

The aim of this study was to analyze the acute effects of sedentary behavior breaks using isometric leg extension exercise in comparison to walking breaks and to uninterrupted sitting time on the cardiovascular health parameters of healthy adults. This was a randomized crossover trial, where the target population of the present study was comprised of healthy sedentary subjects above 18 years of age. The participants performed, in randomized order, three 3-hour experimental conditions (Control, Isometric leg extension exercise and walking breaks), where the order of the experimental conditions was determined through simple automatic randomization. On the isometric and walking conditions the participants performed isometric leg extension exercise and walking breaks every 30 min, and on the control condition remained seated without breaks. Before and after this period vascular function (primary outcome), blood pressure and cardiac autonomic modulation (secondary outcomes) were measured. Seventeen subjects completed the three experimental conditions (11 women; 29 ± 10 years). The results did not indicate statistically significant effects on vascular function between the experimental conditions ($p > 0,05$ for all). Also, no significant differences were observed for systolic blood pressure or diastolic blood pressure between the experimental conditions ($p > 0,05$ for all). Heart rate variability did not present significant effects between the experimental conditions ($p > 0,05$ for all). In conclusion, isometric leg extension breaks do not seem to lead to significant changes on cardiovascular health parameters of adults in comparison to walking breaks or uninterrupted sitting time.

Keywords: exercise, cardiovascular system, vascular function, isometry, sitting time.

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	13
2. OBJETIVO.....	17
3. MÉTODOS.....	18
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	18
3.2. CASUÍSTICA.....	18
3.3. PROTOCOLO.....	18
3.4. AVALIAÇÕES.....	20
3.4.1. TRIAGEM.....	20
3.4.2. FUNÇÃO VASCULAR.....	20
3.4.3. PRESSÃO ARTERIAL.....	21
3.4.4. MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA.....	21
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
4. RESULTADOS.....	23
5. DISCUSSÃO.....	30
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	34
7. REFERÊNCIAS.....	35
8. APÊNDICES.....	40
8.1. ARTIGOS PUBLICADOS.....	40
9. ANEXOS.....	92
9.1. APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	92

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características gerais da amostra (N=17). Valores apresentados em frequência absoluta, média e desvio padrão.

TABELA 2. Resposta das variáveis relacionadas a função vascular entre as sessões e os tempos (N=15). FMD – Vasodilatação mediada pelo fluxo; sec – Segundos; mm – Milímetros. S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo. * - $p < 0,05$. † - Significativamente diferente do pré. ‡ - Significativamente diferente do pós 10 min.

TABELA 3 – Resposta da frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca entre as sessões e os tempos (N=17). bpm – Batimentos por minuto; ms – milissegundos; SDNN – Desvio padrão de todos os intervalos NN; RMSSD – Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre os intervalos NN adjacentes; pNN50 – Contagem do NN50 dividido pelo número total de todos os intervalos NN; un – Unidades Normalizadas. S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo. * - $p < 0,05$. † - Significativamente diferente do pré. ‡ - Significativamente diferente do pós 10 min.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Desenho experimental do estudo.

FIGURA 2 – Fluxograma de participação no estudo. FMD – Vasodilatação mediada pelo fluxo. VFC – Variabilidade da frequência cardíaca.

FIGURA 3 – Resposta da função vascular entre as sessões (N=15). S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo.

FIGURA 4 – Resposta da pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) entre as sessões (N=17). S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo.

LISTA DE ABREVIATURAS

FMD	Dilatação Mediada pelo Fluxo
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corporal
pNN50	Contagem do NN50 dividido pelo número total de todos os intervalos NN
RMSSD	Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre os intervalos NN adjacentes
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos NN
S	Efeito da Sessão
SxT	Interação Sessão x Tempo
T	Efeito do Tempo

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O comportamento sedentário é caracterizado por atividades realizadas na posição sentada, deitada ou reclinada, que requerem pouco ou nenhum movimento corporal, sejam elas atividades domésticas, recreacionais, de transporte ou ocupacionais, e que, substancialmente, não aumentam o gasto energético acima do nível de repouso (i.e. gasto inferior a 1,5 METs) (1, 2). Estudo de revisão sistemática demonstrou que adultos passam grande parte do dia em comportamento sedentário, permanecendo em torno de 6 a 10 horas sentados por dia, sobretudo usando computador e assistindo televisão (3). Adicionalmente, o estudo ELSA-Brasil desenvolvido em seis capitais brasileiras com mais de 13.500 brasileiros, demonstrou que homens e mulheres em idade produtiva e, com maior escolaridade, estão mais expostos ao comportamento sedentário comparado aos seus pares (4).

Esses aspectos se agravam, já que estudos demonstraram que a hipertensão tem sido diretamente associada com o tempo sentado (5-7), o que é relevante já que a hipertensão permanece como o principal fator de risco para doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (8).

Além da hipertensão, estudos também têm demonstrado que o tempo prolongado na posição sentada prejudica a função vascular dos membros inferiores, principalmente as artérias poplíteas e femorais. Isto é importante já que a função vascular pode ser implicada como um aspecto chave da iniciação e progressão de lesões ateroscleróticas (9-12). Devido ao fato de o tempo sentado ser um fator de risco independente para a doença cardiovascular (13-18), parece plausível que a maior inclinação da vasculatura dos membros inferiores para a aterosclerose pode estar relacionada aos efeitos do tempo prolongado na posição sentada no endotélio vascular nesta região. Nesse sentido, estudo realizado por Morishima et al., (19) demonstrou que permanecer três horas ininterruptas na posição sentada promoveu redução em torno de 5% na vasodilatação mediada pelo fluxo, principal marcador clínico da função vascular. Além deste estudo, Credeur et al., (20) concluiu que o tempo prolongado na posição sentada afetou negativamente marcadores de saúde vascular central e periférica, o que sustenta a ideia de que o tempo sentado prolongado pode servir

como um precursor para o início dos efeitos deletérios na saúde cardiovascular associados com o sedentarismo a longo prazo.

Do mesmo modo, um estudo de revisão também demonstrou que o comportamento sedentário está diretamente relacionado à disfunção no controle autonômico do coração, caracterizada pelo aumento da modulação do sistema nervoso simpático e redução do sistema nervoso parassimpático em repouso (21), esta que é um preditor independente de mortalidade e está implicada no desenvolvimento da hipertensão (22), o que acarreta a necessidade de encontrar intervenções que visem prevenir os efeitos deletérios do tempo sentado na saúde cardiovascular.

Embora haja recomendações mais atuais em relação ao tempo em comportamento sedentário (<8 horas em adultos e idosos) (23, 24), isto ainda é controverso. Nesse sentido, atualmente a principal recomendação para minimizar os efeitos deletérios do comportamento sedentário na saúde cardiovascular consiste na realização da quebra deste comportamento por meio das chamadas interrupções do comportamento sedentário (25, 26). Também não há consenso sobre as recomendações acerca das interrupções, no entanto a maior parte dos estudos recomenda que estas interrupções sejam realizadas com o indivíduo ficando em pé parado ou realizando pequenas caminhadas, mesmo que de baixa intensidade, por um período curto (2 a 15 minutos) (25). Com relação aos seus possíveis benefícios no sistema cardiovascular, uma recente meta-análise (25) observou que a utilização das interrupções promoveu pouco impacto na redução dos valores de pressão arterial de adultos mostrando que o seu real impacto no sistema cardiovascular ainda necessita ser mais bem estudado. Além disso, ainda não são conhecidos os seus efeitos em importantes parâmetros de saúde cardiovascular, tais como a função vascular e a modulação autonômica cardíaca, de forma que são necessários estudos que investiguem o impacto dessas interrupções nesses parâmetros.

Alguns estudos experimentais têm demonstrado que estímulos que promovam aumento do estresse de cisalhamento (*shear stress*) nas artérias dos membros inferiores são capazes de reduzir o impacto deletério do tempo sentado na função vascular. De fato, Teixeira et al., (27) ao emergir a perna de homens saudáveis a temperaturas aquecidas em 42°C, um conhecido estimulante do estresse de cisalhamento, verificaram aumento na vasodilatação mediada pelo

fluxo, enquanto a outra perna que manteve a temperatura ambiente, houve redução do indicador. No entanto, do ponto de vista prático, tal estratégia de prevenir os efeitos do tempo sentado não é fácil de ser aplicada, já que exige o uso de um equipamento sofisticado específico par tal função.

Nesse sentido, na última década, os exercícios isométricos têm ganhado destaque na literatura científica devido aos seus efeitos positivos em diferentes indicadores do sistema cardiovascular (28-30), e pelo seu custo relativamente baixo e praticidade na aplicação. Dentre as evidências, estudo de O'Driscoll et al. (31) demonstraram redução da pressão sistólica e diastólica após uma sessão de exercício de agachamento isométrico, o que levaria a uma redução do risco cardiovascular destes indivíduos. Outro estudo também verificou que uma única sessão de agachamento isométrico promoveu uma melhora da modulação autonômica cardíaca em homens pré-hipertensos (32), o que indica um possível efeito agudo benéfico do exercício isométrico de membros inferiores nesta variável, levando a um melhor controle autonômico. Em relação a função vascular, estudo de McGowan et al. (33) verificou efeitos positivos na dilatação mediada pelo fluxo após um período de 8 semanas de treinamento isométrico com *handgrip*, no entanto tais efeitos não foram verificados após uma única sessão de treinamento, além de ainda não se haver verificado o efeito do exercício isométrico de membros inferiores na função vascular. Tais resultados demonstram a necessidade de se investigar mais a fundo o efeito do exercício isométrico na função vascular após uma sessão de exercício isométrico de membros inferiores.

Assim, por se tratar de uma maior massa muscular exercitada, o que potencializaria o efeito local e, ser um tipo de exercício de rápida execução que pode ser realizado em qualquer local, é possível que a realização dos exercícios isométricos realizado com membros inferiores possam ser úteis como forma de *breaks* e assim, minimizar os prejuízos na função vascular decorrentes do comportamento sedentário, sobretudo naqueles indivíduos que acumulam diariamente muito tempo em atividades laborais sentadas.

Diante do apresentado, observa-se que a população atual, sobretudo economicamente ativa, está altamente exposta a longos períodos em comportamentos sedentários, em especial devido as atividades laborais. Esses comportamentos podem estar associados a diversas consequências em longo

prazo para a saúde cardiovascular, incluindo a piora da função vascular e a disfunção autonômica, que possui um papel importante no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Embora a realização de *breaks* de comportamento sedentário seja recomendada, o real impacto destes na saúde cardiovascular é incerto. Uma possível estratégia para melhoria da pressão arterial, função vascular e modulação autonômica cardíaca é a realização de exercícios isométricos, como forma de *breaks* a fim de minimizar as consequências do comportamento sedentário nos diferentes indicadores de saúde cardiovascular. Dessa forma, fica claro a necessidade de testar a hipótese de que o exercício isométrico realizado com os membros inferiores possa ser utilizado como estratégia durante os *breaks* do comportamento sedentário.

2. OBJETIVO

Analisar os efeitos agudos de interrupções do comportamento sedentário utilizando o exercício isométrico de extensão de joelhos em comparação a interrupções com caminhada de leve intensidade e ao tempo sentado ininterrupto nos indicadores de saúde cardiovascular de adultos saudáveis e fisicamente inativos expostos a tempo prolongado na posição sentada.

3. MÉTODOS

3.4 – Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio *crossover* randomizado realizado na Universidade Nove de Julho (São Paulo – São Paulo). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho. Todos os participantes foram esclarecidos acerca dos procedimentos que seriam submetidos, e os que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido previamente a participação no projeto. As coletas de dados foram realizadas de maio de 2019 até novembro de 2020.

3.5 – Casuística

A população alvo do presente estudo compreendeu sujeitos com faixa etária acima de 18 anos de ambos os sexos. Todos os sujeitos foram recrutados por cartazes nas imediações da Universidade Nove de Julho em São Paulo. Ademais, foram veiculados anúncios em redes sociais.

Os critérios de inclusão do presente estudo foram: a) não apresentar diagnóstico de doenças cardiovasculares e diabetes, b) não apresentar alto risco cardiovascular (34), c) não participar de programa de exercício físico por pelo menos seis meses, d) atividade ocupacional que exija mais de seis horas em tempo sentado por dia, e) não ser fumante ou estar em uso de medicamentos.

3.6 – Protocolo

Em posse dos dados da triagem, foram identificados os sujeitos elegíveis para a participação no estudo. Em seguida, todos os sujeitos realizaram avaliações da pressão arterial, função vascular e modulação autonômica cardíaca.

Para a análise do efeito agudo do exercício, todos os participantes realizaram, em ordem aleatória, três sessões experimentais (controle, interrupções com exercício isométrico de extensão de joelhos e interrupções com caminhada). A ordem das sessões foi determinada através de randomização simples automática (www.randomizer.org).

O protocolo agudo foi composto por três sessões experimentais: interrupções com exercício isométrico de extensão de joelhos (Isométrico); Interrupções com caminhada, levantando e realizando caminhadas de curta duração e baixa intensidade (Caminhada), e; sessão controle, sentado o tempo todo sem interrupções. Todas as sessões foram realizadas com intervalo mínimo de 48 horas entre elas. As avaliações da pressão arterial, modulação autonômica cardíaca e função vascular ocorreram em três momentos: antes do início da sessão e 10 e 50 minutos após as sessões. O desenho experimental do protocolo agudo está demonstrado na figura 1.

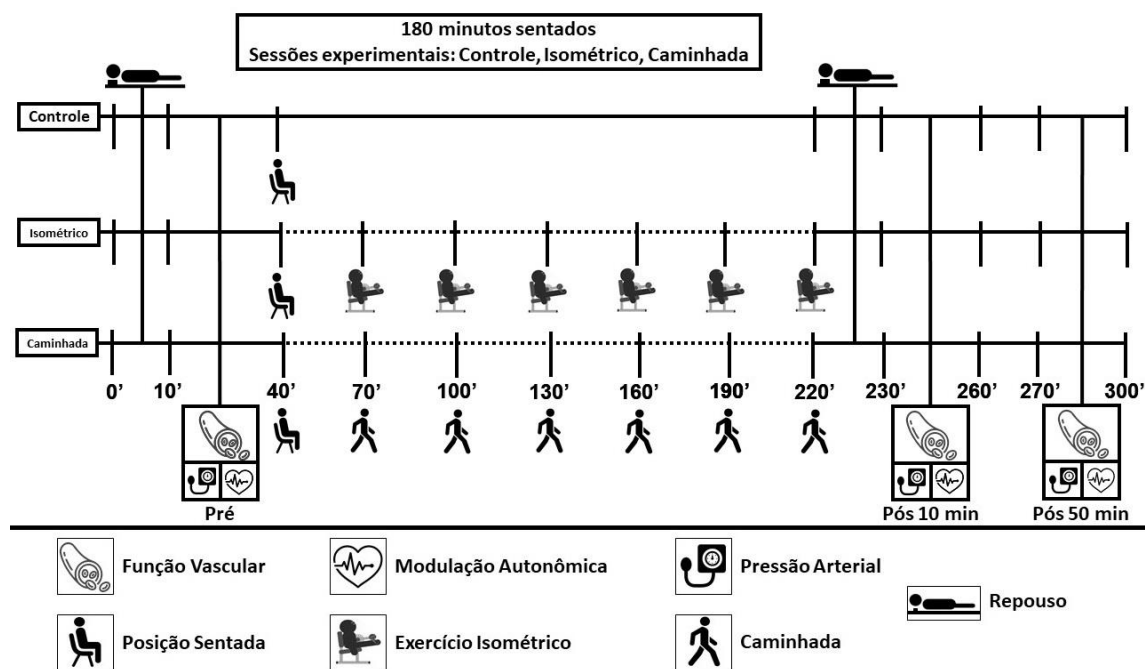


Figura 1. Desenho experimental do estudo.

Para a realização das sessões experimentais, os indivíduos compareceram à Universidade em jejum de pelo menos 12 horas e recebem uma alimentação padrão, constando de duas barras de cereal e 50 ml de suco. Além disso, previamente às sessões, os indivíduos receberam instruções que incluíram: ingerir as medicações conforme sua rotina e não realizar exercícios ou ingerir bebidas alcólicas nas 24 horas precedentes à sessão.

As sessões experimentais foram iniciadas 60 minutos após a ingestão da alimentação padrão e tiveram duração aproximada de cinco horas, no total. As sessões foram realizadas no período da manhã, iniciando entre 8:00 e 9:00 h,

com pelo menos dois dias de intervalo entre elas, e a temperatura do laboratório foi mantida entre 20 e 22°C.

Na sessão isométrico, os sujeitos permaneceram 180 minutos sentados; entretanto, a cada 30 minutos os sujeitos realizaram uma série de dois minutos de duração de extensão de joelhos isométrica bilateral com intensidade de 30% da contração voluntária máxima, que foi definida através de uma contração de 5 segundos, onde os indivíduos foram recomendados a realizarem o máximo de forma possível de maneira isométrica durante esse período.

Na sessão caminhada, os sujeitos permaneceram 180 minutos sentados, entretanto, a cada 30 minutos os sujeitos foram orientados a ficar em pé e realizar pequenas caminhadas com intensidade baixa, durante dois minutos, totalizando 12 minutos. Além disso, foi colocado um acelerômetro nos sujeitos (GT3X e GT3X+ da Actigraph Pensacola, FL, USA) para identificar a intensidade da caminhada realizada *a posteriori*.

Na sessão controle, os sujeitos não realizaram nenhuma estratégia de *break*, permanecendo sentados durante todo o período da sessão experimental.

3.7 – Avaliações

3.7.5 – Triagem

Inicialmente, os sujeitos interessados em participar do estudo realizaram uma triagem de risco cardiovascular a fim de garantir a elegibilidade de inclusão no estudo. Nessa triagem foram obtidos os dados sociodemográficos (idade, gênero), histórico de saúde, uso de medicamentos e medidas antropométricas (massa corporal, estatura e circunferência da cintura), seguindo as recomendações do *American College of Sports Medicine* (34) bem como a avaliação da pressão arterial.

3.7.6 – Função vascular

A vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) foi obtida por meio de ultrassonografia de acordo com as recomendações mais recentes (35, 36). Foram registradas imagens da artéria poplítea por um aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler espectral e transdutor linear.

O diâmetro e o fluxo sanguíneo basal foram registrados continuamente ao longo de 90 segundos. Após a gravação basal, um manguito foi inflado, posicionado acima do tornozelo, o qual esteve com uma pressão de 50 mm Hg acima da pressão arterial sistólica, medida previamente ao exame. A oclusão foi então mantida por 5 minutos e, após esse período, liberada rapidamente. As gravações do doppler foram retomadas 30 segundos antes de desinflar o manguito e foram mantidas por mais 180 segundos. O diâmetro e o fluxo sanguíneo pós-oclusão foram medidos após a liberação. A capacidade vasodilatadora foi calculada como o percentual de aumento do diâmetro das artérias pós-oclusão em relação aos seus valores basais.

Todas as imagens capturadas foram transferidas ao computador por meio de um software de captura de vídeo (Camtasia, TechSmith Corporation, Estados Unidos) e salvas em disco rígido externo para posterior análise através de um software semiautomático (FMD Studio, Institute of Clinical Physiology, Itália).

3.7.7 – Pressão arterial

A pressão arterial clínica foi obtida por meio de um monitor automático (HEM-742, Omron Healthcare, Japão). Para essa medida, os sujeitos permaneceram por 10 minutos em decúbito dorsal, utilizando manguito adequado para a circunferência do braço. Foram realizadas medidas consecutivas com um minuto de intervalo, no braço direito, até atingir uma diferença inferior a 4 mmHg entre duas medidas. O valor utilizado foi a média das duas últimas medidas, conforme recomendado pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (37).

3.7.8 – Modulação autonômica cardíaca

A modulação autonômica do sistema cardiovascular foi avaliada pela técnica da variabilidade da frequência cardíaca. Para tanto, os sujeitos permaneceram 15 minutos deitados, período no qual foram registrados os intervalos RR, por meio de um monitor de frequência cardíaca válido para esta função (Polar V800, Polar Electro, Finlândia). Entretanto, os primeiros cinco minutos foram excluídos e somente se considera um sinal válido àqueles com pelos menos cinco minutos de sinal estacionário, avaliado por um pesquisador experiente.

Após a coleta, os intervalos RR foram exportados para o programa *Kubios HRV* (*Biosignal Analysis and Medical Imaging Group*, Finlândia), cujas análises foram realizadas (domínio do tempo e da frequência). Os parâmetros do domínio do tempo e da frequência foram analisados, conforme a recomendação atual (38).

3.7.9 – Análise estatística

Com base em estudo anterior (39), foi realizado o cálculo da amostra utilizando como referência o diâmetro da artéria poplítea, que levando em consideração *effect size* de 0,33, poder de 80% e erro alfa de 5%, o número mínimo detectado foi de 30 sessões (10 indivíduos). Considerando as perdas amostrais e a possível variabilidades dos dados, a amostra do presente estudo foi inflada em 30% para 13 indivíduos (39 sessões).

Inicialmente foi testada a normalidade por meio do teste Shapiro-Wilk e pela inspeção visual. A homogeneidade de variância entre as sessões foi analisada pelo teste de Levene. A comparação entre as sessões em relação aos valores das variáveis cardiovasculares pré-intervenção foi feita através do teste qui-quadrado de Pearson e teste t para amostras independentes ou seu equivalente não paramétrico.

Para comparar os efeitos das sessões nas variáveis cardiovasculares foram utilizadas as Equações de Estimções Generalizadas, seguido de um *post-hoc* das comparações por pares usando a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Para todas as análises, foi considerado como significativo o valor de $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

Na figura 2 está apresentado o fluxograma de participação do estudo. No total 21 indivíduos foram recrutados, onde 17 concluíram as 3 sessões experimentais.

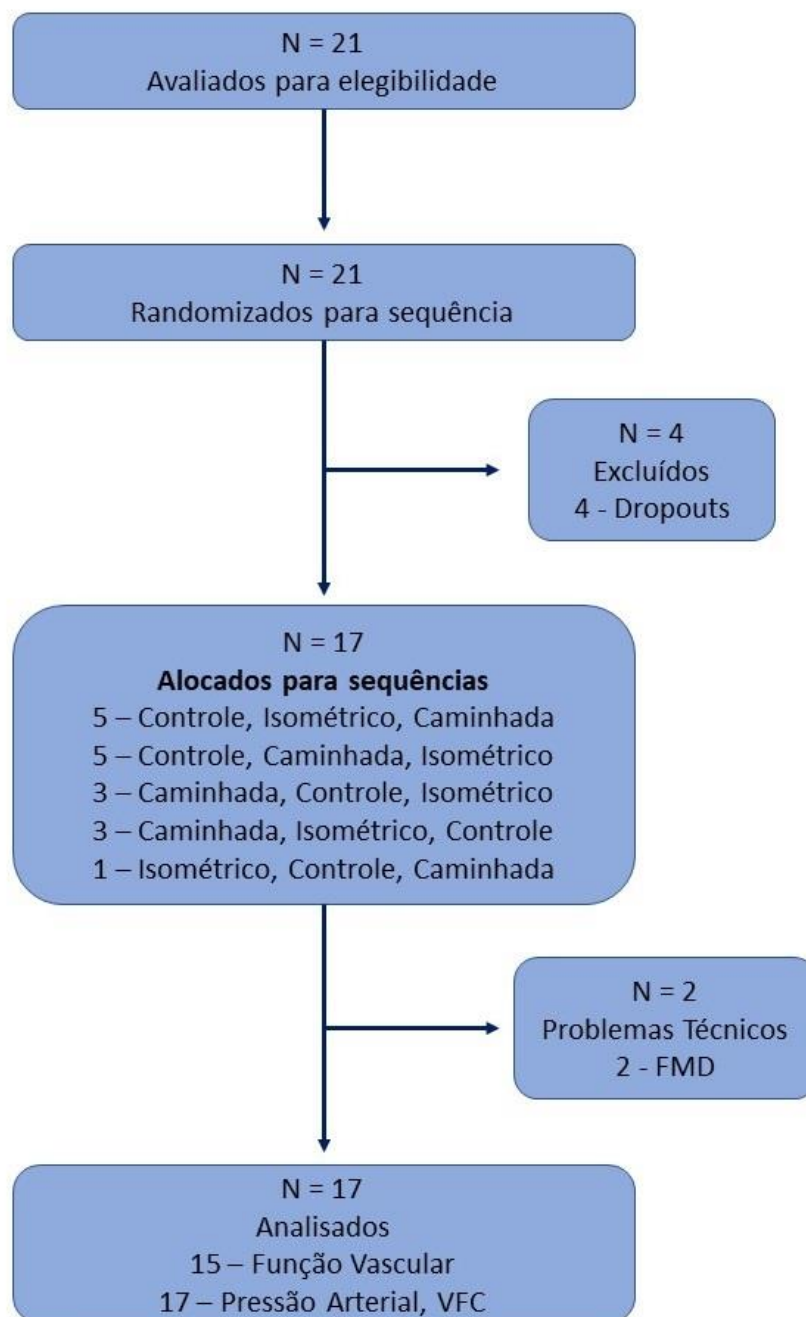


Figura 2. Fluxograma de participação no estudo. FMD – Vasodilatação mediada pelo fluxo. VFC – Variabilidade da frequência cardíaca.

Na tabela 1 estão apresentadas as características gerais da amostra dos indivíduos que participaram do estudo.

Tabela 1. Características gerais da amostra (N=17).

Variáveis	Valores
Sexo, Mulheres	11
Idade, Anos	29 ± 10
IMC, Kg/m ²	25,1 ± 5,1
Circunferência da Cintura, cm	81 ± 13

Valores apresentados em frequência absoluta, média e desvio padrão.

A figura 3 apresenta a resposta da função vascular, avaliada através da vasodilatação mediada pelo fluxo entre as sessões experimentais. Os resultados não indicaram efeitos estatisticamente significativos entre as sessões experimentais.

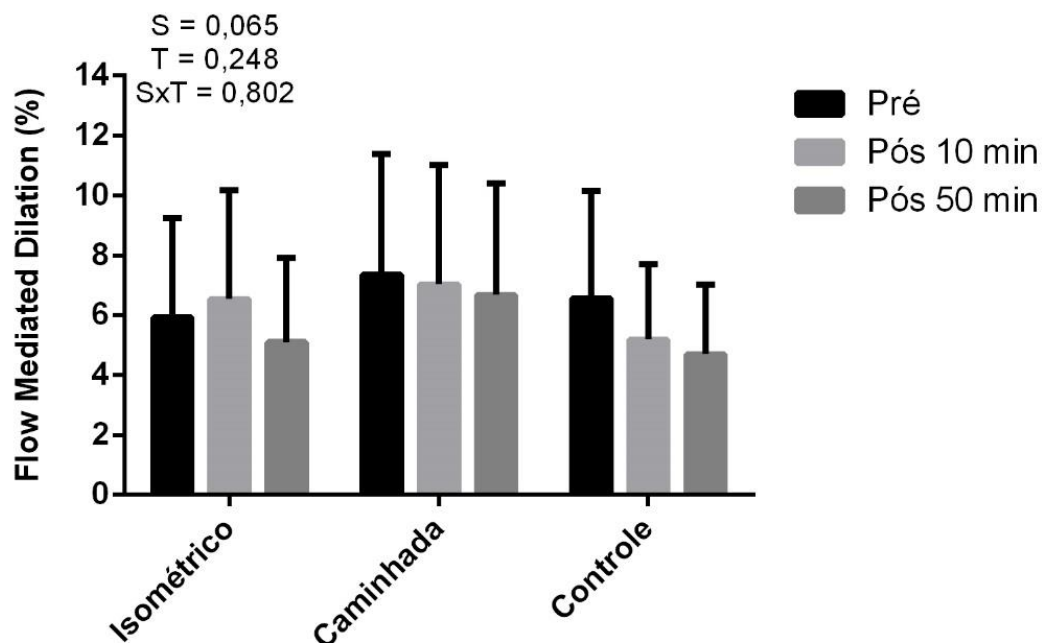


Figura 3. Resposta da função vascular entre as sessões (N=15). S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo.

Na tabela 2 estão apresentadas os resultados dos efeitos das sessões experimentais nas variáveis relacionadas a função vascular. Foi encontrado um efeito significativo do tempo para o tempo para FMD, para a taxa de cisalhamento positiva basal, para a taxa de cisalhamento positiva máxima e para a área da taxa de cisalhamento positiva para o máximo. Também foi encontrada uma interação significativa para o tempo para FMD.

Tabela 2. Resposta das variáveis relacionadas a função vascular entre as sessões e os tempos (N=15).

Variáveis	Pré	Pós 10 min	Pós 50 min	p
Diâmetro Basal, mm				
Isométrico	5,6 (1,4)	5,6 (1,4)	5,7 (1,4)	S = 0,994
Caminhada	5,6 (1,1)	5,6 (1,3)	5,7 (1,4)	T = 0,861
Controle	5,7 (1,2)	5,5 (1,3)	5,7 (1,4)	SxT = 0,999
Diâmetro Máximo, mm				
Isométrico	5,9 (1,5)	5,9 (1,4)	5,9 (1,4)	S = 0,908
Caminhada	6,1 (1,2)	6,0 (1,5)	6,1 (1,6)	T = 0,903
Controle	6,1 (1,3)	5,8 (1,3)	6,0 (1,4)	SxT = 0,999
Taxa de Cisalhamento Positiva Basal, sec-1				
Isométrico	61 (30)	44 (13)†	42 (16)†	S = 0,666
Caminhada	58 (24)	42 (16)	38 (16)†	T = 0,001*
Controle	58 (19)	44 (16)	40 (16)†	SxT = 0,997
Taxa de Cisalhamento Positiva Máxima, sec-1				
Isométrico	206 (94)	187 (87)	161 (69)	S = 0,475
Caminhada	201 (91)	161 (65)	153 (87)	T = 0,007*
Controle	226 (87)	185 (82)	163 (77)	SxT = 0,973

Tabela 2. (Continuação).

Variáveis	Pré	Pós 10 min	Pós 50 min	p
Área da Taxa de Cisalhamento Positiva, sec-1				
Isométrico	3945 (2552)	4343 (2546)	3313 (1762)	S = 0,449
Caminhada	4640 (2676)	3657 (2028)	3408 (2565)	T = 0,069
Controle	5082 (1918)	4436 (2490)	3689 (2194)	SxT = 0,799
Área da Taxa de Cisalhamento Positiva para o Máximo, sec-1				
Isométrico	3273 (1884)	3597 (2028)	2820 (1482)	S = 0,263
Caminhada	3816 (2112)	3049 (1593)	2456 (1622)	T = 0,011*
Controle	4432 (1709)	3613 (1996)	2973 (1550)	SxT = 0,653
Taxa de Cisalhamento Negativa Basal, sec-1				
Isométrico	-24 (17)	-26 (15)	-28 (24)	S = 0,919
Caminhada	-23 (15)	-29 (23)	-22 (14)	T = 0,563
Controle	-24 (17)	-28 (18)	-26 (17)	SxT = 0,891

FMD – Vasodilatação mediada pelo fluxo. sec – Segundos. mm – Milímetros. S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo. * - $p < 0,05$. † - Significativamente diferente do pré. ‡ - Significativamente diferente do pós 10 min.

Na figura 3 estão apresentadas as repostas da pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) entre as sessões experimentais. Os resultados não indicaram efeitos significantes entre as sessões nos períodos avaliados.

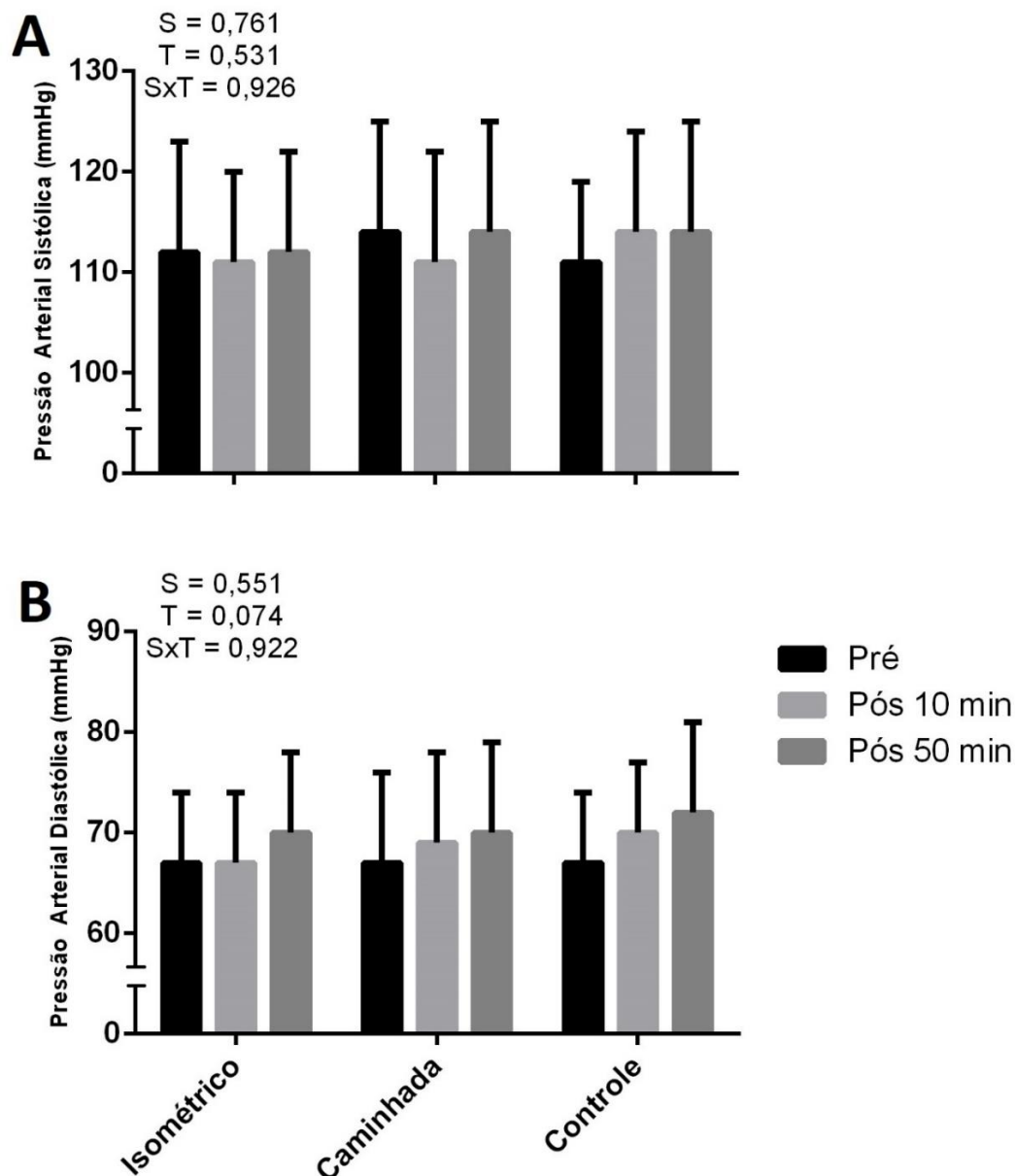


Figura 3. Resposta da pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) entre as sessões (N=17). S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo.

Na tabela 3 estão apresentadas os resultados dos efeitos das sessões experimentais nas variáveis relacionadas a variabilidade da frequência cardíaca. Somente foi encontrado um efeito significativo do tempo para o pNN50. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre as sessões para nenhuma das demais variáveis.

Tabela 3. Resposta da frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca entre as sessões e os tempos (N=17).

Variáveis	Pré	Pós 10 min	Pós 50 min	p
Frequência Cardíaca, bpm				
Isométrico	66 (11)	62 (10)	63 (10)	S = 0,981
Caminhada	66 (10)	63 (12)	63 (9)	T = 0,118
Controle	67 (11)	62 (11)	62 (11)	SxT = 0,993
SDNN, ms				
Isométrico	44 (29)	58 (41)	77 (61)	S = 0,368
Caminhada	39 (27)	69 (71)	51 (18)	T = 0,661
Controle	80 (153)	67 (59)	70 (83)	SxT = 0,541
RMSSD, ms				
Isométrico	47 (34)	65 (49)	86 (78)	S = 0,347
Caminhada	41 (32)	84 (102)	55 (32)	T = 0,647
Controle	92 (185)	79 (79)	81 (118)	SxT = 0,560
pNN50, %				
Isométrico	23,9 (23,3)	32,7 (23,9)	35,0 (25,2)	S = 0,888
Caminhada	19,6 (22,5)	39,4 (24,2)†	27,4 (22,3)	T = 0,044*
Controle	28,6 (25,7)	34,4 (25,2)	29,6 (22,9)	SxT = 0,601

Tabela 3. (Continuação).

Variáveis	Pré	Pós 10 min	Pós 50 min	p
Banda de Baixa Frequência, un				
Isométrico	53,1 (19,8)	51,4 (20,3)	49,7 (18,1)	S = 0,414
Caminhada	46,2 (17,6)	48,8 (20,6)	52,4 (19,3)	T = 0,991
Controle	47,1 (18,0)	47,0 (18,5)	45,7 (18,5)	SxT = 0,864
Banda de Alta Frequência, un				
Isométrico	46,8 (19,8)	48,5 (20,3)	50,1 (18,0)	S = 0,406
Caminhada	53,4 (17,8)	51,0 (20,6)	47,5 (19,3)	T = 0,993
Controle	52,6 (17,9)	53,1 (18,5)	54,2 (18,5)	SxT = 0,877

bpm – Batimentos por minuto; ms – milissegundos; SDNN – Desvio padrão de todos os intervalos NN; RMSSD – Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre os intervalos NN adjacentes; pNN50 – Contagem do NN50 dividido pelo número total de todos os intervalos NN; un – Unidades Normalizadas. S – Sessão. T – Tempo. SxT – Interação Sessão x Tempo. * - $p < 0,05$. † - Significativamente diferente do pré. ‡ - Significativamente diferente do pós 10 min.

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos agudos de interrupções do comportamento sedentário com exercício isométrico de extensão de joelho em comparação a interrupções com caminhada e ao tempo sentado ininterrupto nos indicadores de saúde cardiovascular de adultos saudáveis e fisicamente inativos. O principal achado foi que interrupções do comportamento sedentário com exercício isométrico ou caminhada não levaram a diferenças significantes na função vascular, pressão arterial, frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca de adultos saudáveis em comparação ao tempo sentado ininterrupto.

Os achados deste estudo não indicaram piora na função vascular após a sessão com o tempo sentado ininterrupto. Acredita-se um dos fatores contribuintes para a falta de piora da função vascular sejam as características da amostra, composta por indivíduos fisicamente inativos que passam tempo prolongado na posição sentada, porém jovens e saudáveis. Isto pode haver desempenhado um papel protetor para a piora da função vascular. De fato, todos os estudos que verificaram a resposta da função vascular em indivíduos com algum fator de risco encontraram uma piora na função vascular (40-42). Em jovens e saudáveis, apenas um deles verificou uma piora da função vascular avaliada na posição sentada após 3 horas ininterruptas na posição sentada (39), enquanto os outros não encontraram efeitos significantes nesta variável (43, 44).

Além dos fatores mencionados acima, acredita-se que a artéria verificada e o controle dos movimentos das pernas durante o tempo sentado ininterrupto podem ter prevenido uma piora da função vascular. De fato, um desses estudos não verificou efeitos significantes das interrupções do comportamento sedentário na função vascular da artéria braquial (43), e acredita-se que esta falta de resultados significantes tenha se dado devido a verificação da função vascular nos membros superiores, já que um outro estudo verificou que somente a artéria femoral sofreu uma piora após o tempo sentado, enquanto a função vascular da artéria braquial permaneceu inalterada (41). Tais achados indicam que a piora da função vascular causada pelo tempo prolongado na posição sentada parece ocorrer somente nas artérias dos membros inferiores.

Outro ponto importante foi que no nosso estudo não recomendamos aos indivíduos limitarem os movimentos dos membros inferiores durante o tempo sentado. A maioria dos estudos prévios reportou que aconselhou aos indivíduos a evitarem movimentos excessivos dos membros inferiores, e todos estes viram uma redução significativa da função vascular dos membros inferiores (39-42). Por outro lado, os estudos que não controlaram os movimentos dos membros inferiores durante o tempo sentado não verificaram uma redução significativa desta variável após o tempo prolongado na posição sentada (43, 44). Essa hipótese é corroborada por estudo conduzido por Morishima et al. (19) que verificaram que movimentos unilaterais regulares da perna foram eficazes em prevenir uma piora da função vascular em comparação a perna contralateral, mostrando que os movimentos dos membros inferiores do tempo sentado podem acarretar numa prevenção da piora da função vascular e merecem atenção.

Tendo em vista que não houve piora da função vascular ao permanecer na posição sentada sem interrupções, as sessões com a realização das interrupções não promoveram nenhum efeito na função vascular. De fato, a maioria dos estudos que reportaram melhora na função vascular nas sessões com interrupções do comportamento sedentário verificaram em conjunto uma piora neste marcador na sessão com o tempo sentado ininterrupto (39-41), enquanto que os estudos que não verificaram uma melhora na função vascular após a sessão com interrupções também não verificaram uma piora deste marcador na sessão com o tempo sentado ininterrupto (43, 44). Somente um estudo não verificou melhoras na função vascular nas sessões com interrupções após uma piora deste marcador na sessão sem interrupções (42). Estes efeitos opostos parecem demonstrar que quando o tempo prolongado ininterrupto na posição sentada leva a uma piora da função vascular, as interrupções do tempo sentado são capazes de contrabalancear esses efeitos deletérios, mostrando que os indivíduos que estiverem mais propensos a sofrerem uma piora neste marcador devido ao comportamento sedentário, também parecem estar mais propensos a apresentarem uma prevenção da piora da função vascular quando realizam as interrupções do comportamento sedentário.

Além da função vascular, também não foram encontrados efeitos significantes para a pressão arterial em nenhuma das sessões experimentais. Assim como para a função vascular, acreditamos que esta falta de resultados

tenha ocorrido devido as características da nossa amostra. Os valores de pressão arterial em repouso da amostra deste estudo foram normais, o que confirma o status saudável destes indivíduos acerca dos valores da pressão arterial. Está bem estabelecido na literatura que indivíduos com maiores valores de pressão arterial estão mais propensos a sofrerem reduções desta variável após a realização do exercício (45, 46). Uma recente meta-análise demonstrou que as interrupções do tempo sentado promoveram pouco impacto na redução ou atenuação dos valores de pressão arterial (25). Após esta meta-análise, novos estudos investigando os efeitos das interrupções do tempo sentado na pressão arterial foram publicados (40, 47-57). Estes estudos em sua maioria viram efeitos benéficos das interrupções na pressão arterial tanto em indivíduos saudáveis (50, 54, 58, 59) quanto em indivíduos com diagnóstico de doença ou algum fator de risco (47, 49, 51-53, 60, 61). No entanto, alguns estudos não conseguiram verificar efeitos significantes das interrupções na pressão arterial tanto em indivíduos saudáveis (57, 62) quanto em indivíduos com doenças ou fatores de risco (40, 48, 55, 56), o que demonstra que ainda existem aspectos a serem esclarecidos acerca dos efeitos das interrupções nesta variável.

Outra variável investigada no nosso estudo foi a modulação autonômica cardíaca, onde não encontramos efeitos significantes entre as sessões experimentais. Não conhecemos nenhum outro estudo que visou verificar os efeitos de interrupções do comportamento sedentário na modulação autonômica cardíaca, o que impossibilita a comparação dos nossos resultados com outros estudos na literatura. Em contrapartida, alguns estudos verificaram a relação do comportamento sedentário com variáveis relacionadas à modulação autonômica cardíaca (63-67). Estes estudos em sua maioria verificaram que o tempo prolongado na posição sentada estava associado a piores índices da modulação autonômica cardíaca em trabalhadores de funções predominantemente manuais (63, 67), e de que indivíduos obesos apresentam maiores disfunções destas variáveis (66). Os poucos estudos que investigaram a relação do comportamento sedentário com a modulação autonômica parecem indicar que existe um prejuízo do comportamento sedentário neste marcador, mas que essas relações ainda merecem ser melhor investigadas.

Este estudo apresenta algumas limitações que merecem ser salientadas. Primeiramente, não houve cegamento do avaliador no momento das sessões

experimentais, já que o conhecimento das sessões realizadas pelos indivíduos por parte do avaliador pode ter influenciado os resultados. Ainda assim, optou-se por não rotular as sessões experimentais realizadas no momento da análise dos dados a fim de reduzir a influência da realização das sessões experimentais com interrupções nos resultados, mas o que não elimina a limitação relacionada a falta de cegamento do avaliador nos períodos em que as variáveis foram coletadas nas sessões experimentais. O fato deste estudo haver incluído apenas indivíduos saudáveis limita a generalização dos resultados para populações de mesma idade que apresentem diagnóstico de doenças cardiovasculares ou alto risco cardiovascular. Além disso, a falta de controle dos movimentos dos membros inferiores durante o tempo sentado pode haver influenciado os resultados da função vascular.

Mesmo com essas limitações, este estudo adiciona novas informações significantes no âmbito dos efeitos das interrupções do comportamento sedentário na saúde cardiovascular, já que é o primeiro estudo a verificar os efeitos da realização de interrupções com exercício isométrico nestas variáveis. Além disso, houve controle das refeições realizadas no dia das sessões experimentais, o que minimizou os efeitos da dieta nas variáveis cardiovasculares, e as sessões experimentais foram realizadas em ordem randomizada.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, interrupções do comportamento sedentário com exercício isométrico parecem não levar a alterações significantes em parâmetros de saúde cardiovascular de adultos jovens, saudáveis e fisicamente inativos em comparação a interrupções com caminhada ou ao tempo prolongado ininterrupto na posição sentada.

7. REFERÊNCIAS

1. Letter to the editor: standardized use of the terms "sedentary" and "sedentary behaviours". *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2012;37(3):540-2.
2. Rhodes RE, Mark RS, Temmel CP. Adult sedentary behavior: a systematic review. *American journal of preventive medicine*. 2012;42(3):e3-28.
3. Harvey JA, Chastin SF, Skelton DA. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*. 2013;10(12):6645-61.
4. Pitanga FJG, Matos SMA, da Conceição Almeida M, et al. Factors associated with sedentary behavior among ELSA-Brasil participants: ecological model. 2018;23:1-8.
5. Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, et al. Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obesity research*. 2005;13(5):936-44.
6. Ford ES, Kohl HW, 3rd, Mokdad AH, et al. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obesity research*. 2005;13(3):608-14.
7. Dempsey PC, Larsen RN, Dunstan DW, et al. Sitting Less and Moving More. 2018;72(5):1037-46.
8. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9859):2224-60.
9. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *The American journal of medicine*. 1998;105(1a):32s-9s.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-9.
11. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1149-60.
12. Padilla J, Fadel PJ. Prolonged sitting leg vasculopathy: contributing factors and clinical implications. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2017;313(4):H722-h8.
13. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, et al. Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2346-54.
14. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56(11):2655-67.
15. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, et al. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009;41(5):998-1005.
16. Nosova EV, Yen P, Chong KC, et al. Short-term physical inactivity impairs vascular function. *The Journal of surgical research*. 2014;190(2):672-82.

17. Grace MS, Climie RED, Dunstan DW. Sedentary Behavior and Mechanisms of Cardiovascular Disease—Getting to the Heart of the Matter. 2017;45(2):55-6.
18. Carter S, Hartman Y, Holder S, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Disease Risk: Mediating Mechanisms. 2017;45(2):80-6.
19. Morishima T, Restaino RM, Walsh LK, et al. Prolonged sitting-induced leg endothelial dysfunction is prevented by fidgeting. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2016;311(1):H177-82.
20. Credeur DP, Miller SM, Jones R, et al. Impact of Prolonged Sitting on Peripheral and Central Vascular Health. *The American journal of cardiology*. 2019;123(2):260-6.
21. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):122-31.
22. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, et al. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;42(6):1106-11.
23. Organization WH. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance. 2020.
24. Ekelund U, Brown WJ, Steene-Johannessen J, et al. Do the associations of sedentary behaviour with cardiovascular disease mortality and cancer mortality differ by physical activity level? A systematic review and harmonised meta-analysis of data from 850 060 participants. *Br J Sports Med*. 2019;53(14):886-94.
25. Chastin SF, Egerton T, Leask C, et al. Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(9):1800-10.
26. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes care*. 2008;31(4):661-6.
27. Teixeira AL, Padilla J, Vianna LC. Impaired popliteal artery flow-mediated dilation caused by reduced daily physical activity is prevented by increased shear stress. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2017;123(1):49-54.
28. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, et al. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2014;44(3):345-56.
29. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2016;39(2):88-94.
30. Farah BQ, Germano-Soares AH, Rodrigues SLC, et al. Acute and Chronic Effects of Isometric Handgrip Exercise on Cardiovascular Variables in Hypertensive Patients: A Systematic Review. *Sports (Basel, Switzerland)*. 2017;5(3).
31. O'Driscoll JM, Taylor KA, Wiles JD, et al. Acute cardiac functional and mechanical responses to isometric exercise in prehypertensive males. *Physiological reports*. 2017;5(7).
32. Taylor KA, Wiles JD, Coleman DD, et al. Continuous Cardiac Autonomic and Hemodynamic Responses to Isometric Exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2017;49(8):1511-9.
33. McGowan CL, Levy AS, Millar PJ, et al. Acute vascular responses to isometric handgrip exercise and effects of training in persons medicated for

- hypertension. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;291(4):H1797-802.
34. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, et al. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(11):2473-9.
35. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2010;55(5):1075-85.
36. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;300(1):H2-12.
37. Malachias M, Póvoa R, Nogueira A, et al. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 3 - Clinical and Complementary Assessment %J *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107:14-7.
38. 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.
39. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ, et al. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(4):843-9.
40. Kerr J, Crist K, Vital DG, et al. Acute glucoregulatory and vascular outcomes of three strategies for interrupting prolonged sitting time in postmenopausal women: A pilot, laboratory-based, randomized, controlled, 4-condition, 4-period crossover trial. *PloS one*. 2017;12(11):e0188544.
41. Climie RE, Wheeler MJ, Grace M, et al. SIMPLE INTERMITTENT RESISTANCE ACTIVITY MITIGATES THE DETRIMENTAL EFFECT OF PROLONGED UNBROKEN SITTING ON ARTERIAL FUNCTION IN OVERWEIGHT AND OBESE ADULTS. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2018.
42. Kruse NT, Hughes WE, Benzo RM, et al. Workplace Strategies to Prevent Sitting-induced Endothelial Dysfunction. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018;50(4):801-8.
43. Carter SE, Gladwell VF. Effect of breaking up sedentary time with callisthenics on endothelial function. *Journal of sports sciences*. 2017;35(15):1508-14.
44. Carter SE, Draijer R, Holder SM, et al. Effect of different walking break strategies on superficial femoral artery endothelial function. *Physiological reports*. 2019;7(16):e14190.
45. Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, et al. Postexercise hypotension as a clinical tool: a "single brick" in the wall. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2018;12(12):e59-e64.
46. de Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, et al. Recommendations in Post-exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. *International journal of sports medicine*. 2019;40(8):487-97.
47. Dempsey PC, Sacre JW, Larsen RN, et al. Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes. *Journal of hypertension*. 2016;34(12):2376-82.

48. Wennberg P, Boraxbekk CJ, Wheeler M, et al. Acute effects of breaking up prolonged sitting on fatigue and cognition: a pilot study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009630.
49. Barone Gibbs B, Kowalsky RJ, Perdomo SJ, et al. Effect of alternating standing and sitting on blood pressure and pulse wave velocity during a simulated workday in adults with overweight/obesity. *Journal of hypertension*. 2017;35(12):2411-8.
50. Champion RB, Smith LR, Smith J, et al. Reducing prolonged sedentary time using a treadmill desk acutely improves cardiometabolic risk markers in male and female adults. *Journal of sports sciences*. 2018;36(21):2484-91.
51. English C, Janssen H, Crowfoot G, et al. Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: Breaking Up Sitting Time after Stroke (BUST-Stroke) trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2018;13(9):932-40.
52. Wheeler MJ, Dunstan DW, Ellis KA, et al. Effect of Morning Exercise With or Without Breaks in Prolonged Sitting on Blood Pressure in Older Overweight/Obese Adults. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2019;73(4):859-67.
53. Freire YA, Macêdo GAD, Browne RAV, et al. Effect of Breaks in Prolonged Sitting or Low-Volume High-Intensity Interval Exercise on Markers of Metabolic Syndrome in Adults With Excess Body Fat: A Crossover Trial. *Journal of physical activity & health*. 2019;16(9):727-35.
54. Altenburg TM, Rotteveel J, Serné EH, et al. Standing is not enough: A randomized crossover study on the acute cardiometabolic effects of variations in sitting in healthy young men. *Journal of science and medicine in sport*. 2019;22(7):790-6.
55. Perdomo SJ, Gibbs BB, Kowalsky RJ, et al. Effects of Alternating Standing and Sitting Compared to Prolonged Sitting on Cerebrovascular Hemodynamics. *Sport Sci Health*. 2019;15(2):375-83.
56. Kowalsky RJ, Jakicic JM, Hergenroeder A, et al. Acute cardiometabolic effects of interrupting sitting with resistance exercise breaks. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2019;44(10):1025-32.
57. Dogra S, Wolf M, Jeffrey MP, et al. Disrupting prolonged sitting reduces IL-8 and lower leg swell in active young adults. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. 2019;11:23.
58. Miyashita M, Burns S, Stensel D. Accumulating Short Bouts of Running Exercise Throughout the Day Reduces Postprandial Plasma Triacylglycerol Concentrations and Resting Blood Pressure in Healthy Young Men. *Journal of Physical Activity and Health*. 2006;3:112-23.
59. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Accumulating short bouts of brisk walking reduces postprandial plasma triacylglycerol concentrations and resting blood pressure in healthy young men. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(5):1225-31.
60. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Accumulating short bouts of running reduces resting blood pressure in young normotensive/pre-hypertensive men. *Journal of sports sciences*. 2011;29(14):1473-82.
61. Larsen RN, Kingwell BA, Sethi P, et al. Breaking up prolonged sitting reduces resting blood pressure in overweight/obese adults. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014;24(9):976-82.

62. Bailey DP, Locke CD. Breaking up prolonged sitting with light-intensity walking improves postprandial glycemia, but breaking up sitting with standing does not. *Journal of science and medicine in sport*. 2015;18(3):294-8.
63. Hallman DM, Krause N, Jensen MT, et al. Objectively Measured Sitting and Standing in Workers: Cross-Sectional Relationship with Autonomic Cardiac Modulation. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(4).
64. Niemelä M, Kiviniemi A, Kangas M, et al. Prolonged bouts of sedentary time and cardiac autonomic function in midlife. 2019;2(6):341-50.
65. Dos Santos RR, Rosa EC, Rosa T, et al. Sedentary Behavior: A Key Component in the Interaction between an Integrated Lifestyle Approach and Cardiac Autonomic Function in Active Young Men. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(12).
66. Oliveira C, Silveira EA, Rosa L, et al. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. *J Obes*. 2020;2020:7185249.
67. Hallman DM, Sato T, Kristiansen J, et al. Prolonged Sitting is Associated with Attenuated Heart Rate Variability during Sleep in Blue-Collar Workers. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(11):14811-27.

8. APÊNDICES

8.1. Artigos Publicados

EFFECTS OF BREAKING UP PROLONGED SITTING ON CARDIOVASCULAR PARAMETERS: A SYSTEMATIC REVIEW

Running title: Effects of breaks in sitting time on cardiovascular parameters.

Gustavo Oliveira da Silva¹, Luiza Batista Santini², Breno Quintella Farah^{3,4}, Antonio Henrique Germano-Soares⁵, Marilia de Almeida Correia¹, Raphael Mendes Ritti-Dias¹.

¹ Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo-SP, Brazil. ² Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP, Brazil. ³ Physical Education Department, Rural Federal University of Pernambuco, Recife-PE, Brazil. ⁴ Graduate Program in Physical Education, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife-PE, Brazil. ⁵ University of Pernambuco, Recife-PE, Brazil.

Acknowledgements: This work was supported by: “Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP” (processo#2016/16425-9, processo#2019/05221-1), “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq” (processo#310508/2017-7), e “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES” (processo#88881.133008/2016-01).

Address correspondence to: Raphael Mendes Ritti-Dias, PhD. Programa de Pós-graduação em Ciência da Reabilitação. Rua Vergueiro, 625. CEP: 01504-000. Telefone: (+5519) 99940 6878. E-mail: raphaelritti@gmail.com.

Abstract

The aim of this systematic review was to analyze the acute and chronic effects of sitting breaks on cardiovascular parameters in adults. PubMed and Web of Science databases were searched by two independent searchers for relevant studies published until February 2020. Acute or chronic studies reporting the effects of sitting breaks or reduction in sitting time on cardiovascular parameters were examined. The eligibility criteria was based on PICOS: Population - Humans ≥ 18 years old; Interventions - Sitting break strategies; Comparisons - Uninterrupted sitting; Outcomes - Cardiovascular parameters (blood pressure, heart rate, ambulatory blood pressure, vascular function, pulse-wave velocity, cerebral blood flow and biomarkers); Study design – Randomized controlled trials, non-randomized non-controlled trials and randomized crossover trials. Forty-two studies were included, where 32 investigated the acute and 10 the chronic effects of sitting breaks or reductions in sitting time. Walking was the main acute study strategy, used in different volumes (1 min 40s to 30 min), intensities (Light to vigorous) and frequencies (every 20 min to every 2 h). Acute studies found improved cardiovascular parameters, especially blood pressure, flow-mediated dilation, and biomarkers, whereas chronic studies improved blood pressure. Breaking up or reducing sitting time improves cardiovascular parameters, especially with walking.

Keywords: Sitting breaks; cardiovascular health; physical activity.

1. INTRODUCTION

Adults spend between six to ten hours sitting a day mostly using the computer or watching television [1]. Previous studies have shown that prolonged time spent in sedentary behavior is associated with higher blood pressure [2, 3], endothelial dysfunction [4, 5] and impaired levels of biomarkers [6], independently of physical activity level [7]. This evidence is important because it leads to an understanding about not only meeting the current physical activity guidelines (i.e., 150 minutes of physical activity per week), but also reducing sitting time [8].

Several studies analyzing the effects of different strategies to breaking up the sedentary time on cardiovascular parameters have been performed in last years. Furthermore, a meta-analysis investigating the effects of sitting breaks on vascular function has been recently published [9], however a wider summary of both the acute and chronic effectiveness of sitting breaks on a larger number of cardiovascular parameters (i.e., blood pressure, ambulatory blood pressure, vascular function, arterial stiffness and cerebral blood flow) had not yet been performed. In this study, we summarize the literature regarding the acute and chronic effects of breaks in sedentary behavior on cardiovascular parameters in adults.

2. METHODS

2.1. Protocol and registration

The main features from this systematic review protocol (Research stage, review question, databases searched, eligibility criteria, outcomes, data extraction, risk of bias assessment, data synthesis, type and area of the review) have been registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), under the registration number CRD42019125915 (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>). The review was prepared and written according to the Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [10].

2.2. Eligibility criteria

To be included, studies had to meet the following eligibility criteria, which was based on PICOS [11]: Participants - Humans aged 18 years old or older; Interventions - Sitting break strategies; Comparisons - Uninterrupted sitting;

Outcomes - Cardiovascular parameters (blood pressure, heart rate, ambulatory blood pressure, vascular function, pulse-wave velocity, cerebral artery blood flow and biomarkers); Study design - Randomized controlled trials (RCTs), non-randomized non-controlled trials (nRnCTs) and randomized crossover trials (RCoT). Acute and chronic randomized and non-randomized studies that evaluated the effects of interruptions in prolonged sitting or reductions in sitting time in at least one of these cardiovascular parameters in adults were included. Also, only articles written in English were examined. The article followed all the ethical standards according to the journal [12].

2.3. Search strategy and study selection

An electronic database search was performed on Pubmed and Web of Science databases between June and December 2019. A Boolean search strategy was developed using keywords related to sedentary behavior, and to the concept of breaks. Also, the reference list of all articles meeting the inclusion criteria were hand searched. Search terms included keywords related to “sedentary behavior” (e.g. sitting, sedentary behavior) and sitting breaks (e.g. walking, standing, interruptions). Restrictions on searches were limited to *English language, clinical trials* and *humans*. The detailed search strategies are available in the Supplementary Material - Supplementary File 1. Also, the conduction of a search within 24 months of completion of the review is planned.

2.4. Data extraction

All screening and reviewing was done by two independent reviewers, with the opinion of a third reviewer in cases of disagreement. After exclusion of duplicate titles, the articles retrieved were initially screened by title, then abstracts. The full text of articles was obtained for the remaining studies, and in case eligibility was confirmed, data were extracted. Two reviewers achieved consensus on the data to extract from the included studies, which was as follows: study characteristics (i.e. sample size, health status, sex, age), interventions/experimental conditions (i.e. intensity, frequency, duration) and cardiovascular parameters (blood pressure, heart rate, ambulatory blood pressure, vascular function, pulse-wave velocity, cerebral blood flow and biomarkers).

The methodological quality and risk of bias of included studies were assessed through the Tool for the Assessment of Study Quality and reporting in Exercise (TESTEX) scale [13]. The scale ranges from 0 to 15, and higher scores represent higher methodological quality. The TESTEX results from every acute study included are presented in Supplementary Material - Supplementary File 2, while the TESTEX results from the chronic studies are presented in Supplementary Material - Supplementary File 3. Also, the funding sources from every study (when reported) are presented in the Supplementary Material - Supplementary File 4.

3. RESULTS

3.1. Search results

The search strategy produced a total of 7793 studies after the exclusion of duplicates. Based on titles, 7665 studies were excluded. Thus, 128 full-text articles were assessed for eligibility, where 29 studies were included in the review. After the revision of all the reference lists, 13 additional studies were found eligible, making 42 studies included in the review (Fig. 1). Of the selected studies, 32 were randomized crossover trials that investigated the acute effects of sitting breaks.

****Insert Figure 1****

3.2. Review of acute studies characteristics

A total of 32 randomized crossover trials investigating cardiovascular responses to breaks in sitting time were found (Table 1). The studies included healthy [14-26], overweight/obese [2, 27-35], pre-hypertensive [36-38], hypertensive [3], type-2 diabetes [39], postmenopausal women [40], stroke survivors [41], and high cardiometabolic risk subjects [42]. Most studies used either walking (78%) or standing (31%) as sitting break strategies, with some other strategies including resistance activities (12%), cycling (9%), calisthenics (6%) and high-intensity interval exercise (6%). The studies varied in the manipulation of breaks in the following dimensions: duration (1 min 40s to 30 min), frequency (every 20 min to every 2 h) and intensity (Light to vigorous). Also, the studies had considerable variation in the duration of experimental sessions

(From 30 minutes to up to 2 days). To verify the acute cardiovascular responses to the breaks in sitting time, studies measured blood pressure [2, 3, 14, 15, 20-22, 31, 33, 35, 36, 38-42], pulse-wave velocity [3, 38, 42], ambulatory blood pressure [27, 34, 37], heart rate [16, 23, 24], flow-mediated dilation [17, 19, 26, 28, 30, 40], cerebral artery blood flow [18, 32, 38] and biomarkers [14, 20, 21, 23-25, 28, 29, 31, 33, 39-41]. TESTEX score from the studies ranged from 5 to 8, with an average score of 7, indicating moderate quality.

Insert Table 1

3.3. Results synthesis - Acute studies

3.3.1. Blood pressure and heart rate

Overall, the sitting breaks strategies produced positive effects throughout the studies, with either short-term decreases or maintenance of blood pressure levels. Among the sitting breaks strategies used, intermittent standing and walking [2, 3, 14, 20, 22, 33, 35, 36, 39, 41], resistance activities [39, 41] and running [43] were effective in decreasing or preventing increases in blood pressure levels. On the other hand, some studies interrupting sitting with walking [15, 31, 40], standing [15, 38, 40], cycle and sprint [21] and resistance activities [42] did not find significant intervention effects for blood pressure.

The heart rate results showed an overall increase in this parameter after the sitting break interventions (standing [14], walking [23, 31, 39], calisthenics [16], cycling [21], resistance exercises [39, 42] or a short bout of high-intensity interval exercise [24]). Only one study showed significant decreases in heart rate after the walking breaks intervention in comparison to sitting and to interruptions with resistance activities in overweight/obese adults with type 2 diabetes [39].

3.3.2. Ambulatory blood pressure

Three studies verified the effects of sitting breaks in the ambulatory blood pressure [27, 34, 37], using standing [34], light [34, 37], moderate [27] or vigorous walking [27] and cycling [34]. Three studies found significant reductions in systolic blood pressure after sitting breaks, where some found these reductions with light walking [34, 37], standing [34] and cycling [34], and another finding reductions in systolic blood pressure with moderate, but not vigorous walking interruptions [27].

Only one of these three studies found a reduction in diastolic blood pressure after interrupting sitting with light walk [37] in pre-hypertensive adults.

3.3.3. *Vascular function*

Six studies verified the effects of prolonged sitting breaks on vascular function [17, 19, 26, 28, 30, 40]. Sitting break interventions strategies such as simple resistance activities [28], standing [40] and hourly walking breaks [26] prevented reductions in flow-mediated dilation in comparison to uninterrupted sitting. In contrast, three studies found no significant effects of sitting breaks with calisthenics [17], standing and desk pedaling [30], or less frequent bouts of walking (every 2h) [19] on flow-mediated dilation.

3.3.4. *Pulse-wave velocity*

Three studies investigated the effects of prolonged sitting breaks on pulse-wave velocity [3, 38, 42]. Of these, only one study showed a significant decrease in pulse-wave velocity after interrupting sitting with standing [3] in comparison to prolonged sitting in overweight/obese pre-to-stage 1 hypertensive patients. The other two studies [38, 42], which interrupted sitting with either resistance exercise [42] in adults with increased cardiometabolic risk or standing [38] in pre-hypertensive adults, found no significant results for pulse-wave velocity in comparison to sitting.

3.3.5. *Cerebral blood flow*

Three studies verified the effects of sitting interruptions in comparison to prolonged uninterrupted sitting on cerebral blood flow [18, 32, 38]. Of these, one study showed a maintenance in cerebral blood flow after interrupting sitting with 3 minutes of walking every 30 minutes and with a single interruption with a 30 minute walk bout in comparison to uninterrupted sitting [32], while another study showed that sitting interruptions consisting of 2 minutes of walking every 30 minutes prevented a significant decrease in cerebral blood flow in comparison to uninterrupted sitting [18]. Lastly, a study found that interrupting sitting with standing every 30 minutes was not sufficient to prevent a significant decline in cerebral artery blood flow in pre-hypertensive adults [38].

3.3.6. Biomarkers

The acute effects of prolonged sitting breaks in biomarkers involved the following biomarkers: Plasma epinephrine/norepinephrine [31, 33, 39], tryglicerides [20, 23], plasma fibrinogen [29, 41], reactive oxygen metabolites [25], plasma volume [29], cortisol [24, 31], white blood cell count [29], endothelin-1 [28], interleukin-6 [31] and interleukin-8 [21]. Of the three studies that verified the epinephrine/norepinephrine responses to sitting breaks, one found that walk and resistance activities interruptions were able to reduce plasma norepinephrine levels in comparison to uninterrupted sitting [39], and another found that a single interruption interruption of 30 minutes of walking and 3 minute walk interruptions every 30 minutes decreased the levels of epinephrine in comparison to uninterrupted sitting only in women [33], while a third study found no significant effects of sitting breaks in plasma epinephrine/norepinephrine when breaking sitting with 3 minutes of light walking every 30 minutes [31]. Among the two studies that measured the tryglicerides response to sitting breaks, one found that a single interruption of 30 minutes of walking reduced trygliceride levels in comparison to uninterrupted sitting [23], while another found no significant effects in tryglicerides after interrupting sitting with 20 minutes of walking every hour [20]. Concerning the two studies that measured fibrinogen levels responses to sitting breaks, one study verified that light intensity walking breaks prevented significant increases in fibrinogen levels in comparison to uninterrupted sitting in overweight/obese adults [29], while another study found no significant effects for fibrinogen levels when breaking prolonged sitting with light resistance exercise or light walking in stroke survivors [41]. Both the studies that verified the effects of sitting breaks on cortisol found no significant effects when interrupting sitting with either light walk [31] or high-intensity interval exercise [24]. Increases in reactive oxygen metabolites were prevented when sitting was interrupted with either stand or walking in comparison to prolonged sitting in a study with healthy adults [25]. A study also verified that prolonged unbroken sitting led to significant decreases in plasma volume when compared to sitting break interruptions with light and moderate walk [29], along with prolonged sitting and moderate intensity walking interruptions leading to an increase in white blood cell count in comparison to light walking interruptions [29]. A study also showed that resistance exercise breaks prevented significant increases in endothelin-1 when compared to

unbroken sitting [28]. A study showed that hourly cycling and sprint interruptions were able to decrease interleukin-8, while unbroken sitting increased this biomarker [21], and another study found no significant results in interleukin-6 when interrupting sitting with light walking every 30 minutes [31].

An overview of the acute effectiveness of sitting break strategies on cardiovascular parameters is presented in Table 2. Walking breaks were the most effective in producing beneficial effects on cardiovascular parameters.

****Insert Table 2****

3.4. Review of chronic studies characteristics

A total of 10 studies investigating the chronic cardiovascular responses to breaks or reductions in sitting time were found (Table 3), where 6 studies were randomized controlled trials and 4 were non-randomized non-controlled trials. The studies included healthy [44-49], overweight/obese [50, 51] and rheumatoid arthritis [52] subjects, with a specific study including both healthy and non-healthy adults [53], with sample sizes ranging from 12 to 264. Also, the duration of interventions varied from 10 weeks up to 12 months. Most studies used long-term strategies aimed at sitting reduction or sitting breaks throughout the day, usually through constant reminders of the importance of sitting breaks in the work environment, with some studies also using treadmill walking workstations. In order to verify the chronic cardiovascular responses to these interventions, studies evaluated blood pressure [44-48, 50-53], mean arterial pressure [49] and biomarkers [46, 48, 50, 52]. TESTEX scores from the studies ranged from 3 to 10, with an average score of 7, indicating moderate quality, where only one study reached 10 points in the scale [51].

****Insert Table 3****

3.5. Results synthesis - Chronic studies

3.5.1. Blood pressure and heart rate

All of the chronic studies investigated the effects of the interventions on blood pressure or heart rate. Most studies performed long-term intervention composed of constant e-mail, text messages or some form of motivation [44, 45,

47-49, 52, 53] as reminders to perform breaks in sitting time in the workplace, and found that the interventions were mostly effective in reducing systolic [48, 53], diastolic [48, 53] and mean arterial pressure [49, 53] after the intervention period, along with one study that found that the intervention prevented long-term increases in blood pressure in comparison to the control group [44]. In contrast, three studies found that these reminders to reduce sitting time did not lead to any significant post-intervention blood pressure results [45, 47, 52]. Aside from these interventions, two studies used treadmill workstations interventions [46, 50], and one study used either exercise, sitting reduction or both combined [51]. Two of these studies found significant decreases in systolic blood pressure after the intervention [46, 51], and one found that the intervention prevented significant increases in blood pressure [50].

3.5.2. Biomarkers

Four studies investigated the chronic effects of either a treadmill workstation [46, 50] or of reductions in sitting time interventions [48, 52] on biomarkers, and found that the treadmill workstation intervention reduced low-density lipoprotein and total cholesterol levels [50], along with increased hemoglobin A1c levels [46], and the sitting reduction intervention was effective in reducing total cholesterol levels [52]. In contrast, one of the studies did not find any significant results in biomarkers after the intervention aimed at reducing sitting time [48].

An overview of the chronic effectiveness of sitting reduction or sitting break strategies on cardiovascular parameters is presented in Table 2.

4. DISCUSSION

The current review identified studies investigating the acute and chronic effects of prolonged sitting breaks on cardiovascular parameters of adults. The evidence at hand suggests that breaking prolonged sitting time has beneficial acute effects on cardiovascular parameters, especially blood pressure, biomarkers and flow-mediated dilation, whereas chronic studies found significant improvements in blood pressure, cardiometabolic risk and biomarkers. Among the break strategies, walking seems to be the most effective for improvements in

blood pressure and biomarkers, while it was not clear which strategy was the most effective for improvements in flow-mediated dilation.

The main variables that presented significant acute effects from the sitting break strategies were blood pressure [2, 3, 14, 20, 22, 33, 35, 36, 39, 41, 43], biomarkers [21, 23-25, 28, 29, 33, 39] and flow-mediated dilation [26, 28, 40]. The most effective sitting break strategy to lead to these beneficial effects was walking [2, 20, 22, 23, 25, 29, 33, 35, 39, 41, 43], except for flow-mediated dilation, where no break strategy prevailed on showing significant effects over another [26, 28, 40]. Also, cerebral blood flow showed significant effects to walking breaks [18, 32], and no significant effects to standing breaks [38], however the number of studies with this variable was small [18, 32, 38]. When considering the other variables, there seems to be a tendency for beneficial effects of sitting breaks, however due to the smaller number of studies, the variation of break strategies and protocols used, along with the different study populations, it cannot be confirmed whether one strategy is more efficient than the other.

Among the strategies used to verify the acute effects of breaks in sitting time on cardiovascular parameters, standing and walking were more frequently used, with considerable variations in duration, time frequency between breaks and intensity among studies. These differences in protocols might have caused the divergences in the results observed in the studies, usually showing a tendency for better results when the breaks were performed more frequently throughout the interventions [2, 18, 19, 28, 29, 32, 33, 35, 39, 41], showing that more frequent bouts of sitting breaks may be more useful in preventing impairments in cardiovascular parameters. Aside from frequency, studies had a tendency for showing better results when interrupting sitting with walking [2, 18, 19, 29, 32, 33, 35, 39, 41] or some more dynamic activities, such as calisthenics [17] or resistance activities [28, 39].

The studies investigating the chronic effects of long-term strategies aimed at reducing the time spent sitting in the workplace found positive results mostly for blood pressure levels, where the interventions either reduced [48, 49, 53] or prevented increases [44] in this variable, along with finding decreases in cardiometabolic risk [45, 48] and improvements in biomarkers [46, 48, 52] after the interventions. These results show the importance of also targeting daily sitting reduction daily.

The main message of this review is that breaks in prolonged sitting seems to improve cardiovascular parameters. Among the sitting break strategies, more dynamic activities such as walking or light intensity resistance activities, along with more frequent bouts of interruptions showed to be more efficient in producing these beneficial effects, mainly in blood pressure, vascular function, and biomarkers. These results indicate that public health recommendations should give more attention to the importance of reducing sitting time throughout the day in order to prevent the burden of sedentary behavior on cardiovascular health.

This study has some limitations that need to be considered. The lack of standardization in the sitting break protocols limits the direct comparison within studies, along with the different populations included. In the chronic studies, only one study reported the adherence to the intervention [49], so in the other studies it is not known how much of the intervention was completed by the participants. Also, even though most of the interventions in the chronic studies were similar, they were not standardized, along with the fact that four studies had no control group [46, 48, 50, 53] to make direct comparisons to the interventions. The average quality score could also be a limitation, with both the acute and chronic studies averaging 7 points, indicating average quality.

In conclusion, breaking up prolonged sitting or reducing sitting time throughout the day generally leads to acute and chronic beneficial effects in cardiovascular parameters of adults. Furthermore, walking breaks seem to be the most effective in producing beneficial effects on cardiovascular parameters. However, other strategies such as light intensity resistance activities also seem to be useful, but more studies are needed to verify the duration, intensity and frequency of these other sitting break strategies necessary to elicit these beneficial effects on cardiovascular parameters.

5. REFERENCES

1. Harvey JA, Chastin SF, Skelton DA. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *International journal of environmental research and public health* 2013; 10: 6645-6661. doi:10.3390/ijerph10126645
2. Larsen RN, Kingwell BA, Sethi P et al. Breaking up prolonged sitting reduces resting blood pressure in overweight/obese adults. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2014; 24: 976-982. doi:10.1016/j.numecd.2014.04.011
3. Barone Gibbs B, Kowalsky RJ, Perdomo SJ et al. Effect of alternating standing and sitting on blood pressure and pulse wave velocity during a simulated workday in adults with overweight/obesity. *Journal of hypertension* 2017; 35: 2411-2418. doi:10.1097/hjh.0000000000001463
4. Restaino RM, Holwerda SW, Credeur DP et al. Impact of prolonged sitting on lower and upper limb micro- and macrovascular dilator function. *Experimental physiology* 2015; 100: 829-838. doi:10.1113/ep085238
5. Restaino RM, Walsh LK, Morishima T et al. Endothelial dysfunction following prolonged sitting is mediated by a reduction in shear stress. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2016; 310: H648-653. doi:10.1152/ajpheart.00943.2015
6. Hadgraft NT, Winkler E, Climie RE et al. Effects of sedentary behaviour interventions on biomarkers of cardiometabolic risk in adults: systematic review with meta-analyses. 2021; 55: 144-154. doi:10.1136/bjsports-2019-101154 %J *British Journal of Sports Medicine*
7. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL et al. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Medicine and science in sports and exercise* 2009; 41: 998-1005. doi:10.1249/MSS.0b013e3181930355
8. Buckley JP, Hedge A, Yates T et al. The sedentary office: an expert statement on the growing case for change towards better health and productivity. *Br J Sports Med* 2015; 49: 1357-1362. doi:10.1136/bjsports-2015-094618
9. Paterson C, Fryer S, Zieff G et al. The Effects of Acute Exposure to Prolonged Sitting, With and Without Interruption, on Vascular Function Among Adults: A Meta-analysis. *Sports medicine (Auckland, NZ)* 2020; 50: 1929-1942. doi:10.1007/s40279-020-01325-5
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ (Clinical research ed)* 2009; 339: b2535. doi:10.1136/bmj.b2535
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine* 2009; 6: e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
12. Harriss DJ, MacSween A, Atkinson G. Ethical Standards in Sport and Exercise Science Research: 2020 Update. *International journal of sports medicine* 2019; 40: 813-817. doi:10.1055/a-1015-3123
13. Smart NA, Waldron M, Ismail H et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. *International journal of evidence-based healthcare* 2015; 13: 9-18. doi:10.1097/xeb.000000000000020

14. Altenburg TM, Rotteveel J, Serné EH et al. Standing is not enough: A randomized crossover study on the acute cardiometabolic effects of variations in sitting in healthy young men. *Journal of science and medicine in sport* 2019; 22: 790-796. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.12.016>
15. Bailey DP, Locke CD. Breaking up prolonged sitting with light-intensity walking improves postprandial glycemia, but breaking up sitting with standing does not. *Journal of science and medicine in sport* 2015; 18: 294-298. doi:10.1016/j.jsams.2014.03.008
16. Carter SE, Jones M, Gladwell VF. Energy expenditure and heart rate response to breaking up sedentary time with three different physical activity interventions. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2015; 25: 503-509. doi:10.1016/j.numecd.2015.02.006
17. Carter SE, Gladwell VF. Effect of breaking up sedentary time with callisthenics on endothelial function. *Journal of sports sciences* 2017; 35: 1508-1514. doi:10.1080/02640414.2016.1223331
18. Carter SE, Draijer R, Holder SM et al. Regular walking breaks prevent the decline in cerebral blood flow associated with prolonged sitting. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2018; 125: 790-798. doi:10.1152/jappphysiol.00310.2018
19. Carter SE, Draijer R, Holder SM et al. Effect of different walking break strategies on superficial femoral artery endothelial function. *Physiological reports* 2019; 7: e14190. doi:10.14814/phy2.14190
20. Champion RB, Smith LR, Smith J et al. Reducing prolonged sedentary time using a treadmill desk acutely improves cardiometabolic risk markers in male and female adults. *Journal of sports sciences* 2018; 36: 2484-2491. doi:10.1080/02640414.2018.1464744
21. Dogra S, Wolf M, Jeffrey MP et al. Disrupting prolonged sitting reduces IL-8 and lower leg swell in active young adults. 2019; 11: 23
22. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Accumulating short bouts of brisk walking reduces postprandial plasma triacylglycerol concentrations and resting blood pressure in healthy young men. *The American journal of clinical nutrition* 2008; 88: 1225-1231. doi:10.3945/ajcn.2008.26493
23. Peddie MC, Bone JL, Rehrer NJ et al. Breaking prolonged sitting reduces postprandial glycemia in healthy, normal-weight adults: a randomized crossover trial. *The American journal of clinical nutrition* 2013; 98: 358-366. doi:10.3945/ajcn.112.051763
24. Sperlich B, De Clerck I, Zinner C et al. Prolonged Sitting Interrupted by 6-Min of High-Intensity Exercise: Circulatory, Metabolic, Hormonal, Thermal, Cognitive, and Perceptual Responses. 2018; 9. doi:10.3389/fphys.2018.01279
25. Takahashi M, Miyashita M, Park JH et al. Effects of Breaking Sitting by Standing and Acute Exercise on Postprandial Oxidative Stress. *Asian J Sports Med* 2015; 6: e24902. doi:10.5812/asjms.24902
26. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ et al. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Medicine and science in sports and exercise* 2015; 47: 843-849. doi:10.1249/mss.0000000000000479
27. Bhammar DM, Sawyer BJ, Tucker WJ et al. Breaks in Sitting Time: Effects on Continuously Monitored Glucose and Blood Pressure. *Medicine and*

- science in sports and exercise 2017; 49: 2119-2130. doi:10.1249/mss.0000000000001315
28. Climie RE, Wheeler MJ, Grace M et al. SIMPLE INTERMITTENT RESISTANCE ACTIVITY MITIGATES THE DETRIMENTAL EFFECT OF PROLONGED UNBROKEN SITTING ON ARTERIAL FUNCTION IN OVERWEIGHT AND OBESE ADULTS. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 2018. doi:10.1152/jappphysiol.00544.2018. doi:10.1152/jappphysiol.00544.2018
 29. Howard BJ, Fraser SF, Sethi P et al. Impact on hemostatic parameters of interrupting sitting with intermittent activity. *Medicine and science in sports and exercise* 2013; 45: 1285-1291. doi:10.1249/MSS.0b013e318285f57e
 30. Kruse NT, Hughes WE, Benzo RM et al. Workplace Strategies to Prevent Sitting-induced Endothelial Dysfunction. *Medicine and science in sports and exercise* 2018; 50: 801-808. doi:10.1249/mss.0000000000001484
 31. Wennberg P, Boraxbekk C-J, Wheeler M et al. Acute effects of breaking up prolonged sitting on fatigue and cognition: a pilot study. 2016; 6: e009630. doi:10.1136/bmjopen-2015-009630 %J BMJ Open
 32. Wheeler MJ, Dunstan DW, Smith B et al. Morning exercise mitigates the impact of prolonged sitting on cerebral blood flow in older adults. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 2019; 126: 1049-1055. doi:10.1152/jappphysiol.00001.2019
 33. Wheeler MJ, Dunstan DW, Ellis KA et al. Effect of Morning Exercise With or Without Breaks in Prolonged Sitting on Blood Pressure in Older Overweight/Obese Adults. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979) 2019; 73: 859-867. doi:10.1161/hypertensionaha.118.12373
 34. Zeigler ZS, Mullane SL, Crespo NC et al. Effects of Standing and Light-Intensity Activity on Ambulatory Blood Pressure. *Medicine and science in sports and exercise* 2016; 48: 175-181. doi:10.1249/mss.0000000000000754
 35. Freire YA, Macedo GAD, Browne RAV et al. Effect of Breaks in Prolonged Sitting or Low-Volume High-Intensity Interval Exercise on Markers of Metabolic Syndrome in Adults With Excess Body Fat: A Crossover Trial. *Journal of physical activity & health* 2019. doi:10.1123/jpah.2018-0492: 1-9. doi:10.1123/jpah.2018-0492
 36. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Accumulating short bouts of running reduces resting blood pressure in young normotensive/pre-hypertensive men. *Journal of sports sciences* 2011; 29: 1473-1482. doi:10.1080/02640414.2011.593042
 37. Zeigler ZS, Swan PD, Bhammar DM et al. Walking Workstation Use Reduces Ambulatory Blood Pressure in Adults With Prehypertension. *Journal of physical activity & health* 2015; 12 Suppl 1: S119-127. doi:10.1123/jpah.2013-0487
 38. Perdomo SJ, Gibbs BB, Kowalsky RJ et al. Effects of Alternating Standing and Sitting Compared to Prolonged Sitting on Cerebrovascular Hemodynamics. *Sport Sci Health* 2019; 15: 375-383. doi:10.1007/s11332-019-00526-4
 39. Dempsey PC, Sacre JW, Larsen RN et al. Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes.

- Journal of hypertension 2016; 34: 2376-2382. doi:10.1097/hjh.0000000000001101
40. Kerr J, Crist K, Vital DG et al. Acute glucoregulatory and vascular outcomes of three strategies for interrupting prolonged sitting time in postmenopausal women: A pilot, laboratory-based, randomized, controlled, 4-condition, 4-period crossover trial. *PloS one* 2017; 12: e0188544. doi:10.1371/journal.pone.0188544
 41. English C, Janssen H, Crowfoot G et al. Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: Breaking Up Sitting Time after Stroke (BUST-Stroke) trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2018; 13: 932-940. doi:10.1177/1747493018798535
 42. Kowalsky RJ, Jakicic JP, Hergenroeder A et al. Acute Cardiometabolic Effects of Interrupting Sitting with Resistance Exercise Breaks. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2019. doi:10.1139/apnm-2018-0633. doi:10.1139/apnm-2018-0633
 43. Miyashita M, Burns S, Stensel D. Accumulating Short Bouts of Running Exercise Throughout the Day Reduces Postprandial Plasma Triacylglycerol Concentrations and Resting Blood Pressure in Healthy Young Men. *Journal of Physical Activity and Health* 2006; 3: 112-123. doi:10.1123/jpah.3.1.112
 44. Dunning JR, McVeigh JA, Goble D et al. The Effect of Interrupting Sedentary Behavior on the Cardiometabolic Health of Adults With Sedentary Occupations: A Pilot Study. *Journal of occupational and environmental medicine* 2018; 60: 760-767. doi:10.1097/jom.0000000000001327
 45. Healy GN, Winkler EAH, Eakin EG et al. A Cluster RCT to Reduce Workers' Sitting Time: Impact on Cardiometabolic Biomarkers. *Medicine and science in sports and exercise* 2017; 49: 2032-2039. doi:10.1249/mss.0000000000001328
 46. Koeppe GA, Manohar CU, McCrady-Spitzer SK et al. Treadmill desks: A 1-year prospective trial. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2013; 21: 705-711. doi:10.1002/oby.20121
 47. Puig-Ribera A, Bort-Roig J, Gonzalez-Suarez AM et al. Patterns of impact resulting from a 'sit less, move more' web-based program in sedentary office employees. *PloS one* 2015; 10: e0122474. doi:10.1371/journal.pone.0122474
 48. Winkler EAH, Chastin S, Eakin EG et al. Cardiometabolic Impact of Changing Sitting, Standing, and Stepping in the Workplace. *Medicine and science in sports and exercise* 2018; 50: 516-524. doi:10.1249/mss.0000000000001453
 49. Mainsbridge CP, Cooley PD, Fraser SP et al. The effect of an e-health intervention designed to reduce prolonged occupational sitting on mean arterial pressure. *Journal of occupational and environmental medicine* 2014; 56: 1189-1194. doi:10.1097/jom.0000000000000243
 50. John D, Thompson DL, Raynor H et al. Treadmill workstations: a worksite physical activity intervention in overweight and obese office workers. *Journal of physical activity & health* 2011; 8: 1034-1043

51. Kozey Keadle S, Lyden K, Staudenmayer J et al. The independent and combined effects of exercise training and reducing sedentary behavior on cardiometabolic risk factors. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2014; 39: 770-780. doi:10.1139/apnm-2013-0379
52. Thomsen T, Aadahl M, Beyer N et al. The efficacy of motivational counselling and SMS reminders on daily sitting time in patients with rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. 2017; 76: 1603-1606. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210953 %J *Annals of the Rheumatic Diseases*
53. Mainsbridge C, Ahuja K, Williams A et al. Blood Pressure Response to Interrupting Workplace Sitting Time With Non-Exercise Physical Activity: Results of a 12-Month Cohort Study. *Journal of occupational and environmental medicine* 2018; 60: 769-774. doi:10.1097/jom.0000000000001377

TABLES

Table 1. Acute effects of sitting breaks on cardiovascular parameters of adults.

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
Miyashita et al. 2006	Healthy adults	19	SIT; 6-min run [2 days]	Blood pressure	Run ↓ SBP & DBP vs SIT on Day 1; Run ↓ SBP vs SIT on Day 2	6
Miyashita et al. 2008	Healthy adults	15	SIT; 3min light walking every 30min (A-WALK); 1 30min walk bout (C-WALK) [2 days]	Blood pressure	A-WALK & C-WALK ↓ SBP & DBP vs SIT	7
Miyashita et al. 2011	Normotensive/pre-hypertensive men	10	SIT; 10 3-min bouts of run (ACUM); 1 continuous bout of 30-min run (CONT) [2 days]	Blood pressure	ACUM & CONT ↓ SBP vs SIT	7
Howard et al. 2013	Overweight/obese adults	19	SIT; 2min light walk (LIGHT) every 20min; 2min moderate walk (MOD) every 20min [5 h]	Biomarkers	SIT ↑ fibrinogen vs LIGHT; SIT ↓ plasma volume vs LIGHT & MOD; SIT & MOD ↑ white blood cell count vs LIGHT	8

Table 1. (Continued).

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
Peddie et al. 2013	Healthy adults	70	SIT; 30min walk (WALK); 1'40" short walk bout every 30min (B-WALK) [9 h]	Biomarkers; Heart rate	WALK ↓ triglycerides vs SIT; B-WALK & WALK ↑ HR vs SIT	7
Larsen et al. 2014	Overweight/obese adults	19	SIT; 2min light walk every 20min; 2min moderate walk every 20min [5 h]	Blood pressure	Light and moderate walking ↓ SBP & DBP vs SIT	6
Bailey et al. 2015	Healthy adults	10	SIT; 2 min stand every 20 min; 2 min walk every 20 min [5 hours]	Blood pressure	→ SBP & DBP	5
Thosar et al. 2015	Healthy adults	12	SIT; 5min treadmill walk break (ACT) every hour [3 h]	Flow-mediated dilation	SIT ↓ FMD, Mean & Antegrade shear rate; ACT → Flow-mediated dilation, Shear rate	7
Zeigler et al. 2015	Pre-hypertensive adults	10	SIT; WALK every hour [8 h]	Ambulatory blood pressure	WALK ↓ SBP & DBP vs SIT	7

Table 1. (Continued).

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
Takahashi et al. 2015	Healthy adults	15	SIT; 6 bouts of STAND; 1 bout of 30min moderate WALK [2 days]	Biomarkers	SIT ↑ reactive oxygen metabolites vs STAND & WALK	7
Carter et al. 2015	Healthy adults	20	SIT; 2min STAND; 2min treadmill walk; 2min calisthenics [30 min]	Heart Rate	During calisthenics - ↑ HR vs all; Recovery - calisthenics ↑ HR vs all	6
Dempsey et al. 2016	Overweight/obese adults with Type-2 Diabetes	24	SIT; 3min walk every 30min (SIT-WALK); 3min Simple Resistance Activities (SRA) every 30 min [8 hours]	Plasma noradrenaline (PN); BP; HR	SIT-WALK & SRA ↓ SBP & DBP vs SIT; SIT- WALK & SRA ↓ PN vs SIT; SIT-WALK ↓ HR vs SRA & SIT	7
Wennberg et al. 2016	Overweight/obese adults	19	SIT; 3 min light walk every 30 min (WALK) [5 h]	Biomarkers; BP; Heart rate	WALK ↑ HR vs SIT; → Biomarkers & BP	7
Zeigler et al. 2016	Overweight/obese adults	9	SIT; STAND, WALK or CYCLE every hour [8 h]	Ambulatory blood pressure	STAND, WALK & CYCLE ↓ SBP vs SIT	7
Carter et al. 2017	Healthy adults	10	SIT; Calisthenics every 20min [1 h 26 min]	Flow-mediated dilation	Calisthenics ↑ Shear rate vs SIT; → FMD	6

Table 1. (Continued).

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
Bhammar et al. 2017	Overweight/obese adults	10	SIT; 30 min of MOD walk; 21 x 2 min bouts of MOD walk; 8 x 2 min bouts of VIG walk [9 hours]	Ambulatory blood pressure	30-min MOD ↓ SBP vs SIT	7
Kerr et al. 2017	Overweight/obese postmenopausal women	10	SIT; 2min STAND every 20min; 2min WALK every hour; 10min STAND every hour [5 hours]	BP; FMD	10min STAND ↑ FMD vs SIT; → Blood pressure	8
Barone-Gibbs et al. 2017	Overweight/ obese pre-to Stage 1 hypertensives	25	SIT; STAND-SIT every 30 min [9 hours]	BP; PWV	STAND-SIT ↓ DBP & MAP vs SIT; STAND- SIT ↓ PWV vs SIT	6
Carter et al. 2018	Healthy adults	15	SIT; Sit w/ 2min walk every 30min (2WALK); Sit with 8min walk every 2h (8WALK) [4 h]	Cerebral artery blood flow	SIT ↓ CABF vs 2WALK	7
Champion et al. 2018	Healthy adults	24	SIT; 20min treadmill desk walk (INT-SIT) every hour [6,5 hours]	BP; Biomarkers	INT-SIT ↓ SBP & DBP vs SIT; → Biomarkers	7

Table 1. (Continued).

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
English et al. 2018	Stroke survivors	19	SIT; 3min of light resistance exercise every 30min (STAND-EX); 3min walk every 30min (WALK) [8 h]	BP; Plasma fibrinogen	STAND-EX & WALK ↓ SBP vs SIT; → Plasma fibrinogen	7
Kruse et al. 2018	Overweight/ obese adults	13	SIT; 4 10min bouts of STAND; 4 10min bouts of desk pedaling [4 h]	Flow-mediated dilation	Sitting ↓ FMD	7
Climie et al. 2018	Overweight/ obese adults	19	SIT; 3min simple resistance activities (SRA) every 30min [5 hours]	FMD; Biomarkers	SIT ↓ FMD vs SRA; SIT ↑ ET-1 vs SRA	8
Sperlich et al. 2018	Healthy adults	12	SIT; 6 min high-intensity interval exercise after 60 min (SIT+HIIT) [3 h]	Biomarkers; HR	SIT+HIIT ↑ HR vs SIT; → Biomarkers	7
Carter et al. 2019	Healthy adults	15	SIT; Sit w/ 2 min walk every 30 min (2WALK); Sit with 8 min walk every 2 h (8WALK) [4 hours]	Flow-mediated dilation	SIT ↓ blood flow vs 8WALK; → FMD; → shear rate	7

Table 1. (Continued).

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
Wheeler et al. 2019	Overweight/ obese adults	12	SIT; EX+SIT: Sit (1 h) + 30min walk + Sit (6.5 h); EX+BR: Sit (1 h) + 30 min walk + Sit (6.5 h) w/ 3 min walk every 30 min [8 hours]	Cerebral artery blood flow	EX+BR & EX+SIT → CABF vs SIT	7
Wheeler et al. 2019 (1)	Overweight/ obese adults	67	SIT; EX+SIT: Sit (1hr) + 30min walk + Sit (6.5hr); EX+BR: Sit (1hr) + 30min walk + Sit (6.5hr) w/ 3min walk every 30min [8 h]	BP; Plasma epinephrine/ norepinephrine	EX+SIT & EX+BR ↓ SBP & DBP vs SIT; EX+SIT & EX+BR ↓ Epinephrine vs SIT in women & ↑ in men	8
Freire et al. 2019	Adults with excess body fat	25	SIT; Low-volume high-intensity interval exercise followed by sitting (EX+SIT); 5min walk every 20 min (SIT+WB) [10 h]	Blood pressure	SIT+WB ↓ DBP vs SIT	7

Table 1. (Continued).

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
Altenburg et al. 2019	Healthy adults	20	SIT; Sit on a stability ball (SIT-ACTIVE); 10 min standing every hour (SIT-STAND) [5 h]	Biomarkers; HR; Blood pressure	SIT-STAND ↑ HR vs SIT & SIT-ACTIVE; SIT-STAND ↓ SBP; → Biomarkers	6
Perdomo et al. 2019	Pre-hypertensive adults	25	SIT; SIT-STAND every 30min [9 hours]	BP; CABF; PWV	SIT & SIT-STAND ↓ CABF from morning to midday & SIT ↑ CABF from midday to afternoon; → PWV & BP	7
Kowalsky et al. 2019	Adults with increased CM risk	14	SIT; Resistance exercise breaks (REX) every 1 h [4 h]	BP; HR; PWV	REX ↑ HR vs SIT; → BP & Pulse-wave velocity	7
Dogra et al. 2019	Healthy adults	10	SIT; Disrupting sitting with 3min cycling & sprint (DS) every hour [4 hours]	Biomarkers; BP; Heart rate	SIT ↑ IL-8 & DS ↓ IL-8; SIT → HR & DS ↑ HR; → BP	6

[Time in square brackets] indicates total time of experimental conditions. PWV, Pulse wave velocity; BP, Blood pressure; SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure. HR, Heart rate; CM Risk, Cardiometabolic risk; ABP, Ambulatory blood pressure; FMD, Flow-mediated dilation; PN, Plasma noradrenaline; CABF, Cerebral Artery Blood Flow. TESTEX, Quality and risk of bias assessment score.

Table 2. Sitting break strategies and its effectiveness on cardiovascular parameters of adults.

Strategies	Blood Pressure	Heart Rate	ABP	Vascular function	PWV	CBF	Biomarkers
Acute							
Walking	9/13 (70%)	2/5 (40%)	3/3 (100%)	1/3 (33%)	-----	2/2 (100%)	6/9 (67%)
Standing	3/6 (50%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)
Resistance	2/3 (67%)	0/2 (0%)	-----	1/1 (100%)	0/1 (0%)	-----	2/3 (67%)
HIIT	0/1 (0%)	0/1 (0%)	-----	-----	-----	-----	0/1 (0%)
Cycling	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	-----	-----	1/1 (100%)
Calisthenics	-----	0/1 (0%)	-----	0/1 (0%)	-----	-----	-----
Chronic							
Sitting reduction	2/4 (50%)	-----	-----	-----	-----	-----	2/2 (100%)
Sitting interruption	3/4 (75%)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Treadmill workstation	2/2 (100%)	-----	-----	-----	-----	-----	2/2 (100%)

ABP, Ambulatory blood pressure. PWV, Pulse-wave velocity. CBF, Cerebral Blood Flow.

Table 3. Chronic effects of interrupting or reducing sitting time on cardiovascular parameters.

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
John et al. 2011	Overweight /obese adults	12	Treadmill workstation intervention [9 mo]	Biomarkers, Blood pressure	INT ↓ LDL & Total Cholesterol; → BP	6
Koepp et al. 2013	Healthy adults	36	Treadmill workstation intervention [12 mo]	Biomarkers, Blood pressure	INT ↑ hemoglobin A1c post-6 mo; INT ↓ SBP post-6 & 12 months; INT ↑ HDL	3
Keadle et al. 2014	Overweight /obese adults	57	Exercise (EX) + sitting reduction (rST) + combined (EX-rST) + control (CON) [12 weeks]	Blood pressure	EX & EX-rST ↓ SBP	10
Mainsbridge et al. 2014	Healthy adults	29	e-health solution (interruptions in occupational sitting) + Control group [13 weeks]	Mean arterial pressure	e-health ↓ MAP vs CON	8
Puig-Ribera et al. 2015	Healthy adults	264	Control + Workplace web- based intervention (Walk@WorkSpain) [19 weeks]	Blood pressure	→ Blood pressure	9
Healy et al. 2017	Healthy adults	221	Control + Sitting reduction groups [12 mo]	Blood pressure	→ Blood pressure	8
Thomsen et al. 2017	Rheumatoid arthritis patients	150	Control + SMS aiming reduction of sitting time [16 weeks]	Blood pressure; Biomarkers	SIT reduction ↓ cholesterol vs CON; → Blood pressure	8
Dunning et al. 2018	Healthy adults	20	Control + PROMPT (Text messages aiming to interrupt sitting) [10 weeks]	Blood pressure	PROMPT → BP vs CON	8

Table 3. (Continued).

Author, year	Population	N	Arms	Outcomes	Results	RoB (TESTEX)
Mainsbridge et al. 2018	Healthy & non-healthy adults	228	e-health solution (interruptions in occupational sitting) [12 mo]	Blood pressure	SBP ↓ 9 mo; DBP & MAP ↓ 12 mo	3
Winkler et al. 2018	Healthy adults	136	Stand Up Victoria Intervention (Aimed at reducing sitting time) [12 months]	Blood pressure; Biomarkers	INT ↓ SBP post-3 mo; INT ↓ DBP, triglycerides & cholesterol post-12 mo	2

[Period in square brackets] indicates total time of interventions. LDL Cholesterol, Low-density lipoprotein cholesterol; PWV, Pulse wave velocity; BP, Blood pressure; SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure. HR, Heart rate; CM Risk, Cardiometabolic risk. TESTEX, Quality and risk of bias assessment score.

FIGURES

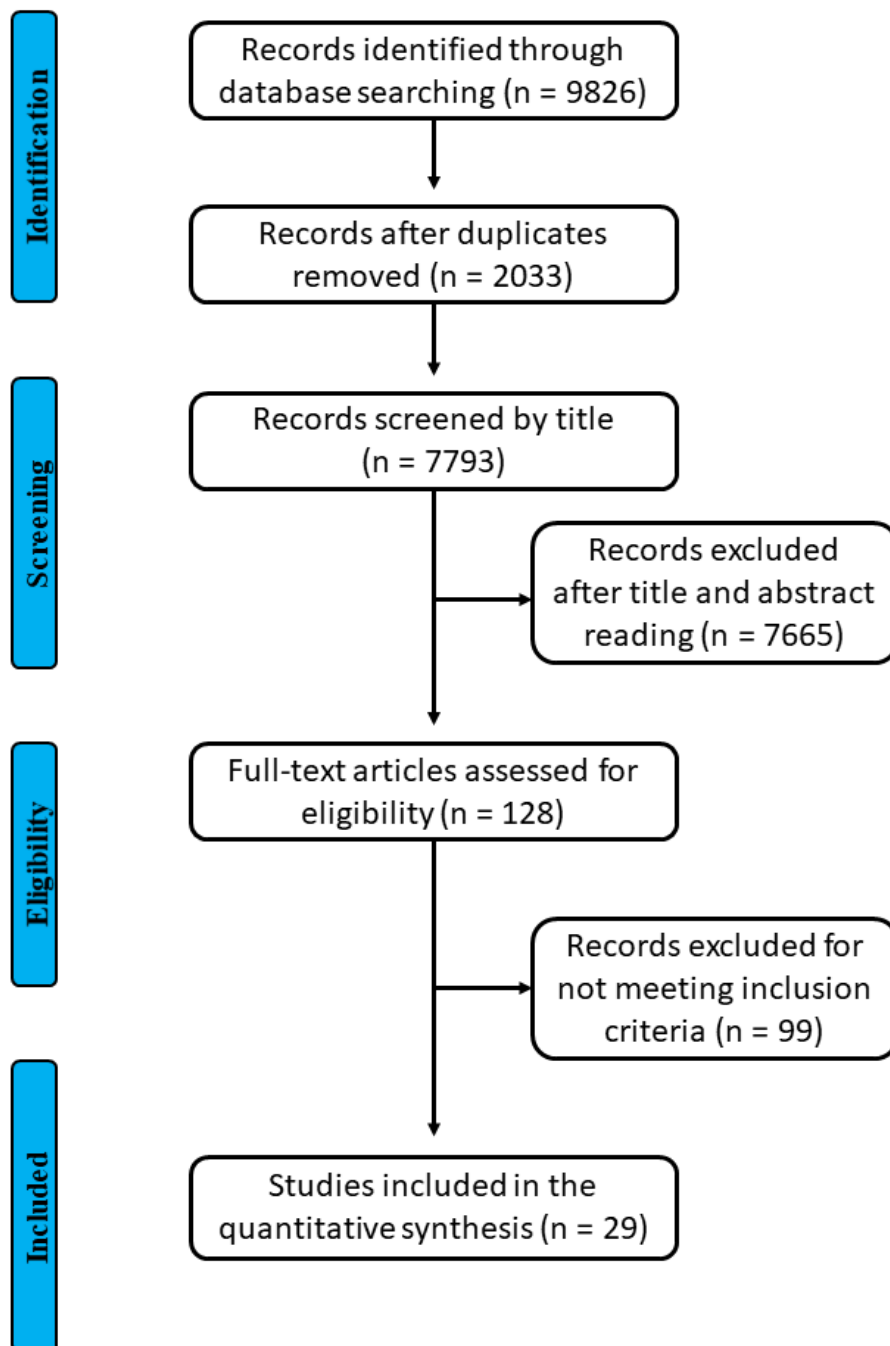


Figure 1. Flow diagram of database search.

Acute effects of breaking up sitting time with isometric exercise on cardiovascular health: Randomized crossover trial

Running Title: Sitting breaks on cardiovascular health

Gustavo Oliveira da Silva¹, Juliana Carvalho², Hécio Kanegusuku^{1,2}, Marilia de Almeida Correia¹, Raphael Mendes Ritti-Dias¹.

¹ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo-SP, Brasil. ² Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP, Brasil.

Acknowledgements: This work was supported by grants from: “Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP” (processo#2016/16425-9, processo#2019/05221-1), “Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq” (processo#310508/2017-7), e “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES” (processo#88881.133008/2016-01).

Conflict of interest statement: The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to: Raphael Mendes Ritti-Dias, PhD. Programa de Pós-graduação em Ciência da Reabilitação. Rua Vergueiro, 625. CEP: 01504-000. Telefone: (+5519) 99940 6878. E-mail: raphaelritti@gmail.com.

Abstract

Objective: To analyze the acute effects of breaking up sedentary behavior with isometric exercise on the cardiovascular health of sedentary adults. **Methods:** This is a three-condition randomized crossover trial. The target population of the present study was comprised of healthy and sedentary adults above 18 years of age of both sexes. The participants completed, in randomized order, three experimental conditions (Control, breaks with isometric leg extension exercise and breaks with walking), with the order of the conditions determined through simple automatic randomization. All the conditions had in common a period in sedentary behavior of three hours. However, during the conditions with isometric exercise and walking breaks the participants performed breaks with isometric leg extension exercise and with walking every 30 minutes, while in the control condition they remained in the sitting position with no breaks. Before and after this period vascular function (primary outcome), blood pressure and cardiac autonomic modulation (secondary outcomes) were measured. Generalized estimated equations were used to analyze the data. **Results:** The sample was comprised of 17 subjects (11 women, 6 men; 29 ± 10 years; $25,1 \pm 5,1$ kg/m²). The results did not indicate significant effects for vascular function between the experimental conditions ($p > 0,05$ for all). We also did not find significant differences for systolic or diastolic blood pressure among the conditions ($p > 0,05$ for all). The variables related to heart rate variability did not present significant effects between conditions ($p > 0,05$ for all). **Conclusion:** Breaking up sedentary behavior with isometric exercise does not seem to lead to significant effects on the cardiovascular health of healthy sedentary adults.

Keywords: exercise; cardiovascular system; vascular function; isometry; sitting time.

Introduction

Sedentary behavior is directly associated to high blood pressure (1) and with impairments on lower limb vascular function (2, 3), which are risk factors to cardiovascular disease and mortality (4) and that can be implicated as an important aspect on the emergence and progression of atherosclerotic lesions (5). Based on this, the main recommendation to minimize the effects of sedentary behavior on cardiovascular health consists in the performance of systematic interruptions of this behavior through the so-called breaks, that for the most part is performed through light-intensity and short duration walking (6).

However, a meta-analysis (6) found that the implementation of breaks had little impact on the reduction of blood pressure in adults, which along with the lack of knowledge about its effects on other cardiovascular parameters such as vascular function and cardiac autonomic modulation and the lack of verification of the effects of other break strategies beyond walking on these variables, shows that its real impact on cardiovascular health needs to be better investigated.

In this context, in the last decade the isometric exercises have gained attention on the literature due to its positive effects in different indicators of the cardiovascular system (7, 8), and due to its relative low cost and practical application. Based in this evidence, it is possible to hypothesize that the isometric exercise can be useful as a break strategy and this, minimize the impairments on cardiovascular health caused by sedentary behavior. Thus, the aim of this study is to analyze the acute effects of breaking up sedentary behavior with isometric leg extension exercise on the cardiovascular health indicators of healthy adults exposed to prolonged time in the sitting position.

Methods

Design and sample

This study is a randomized crossover trial where healthy and sedentary subjects were recruited to participation between May 2019 and December 2020. The inclusion criteria were: a) no diagnosis of cardiovascular diseases and diabetes, b) do not present high cardiovascular risk, c) do not participate in an exercise program for at least six months, d) occupational activity that requires more than six hours in the sitting position per day, e) do not be a smoker or be in current use of medication. The study was approved by the Nove de Julho

University Research Ethics Committee and all participants were clarified about the experimental proceedings and signed the written informed consent previously to participation.

Experimental Protocol

For the performance of the experimental conditions, the subjects reported to the University in a 12-hour fast and received a standard meal, consisting of two cereal bars and 200ml of juice. Also, previously to the conditions, the subjects received instructions that included: ingest medications according to routine and do not exercise or ingest alcoholic beverages in the 24 hours before the experimental conditions.

The experimental conditions were initiated 60 minutes after the ingestion of the standard meal and had a duration of approximately five hours, in total. The conditions were performed during the morning, starting between 7:00 and 8:00 h, with at least two days of interval between them, and the temperature of the laboratory was kept between 20 and 22°C.

After the initial measurement period, the subjects were submitted to the experimental conditions, composed of three hours in the sitting position, that were performed in randomized order: Control condition – Three hours in the sitting position with no breaks; Isometric condition – Three hours in the sitting position with two minutes of isometric leg extension exercise breaks at 30% of the maximal voluntary contraction every 30 minutes; Walking condition - Three hours in the sitting position with two minutes of light-intensity walking breaks 30 minutes. The order of the conditions was determined through simple automatic randomization (www.randomizer.org), and there was an interval of at least 48 hours between each experimental condition. Vascular function, blood pressure and heart rate variability were measured before (Pre) and in two moments (Post-10 min; Post-50 min) after each experimental condition. The experimental design of the study is presented in figure 1.

*****Insert Figure 1*****

Vascular function

Vascular function was measured through the flow-mediated dilation (FMD) technique, through doppler ultrasonography according to the most recent recommendations (9). Images of the popliteal artery were captured through a bidimensional ultrasonography device with spectral Doppler and linear transducer. The diameter and blood flow were continually registered through 90 seconds. After the basal recording, a cuff was inflated, positioned above the ankle, that was inflated 50 mmHg above the systolic blood pressure, verified previously to the measurement. The cuff occlusion was maintained for five minutes and, after this period, rapidly released. The doppler recordings were restarted 30 seconds before releasing the cuff and were maintained for 180 seconds more. The diameter and blood flow post-occlusion were measured after the cuff release. The vasodilatory capacity was calculated as the percentage of increase of the artery diameter post-occlusion regarding its basal values. All the images captured were transferred to the computer through a video capture software and saved on an external hard drive for posterior analysis through a semiautomatic software (FMD Studio, Institute of Clinical Physiology, Italy).

Blood pressure

Blood pressure was measured through an automatic monitor (HEM-742, Omron Healthcare, Japan). For this measurement, the subjects remained 10 minutes on the supine position, using an adequate cuff for the arm circumference. Consecutive measures were taken with a minute of interval between them, on the right arm, until reaching a difference lower than 4 mmHg between two measurements. The value used for the analysis was the average of the last two measures, as recommended by the 7th Brazilian Guidelines of Hypertension (10).

Cardiac autonomic modulation

Autonomic modulation of the cardiovascular system was measured through the heart rate variability technique. Therefore, the subjects remained 10 minutes on the supine position, on which the RR intervals were recorded, through a heart rate monitor valid for this function (Polar V800, Polar Electro, Finland). However, the first five minutes were excluded and was only considered a valid signal those with at least five minutes of stationary signal, measured by an experienced researcher.

After the measurement, the RR intervals were exported to the Kubios HRV program (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Finland), where the analysis were performed (time and frequency domain). The time and frequency domain parameters were analyzed according to the current recommendations (11).

Statistical analysis

Based on a previous study (12), the sample size calculation was performed using as a reference the artery diameter, which considering an effect size of 0,33, a power of 80% and alpha error of 5%, o minimal number detected was of 10 subjects (30 conditions). Considering sample losses and the possible data variability, the sample size of the present study was inflated in 30% to 13 subjects (39 conditions).

Data normality was verified through the Shapiro-Wil test and through visual inspection. Homogeneity of variance between the experimental conditions was analyzed through the Levene test. Generalized estimated equations were used to compare the effects of the experimental conditions on the cardiovascular variables, followed by a post-hoc of pairwise comparisons using the Bonferroni correction for multiple comparisons.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version 20.0 for Windows) was used for the analysis. For all the analysis, a $P < 0,05$ was considered as statistically significant.

Results

The recruiting of the subjects and the completion of the experimental conditions occurred between May 2019 and December 2020. The study flowchart is presented on figure 2. In total, 21 subjects were recruited, where 17 concluded the three experimental conditions.

******Insert Figure 2******

The sample characteristics are presented in table 1. The sample was comprised of young adults, most being women, with adequate body mass index and waist circumference.

*****Insertir Table 1*****

The vascular function response to the experimental conditions is presented on figure 3. The results did not indicate significant effects on vascular function between the experimental conditions ($p>0,05$ for all).

*****Insert Figure 3*****

Table 2 shows the results of the effects of the experimental conditions on the variables related to vascular function. No significant effects were found for any of the additional vascular function variables ($p>0,05$ for all).

*****Insert Table 2*****

Figure 4 presents the response of the systolic and diastolic blood pressure between the experimental conditions. There were no statistically significant differences for systolic or diastolic blood pressure in any of the experimental conditions in the periods measured ($p>0,05$ for all).

*****Insert Figure 4*****

Table 3 presents the data related to heart rate and cardiac autonomic modulation. The results did not indicate statistically significant differences for any of the experimental condition in the periods verified ($p>0,05$ for all).

*****Insert Table 3*****

Discussion

The aim of this study was to analyze the acute effects of breaking up sedentary behavior with isometric exercise on the cardiovascular parameters of sedentary and healthy adults. The main finding was that breaking up sedentary behavior with isometric exercise did not lead to significant differences on vascular function, blood pressure, heart rate and heart rate variability of healthy adults exposed to prolonged time in the sitting position.

The findings of this study did not indicate a worsening in vascular function after the prolonged uninterrupted sitting condition. We believe that one of the contributing factors to this lack of worsening of vascular functional are the sample characteristics, composed of sedentary subjects that spend prolonged time in the

sitting position, but are young and healthy. This could have served as a protective factor for the worsening of vascular function. Indeed, all the studies that verified the vascular function responses in subjects with a risk factor found a worsening in vascular function (13-15). In young and healthy subjects, only one study found a worsening in vascular function measured in the sitting position after three uninterrupted hours in the sitting position (12), while the other studies with this population did not find significant effects in this marker (16, 17).

Aside from the factors mentioned above, it is believed that the artery measured and control of lower limb movement during the uninterrupted sitting period could have prevented a worsening in vascular function. Indeed, one of these studies did not verify significant effects of breaking up sedentary behavior on brachial artery vascular function (16), where it is believed that this lack of significant results was due to the measurement of vascular function on upper limbs, since another study verified that only the femoral artery suffered a worsening after the time in the sitting position, while brachial artery vascular function remained unaltered (14). These findings indicate that the worsening in vascular function caused by prolonged time in the sitting position seems to occur only on lower limb arteries. Another important point was that we did not recommend the subjects to limit their lower limb movement during the time seated. Most previous studies reported that they advised the subjects to prevent excessive movement in the lower limbs, and all of them found a significant reduction in lower limb vascular function (12-15). On the other hand, the studies that did not control lower limb movement during the time seated did not verify a significant reduction in this variable after prolonged time in the sitting position (16, 17). This hypothesis is corroborated by a study conducted by Morishima et al. (2) that verified that unilateral leg movement was effective in preventing a worsening in vascular function in comparison to the contralateral leg, showing that lower limb movement during sitting time can lead to a prevention of worsening in vascular function and deserve attention.

Since there was no worsening in vascular function after the uninterrupted sitting condition, the conditions with sitting breaks did not promote any additional effect in vascular function. Indeed, most studies that reported an improvement in vascular function on the conditions that sitting was interrupted also verified a worsening in this marker in the uninterrupted sitting condition (12-14), while the

studies that did not verify an improvement in vascular function after the conditions where sitting was interrupted also did not verify a worsening in this marker after the uninterrupted sitting condition (16, 17). Only one study did not verify improvements in vascular function in the sitting break conditions after finding a worsening in this marker after the uninterrupted sitting condition (15). These opposite effects seem to demonstrate that when prolonged uninterrupted sitting time leads to a worsening in vascular function, the sitting breaks are effective in counterbalance these deleterious effects, showing that the subjects that are more prone to suffer a worsening in this marker due to sedentary behavior, also seem to be more prone to present a prevention of worsening of vascular function when they break sedentary behavior.

Beyond vascular function, we also did not find significant effects for blood pressure in any of the experimental conditions. As for vascular function, we believe that this lack of results was due to the sample characteristics. The sample resting blood pressure values were normal, which confirms the healthy status of these subjects regarding blood pressure values. It is well established in the literature that subjects with higher blood pressure values are more prone to suffer reductions in this marker after the performance of exercise (18, 19), which would not occur in our sample, since the subjects presented normal blood pressure values. A recent meta-analysis showed that sedentary behavior breaks promoted little impact on the reduction or attenuation of blood pressure values (6). After this meta-analysis, new studies investigating the effects of sitting breaks on blood pressure were published (13, 20-30). These studies for the most part verified beneficial of breaking up sedentary behavior on blood pressure both in healthy (23, 27, 31, 32) and subjects diagnosed with cardiovascular disease or some risk factor (20, 22, 24-26, 33, 34). However, some studies were not able to find significant effects of sitting breaks on blood pressure for both healthy (30, 35), and subjects diagnosed with cardiovascular disease or some risk factor (13, 21, 28, 29), which demonstrates that there are still factors to be clarified regarding the effects of sitting breaks in this marker. Thus, the findings related to blood pressure show that indeed there seems to be a beneficial effect of sedentary behavior breaks in this marker, but that there is still the need to a standardization of the protocols to verify the real effect of sitting breaks on the different populations and be able to establish a direct comparison among the studies, and

if there can be protective factors to the worsening of vascular function caused by prolonged time in sedentary behavior.

Another variable investigated on our study was autonomic modulation, where we did not find significant effects among the experimental conditions. We do not know any other study that aimed to verify the effects of sedentary behavior breaks on autonomic modulation, which does not allow the comparison of our results with other studies in the literature. In contrast, some studies verified the relationship of sedentary behavior with variables related to cardiac autonomic modulation (36-40). These studies for the most part verified that prolonged time in the sitting position was related to worse rates of cardiac autonomic modulation in blue-collar workers (36, 40), and that obese subjects present greater dysfunctions in these variables (39). The few studies that investigated the relationship of sedentary behavior with autonomic modulation seem to indicate that there is a damage of sedentary behavior in this marker, but that these relationships still need to be better investigated.

This study has some limitations that need to be addressed. Initially, there was no blinding of the assessor during the experimental conditions, that could have influenced the results. Still, we opted not to label the experimental conditions performed during data analysis, to reduce the influence of the performance of the experimental conditions that interrupted sitting time in the results, but that does not eliminate the limitation related to the lack of blinding of the assessor on the periods that the variables were measured during the experimental conditions. The fact that this study included only healthy subjects limits the generalization of the results to other populations at the same age range diagnosed with cardiovascular diseases or that present high cardiovascular risk. Also, the lack of control of lower limb movement during sitting time could have influenced the results of vascular function.

Even with these limitations, this study adds new significant information on the scope of the effects of sedentary behavior breaks on cardiovascular health, since this is the first study to verify the effects of breaking up prolonged sitting with isometric exercise on cardiovascular variables. Also, we controlled the meals consumed on the day of the experimental conditions, that minimized the effects of diet on the cardiovascular variables, and the experimental conditions were performed in randomized order.

In conclusion, breaking up sedentary behavior with isometric exercise does not seem to lead to significant effects on the cardiovascular parameters of young, healthy and sedentary subjects exposed to prolonged time in sedentary behavior.

References

1. Ford ES, Kohl HW, 3rd, Mokdad AH, et al. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obesity research*. 2005;13(3):608-14.
2. Morishima T, Restaino RM, Walsh LK, et al. Prolonged sitting-induced leg endothelial dysfunction is prevented by fidgeting. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2016;311(1):H177-82.
3. Credeur DP, Miller SM, Jones R, et al. Impact of Prolonged Sitting on Peripheral and Central Vascular Health. *The American journal of cardiology*. 2019;123(2):260-6.
4. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9859):2224-60.
5. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1149-60.
6. Chastin SF, Egerton T, Leask C, et al. Meta-analysis of the relationship between breaks in sedentary behavior and cardiometabolic health. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2015;23(9):1800-10.
7. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA, et al. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2014;44(3):345-56.
8. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2016;39(2):88-94.
9. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;300(1):H2-12.
10. Malachias M, Souza W, Plavnik F, et al. 7th Brazilian Guidelines of Arterial Hypertension. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107:1.
11. 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.
12. Thosar SS, Bielko SL, Mather KJ, et al. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(4):843-9.
13. Kerr J, Crist K, Vital DG, et al. Acute gluoregulatory and vascular outcomes of three strategies for interrupting prolonged sitting time in

postmenopausal women: A pilot, laboratory-based, randomized, controlled, 4-condition, 4-period crossover trial. *PloS one*. 2017;12(11):e0188544.

14. Climie RE, Wheeler MJ, Grace M, et al. SIMPLE INTERMITTENT RESISTANCE ACTIVITY MITIGATES THE DETRIMENTAL EFFECT OF PROLONGED UNBROKEN SITTING ON ARTERIAL FUNCTION IN OVERWEIGHT AND OBESE ADULTS. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2018.

15. Kruse NT, Hughes WE, Benzo RM, et al. Workplace Strategies to Prevent Sitting-induced Endothelial Dysfunction. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018;50(4):801-8.

16. Carter SE, Gladwell VF. Effect of breaking up sedentary time with callisthenics on endothelial function. *Journal of sports sciences*. 2017;35(15):1508-14.

17. Carter SE, Draijer R, Holder SM, et al. Effect of different walking break strategies on superficial femoral artery endothelial function. *Physiological reports*. 2019;7(16):e14190.

18. Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, et al. Postexercise hypotension as a clinical tool: a "single brick" in the wall. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2018;12(12):e59-e64.

19. de Brito LC, Fecchio RY, Peçanha T, et al. Recommendations in Post-exercise Hypotension: Concerns, Best Practices and Interpretation. *International journal of sports medicine*. 2019;40(8):487-97.

20. Dempsey PC, Sacre JW, Larsen RN, et al. Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes. *Journal of hypertension*. 2016;34(12):2376-82.

21. Wennberg P, Boraxbekk CJ, Wheeler M, et al. Acute effects of breaking up prolonged sitting on fatigue and cognition: a pilot study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e009630.

22. Barone Gibbs B, Kowalsky RJ, Perdomo SJ, et al. Effect of alternating standing and sitting on blood pressure and pulse wave velocity during a simulated workday in adults with overweight/obesity. *Journal of hypertension*. 2017;35(12):2411-8.

23. Champion RB, Smith LR, Smith J, et al. Reducing prolonged sedentary time using a treadmill desk acutely improves cardiometabolic risk markers in male and female adults. *Journal of sports sciences*. 2018;36(21):2484-91.

24. English C, Janssen H, Crowfoot G, et al. Frequent, short bouts of light-intensity exercises while standing decreases systolic blood pressure: Breaking Up Sitting Time after Stroke (BUST-Stroke) trial. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*. 2018;13(9):932-40.

25. Wheeler MJ, Dunstan DW, Ellis KA, et al. Effect of Morning Exercise With or Without Breaks in Prolonged Sitting on Blood Pressure in Older Overweight/Obese Adults. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2019;73(4):859-67.

26. Freire YA, Macêdo GAD, Browne RAV, et al. Effect of Breaks in Prolonged Sitting or Low-Volume High-Intensity Interval Exercise on Markers of Metabolic Syndrome in Adults With Excess Body Fat: A Crossover Trial. *Journal of physical activity & health*. 2019;16(9):727-35.
27. Altenburg TM, Rotteveel J, Serné EH, et al. Standing is not enough: A randomized crossover study on the acute cardiometabolic effects of variations in sitting in healthy young men. *Journal of science and medicine in sport*. 2019;22(7):790-6.
28. Perdomo SJ, Gibbs BB, Kowalsky RJ, et al. Effects of Alternating Standing and Sitting Compared to Prolonged Sitting on Cerebrovascular Hemodynamics. *Sport Sci Health*. 2019;15(2):375-83.
29. Kowalsky RJ, Jakicic JM, Hergenroeder A, et al. Acute cardiometabolic effects of interrupting sitting with resistance exercise breaks. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2019;44(10):1025-32.
30. Dogra S, Wolf M, Jeffrey MP, et al. Disrupting prolonged sitting reduces IL-8 and lower leg swell in active young adults. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. 2019;11:23.
31. Miyashita M, Burns S, Stensel D. Accumulating Short Bouts of Running Exercise Throughout the Day Reduces Postprandial Plasma Triacylglycerol Concentrations and Resting Blood Pressure in Healthy Young Men. *Journal of Physical Activity and Health*. 2006;3:112-23.
32. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Accumulating short bouts of brisk walking reduces postprandial plasma triacylglycerol concentrations and resting blood pressure in healthy young men. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(5):1225-31.
33. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Accumulating short bouts of running reduces resting blood pressure in young normotensive/pre-hypertensive men. *Journal of sports sciences*. 2011;29(14):1473-82.
34. Larsen RN, Kingwell BA, Sethi P, et al. Breaking up prolonged sitting reduces resting blood pressure in overweight/obese adults. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014;24(9):976-82.
35. Bailey DP, Locke CD. Breaking up prolonged sitting with light-intensity walking improves postprandial glycemia, but breaking up sitting with standing does not. *Journal of science and medicine in sport*. 2015;18(3):294-8.
36. Hallman DM, Krause N, Jensen MT, et al. Objectively Measured Sitting and Standing in Workers: Cross-Sectional Relationship with Autonomic Cardiac Modulation. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(4).
37. Niemelä M, Kiviniemi A, Kangas M, et al. Prolonged bouts of sedentary time and cardiac autonomic function in midlife. 2019;2(6):341-50.
38. Dos Santos RR, Rosa EC, Rosa T, et al. Sedentary Behavior: A Key Component in the Interaction between an Integrated Lifestyle Approach and

Cardiac Autonomic Function in Active Young Men. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(12).

39. Oliveira C, Silveira EA, Rosa L, et al. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. *J Obes*. 2020;2020:7185249.

40. Hallman DM, Sato T, Kristiansen J, et al. Prolonged Sitting is Associated with Attenuated Heart Rate Variability during Sleep in Blue-Collar Workers. *International journal of environmental research and public health*. 2015;12(11):14811-27.

TABLES**Table 1.** Sample general characteristics (N=17).

Variables	Values
Sex, Women	11
Age, Years	29 ± 10
BMI, Kg/m ²	25,1 ± 5,1
Waist Circumference, cm	81 ± 13

Values presented in absolute frequency, mean and standard deviation. BMI – Body mass index.

Table 2. Response of the variables related to vascular function between the experimental conditions and periods measured (N=15).

Variables	Pre	Post 10 min	Post 50 min	p
Basal Diameter, mm				
Isometric	5.6 (1.4)	5.6 (1.4)	5.7 (1.4)	C = 0.994
Walking	5.6 (1.1)	5.6 (1.3)	5.7 (1.4)	T = 0.861
Control	5.7 (1.2)	5.5 (1.3)	5.7 (1.4)	CxT = 0.999
Maximum Diameter, mm				
Isometric	5.9 (1.5)	5.9 (1.4)	5.9 (1.4)	C = 0.908
Walking	6.1 (1.2)	6.0 (1.5)	6.1 (1.6)	T = 0.903
Control	6.1 (1.3)	5.8 (1.3)	6.0 (1.4)	CxT = 0.999
Positive Shear Rate Baseline, sec-1				
Isometric	61 (30)	44 (13)†	42 (16)†	C = 0.666
Walking	58 (24)	42 (16)	38 (16)†	T = 0.001*
Control	58 (19)	44 (16)	40 (16)†	CxT = 0.997
Positive Shear Rate Maximum, sec-1				
Isometric	206 (94)	187 (87)	161 (69)	C = 0.475
Walking	201 (91)	161 (65)	153 (87)	T = 0.007*
Control	226 (87)	185 (82)	163 (77)	CxT = 0.973

Table 2. (Continued).

Variables	Pre	Post 10 min	Post 50 min	p
Positive Shear Rate Area, sec-1				
Isometric	3945 (2552)	4343 (2546)	3313 (1762)	C = 0.449
Walking	4640 (2676)	3657 (2028)	3408 (2565)	T = 0.069
Control	5082 (1918)	4436 (2490)	3689 (2194)	CxT = 0.799
Positive Shear Rate Area to Maximum, sec-1				
Isometric	3273 (1884)	3597 (2028)	2820 (1482)	C = 0.263
Walking	3816 (2112)	3049 (1593)	2456 (1622)	T = 0.011*
Control	4432 (1709)	3613 (1996)	2973 (1550)	CxT = 0.653
Negative Shear Rate Baseline, sec-1				
Isometric	-24 (17)	-26 (15)	-28 (24)	C = 0.919
Walking	-23 (15)	-29 (23)	-22 (14)	T = 0.563
Control	-24 (17)	-28 (18)	-26 (17)	CxT = 0.891

FMD – Flow-mediated dilation; sec – Seconds; mm – Millimeters. C – Condition. T – Time. CxT – Condition x Time interaction. * - p<0,05. † - Significantly different from pre. ‡ - Significantly different from post 10 min.

Table 3. Response of heart rate and heart rate variability between the experimental conditions and periods measured (N=17).

Variables	Pre	Post 10 min	Post 50 min	p
Heart rate, bpm				
Isometric	66 (11)	62 (10)	63 (10)	C = 0.981
Walking	66 (10)	63 (12)	63 (9)	T = 0.118
Control	67 (11)	62 (11)	62 (11)	CxT = 0.993
SDNN, ms				
Isometric	44 (29)	58 (41)	77 (61)	C = 0.368
Walking	39 (27)	69 (71)	51 (18)	T = 0.661
Control	80 (153)	67 (59)	70 (83)	CxT = 0.541
RMSSD, ms				
Isometric	47 (34)	65 (49)	86 (78)	C = 0.347
Walking	41 (32)	84 (102)	55 (32)	T = 0.647
Control	92 (185)	79 (79)	81 (118)	CxT = 0.560
pNN50, %				
Isometric	23.9 (23.3)	32.7 (23.9)	35.0 (25.2)	C = 0.888
Walking	19.6 (22.5)	39.4 (24.2)†	27.4 (22.3)	T = 0.044*
Control	28.6 (25.7)	34.4 (25.2)	29.6 (22.9)	CxT = 0.601

Table 3. (Continued).

Variables	Pre	Post 10 min	Post 50 min	p
Low Frequency, un				
Isometric	53.1 (19.8)	51.4 (20.3)	49.7 (18.1)	C = 0.414
Walking	46.2 (17.6)	48.8 (20.6)	52.4 (19.3)	T = 0.991
Control	47.1 (18.0)	47.0 (18.5)	45.7 (18.5)	CxT = 0.864
High Frequency, un				
Isometric	46.8 (19.8)	48.5 (20.3)	50.1 (18.0)	C = 0.406
Walking	53.4 (17.8)	51.0 (20.6)	47.5 (19.3)	T = 0.993
Control	52.6 (17.9)	53.1 (18.5)	54.2 (18.5)	CxT = 0.877

bpm – Beats per minute; ms – Milliseconds; SDNN – Standard deviation of all NN intervals; RMSSD – The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals; pNN50 – NN50 count divided by the total number of all NN intervals; un – Normalized Units. C – Condition. T – Time. CxT – Condition x Time interaction. * - $p < 0,05$. † - Significantly different from pre. ‡ - Significantly different from post 10 min.

FIGURES

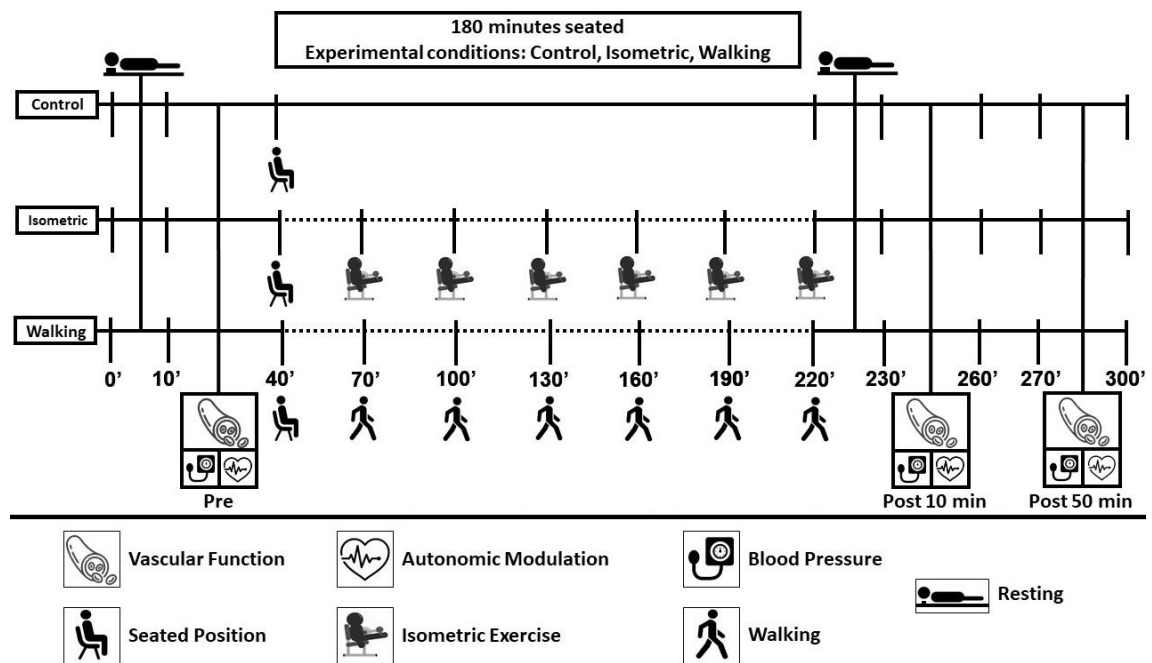


Figure 1. Experimental design of the study.

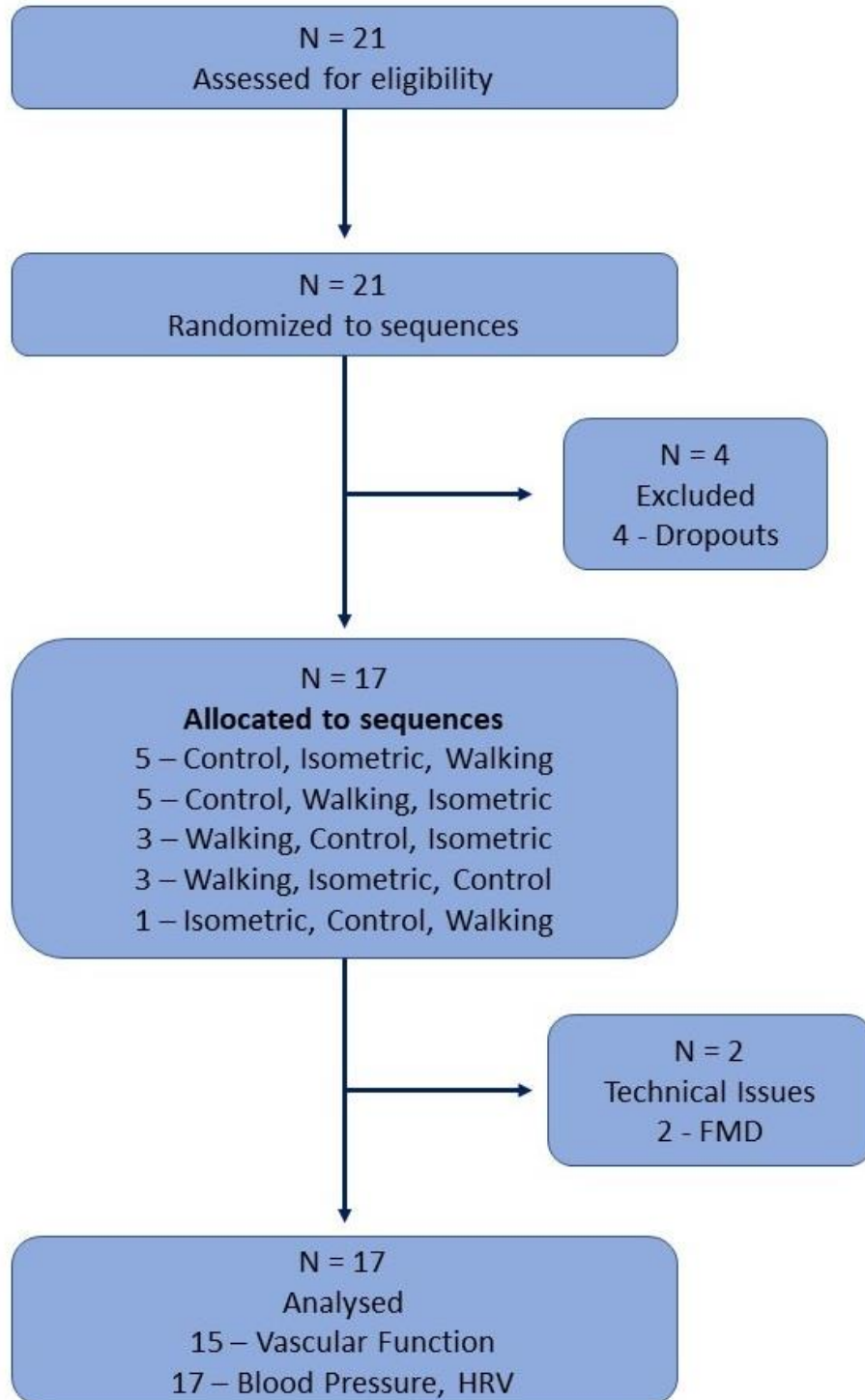


Figure 2. Study flowchart.

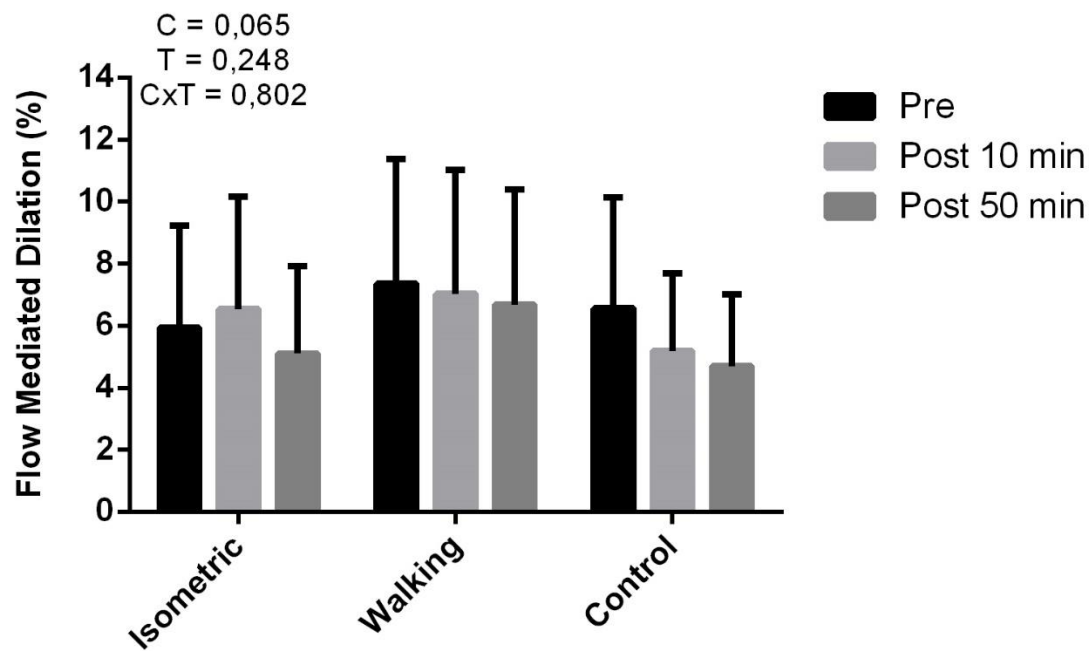


Figure 3. Vascular function response among the experimental conditions. C – Condition. T – Time. CxT – Condition x Time Interaction.

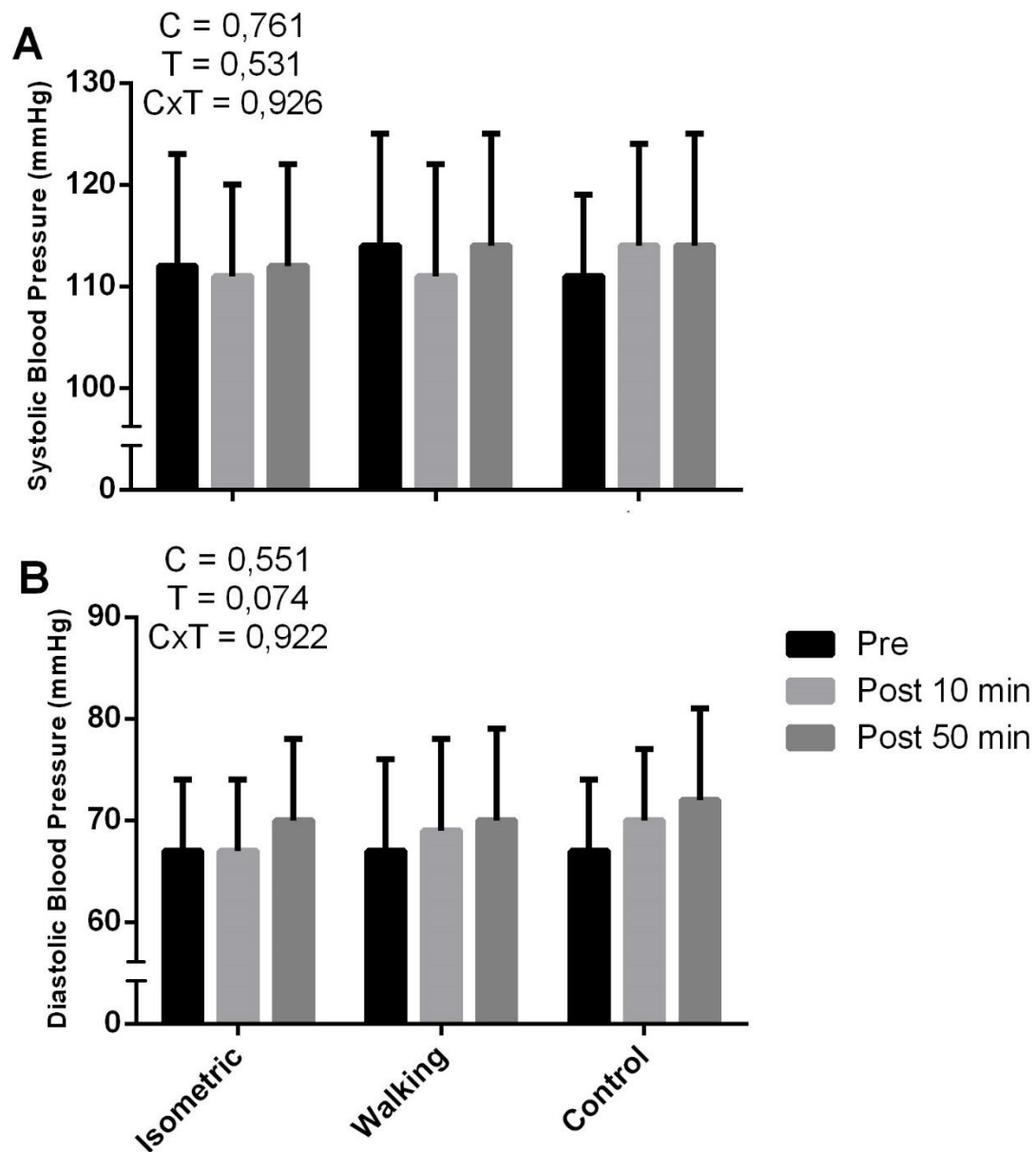
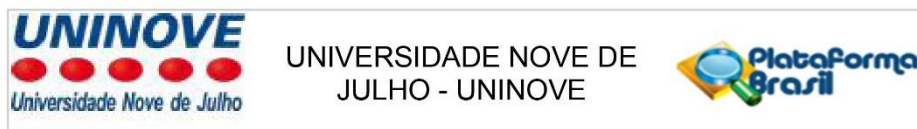


Figure 4. Systolic (A) and diastolic (B) blood pressure response among the experimental conditions. C – Condition. T – Time. CxT – Condition x Time Interaction.

9. ANEXOS

9.1. Documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeitos agudos e crônicos de breaks do comportamento sedentário com exercício isométrico nos indicadores de saúde cardiovascular de adultos: um estudo multicêntrico

Pesquisador: RAPHAEL MENDES RITTI DIAS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 01385718.2.1001.5511

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.143.504

Apresentação do Projeto:

Informações extraídas do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1239751.pdf de 18/12/2018. "Longos períodos em comportamentos sedentários promovem piora da função vascular, que está diretamente associada com a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis. Nesse contexto, recomenda-se a realização das quebras deste comportamento (breaks), feito por meio de pequenas caminhadas e de baixa intensidade. Estudos têm mostrado benefícios do treinamento isométrico na função vascular, o que poderia ser útil para minimizar as consequências do tempo em comportamento sedentário. Assim, o objetivo deste estudo será analisar os efeitos agudos e crônicos de breaks do comportamento sedentário utilizando o exercício isométrico de extensão de joelhos nos indicadores de saúde cardiovascular de adultos saudáveis expostos a tempo prolongado na posição sentada. Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado que será realizado em dois centros de Pesquisa e Ensino do Brasil. A população alvo do presente estudo compreenderá sujeitos saudáveis com faixa etária acima de 18 anos de ambos os sexos. Todos os sujeitos realizarão avaliações da função endotelial, pressão arterial e modulação autonômica cardíaca. Após essa avaliação, os sujeitos serão divididos de forma aleatória em dois grupos: grupo treinamento isométrico de extensão de joelhos (TIE) e grupo controle (GC) sendo constituídos por 30 em cada grupo. No final de 12 semanas, ambos os grupos realizarão as mesmas avaliações do momento pré-intervenção. Além dos efeitos crônicos,

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

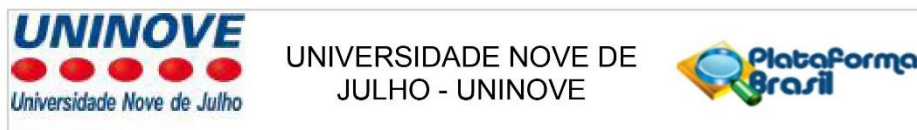
Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.143.504

todos os sujeitos do TIE serão submetidos ao protocolo de avaliação aguda. Para tanto, os participantes do grupo TIE realizarão, em ordem aleatória, três sessões experimentais (controle, break com exercício isométrico de extensão de joelhos e break padrão). Todas as sessões terão em comum um período em comportamentos sedentários de 3 horas. No entanto, na sessão break padrão os participantes realizarão breaks de caminhada a cada 30 min, na sessão isométrico eles realizarão 4 séries de exercício isométrico e na sessão controle permanecerão sentados sem breaks. Antes e após esse período serão avaliadas função vascular, pressão arterial e modulação autonômica cardíaca. Hipótese: O exercício isométrico de perna irá atenuar os malefícios causados pela exposição prolongada ao tempo sedentário "

Hipótese: O exercício isométrico de perna irá atenuar os malefícios causados pela exposição prolongada ao tempo sedentário.

Objetivo da Pesquisa:

"Objetivo Primário: Analisar os efeitos agudos e crônicos de breaks do comportamento sedentário utilizando o exercício isométrico de extensão de joelhos nos indicadores de saúde cardiovascular de adultos saudáveis expostos a tempo prolongado na posição sentada."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

"Riscos: Todos os exames desta pesquisa são seguros e bem tolerados. Os exercícios propostos também são seguros. As coletas serão realizadas por pesquisadores experientes e capacitados para cada medida. Entretanto, alguns desconfortos podem ocorrer. De maneira geral, pode-se esperar: dor nas pernas quando for analisada a função da sua artéria, pois é necessário colocar uma braçadeira na sua artéria (igual a que usa para medir a pressão) e deixa-la apertada por 3 minutos. Por serem profissionais da saúde, em caso de eventuais intercorrências que vierem a surgir no momento das coletas, os pesquisadores tomarão as medidas necessárias para estabilização do paciente."

"Benefícios: -Identificar intervenções que possam promover a melhoria da população"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa atende aos preceitos éticos. É um estudo multi-cêntrico que ocorrerá na Universidade Nove de Julho, SP, enquanto o outro centro participante é a UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO conforme mencionado no documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1239751.pdf de 18/12/2018.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

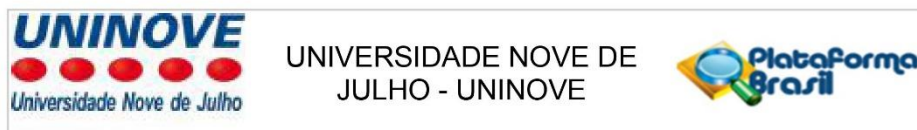
CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.143.504

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As seguintes pendências foram apontadas no parecer anterior, de 15/12/2018:

"Todos os itens foram adequados pelos pesquisadores entretanto o item "riscos" da pesquisa merece maiores esclarecimentos: Não está clara se a avaliação da saúde cardiovascular será feita por um médico, para que seja atestada saúde cardiovascular e condições físicas para a realização do estudo." Pendência atendida pelo pesquisador.

"Não está citado como será avaliado e afastada a possibilidade de lesão prévia vascular tendo em vista minimizar os riscos da compressão da artéria femoral por um período de 3 ou 5 minutos (3 minutos no TCLE e 5 minutos no projeto). Pendência atendida pelo pesquisador.

"Não está claro as condições de atendimento médico se alguma intercorrência ocorrer durante as intervenções realizadas durante os exercícios e durante o exame de compressão da artéria femoral." Pendência atendida pelo pesquisador.

"Local onde serão realizados todos os testes." Pendência atendida pelo pesquisador.

Recomendações:

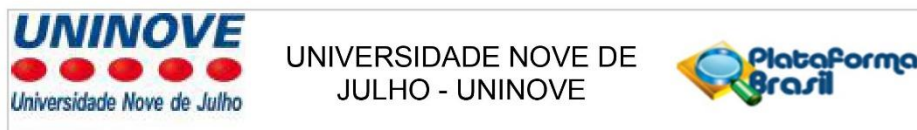
Tendo em vista a legislação vigente devem ser encaminhados para o CEP-UNINOVE relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final utilizando-se a opção "Enviar notificação" disponível na área em que encontra o seu projeto de pesquisa aprovado no campo "lista de apreciações do projeto" mais especificamente na coluna "ações". Qualquer alteração no projeto original aprovado pode ser apresentada com "emenda" desde que não contenha modificação essencial nos objetivos e na metodologia do projeto origina. De forma objetiva com justificativa para nova apreciação e os documentos alterados devem ser evidenciados para facilitar a nova análise.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249	CEP: 01.504-001
Bairro: LIBERDADE	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3385-9010	E-mail: comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.143.504

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE inserindo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

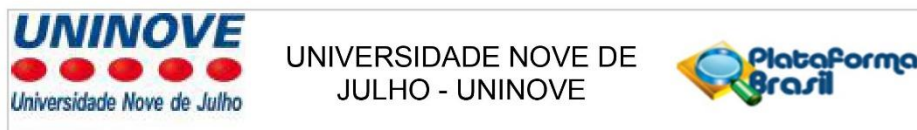
Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada. Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 item X1. 2. f). De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital (CD/DVD) do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1239751.pdf	18/12/2018 10:57:36		Aceito
Outros	Carta_resposta_1712.docx	18/12/2018 10:57:16	RAPHAEL MENDES RITTI DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Break_1712.doc	18/12/2018 10:56:59	RAPHAEL MENDES RITTI DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Breaks_1712.docx	18/12/2018 10:56:48	RAPHAEL MENDES RITTI DIAS	Aceito
Folha de Rosto	Folha_break.pdf	17/10/2018 14:18:03	RAPHAEL MENDES RITTI DIAS	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249	CEP: 01.504-001
Bairro: LIBERDADE	
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3385-9010	E-mail: comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 3.143.504

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 12 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
CHRISTIANE PAVANI
(Coordenador(a))

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br