



UNIVERSIDADE ESTATUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS – BAURU



DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA

**ADAPTAÇÕES HEMODINÂMICAS E CARDIORRESPIRATÓRIAS AO
TREINAMENTO FÍSICO EM TRANSPLANTADOS DO CORAÇÃO COM
VERSUS SEM EVIDÊNCIAS DE REINERVAÇÃO CARDÍACA**

EMMANUEL GOMES CIOLAC

Tese apresentada à Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Campus de Bauru, como parte dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de Livre-docente em Fisiologia do Exercício.

BAURU
2016

Ciolac, Emmanuel Gomes.

Adaptações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias ao treinamento físico em transplantados do coração com versus sem evidências de reinervação cardíaca / Emmanuel Gomes Ciolac, Bauru, 2016
68 f.: il.

Tese (livre-docência)-Universidade Estadual Paulista (Unesp). Faculdade de Ciências, Bauru, 2016

1. Aptidão cardiorrespiratória. 2. Exercício físico. 3. Pressão arterial. 4. Reabilitação. 5. Transplante de coração. I. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Jaqueline.

Exemplo real de esposa, amiga e companheira. Muito obrigado pelo seu amor, carinho e compreensão! Sem o seu incentivo e apoio, esta jornada provavelmente não estaria acontecendo!

Às minhas filhas, Ana Luíza, Maria Isabel e Laura Beatriz.

Que as horas roubadas de nossa convivência possam valer como frutos diversos, cuja semente prospere e sabor agrade!

Aos meus pais, João e Margarida.

Obrigado por terem me dado a grata satisfação de ter vocês dois como guias e educadores, verdadeiros exemplos de amor, trabalho, dignidade e honestidade!

A mente que se abre a uma nova ideia, jamais voltará ao seu
tamanho original.

Albert Einstein

Fé inabalável é somente aquela que pode encarar a razão,
face a face, em todas as épocas da humanidade.

Allan Kardec

AGRADECIMENTOS

À todos os voluntários participantes deste estudo, pelo empenho, dedicação e boa vontade com que se submeteram aos exames e sessões de exercício físico. Sem vocês, este trabalho não seria possível.

Ao Departamento de Educação Física da Faculdade de Ciências da UNESP e seus conselheiros, pela disponibilização do espaço físico para criação do Laboratório de Pesquisas em Exercício Físico e Doenças Crônicas (LEDOC), possibilitando assim que parte desta pesquisa fosse realizada.

Ao Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães, ex-orientador e agora colega de profissão, pela parceria no desenvolvimento desta pesquisa e pelo suporte acadêmico ao meu então aluno Rafael Ertner Castro, durante as coletas realizadas na Unidade de Insuficiência Cardíaca do InCor - HCFMUSP.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, diretor da Unidade de Insuficiência Cardíaca do InCor - HCFMUSP, por disponibilizar a infraestrutura da unidade para que parte desta pesquisa fosse realizada.

Ao ex-aluno Rafael Ertner Castro e ao colega Lucas Nóbilo Pascoalino, pelo empenho na captação dos voluntários desta pesquisa e coleta dos dados.

Aos Dr. Vitor Sarli Issa e Dra. Silvia Moreira Ayub, pelo auxílio na avaliação clínica inicial dos voluntários desta pesquisa, e ao Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, pela coleta dos dados de velocidade de onda de pulso.

Aos meus atuais orientados, por realizarem todas as suas atividades de pesquisa sem o meu adequado suporte, enquanto a escrita desta tese era confeccionada.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro para a execução desta pesquisa (FAPESP # 2012/02409-0).

Muito Obrigado!

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	I
AGRADECIMENTOS.....	IV
RESUMO.....	VII
ABSTRACT	IX
INTRODUÇÃO.....	2
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GERAL	10
OBJETIVO ESPECÍFICO	10
CASUÍSTICA E MÉTODOS	11
CASUÍSTICA	12
DINÂMICA DO ESTUDO	13
AVALIAÇÃO DA REINERVAÇÃO CARDÍACA.....	14
TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR.....	15
MEDIDA DA RIGIDEZ ARTERIAL	16
MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL	17
PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO.....	18
ANÁLISE ESTATÍSTICA	19
RESULTADOS.....	20
TESTE CARDIOPULMONAR	23
MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL	26
RIGIDEZ ARTERIAL.....	33
DISCUSSÃO.....	35
PRESSÃO ARTERIAL	36
RIGIDEZ ARTERIAL.....	39
CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA	41
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	43
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	44
CONCLUSÃO.....	46
ANEXOS.....	48
ANEXO 1: Artigos associados ao projeto de pesquisa da tese publicados pelo autor.....	49
ANEXO 2: Prêmio ganho pelo autor com trabalho derivado da tese.	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

RESUMO

Ciolac EG. *Adaptações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias ao treinamento físico em transplantados do coração com versus sem evidências de reinervação cardíaca [tese]*. Bauru: Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista; 2016. 68p.

A denervação cardíaca pós transplante do coração (TX) resulta em prejuízo da resposta hemodinâmica em repouso e exercício, tendo sido associada à maior incidência de hipertensão arterial sistêmica e baixa capacidade cardiorrespiratória. Embora há evidência de reinervação cardíaca (RC) parcial ao longo do tempo, a mesma não ocorre em todos os indivíduos. O objetivo do presente estudo foi investigar as adaptações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias ao treinamento físico em indivíduos transplantados do coração com *versus* sem evidências de RC (SEMRC). Trinta e três voluntários com TX (idade = $45,5 \pm 2,2$ anos; tempo de TX = $6,7 \pm 0,7$ anos), alocados em grupo RC (N = 16) e SEMRC (N = 17), de acordo com resposta da frequência cardíaca à teste de esforço cardiopulmonar (TCP), foram submetidos a um programa de treinamento com 3 sessões semanais de exercício (5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício aeróbio, 1 série de 10 a 15 repetições em 5 exercícios resistidos e 5 minutos de alongamento), durante 12 semanas. Monitorização ambulatorial da pressão arterial (PA) durante 24 horas (24-h) e medida da velocidade de onda de pulso (VOP) carótido-femoral foi realizado antes e após as 12 semanas de seguimento. TCP também foi repetido após 12 semanas de seguimento. O grupo RC apresentou melhor resposta ($P < 0,05$) da frequência cardíaca, PA e tolerância ao exercício durante o TCP pré e pós-seguimento. Após o treinamento, o grupo RC reduziu ($P < 0,01$) a PA sistólica 24-h (7 ± 2 mmHg) e de vigília (9 ± 2 mmHg), bem como a PA diastólica 24-h (9 ± 2 mmHg), de vigília (10 ± 2 mmHg) e sono (6 ± 2 mmHg). O grupo SEMRC reduziu apenas ($P < 0,05$) a PA diastólica 24-h (5 ± 2 mmHg), de vigília (5 ± 2 mmHg) e sono (6 ± 2 mmHg), sendo esta redução de menor magnitude e ocorrendo em um número menor de horas do dia, quando comparado ao grupo RC. O grupo RC também melhorou ($P < 0,001$) a capacidade cardiorrespiratória ($VO_{2PICO} = 10,8 \pm 1,8$ %) e a tolerância ao exercício ($13,4 \pm 4,4$ %). O grupo SEMRC melhorou a tolerância ao exercício ($9,9 \pm 3,5$ %), mas não a capacidade cardiorrespiratória. Não houve alteração significativa na VOP de ambos os grupos durante o seguimento. Em suma, a PA ambulatorial melhorou em ambos os grupos após 12 semanas de treinamento físico, mas a melhora foi de maior magnitude no grupo RC que no SEMRC. A capacidade cardiorrespiratória também melhorou no grupo RC, mas não no SEMRC. Estes resultados sugerem que a RC pode afetar as adaptações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias ao treinamento em indivíduos com TX.

Descritores: aptidão cardiorrespiratória; exercício físico; pressão arterial; reabilitação; rigidez vascular; transplante de coração.

ABSTRACT

Ciolac EG. *Hemodynamic and cardiorespiratory adaptations to exercise training in heart transplant patients with versus without evidence of cardiac reinnervation [thesis]*. Bauru: Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista; 2016. XXp.

Cardiac denervation induced by heart transplantation (HTx) results in impaired hemodynamic response at rest and exercise, and has been associated with increased incidence of hypertension and low levels of cardiorespiratory fitness. Although there is some degree of cardiac reinnervation (CR) over time, it does not occurs in all patients. Thus, our purpose was to investigate the hemodynamic and cardiorespiratory adaptations to exercise training in HTx patients with *versus* without evidence of CR (NOCR group). Thirty-three sedentary HTx patients (age = 45.5 ± 2.2 years; time elapsed since surgery = 6.7 ± 0.7 years), divided into CR (N = 16) and NOCR (N = 17) group according to their heart rate response to cardiopulmonary exercise testing (CPX), were submitted to a thrice-weekly exercise program (5 min of warm-up, 30 min of aerobic exercise, 1 set of 10-15 reps in 5 resistance exercises, and 5 min of cool-down) for 12 weeks. 24-hour (24-h) ambulatory blood pressure (BP) monitoring and carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) were performed before and after exercise intervention. CPX was also performed after exercise intervention. CR group displayed improved ($P < 0,05$) heart rate, BP and exercise tolerance to CPX both before and after intervention. CR group showed training-induced reductions ($P < 0,01$) on 24-h (7 ± 2 mmHg) and daytime (9 ± 2 mmHg) systolic BP, as well as 24-h (9 ± 2 mmHg), daytime (10 ± 2 mmHg) and nighttime (6 ± 2 mmHg) diastolic BP. NOCR group showed training-induced reductions ($P < 0,05$) only on 24-h (5 ± 2 mmHg), daytime (5 ± 2 mmHg) and nighttime (6 ± 2 mmHg) diastolic BP, which were lower and less consistent than in CR group. CR group also improved cardiorespiratory fitness ($VO_{2PEAK} = 10.8 \pm 1.8$ %) and exercise tolerance (13.4 ± 4.4 %). NOCR group improved exercise tolerance (9.9 ± 3.5 %), but not cardiorespiratory fitness. There was no significant change on PWV in both groups during follow-up. In summary, ambulatory BP improved in both groups after 12 weeks of exercise training, but there was greater improvement in CR than NOCR patients. Cardiorespiratory fitness improved in CR patients, but not in NOCR patients. These results suggest that cardiac reinnervation may affects hemodynamic and cardiorespiratory adaptations to exercise training in HTx patients.

Key words: blood pressure; cardiorespiratory fitness; exercise; heart transplantation; rehabilitation; vascular stiffness.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome complexa e debilitante, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade ^{1, 2}. Resulta de anormalidades estruturais e funcionais do coração, que levam à diminuição da capacidade de enchimento ou de ejeção ventricular ¹. Porém, envolve múltiplos sistemas e mecanismos compensatórios como atividade neurohormonal simpática exacerbada ³, disfunção endotelial ⁴, alterações musculares esqueléticas ^{5, 6}, anormalidades de fluxo sanguíneo e do controle quimio e ergorreflexo ventilatório ⁶⁻⁸, os quais são os principais determinantes da capacidade funcional reduzida ⁵⁻⁸, manifestações clínicas de fadiga e dispneia ^{7, 8}, baixa qualidade de vida ⁹ e prognóstico reservado ^{2, 10} associado à síndrome.

Apesar da evolução da terapêutica clínica e intervencionista ¹¹, a perspectiva epidêmica da insuficiência cardíaca tem sido apontada como um problema de saúde pública ¹. No Brasil, durante as últimas duas décadas, houve um crescimento de 15% na taxa de mortalidade e 25% no número de dias de hospitalização associado à síndrome ¹², tornando-a a terceira maior causa de internações no Sistema Único de Saúde e a responsável por 6% dos óbitos ao ano ². Neste sentido, o transplante cardíaco (TX) aparece como um tratamento efetivo e bem estabelecido para pacientes com insuficiência cardíaca refratária à terapêutica clínica e/ou procedimentos intervencionistas ¹³.

A primeira cirurgia de TX no Brasil foi realizada em 1968 ¹⁴. A melhora da técnica cirúrgica, da captação de órgãos e da terapia imunossupressora foram determinantes para o crescimento de sua prevalência e redução da taxa de mortalidade ¹³⁻¹⁶. As técnicas

cirúrgicas utilizadas para o TX são a clássica ou biatrial, que consiste na anastomose entre o átrio entre os átrios do doador e do receptor , e a bicaval, onde há excisão completa entre os átrios e anastomes diretas sobre as veias pulmonares e veias cavas ¹³. Devido à sua técnica, a cirurgia clássica ou biatrial pode resultar em cavidades atriais com volume e geometria anormal, assincronismo contrátil entre o átrio do doador e do receptor, distúrbios de condução atrioventricular, regurgitação mitral e/ou tricúspide, dilatação átrios esquerdo e direito e disfunção do nodo sinusal ¹⁷. Além da preservar a geometria atrial, a técnica bicaval apresenta menor incidência de arritmias no período pós-operatório, menor incidência de insuficiência tricúspide e maior probabilidade de reinervação das fibras nervosas ^{13, 17, 18}, sendo atualmente preferida a sua utilização em comparação a técnica clássica ¹⁹.

Os benefícios do TX incluem normalização hemodinâmica parcial em repouso e durante a realização de esforço físico, aumento da sobrevida, melhora da qualidade de vida e reintegração social, em comparação ao estado anterior à cirurgia ^{14, 20}. No entanto, a capacidade física de indivíduos com TX é inferior à de seus pares sedentários e não aumenta significativamente ao longo do tempo ^{21, 22}. Indivíduos com TX também apresentam uma série de comorbidades, incluindo hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, doença vascular, insuficiência renal e diabetes tipo 2 ²³. Dentre estas comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica é a mais comum, afetando aproximadamente 95% desta população cinco anos após a cirurgia de TX ²³.

A terapia imunossupressora é imprescindível após a cirurgia de TX, pois contribui substancialmente para a redução de eventos de rejeição do órgão transplantado, do período de internação e da mortalidade destes indivíduos ²³. Entretanto, seu uso está

associado à inúmeros efeitos colaterais, sendo a hipertensão arterial e a nefrotoxicidade os mais comuns ²³⁻²⁵. A alta prevalência de hipertensão arterial associada ao uso de imunossupressores tem sido primariamente atribuída ao uso de inibidores de calcineurina, a qual têm como mecanismo de ação o bloqueio da expressão de genes de ativação das células T do sistema imunológico ²⁴. Porém, têm sido sugerido que a inibição desta proteína fosfatase nos rins, tecido muscular liso e tecido nervoso gera aumento na concentração de sódio, retenção hídrica, vasoconstrição e aumento da atividade simpática, resultando em aumento da pressão arterial (PA) ^{24, 26}. Além disso, a terapia imunossupressora também pode levar à nefrotoxicidade ²⁷ e disfunção endotelial ^{28, 29}, potencializando os mecanismos de hipertensão arterial ^{30, 31}.

Porém, indivíduos com transplante de pulmão ou de fígado, que também estão sob contínua terapia imunossupressora, têm menor prevalência de hipertensão arterial que indivíduos com TX ^{32, 33}, sugerindo que há outros mecanismos associados à alta prevalência de hipertensão arterial pós-TX ^{29, 34}. Neste sentido, a denervação cardíaca decorrente da cirurgia merece destaque, pois promove desequilíbrio no ritmo circadiano, reduzindo a queda noturna da PA sistólica e diastólica ^{30, 31, 35, 36} e, conseqüentemente, gera maior carga pressórica ao longo das 24 horas diárias ³⁶. Além disso, a denervação cardíaca pós-cirurgia promove aumento da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos ³⁷, que resulta em incremento da ativação simpática associada à redução da sensibilidade barorreflexa e hipersensibilização da ação dos vasoconstritores ^{38, 39}. A maior incidência de hipertensão arterial após TX ortotópico (secção da via eferente do sistema nervoso autônomo do coração) do que após TX heterotópico (com preservação

da via eferente do sistema nervoso autônomo do coração) suporta o papel da denervação cardíaca no desenvolvimento da hipertensão ³⁴.

A denervação cardíaca pós-cirurgia também prejudica o controle do débito cardíaco, deixando sua resposta ao esforço físico dependente do mecanismo de Frank-Starling e produção de catecolaminas endógenas ^{40, 41}. Indivíduos com TX apresentam elevada frequência cardíaca de repouso, capacidade limitada para aumentar a frequência cardíaca e o volume sistólico durante o exercício submáximo e máximo, e lenta redução da frequência cardíaca após o término do exercício ^{22, 42, 43}. Com isso, a resposta da frequência cardíaca ao exercício em indivíduos com TX não acompanha linearmente o consumo de oxigênio (VO_2) ⁴² (Figura 1). Este prejuízo na resposta da frequência cardíaca e volume sistólico ao exercício resulta em acentuada redução do débito cardíaco, o que tem sido apontado como um importante fator limitante da capacidade cardiorrespiratória desta população ⁴⁴⁻⁴⁷.

Estudos analisando a evolução temporal da resposta da frequência cardíaca ao exercício ^{47, 48} e da variabilidade da frequência cardíaca ⁴⁹, imagem não invasiva de análogos de catecolamina radiomarcados ⁵⁰ e medida intracardíaca invasiva de secreção de epinefrina ⁵¹, bem como a observação de dor precordial típica em pacientes com vasculopatia no órgão transplantado ⁵², dão evidências clínicas e experimentais de que há RC aferente e eferente após o TX. Entretanto, a RC é incompleta e com ampla variação individual, onde alguns indivíduos não sinais de reinervação mesmo anos após o TX ^{44, 45, 51}.

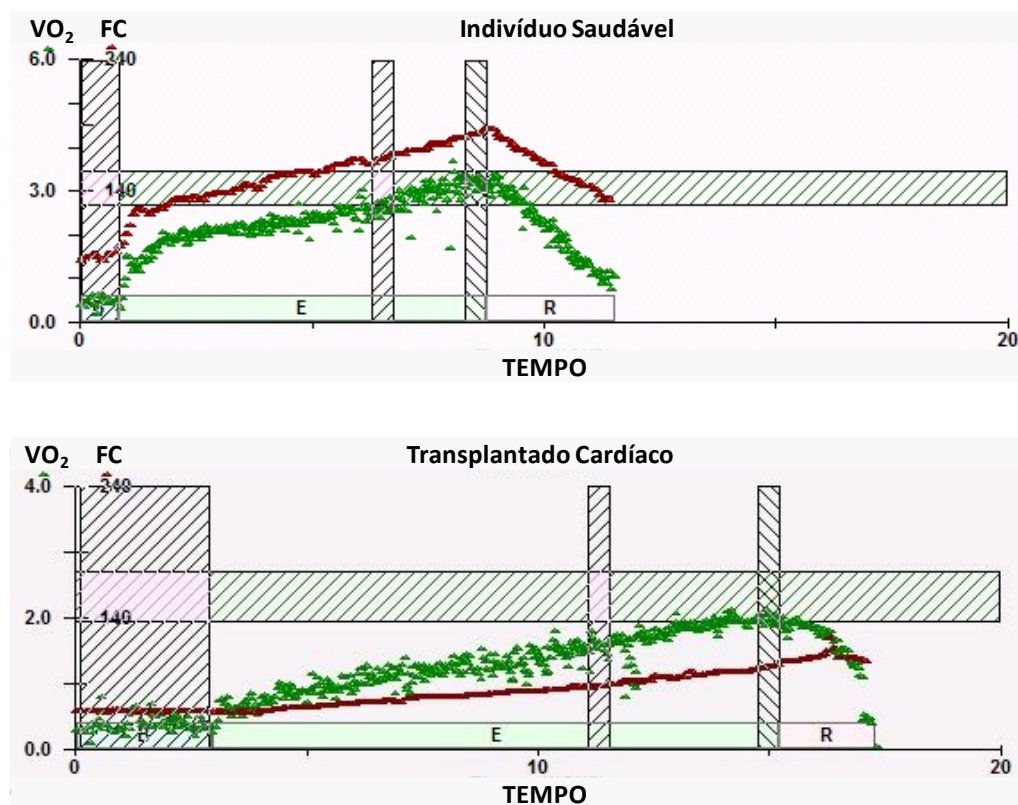


Figura 1. Resposta da frequência cardíaca (vermelho) e consumo de oxigênio (verde) em indivíduo saudável (superior) e em indivíduo submetido à transplante cardíaco (inferior) durante a realização de teste cardiopulmonar. Observe que no indivíduo transplantado cardíaco, a frequência cardíaca não acompanha linearmente o consumo de oxigênio (como ocorre no indivíduo saudável), havendo um lento aumento durante a fase de esforço progressivo (E), o qual continua a ocorrer durante a fase de recuperação pós esforço (R). FC: frequência cardíaca; VO_2 : consumo de oxigênio.

A prática regular de exercícios físicos (treinamento físico) promove inúmeras adaptações fisiológicas benéficas para indivíduos com TX, o que suporta a sua recomendação para a reabilitação e controle de comorbidades desta população ^{30, 40, 41}. Por exemplo, 12 semanas de treinamento físico com 3 sessões semanais de exercício aeróbico e resistido resultou em reduções substanciais da PA ambulatorial de indivíduos com TX ³⁰. Uma única sessão de exercício físico em piscina aquecida ou de caminhada em esteira ergométrica promoveu redução da PA ambulatorial de indivíduos com TX por

várias horas após a sua realização (hipotensão pós-exercício)³¹. Como a PA é diretamente afetada pelo débito cardíaco e resistência vascular periférica⁵³, os quais podem ser negativamente influenciados pela denervação cardíaca pós-TX^{38, 39, 46, 47}, pode-se especular que transplantados cardíacos com RC parcial podem ter melhor adaptação hemodinâmica ao treinamento físico que seus pares sem evidência de RC.

A ausência de melhora na rigidez arterial pós-treinamento físico em indivíduos com TX³⁰, em contraponto ao ocorrido em outras populações⁵⁴⁻⁵⁶, pode dar suporte à esta hipótese. A rigidez arterial é um importante mecanismo envolvido na fisiopatologia da hipertensão que está associado à mortalidade cardiovascular e geral de populações hipertensas e normotensas^{57, 58}. Os mecanismos envolvidos no seu aumento incluem degradação da matriz elástica, disfunção endotelial, hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas e aumento no conteúdo de colágeno, os quais estão acentuados na presença de hipertensão arterial⁵⁹. O aumento da carga pressórica³⁶ e da resistência vascular periférica³⁹ associadas à denervação cardíaca pós-TX pode então potencializar o aumento da rigidez arterial e, com isso, diminuir o efeito do exercício nesta variável, como ocorre em outras populações com rigidez arterial aumentada^{54, 60}. Com isso, é possível que indivíduos com evidências de RC tenham uma melhor adaptação ao treinamento. Entretanto, não há estudos comparando o efeito do treinamento físico sobre a PA e rigidez arterial em transplantados cardíacos com *versus* sem evidências de RC.

Por fim, o treinamento físico melhora a capacidade cardiorrespiratória de indivíduos com TX^{30, 61, 62}. Entretanto, esta melhora é geralmente modesta e está mais associada às adaptações fisiológicas periféricas do que às adaptações centrais^{30, 63-66}. A

incapacidade dos transplantados cardíacos sem (ou com pobre) RC em alcançar valores ótimos de volume sistólico e débito cardíaco durante as sessões de exercício pode estar associado à esta modesta adaptação cardiorrespiratória ao treinamento. Transplantados cardíacos com boa resposta da frequência cardíaca ao exercício devido à RC, mesmo em caso de reinervação parcial, poderiam então ter maior melhora da capacidade cardiorrespiratória em resposta ao treinamento físico que seus pares sem evidências de RC. Entretanto, o efeito do treinamento físico sobre a capacidade cardiorrespiratória de transplantados cardíacos com *versus* sem evidências de RC ainda não foi investigado.

Neste sentido, estudos analisando as adaptações hemodinâmicas (pressão arterial e rigidez arterial) e cardiorrespiratória ao treinamento em transplantados cardíacos com *versus* sem evidências de RC são necessários para confirmar as hipóteses levantadas anteriormente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Investigar as adaptações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias ao treinamento físico em indivíduos transplantados do coração com *versus* sem evidências de RC.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar o efeito de 12 semanas de treinamento físico sobre a pressão arterial ambulatorial e rigidez arterial em indivíduos transplantados do coração com *versus* sem evidências de RC.
- Avaliar o efeito de 12 semanas de treinamento físico sobre a capacidade cardiorrespiratória, tolerância ao exercício e resposta hemodinâmica ao exercício em indivíduos transplantados do coração com *versus* sem evidências de RC.

CASUÍSTICA E
MÉTODOS

CASUÍSTICA

Foram estudados voluntários de 20 a 60 anos de idade, submetidos à TX (técnica bicaval) há no mínimo 12 meses antes da inclusão no estudo. Os critérios de elegibilidade incluíam inatividade física (não envolvimento em programas regulares de exercício físico durante os 6 meses prévios), terapia medicamentosa otimizada e sem alteração durante os 3 meses prévios, sem evidências de rejeição do enxerto durante os 6 últimos meses, e ausência de contraindicações musculoesqueléticas, cardiovasculares e metabólicas à prática de exercício. Voluntários com distúrbios psicológicos, doenças neuromusculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, evidências de lesões em órgãos alvo (ex.: coração, olho, fígado e cérebro), arritmia ventricular complexa, fibrilação atrial e alcoolismo não foram incluídas no estudo.

Para estimar o tamanho da casuística necessária para o estudo, foi realizado cálculo amostral (SPSS 12.0 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) com base em estudo prévio analisando o efeito do treinamento físico na PA ambulatorial de pacientes com TX ³⁰, o qual sugeriu uma casuística de 17 voluntários por grupo, para uma redução de $4,8 \pm 2,7$ mmHg da PA sistólica (PAS) de vigília após intervenção com exercício, com um alfa bilateral $< 0,05$ e um poder estatístico de 85%.

Cento e quarenta e nove voluntários (não consecutivos) que atendiam aos critérios de elegibilidade foram encaminhados através do ambulatório de insuficiência cardíaca e TX do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período entre de 01 de maio de 2012 e 30

de outubro de 2015. Após explicação detalhada do desenho do estudo e protocolo de avaliação, 35 voluntários (10 mulheres) clinicamente estáveis (idade: $45,5 \pm 2,3$ anos; peso: $73,7 \pm 2,3$ kg; tempo de TX: $5,9 \pm 1,33$ anos) aceitaram participar do estudo e foram incluídos (Figura 2).

DINÂMICA DO ESTUDO

A presente pesquisa foi um estudo longitudinal prospectivo com dois grupos paralelos, conduzido em dois centros de pesquisa. Os voluntários incluídos foram alocados para os grupos com evidências de RC ($n = 17$) ou sem evidências de RC (SEMRC; $n = 18$), de acordo com a resposta de frequência cardíaca durante um teste cardiopulmonar progressivo máximo (TCP), realizado 1 à 2 semanas antes de iniciar o seguimento. Os voluntários foram então submetidos a um programa de exercício com 3 sessões semanais durante 12 semanas, e repetiram o TCP de 2 à 5 dias após a última sessão de exercício. Entre 2 e 5 dias após cada TCP (pré e pós seguimento), os voluntários retornavam ao laboratório para medida da velocidade de onda de pulso (VOP) carótido-femoral. Após a medida da VOP, era colocado o monitor ambulatorial de PA em cada voluntário, os quais tinham sua PA monitorada durante as 24 h subsequentes. Os voluntários foram instruídos a manter o mesmo tratamento medicamentoso durante todo o estudo. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição, e os voluntários forneceram o termo de consentimento livre e esclarecido previamente ao início das avaliações.

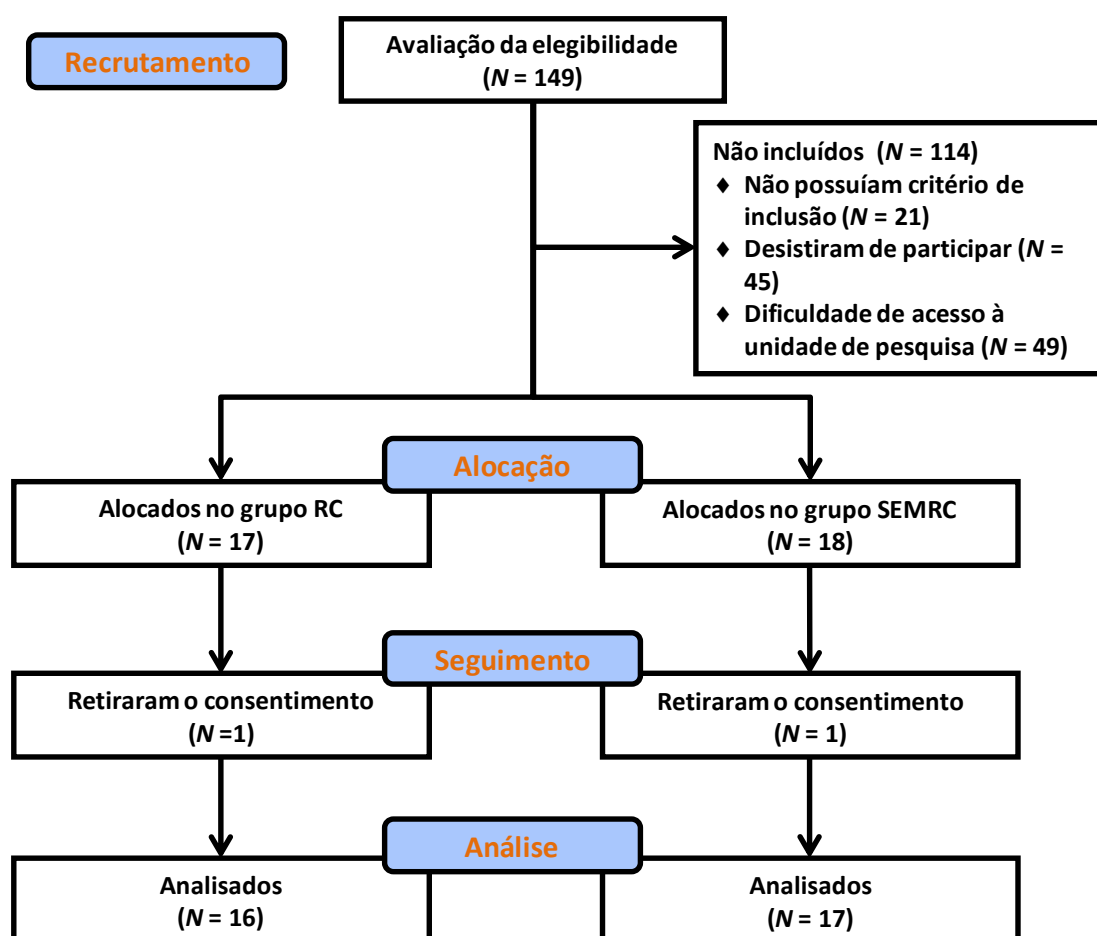


Figura 2. Representação esquemática da dinâmica do estudo.

AVALIAÇÃO DA REINERVAÇÃO CARDÍACA

A presença ou ausência de RC parcial foi avaliada indiretamente através da resposta da frequência cardíaca do voluntário à um TCP realizado antes do início do seguimento. Baseando-se em resultados de estudos anteriores^{44, 45, 51}, os voluntários do grupo RC deviam ter 2 dos seguintes critérios para caracterizar evidências de reinervação parcial: 1) aumento substancial da frequência cardíaca no início do exercício (aumento da frequência cardíaca ≥ 5 bpm ao final do 1º estágio do TCP); 2) frequência cardíaca no pico

de esforço > 80% da frequência cardíaca máxima predita para a idade ⁶⁷; e 3) redução da frequência cardíaca durante a fase de recuperação (redução da frequência cardíaca > 1 bpm ao final do 1º minuto da fase de recuperação do TCP). Os voluntários do SEMRC não apresentavam nenhum dos critérios supramencionados.

TESTE DE ESFORÇO CARDIOPULMONAR

Os voluntários do estudo realizaram TCP em esteira programável (TMX425 Stress Treadmill[®]; Track Master, Newton, KS, EUA), no período da manhã (entre 8h e 12h), antes e após as 12 semanas de seguimento (pelo menos 48 h após a última sessão de exercício), seguindo protocolo de Naughton modificado ¹¹. Os exames foram realizados em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C), pelo menos duas horas após refeição leve e com os voluntários sendo orientados a não consumir bebidas alcoólicas ou contendo cafeína no dia do exame. Após dois minutos em repouso na posição ereta, os voluntários foram encorajados a realizar exercício progressivo até serem limitados por sintomas de dispneia ou fadiga. Medidas contínuas do ritmo cardíaco, ventilação pulmonar (VE), consumo de oxigênio (VO₂) e produção de dióxido de carbono (VCO₂), bem como medidas intermitentes de PA sistêmica, foram realizadas durante o período de repouso, de exercício e de recuperação. O ritmo cardíaco foi monitorado através de eletrocardiograma de 12 derivações (CardioSoft 6.5[®]; GE Medical Systems IT, Milwaukee, WI, EUA). A VE, VO₂ e VCO₂ foram medidas respiração a respiração com sistema computadorizado (Vmax Encore29[®]; SensorMedics, Yorba Linda, CA, EUA). O VO₂ de pico (VO_{2PICO}) foi considerado o valor mais alto atingido durante o exercício. A PA foi medida

ao final dos estágios de repouso (PA_{REP}), exercício (PA_{PICO}) e recuperação (PA_{REC}), com equipamento automático (Tango Stress BP[®]; SunTech Medical, Morrisville, NC, EUA). Os critérios para interrupção do TCP foram as indicações citadas pelo ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing⁶⁸.

MEDIDA DA RIGIDEZ ARTERIAL

A rigidez arterial foi avaliada através da medida da VOP carótido-femoral com um aparelho automático (Complior[®], Colson, Garges les Gonesses, França). O exame era realizado com o voluntário deitado em uma maca, e após 20 minutos de repouso na posição sentada. A PA era mensurada ao final dos 20 minutos de repouso, na posição sentada, com aparelho automático (HEM 7200, Omron, Dalian, China). A medida da VOP foi realizada a partir da captação da base da onda de pulso obtida por sensores de pressão externos, colocados sobre as artérias carótida e femoral, e calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo que a onda de pressão demora a percorrê-los. Foram coletadas de 15 a 20 ondas de pulso, e ao menos dez dessas curvas foram utilizadas para o cálculo da VOP. Os exames foram realizadas antes e após as 12 semanas de intervenção (no mínimo 72 horas após a última sessão de exercício), no período entre 9h30 e 10h, sempre pelo mesmo avaliador, o qual desconhecia o grupo a que cada voluntário pertencia. Os participantes do estudo foram orientadas a não realizar atividade física e evitar consumo de bebidas alcoólicas ou contendo cafeína durante as 24 horas pré-teste, e a realizar refeição leve até duas horas antes do exame.

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

A PA ambulatorial foi medida durante 24 h, no braço não dominante, utilizando um monitor automático para medida da PA ambulatorial (Dyna-Mapa[®], Cardios Sistemas Comercial e Industrial Ltda, São Paulo, Brasil), seguindo as recomendações da V Diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)⁶⁹. As monitorações foram realizadas antes e após as 12 semanas de intervenção (no mínimo 72 horas após a última sessão de exercício), e tiveram início de segunda à sexta-feira, no mesmo horário do dia (entre 10 e 11 horas). O monitor foi programado para realizar medidas a cada 15 e 20 minutos, durante os períodos de vigília e sono, respectivamente. Foi considerado período de sono o horário entre deitar e levantar informado pelo voluntário. Todos os voluntários foram instruídos à manter suas atividades diárias habituais, à não realizar atividade física formal, e a estender e relaxar o braço durante a medida da PA no período de vigília. Foi solicitado que os voluntários tomassem nota de seu horário de sono, atividades laborais e recreativas e o horário em que tomaram suas medicações. Como critério de avaliação foi utilizada a média da PA durante o período de 24 h, vigília e sono, bem como a média horária da PA e carga pressórica (percentual de medidas acima dos valores aceitáveis para o horário do dia) durante as 24 horas da avaliação. Foram considerados aceitáveis os valores $\leq 130/85$ mmHg e $\leq 110/70$ mmHg da PA sistólica/diastólica do período de vigília e sono, respectivamente⁶⁹.

PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO

Todos os voluntários foram submetidos a um programa de exercícios com 3 sessões semanais (2 sessões supervisionadas e uma não supervisionada), durante 12 semanas. As sessões de exercício supervisionado consistiam de 5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício aeróbio (caminhada, trote ou corrida em esteira ergométrica) com intensidade entre 11 e 13 ("relativamente fácil" e "ligeiramente cansativo") da escala de percepção subjetiva de esforço de 6 a 20 (PSE)⁷⁰, 1 série de 10 a 15 repetições (intensidade entre 13 e 15 da mesma escala de PSE) em 5 exercícios resistidos (supino sentado, leg press, remada sentada, flexão plantar de tornozelo e abdominal), e 5 minutos de volta à calma (alongamento estático). Durante as sessões de exercício não supervisionadas, os voluntários eram instruídos a seguir os mesmos 5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício aeróbio e 5 minutos de resfriamento realizados durante as sessões supervisionadas. Entretanto, o exercício aeróbio consistia de caminhada, trote ou corrida (de acordo com o nível de condicionamento do voluntário) em solo plano (ex.: pistas públicas para caminhada, praças e vias públicas), e os voluntários eram orientados a não realizar os exercícios resistidos. A sobrecarga do exercício aeróbio e resistido era ajustada de acordo com a adaptação ao treinamento, para garantir que todas as sessões de treino ocorressem com a intensidade desejada durante as 12 semanas de intervenção. entre 11 e 13 na escala de PSE foi adotada O ritmo entre 11 e 13 da PSE⁷⁰ foi adotado para execução do exercício aeróbio porque ele demonstra ser compatível com a zona de treinamento aeróbio (entre o 1º e 2º limiar ventilatório) em pacientes submetidos a TX^{43,31}.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão ou mediana e intervalo interquartil. O software estatístico SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado para realizar as análises estatísticas. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade dos dados da população estudada. O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar homogeneidade dos grupos no pré-seguimento. A análise de variância (ANOVA) de dois caminhos para medidas repetidas (intervenção vs. tempo) foi utilizado para indicar diferenças nas variáveis com distribuição paramétrica. O teste *post-hoc* de Bonferroni foi utilizado para identificar as diferenças significativas indicadas pela ANOVA de dois caminhos. Para as variáveis não paramétricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney e Wilcoxon para identificar diferenças intergrupo e intragrupo, respectivamente. Teste t não pareado foi utilizado para identificar diferenças intergrupo nas alterações (deltas) das variáveis hemodinâmicas e cardiopulmonares. Foram considerados significativos os resultados cujos níveis descritivos (valores de *P*) apresentaram-se inferiores a 0,05.

RESULTADOS

Um voluntário de cada grupo retirou o consentimento, por razões pessoais, um mês após o início da intervenção. Então, 16 voluntários do grupo RC e 17 do grupo SEMRC completaram as 12 semanas de intervenção e foram incluídos na análise final (Figura 2). Não houve diferença significativa em nenhuma das características basais dos voluntários dos grupos RC e SEMRC (Tabela 1).

A PA média de consultório foi 122/82 mmHg no grupo RC e 122/78 mmHg no grupo SEMRC. Entretanto, 81,2% do grupo RC (13 voluntários) usava ao menos um medicamento anti-hipertensivo, sendo que 31,2% (5 voluntários) usavam dois medicamentos anti-hipertensivos e 12,5% (2 voluntários) usavam três medicamentos anti-hipertensivos. No grupo SEMRC, 100% dos voluntários usava ao menos um medicamento anti-hipertensivo, sendo que 70,6% (12 voluntários) usavam dois medicamentos anti-hipertensivo e 5,9% (1 voluntário), usava três medicamentos anti-hipertensivo.

O TCP e o programa de exercício foi bem tolerado pelos voluntários não sendo observada nenhuma intercorrência durante o estudo. Não houve diferença significativa na adesão ao programa de exercício entre os grupos RC ($83,5 \pm 2,2 \%$) e SEMRC ($86,1 \pm 2,4 \%$).

Tabela 1: Características dos sujeitos.

	RC	SEMRC
N (masculino /feminino)	16 (11/5)	17 (13/4)
Idade (anos)	43,4 ± 3,0	47,5 ± 3,1
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 1,5	26,4 ± 1,0
Tempo de TX (anos)	7,3 ± 0,7	6,1 ± 1,2
PAS de consultório (mmHg)	122 ± 3	122 ± 5
PAD de consultório (mmHg)	82 ± 3	78 ± 4
Medicamento utilizado (% (mg/dia))		
Imunossupressores		
Ciclosporina	75 (185,4 ± 11,4)	59 (192,5 ± 10,0)
Prednisona	56 (4,7 ± 0,6)	59 (6,6 ± 1,2)
Tacrolimus	25 (4,5 ± 0,9)	35 (10,0 ± 3,5)
Azatioprina	25 (62,5 ± 6,3)	23 (62,5 ± 5,9)
Sirolimus	0 (0 ± 0)	6 (2 ± 0)
Micofenolato	56 (722,2 ± 93,9)	71 (808,3 ± 150,9)
Anti-hipertensivos		
Diuréticos	31 (28,0 ± 1,9)	29 (38,0 ± 1,1)
Inibidores da ECA	31 (24,0 ± 2,2)	47 (18,8 ± 4,1)
BRA	6 (25,0 ± 0,0)	6 (50,0 ± 0,0)
Antagonistas do Cálcio	69 (121,4 ± 18,4)	94 (158,4 ± 18,5)
Hipoglicemiante (Metformina)	12 (675,0 ± 61,9)	6 (850,0 ± 0,0)
Estatinas	31 (10,0 ± 0,0)	29 (18,0 ± 3,1)
Anti-depressivos (Sertralina)	6 (150,0 ± 0,0)	12 (100,0 ± 16,7)

BRA: bloqueadores dos canais de cálcio; ECA: enzima conversora de angiotensina; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TX: transplante cardíaco.

TESTE CARDIOPULMONAR

Não houve interação significativa intra-interintervenção nas variáveis de frequência cardíaca durante o TCP. Entretanto, a ANOVA indicou diferença significativa intraintervenção na frequência cardíaca no início do exercício ($F_{1,15} = 10,605$, $P = 0,005$), na frequência cardíaca pico ($F_{1,15} = 21,093$, $P < 0,001$), na frequência cardíaca de recuperação ($F_{1,15} = 10,387$, $P = 0,006$) e no percentual da frequência cardíaca máxima predita para a idade ($F_{1,15} = 14,791$, $P = 0,002$), mas não na frequência cardíaca de repouso. A análise *post hoc* demonstrou que os voluntários do grupo RC tinham maior aumento da frequência cardíaca no início do exercício ($P < 0,001$), maior frequência cardíaca de pico ($P < 0,001$), maior redução da frequência cardíaca de recuperação ($P = 0,002$) e atingiram um maior percentual da frequência cardíaca máxima predita para a idade ($P < 0,001$) que os voluntários do grupo SEMRC, antes e após as 12 semanas de seguimento (Tabela 2). O programa de exercícios não alterou a resposta da frequência cardíaca ao TCP em nenhum dos grupos.

Não houve interação significativa intra-intervenção nas variáveis da PA durante o TCP. Porém, a ANOVA indicou diferença significativa intraintervenção apenas para a PA_{PICO} sistólica. A análise *post hoc* demonstrou que apenas o grupo RC demonstrou aumento da PA sistólica durante a fase exercício e queda durante a recuperação ($P < 0,05$), antes e após as doze semanas de seguimento. Com esse comportamento da PA durante o TCP, a PA_{PICO} sistólica foi maior no grupo RC que no grupo SEMRC ($P < 0,05$), antes e após as 12 semanas de seguimento (Figura 3). O programa de exercícios não alterou a resposta da frequência cardíaca ao TCP em nenhum dos grupos.

Tabela 2: Parâmetros do teste cardiopulmonar, antes e após 12 semanas de seguimento.

Variável	RC		SEMRC	
	Pré	Pós	Pré	Pós
FC (bpm)				
Repouso	94 ± 3	93 ± 4	96 ± 3	96 ± 3
Início do exercício	104 ± 4	100 ± 3	91 ± 3 ^{††}	93 ± 4 ^{††}
Pico	147 ± 3	150 ± 4	117 ± 5 ^{†††}	119 ± 5 ^{†††}
Recuperação	138 ± 4	142 ± 5	118 ± 5 ^{††}	120 ± 5 ^{††}
% FC _{MAX} predita	88,3 ± 2,2	88,0 ± 2,7	67,1 ± 2,7 ^{†††}	68,4 ± 3,0 ^{†††}
QR _{PICO}	1,08 ± 0,01	1,10 ± 0,03	1,14 ± 0,02	1,12 ± 0,02
Tempo de tolerância ao				
exercício (min)	15,1 ± 1,0	18,1 ± 1,4 ^{**}	12,4 ± 0,9 [†]	13,9 ± 1,1 ^{*†}

FC: frequência cardíaca; % FC_{MAX} predita: percentual da frequência cardíaca máxima predita para a idade; QR_{PICO}: quociente respiratório alcançado durante o último estágio do teste de esforço. Asterisco denota diferença significativa de pré-seguimento (*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$). Cruz denota diferença de RC no mesmo período (†: $P < 0,05$; ††: $P < 0,01$; †††: $P < 0,001$).

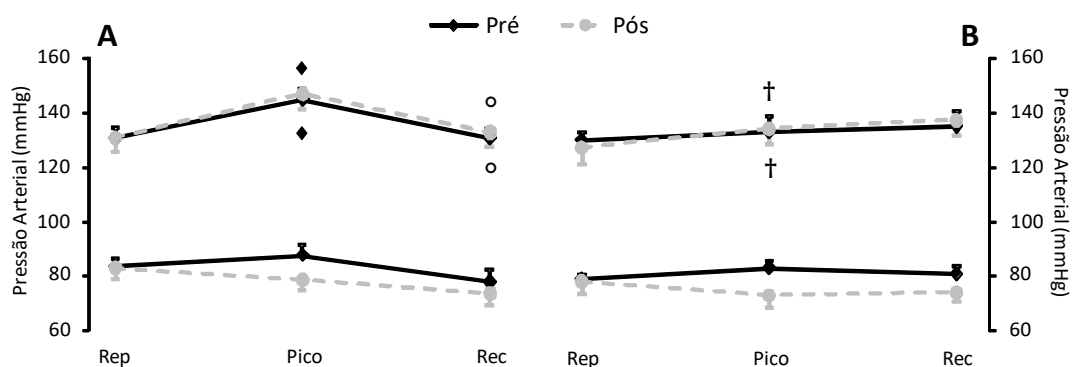


Figura 3. Pressão arterial durante o teste cardiopulmonar, antes (pré) e após (pós) 12 semanas de seguimento. A: grupo RC; B: grupo SEMRC; Rep: repouso; Rec: reuperação. †: diferente de RC no mesmo período ($P < 0,05$). *: diferente de PA sistólica de repouso no mesmo grupo ($P < 0,05$). °: diferente de PA sistólica de pico no mesmo grupo ($P < 0,05$).

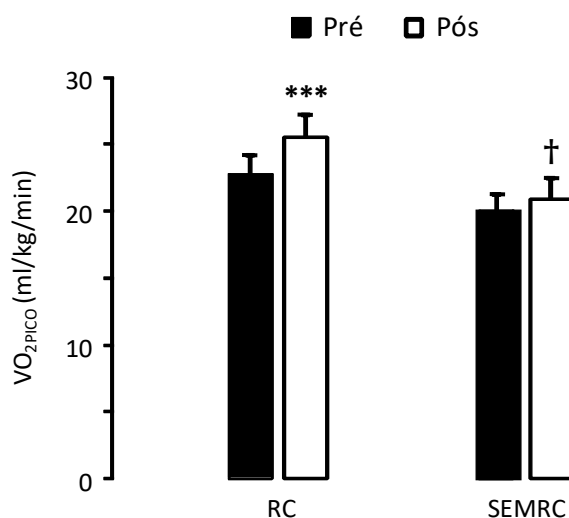


Figura 4. VO_{2PICO} do grupo RC e SEMRC, antes (pré) e após (pós) seguimento. ***: diferente de pré-seguimento ($P < 0,001$). †: diferente de RC no mesmo período ($P < 0,05$).

Não houve interações significativas intra-interintervenção no VO_{2PICO} e tolerância ao exercício durante o TCP. Entretanto, a ANOVA indicou tendência para diferença significativa intraintervenção ($F_{1,15} = 3,619$, $P = 0,076$) e diferença sigficativa interintervenção ($F_{1,15} = 17,302$, $P = 0,001$) no VO_{2PICO} . Indicou também diferença intraintervenção ($F_{1,15} = 5,853$, $P = 0,029$) e interintervenção ($F_{1,15} = 22,848$, $P < 0,001$) na tolerância ao esforço. A análise *post hoc* demonstrou que o grupo RC apresentou maior tolerância ao exercício (22 %, $P < 0,05$) que o grupo SEMRC no pré-seguimento (Tabela 2). Os voluntários do grupo RC aumentaram o VO_{2PICO} ($2,8 \pm 0,5$ ml/kg/min, $P < 0,001$) e a tolerância ao exercício ($3,0 \pm 1,0$ min, $P = 0,01$) durante o seguimento (Figura 4, Figura 5 e Tabela 2). Embora os voluntários do grupo SEMRC aumentaram a tolerância ao esforço ($1,6 \pm 0,6$ min, $P = 0,01$) durante o seguimento (Tabela 2), o VO_{2PICO} não alterou significativamente (Figura 4 e Figura 5). Com estes resultados, o grupo RC apresentou

maior VO_{2PICO} (22,5%, $P < 0,05$) e tolerância ao esforço (30,2%, $P = 0,02$) que o grupo SEMRC após o seguimento (Figura 4 e Tabela 2).

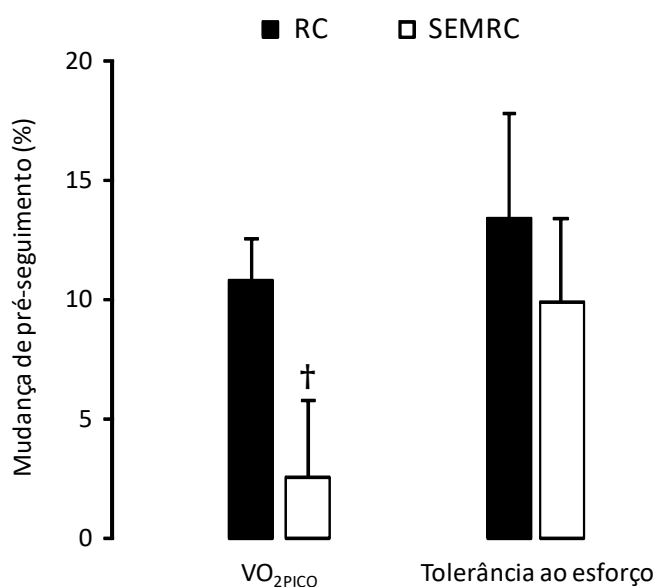


Figura 5. Mudança percentual no VO_{2PICO} e durante o seguimento. †: diferente de RC ($P < 0,05$).

MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Os dados da MAPA foram de boa qualidade em todas as avaliações. O percentual médio de medidas válidas do grupo RC foi de 90% no pré-seguimento e 88% no pós-seguimento, não diferindo significativamente do grupo SEMRC que teve um percentual de medidas válidas de 87% no pré-seguimento e 91% no pós-seguimento. A MAPA pré e pós-seguimento iniciou e terminou no mesmo horário do dia no grupo RC (pré-seguimento: 10h30min $\pm$ 14min à 10h40 $\pm$ 11min; pós-seguimento: 10h25min $\pm$ 10min à 10h45 $\pm$ 15min) e SEMRC (pré-seguimento: 10h35min $\pm$ 8min à 10h50min $\pm$ 5min; pós-seguimento: 10h40min $\pm$ 10h45min $\pm$ 15min à 10h45min $\pm$ 10min). O horário médio de

sono dos participantes foi das 22h30min $\pm$ 15min às 6h40min $\pm$ 20min, não havendo diferença significativa entre os grupos e entre pré e pós-seguimento.

A ANOVA de dois caminhos indicou interação intra-interintervenção na PA sistólica 24-h ($F_{1, 15} = 5,770$; $P = 0,03$), PA sistólica de vigília ($F_{1, 15} = 12,849$; $P = 0,003$) e PA diastólica de vigília ($F_{1, 15} = 22,121$; $P < 0,001$). A ANOVA também indicou diferença significativa interintervenção na PA sistólica 24-h ($F_{1, 15} = 9,151$; $P = 0,009$), PA sistólica de vigília ($F_{1, 15} = 12,849$; $P = 0,003$), PA diastólica 24-h ($F_{1, 15} = 23,214$; $P < 0,001$), PA diastólica de vigília ($F_{1, 15} = 22,121$; $P < 0,001$) e PA diastólica de sono ($F_{1, 15} = 20,021$; $P < 0,001$). A análise *post hoc* demonstrou que no grupo RC, após 12 semanas de seguimento, houve redução significativa da PA sistólica 24-h (7 ± 2 mmHg; $P = 0,002$) e de vigília (9 ± 2 mmHg, $P = 0,001$), bem como da diastólica 24-h (9 ± 2 mmHg, $P < 0,001$), de vigília (10 ± 2 mmHg, $P < 0,001$) e sono (6 ± 2 mmHg, $P < 0,001$) (Figura 6). No grupo SEMRC, houve redução apenas da PA diastólica 24-h (5 ± 2 mmHg, $P = 0,01$), de vigília (5 ± 2 mmHg, $P = 0,02$) e sono (6 ± 2 mmHg, $P = 0,008$), as quais foram de menor magnitude que as observadas no grupo RC (Figura 7).

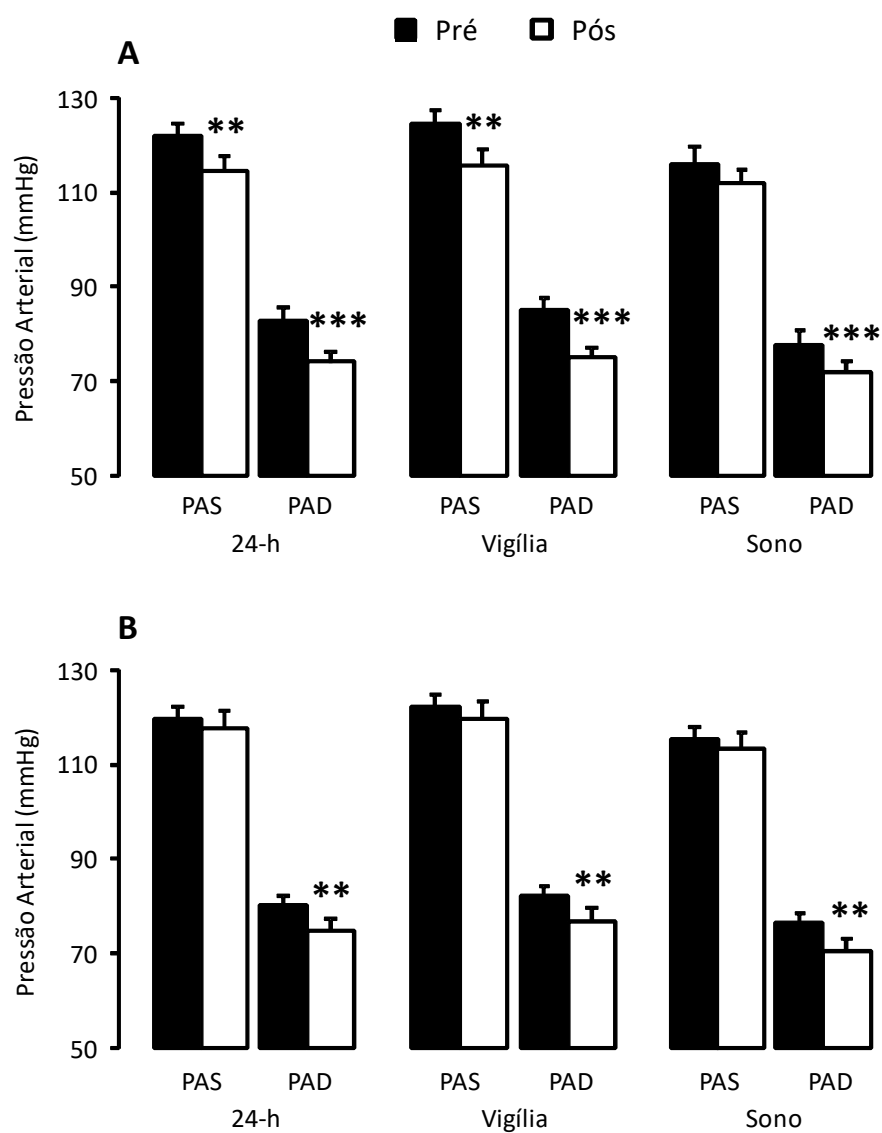


Figura 6. Médias diárias da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) dos grupos RC (A) e SERC (B), antes (pré) e após (pós) 12 semanas de seguimento. Asterisco denota diferença significativa de pré-seguimento (*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$; ***: $P < 0,001$).

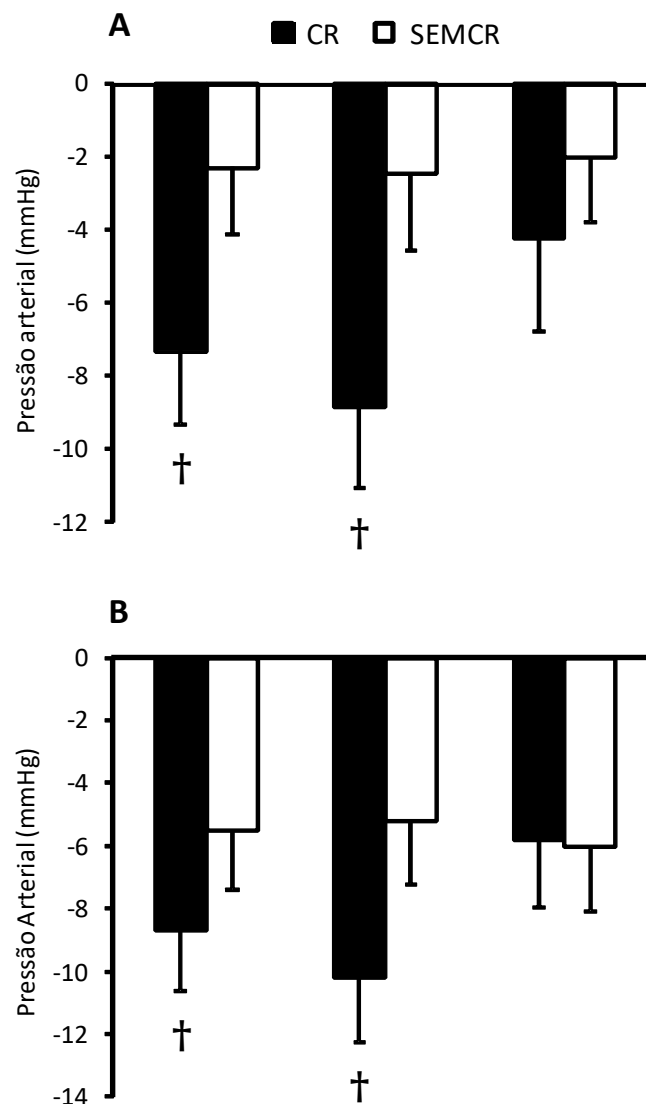


Figura 7. Redução da pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) após 12 semanas de seguimento. †: diferença significativa de SEMRC ($P < 0,05$).

O grupo RC também demonstrou redução da carga pressórica (percentual de medidas acima dos valores aceitáveis) da PA sistólica e diastólica durante as 24-h ($P < 0,05$), vigília ($P < 0,05$) e sono ($P < 0,05$) após o seguimento (Figura 8A e 8C). O grupo SEMRC demonstrou redução apenas da PA diastólica 24-h ($P = 0,028$) e de vigília ($P =$

0,039) após o seguimento (Figura 8D). Com estes resultados, o grupo RC demonstrou menor carga pressórica que o grupo SEMRC na PA diastólica 24-h ($P = 0,049$).

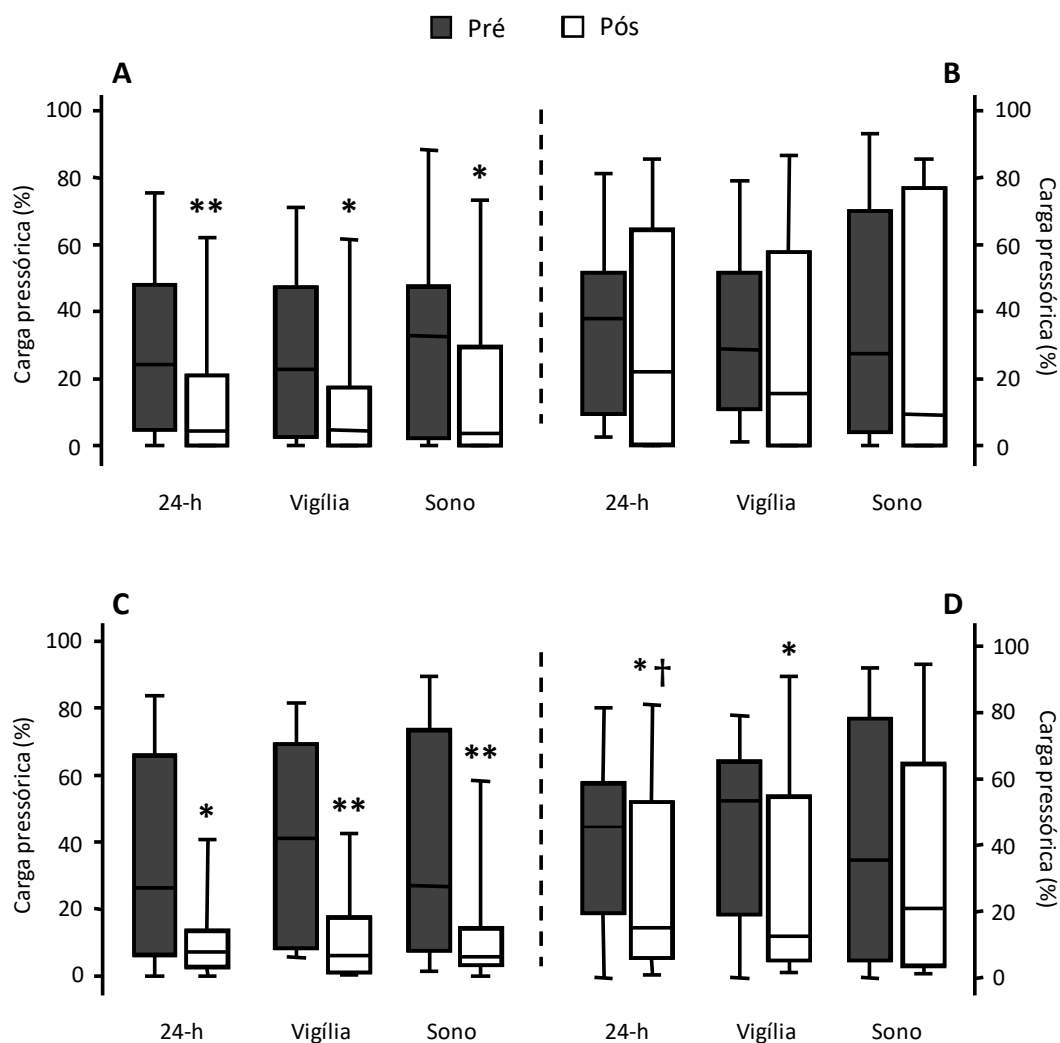


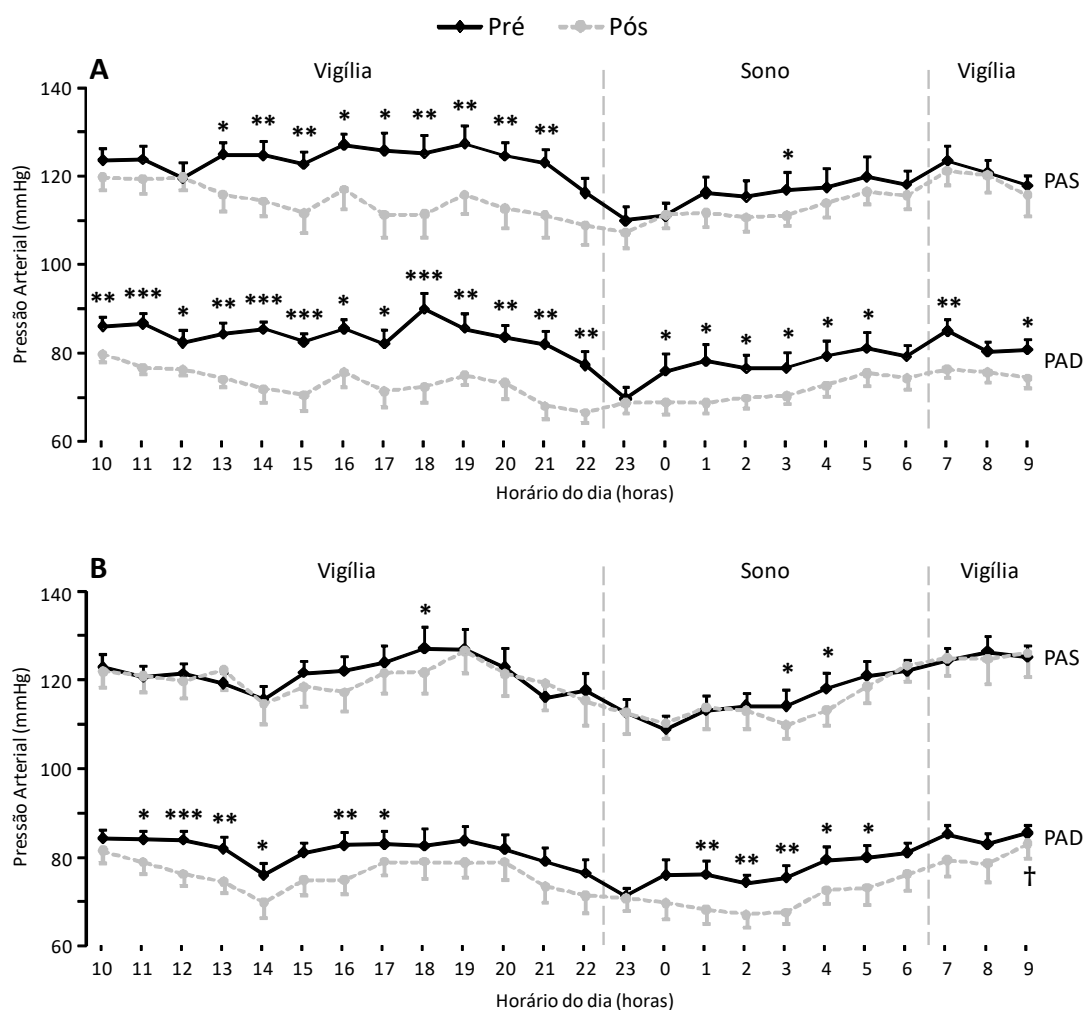
Figura 8. Carga pressórica sistólica (A e B) e diastólica (C e D) dos grupos RC (A e C) e SEMRC (B e D), antes (pré) e após (pós) 12 semanas de seguimento. Asterisco denota diferença significativa de pré-seguimento (*: $P < 0,05$; **: $P < 0,01$). †: diferença significativa de RC no mesmo período ($P < 0,05$).

A análise da média horária da PA sistólica indicou que houve interação intra-interintervenção em três das 24 horas avaliadas (13h: $F_{1,15} = 4,068$, $P = 0,042$; 17h: $F_{1,15} = 4,187$, $P = 0,049$; 19h: $F_{1,15} = 4,185$, $P = 0,049$), bem como diferença significativa

interintervenção em nove das 24 horas avaliadas (14h: $F_{1,15} = 10,964$, $P = 0,029$; 15h: $F_{1,15} = 5,841$, $P = 0,029$; 16h: $F_{1,15} = 9,006$, $P = 0,009$; 17h: $F_{1,15} = 15,295$, $P = 0,001$; 18h: $F_{1,15} = 15,025$, $P = 0,001$; 19h: $F_{1,15} = 19,184$, $P = 0,001$; 20h: $F_{1,15} = 15,664$, $P = 0,001$; 3h: $F_{1,15} = 7,658$, $P = 0,014$; 4h: $F_{1,15} = 5,567$, $P = 0,032$). Para a PA diastólica, houve interação intra-intervenção em três das 24 horas avaliadas (10h: $F_{1,15} = 4,943$, $P = 0,042$; 18h: $F_{1,15} = 5,733$, $P = 0,036$; 9h: $F_{1,15} = 4,314$, $P = 0,045$), bem como diferença significativa interintervenção em 21 das 24 horas avaliadas (10h: $F_{1,15} = 7,345$, $P = 0,016$; 11h: $F_{1,15} = 27,796$, $P < 0,001$; 12h: $F_{1,15} = 23,157$, $P < 0,001$; 13h: $F_{1,15} = 36,641$, $P < 0,001$; 14h: $F_{1,15} = 15,259$, $P = 0,001$; 15h: $F_{1,15} = 15,796$, $P = 0,001$; 16h: $F_{1,15} = 22,085$, $P < 0,001$; 17h: $F_{1,15} = 13,449$, $P = 0,002$; 18h: $F_{1,15} = 23,868$, $P < 0,001$; 19h: $F_{1,15} = 14,127$, $P = 0,002$; 20h: $F_{1,15} = 5,249$, $P < 0,037$; 21h: $F_{1,15} = 9,173$, $P = 0,008$; 22h: $F_{1,15} = 13,563$, $P = 0,002$; 0h: $F_{1,15} = 4,972$, $P = 0,041$; 1h: $F_{1,15} = 19,431$, $P = 0,001$; 2h: $F_{1,15} = 22,924$, $P < 0,001$; 3h: $F_{1,15} = 27,352$, $P < 0,001$; 4h: $F_{1,15} = 9,235$, $P = 0,008$; 5h: $F_{1,15} = 9,328$, $P = 0,008$; 7h: $F_{1,15} = 8,022$, $P = 0,013$; 9h: $F_{1,15} = 3,964$, $P < 0,049$).

A análise *post hoc* demonstrou que a PA sistólica pós-seguimento do grupo RC foi significativamente inferior durante nove horas do período de vigília (13h: 9 ± 3 mmHg, $P = 0,018$; 14h: 10 ± 4 mmHg, $P = 0,01$; 15h: 11 ± 4 mmHg, $P = 0,01$; 16h: 10 ± 4 mmHg, $P = 0,013$; 17h: 15 ± 5 mmHg, $P = 0,031$; 18h: 14 ± 5 mmHg, $P = 0,01$; 19h: 12 ± 3 mmHg, $P = 0,003$; 20h: 12 ± 4 mmHg, $P = 0,009$; 21h: 12 ± 5 mmHg, $P = 0,03$) e uma hora do período de sono (3h: 6 ± 3 mmHg, $P = 0,049$) (Figura 9). A PA diastólica pós-seguimento do grupo RC foi inferior durante 15 horas do período de vigília (10h: 6 ± 2 mmHg, $P = 0,004$; 11h: 10 ± 2 mmHg, $P < 0,001$; 12h: 6 ± 2 mmHg, $P = 0,02$; 13h: 10 ± 2 mmHg, $P < 0,001$; 14h: 14 ± 3 mmHg, $P < 0,001$; 15h: 12 ± 3 mmHg, $P < 0,001$; 16h: 10 ± 4 mmHg, $P = 0,016$; 17h: $11 \pm$

4 mmHg, $P = 0,018$; 18h: 18 ± 4 mmHg, $P = 0,001$; 19h: 11 ± 3 mmHg, $P = 0,003$; 20h: 11 ± 4 mmHg, $P = 0,023$; 21h: 14 ± 5 mmHg, $P = 0,008$; 22h: 11 ± 4 mmHg, $P = 0,008$; 7h: 9 ± 3 mmHg, $P = 0,006$; 9h: 7 ± 2 mmHg, $P = 0,01$) e 6 horas do período de sono (0h: 7 ± 4 mmHg, $P = 0,049$; 1h: 10 ± 4 mmHg, $P = 0,025$; 2h: 7 ± 3 mmHg, $P = 0,018$; 3h: 6 ± 3 mmHg, $P = 0,046$; 4h: 7 ± 2 mmHg, $P = 0,016$; 5h: 6 ± 2 mmHg, $P = 0,03$) (Figura 9). Já a PA sistólica pós-seguimento do grupo SEMRC foi inferior apenas durante uma hora do período de vigília (18h: 5 ± 2 mmHg, $P = 0,016$) e duas horas durante o período de sono (3h: 4 ± 2 mmHg, $P = 0,02$; 4h: 5 ± 2 mmHg, $P = 0,03$), enquanto que a PA diastólica pós-seguimento foi inferior durante 6 horas do período de vigília (11h: 5 ± 2 mmHg, $P = 0,03$; 12h: 8 ± 2 mmHg, $P = 0,001$; 13h: 8 ± 2 mmHg, $P = 0,002$; 14h: 6 ± 4 mmHg, $P = 0,003$; 16h: 8 ± 3 mmHg, $P = 0,009$; 17h: 4 ± 2 mmHg, $P = 0,042$) e cinco horas do período de sono (1h: 8 ± 2 mmHg, $P = 0,003$; 2h: 7 ± 2 mmHg, $P = 0,008$; 3h: 8 ± 2 mmHg, $P = 0,002$; 4h: 7 ± 3 mmHg, $P = 0,045$; 5h: 7 ± 3 mmHg, $P = 0,04$) (Figura 9). A análise *post hoc* também demonstrou que a PA diastólica pós-seguimento foi significativamente menor em RC que em SEMRC às 9h ($P = 0,03$).



RIGIDEZ ARTERIAL

A ANOVA de dois caminhos não indicou interação intra-interintervenção, bem como diferença significativa interintervenção para VOP carótido-femoral (Figura 10).

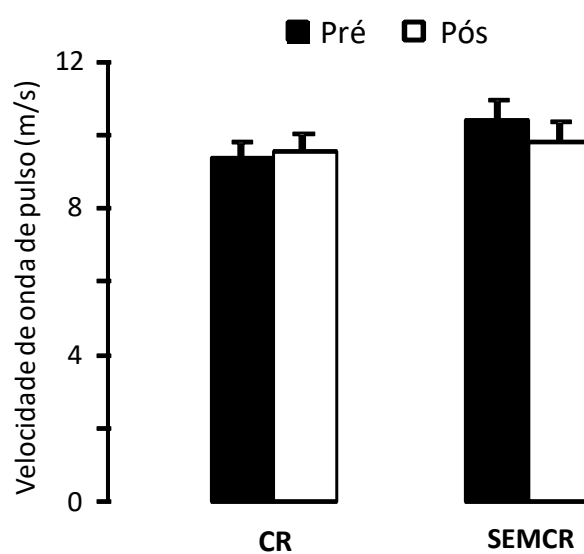


Figura 10. Velocidade de onda de pulso carótido-femoral, antes (pré) e após (pós) 12 semanas de seguimento.

DISCUSSÃO

O presente estudo investigou as adaptações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias ao treinamento físico em transplantados cardíacos com RC *versus* SEMRC. Seus principais achados incluem: 1) houve redução da PA sistólica (24-h e vigília) e diastólica (24-h, vigília e sono) após o treinamento físico no grupo RC, mas redução apenas da PA diastólica (24-h, vigília em sono) no grupo SEMRC; 2) o número de horas do dia em que houve redução da PA (sistólica e diastólica) após o treinamento foi maior no grupo RC (sistólica: 10 horas do dia; diastólica: 21 horas do dia) que no grupo SEMRC (sistólica: 3 horas do dia; diastólica: 11 horas do dia); 3) o grupo RC demonstrou redução da carga pressórica sistólica e diastólica em todos os períodos de análise (24-h, vigília e sono) após o treinamento físico, enquanto que o grupo SEMRC demonstrou redução apenas na carga pressórica diastólica 24-h e de vigília; e 4) embora ambos os grupos tenham melhorado a tolerância ao exercício após o treinamento físico, apenas o grupo RC melhorou a capacidade cardiorrespiratória (VO_{2PICO}). De acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a analisar o papel da RC nas adaptações hemodinâmicas e cardiorrespiratórias ao treinamento físico em indivíduos com TX.

PRESSÃO ARTERIAL

O treinamento físico aeróbio reduz a PA de repouso (sistólica /diastólica) de indivíduos sem TX^{53, 71}, com maiores reduções sendo observadas em indivíduos hipertensos (6,9 / 4,9 mmHg) que em normotensos (2,4 /1,6 mmHg)⁵³. Já em relação a

PA ambulatorial, o efeito hipotensor do treinamento físico parece ser semelhante em indivíduos hipertensos e normotensos ⁷², embora há estudo demonstrando maior efeito hipotensivo do treinamento físico em indivíduos hipertensos com a PA mal controlada do que naqueles com a PA bem controlada ⁵⁴. É importante ressaltar que, em indivíduos sem TX, a redução da PA ambulatorial induzida pelo treinamento físico parece ocorrer durante o período de vigília, mas não durante o de sono ⁷². Porém, um recente estudo com transplantados cardíacos, que não foram classificados de acordo com o nível de RC, demonstrou que o treinamento físico foi efetivo para reduzir a PA sistólica e diastólica de vigília e a PA diastólica de sono, enquanto que a PA sistólica de sono foi reduzida apenas durante 3 horas ³⁰.

No presente estudo, em acordo com o observado no estudo prévio em transplantados cardíacos ³⁰, ambos os grupos reduziram a PA diastólica de sono após o treinamento físico, enquanto que a PA sistólica de sono foi reduzida durante 1 hora no grupo RC e 2 horas no grupo SEMRC. Entretanto, apenas o grupo RC reduziu a PA sistólica (24-h e vigília), o número de horas em que houve redução da PA foi maior no grupo RC que no grupo SEMRC (10 /21 horas *versus* 3 /11 horas na PA sistólica /diastólica) e houve redução da carga pressórica (percentual de medidas acima dos valores aceitáveis para o horário do dia) sistólica e diastólica em todos os períodos de análise do grupo RC (24-h, vigília e sono), mas apenas na carga pressórica diastólica 24-h e de vigília do grupo SEMRC. Com exceção das evidências de RC (resposta da frequência cardíaca ao TCP), os indivíduos do grupo RC e SEMRC não apresentaram diferenças significativas em suas características demográficas e clínicas pré-seguimento, incluindo o tipo e quantidade de

medicamentos em uso. Estes resultados sugerem então que a RC pode influenciar o efeito do treinamento físico sobre a PA ambulatorial de indivíduos com TX.

Os voluntários do presente estudo apresentaram valores basais médios de PA de repouso (consultório) e ambulatorial em níveis considerados normais. Entretanto, 81,2% do grupo RC (13 voluntários) 100% do grupo SEMRC usava ao menos um medicamento anti-hipertensivo, sendo que 31,2% do grupo RC (5 voluntários) e 70,6% (12 voluntários) do grupo SEMRC usava dois ou mais medicamentos anti-hipertensivo (apenas 1 voluntário do grupo SEMRC usava três medicamentos anti-hipertensivo). É importante ressaltar que mesmo sob este tratamento anti-hipertensivo, o qual não foi alterado durante o seguimento, o grupo RC apresentou maior redução da PA sistólica de vigília (9 ± 2 mmHg) e da PA diastólica de vigília (10 ± 2 mmHg) e sono (6 ± 2 mmHg) que os $3,2 / 2,2$ mmHg de redução da PA sistólica /diastólica de vigília (não há redução significativa da PA de sono) observados em indivíduos sem TX (hipertensos e normotensos)⁷². Mesmo sem reduzir significativamente a PA sistólica de vigília e sono, o grupo SEMRC também apresentou maior redução da PA diastólica de vigília (5 ± 2 mmHg) e sono (6 ± 2 mmHg) que a observada em indivíduos sem TX⁷², embora esta redução tenha sido de menor magnitude que a que ocorreu no grupo RC (Figura 7).

São múltiplos os fatores associados à hipertensão arterial em indivíduos com TX, os quais incluem: 1) terapia imunossupressora²³; 2) aumento da sensibilidade β -adrenérgica devido à denervação cardíaca^{73, 74}, o que resulta em aumento da atividade simpática, redução da sensibilidade barorreflexa e hipersensibilização da ação dos vasoconstritores^{75, 76}; 3) disfunção endotelial²⁹; e 4) nefrotoxicidade por drogas, principalmente inibidores de calcineurina^{77, 78}. Sendo assim, pode-se especular que a

substancial redução da PA após treinamento físico observada no presente estudo pode ser mediada pelos mecanismos comumente observados em populações sem TX (hipertensas e normotensas) ^{29, 53-56}, bem como pela redução dos efeitos deletérios da denervação cardíaca, terapia imunossupressora, e nefrotoxicidade. Por exemplo, uma possível explicação para a redução da PA ambulatorial durante o sono observada no presente estudo, e que não ocorre em indivíduos sem TX (hipertensos e normotensos) ^{54, 72, 79}, pode ser do retorno venoso durante o sono devido à melhora na retenção hídrica induzida pela terapia imunossupressora ⁷⁷. Além disso, como a PA é diretamente afetada pelo débito cardíaco e resistência vascular periférica ⁵³, é possível que a maior capacidade de ajustes do débito cardíaco devido à maior RC ^{38, 39, 46, 47} tenha sido, ao menos em parte, responsável pela maior redução da PA observada no grupo RC que no grupo SEMRC.

RIGIDEZ ARTERIAL

A rigidez arterial é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular e geral, que aumenta progressivamente durante o envelhecimento ^{57, 58}. Também é sabido que a hipertensão arterial sistêmica acelera o aumento da rigidez arterial associado ao envelhecimento ^{54, 55, 80}. Os voluntários do presente estudo, de ambos os grupos, apresentaram níveis basais de VOP similares à de indivíduos hipertensos sem TX ^{54, 81}, sugerindo que transplantados cardíacos com ou sem evidências de RC tem alguma alteração nesta variável. É importante salientar que embora a VOP basal do grupo RC tenha sido mais lenta (~1 metro por segundo) que a VOP basal do grupo SEMRC, não foi apontada diferença significativa entre os grupos pela ANOVA de

dois caminhos. Esta ausência de diferença significativa pode ter ocorrido em função do tamanho da casuística, que foi calculada em função de alterações esperadas na PA, e não na VOP. Futuros estudos com tamanho de casuística adequados são necessários para saber se realmente não há diferença significativa na VOP entre transplantados cardíacos com e sem evidências de RC.

Embora a PA de ambos os grupos tenha reduzido após o treinamento físico, não houve alterações significativas na VOP do grupo RC e SEMRC após o seguimento. Estudos prévios têm demonstrado que o treinamento físico aeróbio pode atenuar o aumento da rigidez arterial associada ao envelhecimento e reduzir a rigidez arterial de indivíduos normotensos ^{55, 82}. Entretanto, o treinamento físico aeróbio em intensidade similar à utilizada no presente estudo não tem sido eficiente para diminuir a rigidez arterial de indivíduos hipertensos ^{54, 83}, bem como em indivíduos normotensos com risco familiar aumentado para o desenvolvimento de hipertensão arterial ^{55, 80}. Também não foi observada melhora da rigidez arterial em um recente estudo com transplantados cardíacos que não tiveram o nível de RC analisado ³⁰. Em contrapartida, programas de treinamento físico de maior intensidade (treinamento intervalado de alta intensidade) foram eficientes para reduzir a rigidez arterial de indivíduos hipertensos ⁵⁴ e normotensos com risco familiar aumentado para o desenvolvimento de hipertensão arterial ⁵⁶, sugerindo que esta maior intensidade de exercício também seja a requerida para a melhora da rigidez arterial de transplantados cardíacos com ou sem evidências de RC ⁸⁴.

CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA

Embora a capacidade cardiorrespiratória de indivíduos com TX seja melhor a de seu estado pré-transplante (insuficiência cardíaca), ela ainda é baixa quando comparada à de indivíduos saudáveis de mesma idade e gênero ⁴⁶. Algumas alterações centrais e periféricas têm sido sugeridas como a causa da baixa capacidade cardiorrespiratória em transplantados cardíacos, as quais incluem disfunção diastólica ⁸⁵, incompetência cronotrópica devido à denervação cardíaca ⁸⁶, e alterações periféricas devido ao descondicionamento físico pré cirurgia e terapia imunossupressora pós cirurgia ⁸⁷. A comunidade científica tem então debatido qual é o mecanismo mais importante na limitação da capacidade cardiorrespiratória após o TX ⁸⁶⁻⁸⁸. Neste sentido, a denervação cardíaca que ocorre durante o processo cirúrgico, devido à secção das fibras simpáticas e parassimpáticas que inervam o coração, tem recebido grande atenção ^{22, 86}.

Devido a este processo cirúrgico, indivíduos com TX apresentam resposta da frequência cardíaca e volume sistólico dependente do mecanismo de Frank-Starling e produção endógena de catecolaminas ^{40, 41}. Com isso, transplantados cardíacos apresentam elevada frequência cardíaca de repouso, capacidade prejudicada para aumentar a frequência cardíaca e volume sistólico durante o exercício máximo e submáximo, e lenta redução da frequência cardíaca após o término do exercício, quanto comparado a seus pares saudáveis ^{22, 42, 43}. Esta limitada resposta da frequência cardíaca e volume sistólico resulta em acentuada redução do débito cardíaco durante o exercício submáximo e máximo, a qual tem sido sugerida como um importante fator limitante da capacidade cardiorrespiratória desta população ^{46, 47}. De acordo com isto, foi demonstrado que a RC ocorrida ao longo do tempo pós cirurgia resulta em aumento da

capacidade cardiorrespiratória em indivíduos com TX ^{44, 45}. Então, o resultado da tolerância ao exercício basal encontrado no presente estudo, a qual foi maior no grupo RC que no grupo SEMRC, está de acordo com os achados prévios.

Embora o treinamento físico demonstre efeitos positivos sobre a capacidade cardiorrespiratória de transplantados cardíacos, estes efeitos são geralmente modestos e associados mais à adaptações fisiológicas periféricas que centrais ^{30, 63-66}. Como a RC é incompleta e com grande variação individual, onde alguns indivíduos não apresentam sinais de reinervação mesmo após anos de TX ^{44, 45, 51}, nossa hipótese foi que a incapacidade dos indivíduos sem ou com pouca RC (grupo SEMRC) em atingir valores ótimos de volume sistólico e débito cardíaco durante as sessões de exercício afetaria a melhora induzida pelo treinamento físico na capacidade cardiorrespiratória. Então, a melhora induzida pelo treinamento físico de $10,8 \pm 1,8 \%$ no VO_{2PICO} do grupo RC encontrada no presente estudo, associada à ausência de alteração no VO_{2PICO} do grupo SEMRC, confirma nossa hipótese.

Os mecanismos envolvidos na melhora da capacidade cardiorrespiratória induzida pelo treinamento físico não foram investigados no presente estudo. Entretanto, sabe-se que o aumento do débito cardíaco (mecanismo central) e da extração periférica de oxigênio (diferença arteriovenosa de oxigênio) contribuem para a melhora da capacidade cardiorrespiratória com o treinamento físico ⁵⁶. Como a maioria das evidências sugerem que o volume sistólico é o principal limitante da capacidade cardiorrespiratória ⁸⁹, é razoável especular que a incapacidade dos indivíduos do grupo SEMRC em aumentar adequadamente o volume sistólico durante o exercício submáximo e máximo pode ter contribuído pela ausência de melhora da capacidade cardiorrespiratória observada no

presente estudo. É importante ressaltar que os indivíduos do grupo SEMRC aumentaram a tolerância ao exercício durante o seguimento, sugerindo que adaptações fisiológicas periféricas (aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio) provavelmente ocorreram em resposta ao treinamento físico.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A utilização da análise da resposta da FC ao TCP para a alocação dos voluntários em grupo RC e SEMRC, em vez de medidas bioquímicas intracardíaca invasiva ⁵¹ ou de imagem não invasiva ⁵⁰, é uma limitação do presente estudo. Entretanto, o nível de RC avaliado por medida bioquímica intracardíaca invasiva e/ou imagem não invasiva tem forte associação com a resposta da frequência ao TCP em indivíduos com TX ^{44, 45, 51}. Embora utilização deste método não permite afirmar com exatidão que os voluntários do grupo SEMRC não apresentavam nenhum grau de RC, a resposta da frequência cardíaca e da PA ao TCP (ausência de aumento da frequência cardíaca no início do esforço, baixa frequência cardíaca de pico, ausência de queda da frequência cardíaca nos primeiros minutos de recuperação pós-esforço e ausência de aumento na PA sistólica durante o esforço) sugerem que se os voluntários deste grupo apresentavam algum nível de RC, esta era mínima, não repercutindo em adequado controle hemodinâmico.

A não investigação dos possíveis mecanismos envolvidos na superior melhora hemodinâmica (PA ambulatorial) e cardiorrespiratória dos voluntários com evidência de RC é outra limitação do presente estudo. Embora alguns mecanismos de redução da PA aqui propostos tenham sido investigados em transplantados cardíacos que não tiveram o

nível de RC analisado ²⁹, a maioria dos mecanismos de redução da PA aqui propostos, bem como os de melhora da capacidade cardiorrespiratória, devem ser investigados em futuros estudos.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Tem sido sugerido que uma redução de apenas 2 mmHg na PA sistólica pode resultar em aproximadamente 10% de redução na mortalidade por acidente vascular encefálico e aproximadamente 7% de redução mortalidade por doença coronária e vascular ⁹⁰. Ainda, uma redução de 5 mmHg na PA diastólica pode resultar em aproximadamente 40% na mortalidade por acidente vascular encefálico e aproximadamente 30% de redução na mortalidade por doença coronária e vascular ⁹⁰. Apenas o grupo RC reduziu a PA sistólica (7 ± 2 mmHg na PA 24-h). Entretanto, ambos os grupos reduziram a PA diastólica de vigília (RC: 10 ± 2 mmHg; SEMRC: 6 ± 2 mmHg) e sono (RC: 5 ± 2 mmHg; SEMRC: 6 ± 2 mmHg), e em maior magnitude que a redução observada em indivíduos sem TX (hipertensos e normotensos) ⁷². Embora o prognóstico exato da redução da PA em indivíduos com TX ainda precise ser estabelecido, a associação entre hipertensão arterial e sobrevida do paciente, bem como do órgão transplantado, é conhecida ⁹¹. Com isso, as reduções da PA induzidas pelo treinamento físico no presente estudo podem ter importantes implicações clínicas para transplantados cardíacos, com um provável melhor prognóstico para aqueles com evidências de RC.

A capacidade cardiorrespiratória está indiretamente associada ao risco de morbidade e mortalidade em diferentes populações ⁹². Embora o seu prognóstico exato

em transplantados cardíacos também precise ser estabelecido, pode-se sugerir que o presente aumento da capacidade cardiorrespiratória induzido pelo treinamento físico observado no grupo RC, mas não no grupo SEMRC, pode ter importantes implicações clínicas para os transplantados cardíacos com evidência de RC. Por fim, a baixa tolerância ao exercício está associada à dispneia e fadiga precoce durante as atividades diárias ⁹³, bem como a maior mortalidade em indivíduos cardiopatas sem TX ⁹⁴. Com isso, embora os indivíduos do grupo SEMRC não tenham melhorado a capacidade cardiorrespiratória após o treinamento físico, a melhora observada na tolerância ao exercício também pode ter importante implicação clínica.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que, em indivíduos com TX, o treinamento físico: 1) promoveu robustas reduções da PA ambulatorial, durante os períodos vigília e sono, as quais foram de maior magnitude no grupo RC que no SEMRC; 2) aumentou a capacidade cardiorrespiratória do grupo RC, mas não do SEMRC; 3) melhorou a tolerância ao exercício, independente do nível de RC; e 4) foi insuficiente para promover melhora da rigidez arterial.

Estes resultados sugerem que a RC pode afetar as adaptações hemodinâmicas (PA) e cardiorrespiratória ao treinamento físico em indivíduos com TX. Entretanto, apesar da menor adaptação observada no grupo SEMRC, as implicações clínicas associada às melhoras observadas na PA e tolerância ao esforço, reforçam a importância da prescrição de treinamento físico para transplantados cardíacos, mesmo naqueles sem evidência de RC.

ANEXOS

ANEXO 1: Artigos associados ao projeto de pesquisa da tese publicados pelo autor.

CLINICAL SCIENCES

Prescribing and Regulating Exercise with RPE after Heart Transplant: A Pilot Study

EMMANUEL GOMES CIOLAC¹, RAFAEL ERTNER CASTRO^{1,2}, JÚLIA MARIA D'ANDRÉA GREVE³, FERNANDO BACAL², EDIMAR ALCIDES BOCCHI², and GUILHERME VEIGA GUIMARÃES²

¹Exercise and Chronic Disease Research Laboratory, Physical Education Department, School of Sciences, São Paulo State University – UNESP, Bauru, BRAZIL; ²Heart Institute, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, BRAZIL; ³Institute of Orthopedics and Traumatology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, BRAZIL

ABSTRACT

CIOLAC, E. G., R. E. CASTRO, J. M. GREVE, F. BACAL, E. A. BOCCHI, and G. V. GUIMARÃES. Prescribing and Regulating Exercise with RPE after Heart Transplant: A Pilot Study. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 47, No. 7, pp. 1321–1327, 2015. **Purpose:** The objective of this study is to analyze the use of the 6–20 RPE scale for prescribing and self-regulating heated water-based exercise (HEx) and land-based exercise (LEx) in heart transplant recipients. **Methods:** Fifteen (five females) clinically stable heart transplant recipients (time since surgery = 4.0 ± 2.5 yr) age 46.7 ± 11.8 yr underwent a symptom-limited maximal graded exercise test on a treadmill to determine their HR at anaerobic threshold (HR_{AT}), respiratory compensation point (HR_{RCP}), and maximal effort (HR_{max}). After a week, patients were randomized to perform 30 min of both HEx (walking inside the pool) and LEx (treadmill walking) sessions at a pace between 11 and 13 on the 6–20 RPE scale and had their HR measured every 4 min. The interval between sessions was 48–72 h. **Results:** No significant differences between sessions were found in the average HR during HEx and LEx. Patients showed a delay in HR increase during both interventions, with the stabilization beginning after 8 min of exercise. Exercise HR was maintained between the HR_{AT} and HR_{RCP} (in the aerobic exercise training zone) for the most part of both HEx (72% of HR measurements) and LEx (66% of HR measurements). Only a few HR measurements stayed below HR_{AT} (HEx = 9%, LEx = 13%) or above HR_{RCP} (HEx = 19%, LEx = 21%) during both exercise sessions. **Conclusion:** Exercise HR was maintained in the aerobic exercise training zone (between HR_{AT} and HR_{RCP}) for the most part of both sessions, suggesting that the 6–20 RPE scale may be an efficient tool for prescribing and self-regulating HEx and LEx in heart transplant recipients. **Key Words:** AEROBIC EXERCISE, CARDIAC DENERVATION, HEART RATE, HEART TRANSPLANTATION, RATING OF PERCEIVED EXERTION, REHABILITATION

Heart transplantation (HT) is an effective and well-established treatment for patients with heart failure refractory to medical therapy and conventional cardiac surgery (4). Its benefit includes hemodynamic restoration, improvements in survival and quality of life, and social reintegration (3,29). However, exercise capacity still remains subnormal and does not increase over time in HT recipients (6,17). Moreover, a high prevalence of several comorbidities is shown in this population, including arterial

hypertension, dyslipidemia, vascular disease, renal failure, and type 2 diabetes (26).

Conventional land-based exercise (LEx) training (i.e., aerobic and resistance training) is a well-established non-pharmacological tool for the rehabilitation and comorbidity management after HT (7,21). Despite this, the optimal exercise type (modality), quantity, and intensity for HT patient improvement are still unknown. For example, heated water-based exercise (HEx) has shown advantages when compared with LEx for cardiovascular improvement of several cardiac populations (12,19,30). Although there was a concern about HEx recommendation for heart disease patients (specially heart failure patients) because of a potentially dangerous cardiovascular response that could be induced by the hydrostatic pressure and water temperature (8), studies with chronic heart failure and resistance hypertensive patients have suggested that it is a safe and efficient exercise modality (12,18,19,30). In addition, the buoyancy effect during HEx reduces loading, facilitating the performance of aerobic and resistance exercise (12). However, little is known about safety and effectiveness of HEx in HT.

Address for correspondence: Prof. Dr. Emmanuel Ciolac, Departamento de Educação Física, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Av. Engenheiro Luiz Edmundo Carrijo Coube 14-06, Bauru, Brazil, 17033-360; E-mail: ciolac@fc.unesp.br.

Submitted for publication February 2014.
Accepted for publication October 2014.

0195-9131/15/4707-1321/0
MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®
Copyright © 2014 by the American College of Sports Medicine
DOI: 10.1249/MSS.0000000000000553

Postexercise Hypotension after Heart Transplant: Water- versus Land-Based Exercise

RAFAEL ERTNER CASTRO^{1,2}, GUILHERME VEIGA GUIMARÃES², JOSÉ MESSIAS RODRIGUES DA SILVA¹, EDIMAR ALCIDES BOCCHI², and EMMANUEL GOMES CIOLAC¹

¹Exercise and Chronic Disease Research Laboratory, Physical Education Department, School of Sciences, São Paulo State University—UNESP, Bauru, BRAZIL; ²Heart Institute, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, BRAZIL

ABSTRACT

CASTRO, R. E., G. V. GUIMARÃES, J. M. R. DA SILVA, E. A. BOCCHI, and E. G. CIOLAC. Postexercise Hypotension after Heart Transplant: Water- versus Land-Based Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 48, No. 5, pp. 804–810, 2016. **Purpose:** Heart transplant recipients (HTx) have a high prevalence of hypertension. Although exercise training promotes blood pressure (BP) reduction in HTx, the effects of a single exercise bout are unknown. Thus, we analyzed the acute effects of heated water-based exercise (HEx) versus land-based exercise (LEx) on ambulatory BP (ABP) in HTx. **Methods:** Eighteen (six females) clinically stable HTx (time since surgery = 5.0 ± 0.7 yr) age 45.7 ± 2.7 yr underwent 30 min of HEx (walking inside the pool), LEx (walking on a treadmill), and nonexercise control (CON) intervention in random order (2–5 d between interventions). HEx and LEx intensity was set at 11–13 in the 6–20 RPE scale. Twenty-four-hour (24-h) ABP monitoring was performed after each intervention. **Results:** No significant differences between interventions were found in 24-h and nighttime BP. However, daytime diastolic BP was significantly lower after HEx than CON (-4 ± 1.6 mm Hg, $P = 0.03$), and daytime diastolic BP tended to be lower after LEx than CON (-2.3 ± 1.1 mm Hg, $P = 0.052$). Hourly analysis showed that systolic and diastolic BP values were lower after HEx (average reductions of 6.6 to 12.3 mm Hg, $P < 0.01$) and LEx (average reductions of 5 to 8.3 mm Hg, $P < 0.05$) than after CON in several hours. No significant differences between HEx and LEx were found in any ABP data. **Conclusion:** HEx and LEx promoted similar reductions in ABP of heart transplant recipients, which suggests that they may be a tool to counteract hypertension in this high-risk population. **Key Words:** AEROBIC EXERCISE, AMBULATORY BLOOD PRESSURE, AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM ACTIVITY, CARDIAC DENERVATION, HEART RATE VARIABILITY, HYPERTENSION

Heart transplantation (HTx) is an effective and well-established treatment for selected end-stage heart failure patients, which results in hemodynamic restoration, survival and quality of life improvements, and social reintegration (1–3). However, HTx recipients have a high prevalence of several comorbidities (24). Among the HTx-related comorbidities, systemic arterial hypertension is the most prevalent, affecting nearly 95% of the patients after 5 yr of surgery (24). The immunosuppressive therapy has been primarily associated with this high hypertensive prevalence (24). However, the cardiac denervation after surgery results in autonomic nervous system imbalance (11), which has been also considered an important mechanism involved in the pathophysiology of hypertension after HTx (27,31).

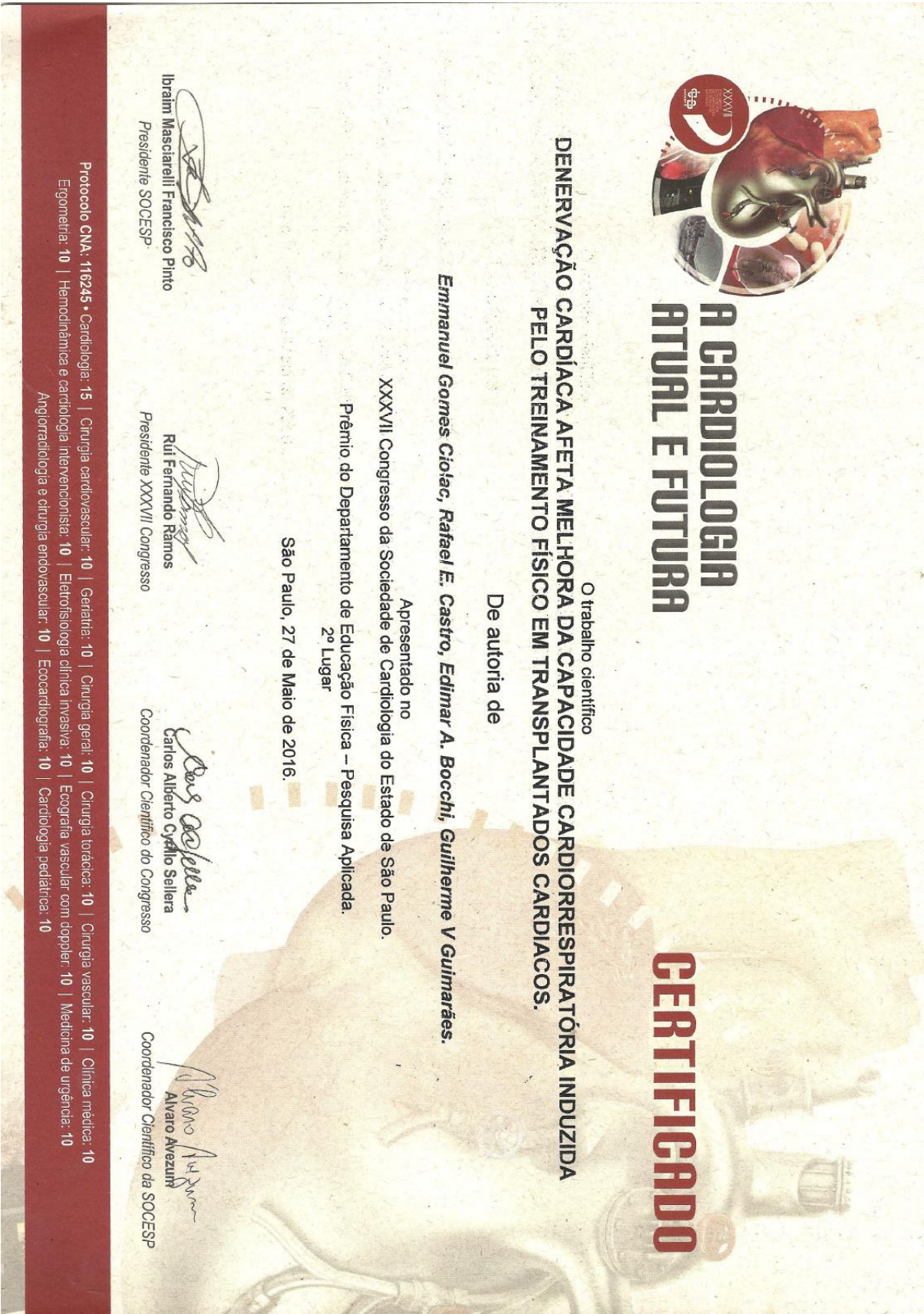
Exercise training promotes several favorable physiological adaptations in HTx recipients, which support its recommendation for both rehabilitation and comorbidity management (5,22,27). Because of its beneficial effects on blood pressure (BP) (15,28) and several mechanisms involved in hypertension pathophysiology (7,8,10,18), exercise training has also been recommended for preventing and managing hypertension in subjects without HTx (28). In addition, a single bout of moderate or high-intensity dynamic exercise has shown to decrease BP below basal levels in hypertensive subjects, and this hypotensive effect remains for several hours after exercise (13,14,29). This acute effect of exercise on BP is clinically significant, because it offers hypertensive patients the health-related benefit of having their BP transiently lowered during the day (28). Although we have shown that moderate-intensity exercise training promotes substantial BP reduction in HTx recipients (27), the effects of a single exercise bout are unknown.

Conventional land-based exercise (LEx) training (i.e., walking, cycling, running, and resistance training) has been commonly recommended for both HTx and hypertensive patients (5,22,28). However, studies by our group and others have shown that heated water-based exercise (HEx) promotes important muscular and cardiovascular benefits for different populations (6,19,21,25). For example, HEx promoted large

Address for correspondence: Emmanuel Gomez Ciolac, M.D., Departamento de Educação Física, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Av. Engenheiro Luiz Edmundo Carrijo Coube 14-06, Bauru, Brazil 17033-360. E-mail: ciolac@fc.unesp.br.
Submitted for publication August 2015.
Accepted for publication December 2015.

0195-9131/16/4805-0804/0
MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®
Copyright © 2015 by the American College of Sports Medicine
DOI: 10.1249/MSS.0000000000000846

ANEXO 2: Prêmio ganho pelo autor com trabalho derivado da tese.



*REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **

* De acordo com:

International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver). Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Updated December 2015. 2015. Disponível em www.icmje.org

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

1. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008; 117: 2544-65.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98 (1 Supl 1): 1-33.
3. Chizzola PR, Goncalves de Freitas HF, Marinho NV, Mansur JA, Meneghetti JC and Bocchi EA. The effect of beta-adrenergic receptor antagonism in cardiac sympathetic neuronal remodeling in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2006; 106: 29-34.
4. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 111: 310-4.
5. Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010; 3: 537-46.

6. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL and Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 308: H792-802.
7. Guimaraes GV, Belli JF, Bacal F and Bocchi EA. Behavior of central and peripheral chemoreflexes in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96: 161-7.
8. Belli JF, Bacal F, Bocchi EA and Guimaraes GV. Ergoreflex activity in heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97: 171-8.
9. Carvalho VO, Guimaraes GV, Carrara D, Bacal F and Bocchi EA. Validation of the Portuguese version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93: 39-44.
10. Bocchi EA, Cruz F, Guimaraes G, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail*. 2008; 1: 115-24.
11. Ciolac EG, Bocchi EA, Fernandes da Silva MM, Tavares AC, Teixeira-Neto IS and Guimaraes GV. Effects of age on aerobic capacity in heart failure patients under beta-blocker therapy: possible impact in clinical decision-making? *Cardiol J*. 2013; 20: 655-61.

12. Godoy HL, Silveira JA, Segalla E and Almeida DR. Hospitalization and mortality rates for heart failure in public hospitals in Sao Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97: 402-7.
13. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 94 (1 Supl): e16-76.
14. Bocchi EA, Fiorelli A and Transpl FGGH. The Brazilian experience with heart transplantation: A multicenter report. *J Heart Lung Transpl.* 2001; 20: 637-45.
15. Mancini DM and Schulze PC. Heart transplant allocation: in desperate need of revision. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1179-81.
16. Galeone A, Kirsch M, Barreda E, et al. Clinical outcome and quality of life of patients surviving 20 years or longer after heart transplantation. *Transpl Int.* 2014; 27: 576-82.
17. Shanewise J. Cardiac transplantation. *Anesthesiol Clin North America.* 2004; 22: 753-65.
18. Czer LS, Cohen MH, Gallagher SP, et al. Exercise performance comparison of bicaval and biatrial orthotopic heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011; 43: 3857-62.
19. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y and Chen JM. Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United

- Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 140: 700-8, 8 e1-2.
20. Paris W, Woodbury A, Thompson S, et al. Returning to Work after Heart-Transplantation. *J Heart Lung Transpl.* 1993; 12: 46-54.
21. Givertz MM, Hartley LH and Colucci WS. Long-term sequential changes in exercise capacity and chronotropic responsiveness after cardiac transplantation. *Circulation.* 1997; 96: 232-7.
22. Carvalho VO, Barni C, Teixeira-Neto IS, Guimaraes GV, Oliveira-Carvalho V and Bocchi EA. Exercise capacity in early and late adult heart transplant recipients. *Cardiol J.* 2013; 20: 178-83.
23. Lindenfeld J, Page RL, Zolty R, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient - Part III: Common medical problems. *Circulation.* 2005; 111: 113-7.
24. Melnikov S, Mayan H, Uchida S, Holtzman EJ and Farfel Z. Cyclosporine metabolic side effects: association with the WNK4 system. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 1113-20.
25. Rezzani R. Cyclosporine A and adverse effects on organs: histochemical studies. *Prog Histochem Cytochem.* 2004; 39: 85-128.

26. Khot UN, Binkley PF, Haas GJ and Starling RC. Prospective study of the circadian pattern of blood pressure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15: 350-9.
27. Naesens M, Kuypers DR and Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 481-508.
28. Bossaller C, Forstermann U, Hertel R, Olbricht C, Reschke V and Fleck E. Ciclosporin A inhibits endothelium-dependent vasodilatation and vascular prostacyclin production. *Eur J Pharmacol*. 1989; 165: 165-9.
29. Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002; 16: 137-43.
30. Pascoalino LN, Ciolac EG, Tavares AC, et al. Exercise training improves ambulatory blood pressure but not arterial stiffness in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 693-700.
31. Castro RE, Guimaraes GV, Rodrigues da Silva JM, Bocchi EA and Ciolac EG. Postexercise Hypotension after Heart Transplant: Water- versus Land-Based Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 45: 804-10.
32. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, et al. Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 1997; 11: 60-5.

33. Morrison RJ, Short HD, Noon GP and Frost AE. Hypertension after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1993; 12: 928-31.
34. Taegtmeyer AB, Crook AM, Barton PJ and Banner NR. Reduced incidence of hypertension after heterotopic cardiac transplantation compared with orthotopic cardiac transplantation: evidence that excision of the native heart contributes to post-transplant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1254-60.
35. Guimaraes GV, d'Avila VM, Pires P, Bacal F, Stolf N and Bocchi E. Acute effects of a single dose of phosphodiesterase type 5 inhibitor (sildenafil) on systemic arterial blood pressure during exercise and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39: 3142-9.
36. Kotsis VT, Stabouli SV, Pitiriga V, et al. Impact of cardiac transplantation in 24 hours circadian blood pressure and heart rate profile. *Transplant Proc*. 2005; 37: 2244-6.
37. Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P, et al. Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1999; 18: 838-45.
38. Guimaraes GV, D'Avila V, Bocchi EA and Carvalho VO. Norepinephrine remains increased in the six-minute walking test after heart transplantation. *Clinics*. 2010; 65: 587-91.

39. Ozdogan E, Banner N, Fitzgerald M, Musumeci F, Khaghani A and Yacoub M. Factors influencing the development of hypertension after heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1990; 9: 548-53.
40. Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplantation patients: a comprehensive review. *Eura Medicophys*. 2005; 41: 67-74.
41. Carvalho VO, Bocchi EA and Guimaraes GV. Aerobic Exercise Prescription in Adult Heart Transplant Recipients: A Review. *Cardiovasc Ther*. 2011; 29: 322-6.
42. Carvalho VO, Bocchi EA, Pascoalino LN and Guimaraes GV. The relationship between heart rate and oxygen consumption in heart transplant recipients during a cardiopulmonary exercise test Heart rate dynamic during exercise test. *Int J Cardiol*. 2010; 145: 158-60.
43. Ciolac EG, Castro RE, Greve JM, Bacal F, Bocchi EA and Guimaraes GV. Prescribing and Regulating Exercise with RPE after Heart Transplant: A Pilot Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2015; 47: 1321-7.
44. Lord SW, Brady S, Holt ND, Mitchell L, Dark JH and McComb JM. Exercise response after cardiac transplantation: Correlation with sympathetic reinnervation. *Heart*. 1996; 75: 40-3.

45. Ueberfuhr P, Bengel F, Schiepel N, Schwaiger M and Reichart B. Functional relevance of sympathetic reinnervation for the transplanted heart. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20: 169.
46. Leung TC, Ballman KV, Allison TG, et al. Clinical predictors of exercise capacity 1 year after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transpl*. 2003; 22: 16-27.
47. Kao AC, Van Trigt P, 3rd, Shaeffer-McCall GS, et al. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1994; 89: 2605-15.
48. Buendia Fuentes F, Martinez-Dolz L, Almenar Bonet L, et al. Normalization of the heart rate response to exercise 6 months after cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42: 3186-8.
49. Bernardi L, Radaelli A, Passino C, et al. Effects of physical training on cardiovascular control after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2007; 118: 356-62.
50. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B and Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001; 345: 731-8.

51. Wilson RF, Laxson DD, Christensen BV, McGinn AL and Kubo SH. Regional Differences in Sympathetic Reinnervation after Human Orthotopic Cardiac Transplantation. *Circulation*. 1993; 88: 165-71.
52. Stark RP, McGinn AL and Wilson RF. Chest pain in cardiac-transplant recipients. Evidence of sensory reinnervation after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1791-4.
53. Cornelissen VA and Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005; 46: 667-75.
54. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA and Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010; 33: 627-32.
55. Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? *Am J Cardiovasc Dis*. 2012; 2: 102-10.
56. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JMD and Guimaraes GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypert Res*. 2010; 33: 836-43.

57. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001; 37: 1236-41.
58. Vlachopoulos C, Aznaouridis K and Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1318-27.
59. Zieman SJ, Melenovsky V and Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 932-43.
60. Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM and Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001; 38: 222-6.
61. Nytroen K and Gullestad L. Exercise after heart transplantation: An overview. *World J Transplant*. 2013; 3: 78-90.
62. Squires RW. Exercise Therapy for Cardiac Transplant Recipients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011; 53: 429-36.
63. Tegtbur U, Busse MW, Jung K, Pethig K and Haverich A. Time course of physical reconditioning during exercise rehabilitation late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 270-4.

-
64. Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *New Engl J Med*. 1999; 340: 272-7.
65. Haykowsky M, Taylor D, Kim D and Tymchak W. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9: 734-9.
66. Hermann TS, Dall CH, Christensen SB, Goetze JP, Prescott E and Gustafsson F. Effect of high intensity exercise on peak oxygen uptake and endothelial function in long-term heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11: 536-41.
67. Tanaka H, Monahan KD and Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 153-6.
68. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1531-40.
69. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e III Diretrizes de monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97 (3 Supl 3): 1-24.

70. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982; 14: 377-81.
71. Whelton SP, Chin A, Xin X and He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 493-503.
72. Cornelissen VA, Buys R and Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2013; 31: 639-48.
73. Schwaiblmair M, von Scheidt W, Uberfuhr P, et al. Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 838-45.
74. Taegtmeyer AB, Crook AM, Barton PJR and Banner NR. Reduced incidence of hypertension after heterotopic cardiac transplantation compared with orthotopic cardiac transplantation - Evidence that excision of the native heart contributes to post-transplant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1254-60.
75. Caverio PG, Sudhir K, Galli F, Demarco T, Keith F and Chatterjee K. Effect of Orthotopic Cardiac Transplantation on Peripheral Vascular Function in Congestive-Heart-Failure - Influence of Cyclosporine Therapy. *Am Heart J.* 1994; 127: 1581-7.

76. Ozdogan E, Banner N, Fitzgerald M, Musumeci F, Khaghani A and Yacoub M. Factors Influencing the Development of Hypertension after Heart-Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1990; 9: 548-53.
77. Guimaraes GV, d'Avila VM, Pires P, Bacal F, Stolf N and Bocchi E. Acute effects of a single dose of phosphodiesterase type 5 inhibitor (Sildenafil) on systemic arterial blood pressure during exercise and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007; 39: 3142-9.
78. Naesens M, Kuypers DRJ and Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephro*. 2009; 4: 481-508.
79. Marceau M, Kouame N, Lacourciere Y and Cleroux J. Effects of different training intensities on 24-hour blood-pressure in hypertensive subjects. *Circulation*. 1993; 88: 2803-11.
80. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM and Guimaraes GV. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res*. 2010; 33: 836-43.
81. Mattace-Raso FUS, Hofman A, Verwoert GC, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2338-50.

82. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA and Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000; 102: 1270-5.
83. Seals DR, Tanaka H, Clevenger CM, et al. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: Role of arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 506-13.
84. Lavie CJ, Arena R and Earnest CP. High-intensity interval training in patients with cardiovascular diseases and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32: 1056-8.
85. Paulus WJ, Bronzwaer JGF and Wellens F. Deficient Acceleration of Left-Ventricular Relaxation during Exercise after Heart-Transplantation. *Circulation*. 1992; 86: 1175-85.
86. Andreassen AK. Point: Cardiac denervation does/does not play a major role in exercise limitation after heart transplantation. *J Appl Physiol (1985)*. 2008; 104: 559-60.
87. Richard R, Zoll J, Mettauier B, Piquard F and Geny B. Counterpoint: Cardiac denervation does not play a major role in exercise limitation after heart transplantation. *J Appl Physiol (1985)*. 2008; 104: 560-2.

-
88. Marconi C, Marzorati M and Cerretelli P. Re: Cardiac denervation does/does not play a major role in exercise limitation after heart transplantation. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 104: 565.
89. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome - A pilot study. *Circulation*. 2008; 118: 346-54.
90. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R and Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-13.
91. Zbroch E, Malyszko J, Mysliwiec M, Przybylowski P and Durlik M. Hypertension in solid organ transplant recipients. *Ann Transpl*. 2012; 17: 100-7.
92. Ciolac EG. Exercise training as a preventive tool for age-related disorders: a brief review. *Clinics*. 2013; 68: 710-7.
93. Ciolac EG, Bocchi EA, Greve JM and Guimaraes GV. Heart rate response to exercise and cardiorespiratory fitness of young women at high familial risk for hypertension: effects of interval vs continuous training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011; 18: 824-30.

94. Feuerstadt P, Chai A and Kligfield P. Submaximal effort tolerance as a predictor of all-cause mortality in patients undergoing cardiac rehabilitation. *Clin Cardiol.* 2007; 30: 234-8.