RAFAEL ERTNER CASTRO

Efeito agudo do exercício físico em piscina aquecida *versus* em solo
sobre a pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca em
indivíduos transplantados cardíacos

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Emmanuel Gomes Ciolac

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Rafael Ertner

Efeito agudo do exercício físico em piscina aquecida *versus* em solo sobre a pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos transplantados cardíacos / Rafael Ertner Castro. — São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Emmanuel Gomes Ciolac.

Descritores: 1.Exercício 2.Pressão arterial 3.Frequência cardíaca 4.Sistema nervoso autônomo 5.Hipotensão pós-exercício 6.Transplante de coração

USP/FM/DBD-313/15

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus dois grandes heróis: meu pai, Eurivaldo Castro (*in memoriam*), e minha mãe, Izilda Aparecida Ertner Castro, meus grandes exemplos de força, dignidade, respeito e amor. Nem mesmo o pior dos momentos abalou estes pilares. Meu eterno amor e gratidão!

Dedico também à minha noiva, Cássia Regina Ferreira Gomes, por todo o amor, companheirismo e suporte que despendeu a mim neste período tão conturbado e ao mesmo tempo tão importante da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor e amigo Emmanuel Gomes Ciolac, que me deu as coordenadas corretas para a realização deste trabalho e que, pacientemente e sabiamente, me ensinou a ser um pesquisador. Fico profundamente agradecido e honrado por ser orientado por este profissional que, com certeza, se enquadra entre os melhores do Brasil.

Ao Professor Guilherme Veiga Guimarães, por ter-me aceito como estagiário na Unidade de Insuficiência Cardíaca do InCor – HCFMUSP, me apresentado ao mundo científico, e por me brindar com seu vasto conhecimento e valorosa amizade.

Aos voluntários que participaram dessa pesquisa, verdadeiros exemplos de vida que merecem profundo respeito e admiração. Sem eles, essa pesquisa não seria possível.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, diretor da Unidade de Insuficiência Cardíaca do InCor – HCFMUSP, por disponibilizar toda a estrutura da unidade para que esta pesquisa fosse elaborada e executada.

À Prof. Dra. Julia Maria D'Andrea Greve, diretora do Laboratório de Estudos do Movimento (LEM – IOT/HCFMUSP), por disponibilizar gentilmente a academia onde foram feitas as coletas e análises.

Ao Prof. Dr. Fernando Bacal, diretor do Núcleo de Transplante Cardíaco do InCor – HCFMUSP, por permitir minha pesquisa com os transplantados cardíacos.

À enfermeira Fernanda Barone, pela colaboração ao captar os pacientes do ambulatório de transplante cardíaco do InCor – HCFMUSP para esta pesquisa.

Ao Dr. Vitor Sarli Issa e à Dra. Sílvia Moreira Ayub Ferreira, médicos da Unidade de Insuficiência Cardíaca, por sempre estarem prontos a sanar qualquer tipo de dúvida com extrema clareza e conhecimento.

Aos funcionários da Unidade de Insuficiência Cardíaca, em especial à secretária Maria de Lourdes Ribeiro e à técnica Maria Cecília Alves Lima, por todo o auxílio prestado nesta pesquisa, pelo carinho e amizade cultivados ao longo desses anos.

Aos amigos e colegas pós-graduandos, especialmente à Juliana, Aline, Leandro, Vagner, Iram e Jefferson pela amizade, pelos conselhos, por toda colaboração e troca de conhecimentos que tivemos ao longo dessa jornada.

Às instituições financiadoras desta pesquisa, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, através de auxílio à pesquisa (FAPESP # 2012/02409-0) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, através do Programa de Demanda Social.

“Tudo aquilo que o homem ignora não existe para ele. Por isso, o universo de cada um se resume ao tamanho de seu saber.”

Albert Einstein

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – OBJETIVO.....	8
3 – MÉTODOS	10
3.1 – Casuística	10
3.2 – Dinâmica do estudo	10
3.3 – Teste Cardiopulmonar.....	15
3.4 – Monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	16
3.5 – Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	17
3.6 – Sessões de Exercício e Sessão Controle	18
3.7 – Análise Estatística.....	19
4 – RESULTADOS	21
5 – DISCUSSÃO	31
5.1 – Limitações do Estudo.....	36
5.2 – Implicações Clínicas	37
6 – CONCLUSÕES	40
7 – ANEXOS	42
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

RESUMO

Castro RE. *Efeito agudo do exercício físico em piscina aquecida versus em solo sobre a pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos transplantados cardíacos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

O transplante cardíaco (TX) é um reconhecido procedimento de escolha para a insuficiência cardíaca refratária, resultando em melhora na sintomatologia e na qualidade de vida dos pacientes. Todavia, estes pacientes apresentam capacidade física reduzida e alta prevalência de comorbidades. A terapia imunossupressora, bem como a denervação cardíaca pós-cirurgia tornam a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a mais prevalente das comorbidades. Avaliamos o efeito agudo do exercício aeróbio em piscina aquecida e em solo sobre a dinâmica do comportamento tensional na pressão arterial durante 24 horas (MAPA-24h) e na atividade autonômica do coração. Dezoito pacientes (6 mulheres) clinicamente estáveis ($5 \pm 0,7$ anos de cirurgia), $45,7 \pm 2,7$ anos de idade, foram submetidos a 30 minutos de exercício aeróbio em piscina, exercício aeróbio em esteira rolante (solo) ou 30 minutos em repouso (controle) em ordem randômica (2 a 5 dias entre cada sessão). A intensidade do exercício foi entre 11 e 13 em uma escala subjetiva de esforço que vai de 6 a 20. Foram avaliadas a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no início, logo após o exercício e na fase de recuperação, bem como a MAPA-24h após cada sessão. Após o exercício em piscina, foram observadas reduções significativas em relação à sessão controle nas médias horárias da pressão arterial sistólica (PAS) nas três primeiras horas ($15h = 12,2 \pm 3,1$ mmHg, $p = 0,004$; $16h = 11,1 \pm 2,8$ mmHg, $p = 0,003$; $17h = 12,3 \pm 3,1$ mmHg, $p = 0,003$) e após a sétima hora ($21h = 7,8 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,001$) de análise, e nas médias diária ($4 \pm 1,6$ mmHg, $p = 0,02$) e horária da pressão arterial diastólica (PAD) na primeira ($15h = 7,7 \pm 2,8$ mmHg, $p = 0,04$) e sétima hora ($21h = 6,6 \pm 1,5$ mmHg, $p = 0,002$). Após o exercício em solo foram vistas reduções significativas em relação à sessão controle nas médias horárias da PAS durante a segunda ($16h = 5,3 \pm 1,6$ mmHg, $p = 0,01$), terceira ($17h = 7,3 \pm 2,3$ mmHg, $p = 0,02$) e vigésima primeira hora ($11h = 7,8 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,02$) e nas médias horárias da PAD durante a segunda ($16h = 5,0 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,04$), a vigésima primeira ($11h = 8,3 \pm 2,5$ mmHg, $p = 0,01$) e vigésima quarta hora ($14h = 6,9 \pm 2,4$ mmHg, $p = 0,03$) de análise. A VFC apresentou não diferença significativa em nenhuma das intervenções de exercício. Assim sendo, ambas as sessões de exercício promoveram reduções similares da pressão arterial ambulatorial dos pacientes pós-TX, sugerindo que elas podem ser uma importante ferramenta para o combate da HAS nessa população de alto risco.

Descritores: exercício; pressão arterial; frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo; hipotensão pós-exercício; transplante cardíaco.

ABSTRACT

Castro RE. *Acute effects of water-based exercise versus land-based exercise on ambulatory blood pressure and heart rate variability in heart transplant recipients* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Heart transplantation (TX) is a recognized procedure of choice for refractory heart failure, resulting in improvement in symptoms and quality of life of patients. However, these patients have reduced physical capacity and high prevalence of comorbidities. Immunosuppressive therapy and post-surgery cardiac denervation make systemic hypertension (SH) the most prevalent comorbidity. We evaluated the acute effect of aerobic heated water-based exercise and land-based exercise on the dynamic tension behavior in blood pressure for 24 hours (24-h ABP) and autonomic activity of the heart. Eighteen patients (6 females) clinically stable (5 ± 0.7 years of surgery), 45.7 ± 2.7 years old, underwent 30 minutes of aerobic exercise in the swimming pool, aerobic exercise on a treadmill (land) or non-exercise control (control) in random order (2–5 days between each session). Exercise intensity was set at 11–13 in the 6–20 rating of perceived exertion scale. We evaluated the heart rate variability (HRV) at the beginning, right after exercise and during the recovery phase, and the 24-h ABP after each session. After water-based exercise, significant reductions were observed in relation to the control session on hourly average systolic blood pressure (SBP) in the first three hours (15h = 12.2 ± 3.1 mmHg, $p = 0.004$; 16h = 11.1 ± 2.8 mmHg, $p = 0.003$; 17h = 12.3 ± 3.1 mmHg, $p = 0.003$) and after the seventh time (21h = 7.8 ± 1.7 mmHg, $p = 0.001$) analysis, and the daily averages (4 ± 1.6 mmHg, $p = 0.02$) and hourly average diastolic blood pressure (DBP) in the first (15h = 7.7 ± 2.8 mmHg, $p = 0.04$) and seventh hours (21h = 6.6 ± 1.5 mmHg, $p = 0.002$). After land-based exercise significant reductions were observed when compared to control session in the hourly averages of SBP during the second (16h = 5.3 ± 1.6 mmHg, $p = 0.01$), third (17h = 7.3 ± 2.3 mmHg, $p = 0.02$) and twenty-first time (21h = 7.8 ± 1.7 mmHg, $p = 0.02$) and in hourly averages DBP during the second (16h = 5.0 ± 1.7 mmHg, $p = 0.04$), the twenty-first (21h = 8.3 ± 2.5 mmHg, $p = 0.01$) and twenty-fourth hour (24h = 6.9 ± 2.4 mmHg, $p = 0.03$) analysis. HRV showed no significant difference in any of exercise interventions. Therefore, both exercise sessions promoted similar reductions in ambulatory blood pressure of post-TX patients, suggesting that they can be an important tool to counteract hypertension in this high-risk population.

Descriptors: exercise; arterial pressure; heart rate; autonomic nervous system; post-exercise hypotension; heart transplantation.

INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

As cardiomiopatias são um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas com disfunção mecânica e/ou elétrica que, normalmente, exibem hipertrofia ventricular inapropriada ou dilatação, e podem levar à insuficiência cardíaca (IC) ¹. No Brasil, a IC é a causa mais frequente de internações por doença cardiovascular, sendo sua principal etiologia a cardiopatia isquêmica crônica associada à hipertensão arterial e, em algumas regiões do país, a doença de Chagas ². A IC é a terceira maior causa de internações no Sistema Único de Saúde do Brasil e é responsável por 6% do índice de óbitos ao ano ^{2, 3}.

O transplante cardíaco (TX) é um tratamento efetivo e bem estabelecido em pacientes com IC refratária à terapêutica clínica e/ou procedimentos intervencionistas ⁴, resultando em normalização hemodinâmica parcial em repouso e durante a realização de esforço físico ^{5, 6}.

No Brasil, o TX é realizado desde 1968, sendo que a melhora da técnica cirúrgica, da captação de órgãos e da terapia imunossupressora foram determinantes para que 28 diferentes centros brasileiros realizem TX ⁶. A média da sobrevida no primeiro ano é de 90%, após cinco anos é de 50% e após 20 anos é de 16% ^{7, 8, 9}.

As técnicas cirúrgicas utilizadas para o TX são a clássica e a bicaval. A técnica clássica consiste no corte neural ao nível da conexão atrioventricular, preservando assim mais fibras parassimpáticas que simpáticas ¹⁰. Porém, arritmias atriais, distúrbios de condução atrioventricular, regurgitação mitral ou tricúspide, dilatação de átrios direito e esquerdo, assincronismo contrátil entre o

átrio do doador e do receptor e disfunção do nodo sinusal podem ser comuns nesse tipo de cirurgia ¹¹. Já a técnica bicaval consiste na remoção completa da junção atrial, da veia cava superior e inferior, ocorrendo a denervação completa do coração. Assim, o estímulo necessário para o início do processo de reinervação das fibras nervosas apresenta maior probabilidade de acontecer quando o corte neural ocorre por completo ^{11, 12}. Este tipo de cirurgia tem algumas vantagens em relação à técnica clássica, tais como preservar a geometria atrial, diminuir a incidência de arritmias no período pós-operatório e de insuficiência tricúspide ⁴. Com isso, a utilização da técnica bicaval aumentou consideravelmente nos últimos anos, sendo atualmente mais prevalente a sua utilização em comparação com a técnica clássica ¹³.

A denervação cardíaca parcial (técnica clássica) ou completa (técnica bicaval) faz com que o controle da frequência cardíaca, volume sistólico e, conseqüentemente, do débito cardíaco seja dependente do mecanismo de Frankling-Starling e concentrações plasmáticas de catecolaminas ^{14, 15}. Apesar de haver evidências de reinervação cardíaca pós-transplante ^{15, 16}, o grau em que ela ocorre demonstra grande variação entre os estudos ¹⁵, e parece ser mais prevalente para fibras simpáticas que parassimpáticas ¹⁶. Com isso, indivíduos com TX apresentam elevada FC de repouso, atraso no aumento da FC em resposta ao exercício físico, menores níveis de FC no esforço máximo, e lenta redução da FC pós-exercício quando comparados com indivíduos saudáveis ^{15, 17, 18}. Além disso, há uma baixa reprodutibilidade entre a resposta da FC e consumo de oxigênio (VO₂) durante o exercício progressivo máximo em indivíduos com TX ¹⁹.

Apesar das melhoras hemodinâmicas, na capacidade física e na qualidade de vida em comparação a situação pré-TX que este paciente se encontrava ^{20, 21}, indivíduos com TX ainda apresentam capacidade física inferior à de seus pares sedentários ^{19, 22, 23}. Além disso, os pacientes podem apresentar diversas comorbidades. Após cinco anos de cirurgia, 95% dos pacientes apresentam hipertensão arterial sistêmica (HAS), 81% hiperlipidemia, 50% vasculopatias, 33% insuficiência renal e 32% diabetes ²⁴.

Essas comorbidades são, em grande parte, devido à terapia imunossupressora. Essas drogas são essenciais para a redução de eventos de rejeição do órgão transplantado, e a exposição prolongada do paciente a essas drogas, juntamente com o aumento da idade dos mesmos resulta em um impressionante número de doenças associadas a esse tipo de terapia ²⁴.

A HAS é a comorbidade mais comum dentre os transplantados do coração. Isto é atribuído primariamente ao uso dos inibidores de calcineurina, que têm como mecanismo de ação o bloqueio da expressão de genes de ativação das células T do sistema imunológico ²⁵. Entretanto, alguns estudos ²⁶ sugerem que a inibição da proteína fosfatase nos rins, tecido muscular liso e nervoso gera aumento na concentração de sódio, de retenção hídrica, vasoconstrição e da atividade simpática, promovendo assim o aumento da pressão arterial (PA) sistêmica ²⁷. Pacientes que são tratados com tacrolimus apresentam incidência de HAS menor do que os tratados com ciclosporina A, apesar de ambos serem inibidores de calcineurina ²⁴.

Outra característica da HAS pós-TX é o ritmo circadiano desequilibrado, sem a queda normal da PA noturna e com uma carga hipertensiva maior no período de 24h ²⁸. Isto se deve à denervação cardíaca decorrente da cirurgia, o

que leva ao aumento da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos ²⁹ e, consequentemente, a um incremento da ativação simpática associado à dessensibilização barorreflexa ³⁰ e hipersensibilização da ação dos vasoconstritores ³¹. No TX ortotópico (secção da via eferente do sistema nervoso autônomo do coração) a incidência de HAS foi maior do que no TX heterotópico (com preservação da via eferente do sistema nervoso autônomo do coração) ³².

Por outro lado, a prática de exercícios físicos regulares promove adaptações fisiológicas favoráveis no transplantado cardíaco e tem sido recomendada para redução e controle das comorbidades, para o restabelecimento da capacidade física e retorno às atividades diárias e recreativas, ocasionando assim melhoria da qualidade de vida ^{10, 15, 27}. Estudos sobre reabilitação cardíaca após TX utilizam protocolos de exercícios aeróbios e/ou exercícios resistidos, os quais têm demonstrado melhora da capacidade cardiopulmonar ^{22, 33}, redução da FC e PA de repouso ^{34, 35, 36}, melhora da extração periférica de oxigênio, aumento da densidade mitocondrial muscular ³⁷, melhora da função endotelial ³⁸, redução da atividade neuro-hormonal ³⁹, melhora da eficiência respiratória durante o exercício físico ⁴⁰ e aumento da força e massa muscular ^{41, 42, 43}.

O exercício físico traz resultados favoráveis em vários fatores que envolvem a fisiopatologia da HAS, tais como melhora na atividade simpática, na velocidade de onda de pulso e na sensibilidade à insulina, além de melhorar os níveis de colesterol e de lipoproteínas de alta (HDL) e baixa (LDL) densidades ^{44, 45}. Especificamente em indivíduos transplantados cardíacos, em estudo analisando o efeito de 12 semanas de treinamento físico sobre a PA

ambulatorial foi observada reduções médias de 4,8 mmHg e 7,5 mmHg na PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de vigília, respectivamente ³⁴, as quais foram substancialmente superiores às reduções médias de 3,2/2,2 mmHg nas PAS/PAD de vigília observadas em pacientes não transplantados ⁴⁶. Além disso, neste mesmo estudo com indivíduos transplantados foi observada redução média de 5,9 mmHg na PAD de sono após as 12 semanas de exercício ³⁴, redução essa não encontrada em indivíduos não transplantados ⁴⁶.

Além dos benefícios supracitados do treinamento físico, uma única sessão de exercício físico dinâmico pode reduzir significativamente a PA de indivíduos hipertensos não controlados ⁴⁷ ou em tratamento medicamentoso ⁴⁸, ⁴⁹, para níveis inferiores aos observados em dias sem exercício. Esta redução é clinicamente significativa, pois parece perdurar de 7 a 12 horas após a sessão de exercício, apesar de já ter persistido por um período de 22 horas ⁵⁰. Embora tenha sido demonstrado que a associação de exercício físico e sildenafil reduz a PA de indivíduos transplantados após o exercício físico progressivo máximo ⁵¹, de acordo com nosso conhecimento, não existem estudos avaliando o efeito agudo do exercício físico dinâmico sozinho na PA desta população.

Embora o mecanismo responsável por esta hipotensão pós-exercício ainda não estar totalmente elucidado, a redução da resistência vascular periférica devido à inibição simpática e alteração na resposta vascular após o exercício tem sido sugerido como o responsável pela redução da PA após uma única sessão de exercício ⁴⁸.

O exercício físico moderado realizado em solo (ex.: caminhada/corrida em pista ou esteira, cicloergômetro, etc.) tem sido comumente utilizado e recomendado para indivíduos com TX ^{10, 15, 20, 33}. Neste sentido, o estudo de

métodos alternativos ao exercício físico em solo convencional se fazem necessários. O exercício físico realizado em piscina como alternativa ao método convencional de exercícios está bem estabelecida na IC e mostram bons resultados cardiovasculares, musculares e sintomatológicos ^{52, 53, 54, 55, 56}. Além disso, o treinamento físico em piscina aquecida parece ser uma terapêutica promissora para o tratamento da hipertensão arterial. Recentes estudos em pacientes com hipertensão refratária demonstraram reduções substanciais na PA ambulatorial após duas (redução de 11,6 mmHg na PAS e de 8,4 mmHg na PAD) ⁵⁷ e 12 semanas de treinamento (redução de 36,5 mmHg na PAS e de 11,9 mmHg na PAD) ⁵⁸, as quais foram maiores do que as observadas com programas de exercício físico em solo ⁴⁷. Com isso, devido à alta prevalência de HAS após TX, o exercício físico em piscina aquecida pode ser uma intervenção benéfica para controle da PA desta população. No entanto, de acordo com nosso conhecimento, não há estudos analisando o efeito do exercício físico em piscina aquecida em pacientes submetidos ao TX.

Com isso, o presente estudo pretende analisar os efeitos de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio realizado em piscina aquecida sobre a PA ambulatorial e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e comparar com os efeitos de uma sessão aguda de exercício físico aeróbio realizado em solo. Nossa hipótese é que a sessão aguda de exercícios em piscina aquecida seja mais efetiva para a redução PA ambulatorial desta população.

OBJETIVO

2 – OBJETIVO

Objetivo Geral

Comparar, em uma população de pacientes transplantados do coração, o efeito de uma sessão aguda de exercício em piscina aquecida e em solo sobre a pressão arterial ambulatorial.

Objetivo Específico

- Analisar o efeito de uma sessão aguda de exercício físico em piscina aquecida *versus* em solo sobre a pressão arterial durante 24 h, vigília e sono de pacientes transplantados do coração.
- Analisar o efeito de uma sessão aguda de exercício físico em piscina aquecida *versus* em solo sobre a atividade autonômica do coração de pacientes transplantados do coração.

MÉTODOS

3 – MÉTODOS

3.1 – Casuística

Foram estudados pacientes entre 20 e 60 anos de idade submetidos a TX há pelo menos 12 meses. Os critérios de elegibilidade foram terapia otimizada e sem alteração na medicação nos 3 meses prévios à inclusão no estudo; sem episódios de rejeição nos 6 meses prévios à inclusão no estudo; sem contraindicações musculoesqueléticas, cardiovasculares e metabólicas para a prática de exercício físico; inatividade física (não envolvimento em programas de exercício físico nos 6 meses prévios à inclusão no estudo); e residentes do Estado de São Paulo (região da grande São Paulo ou Bauru). Os critérios de inelegibilidade foram desordens psicológicas, doença neuromuscular e doença pulmonar obstrutiva crônica, arritmias ventriculares complexas, fibrilação atrial e alcoolismo.

Foi realizado cálculo amostral, com o software SigmaStat 3.5 para Windows (Systat Software Inc., Chicago, IL, EUA), foi baseado em resultados de estudo piloto ⁵⁹, e sugeriu uma casuística de 17 pacientes para uma redução de 3 ± 4 mmHg da PAD de vigília após as intervenções com exercício (sem alterações após intervenção controle), com um alfa bi caudal $< 0,05$ e um poder estatístico de 80%.

3.2 – Dinâmica do estudo

Foram contatados para participar do estudo 55 pacientes não-consecutivos do Ambulatório de Transplante Cardíaco do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo (HCFMUSP), que atendiam aos critérios de elegibilidade, no período entre 01 de fevereiro de 2013 e 20 de janeiro de 2015. Destes pacientes, 21 aceitaram participar do protocolo. No entanto, 3 pacientes não concluíram todo o processo de avaliações: dois pacientes alegaram motivos pessoais e abandonaram as avaliações e um paciente apresentou rejeição do enxerto e foi orientado a interromper o protocolo. As características basais dos 18 pacientes que participaram do estudo são apresentadas na Tabela 1.

Todos os pacientes foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar progressivo máximo para avaliação da resposta hemodinâmica e ventilatória ao exercício. Uma semana após o teste de esforço cardiopulmonar, os pacientes foram randomizados para uma de 3 intervenções: de 30 minutos de exercício em piscina aquecida, 30 minutos de exercício em esteira rolante (exercício em solo), ou 30 minutos em repouso (sentado) em ambiente calmo e controlado (controle). Após a realização da primeira intervenção, os pacientes eram novamente randomizados para uma das duas intervenções remanescentes. Num terceiro dia o paciente realizava então a intervenção que não havia sido randomizada nas duas oportunidades anteriores. O intervalo entre cada intervenção foi de no mínimo 48 horas e no máximo 120 horas, sendo as 3 intervenções realizadas num intervalo de 7 a 10 dias.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi coletada antes, imediatamente após e 30 minutos após cada uma das três intervenções. Durante as intervenções em piscina aquecida ou em solo, os pacientes foram orientados a manter a intensidade do exercício entre “relativamente fácil e ligeiramente cansativo” (entre 11 e 13 na escala de Borg) ⁶⁰. A frequência cardíaca (FC) foi continuamente monitorada em todas as intervenções e sua

média ao final dos 30 minutos foi calculada. Ao final de cada uma das intervenções o monitor ambulatorial de PA foi então colocado nos pacientes, os quais tiveram a PA monitorada durante as 24 h subsequentes.

O presente protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HCFMUSP (protocolo 0581/11), como demonstrado no Anexo I. Todos os pacientes forneceram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo II) por escrito antes da participação neste estudo. Esquema da dinâmica do estudo é apresentada na Figura 1.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas basais dos indivíduos transplantados do coração que participaram do estudo.

Variável	
N	18
Idade (anos)	45,7 ± 2,7
Peso (kg)	73,4 ± 4,1
Estatutura (m)	1,65 ± 0,02
Cintura (cm)	93,9 ± 3,7
IMC (kg/m ²)	26,8 ± 1,3
Tempo TX (anos)	5 ± 0,7
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	124 ± 3
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	83 ± 3
Medicação (N/%)	
Imunossupressores	
Ciclosporina	6 (33,3%)
Prednisona	12 (66,7%)
Tacrolimus	10 (55,6%)
Azatioprina	5 (27,7%)
Sirolimus	1 (5,6%)
Micofenolato sódico	12 (66,7%)
Anti-hipertensivos	
ICCa	14 (77,8%)
βbloqueador	2 (11,1%)
IECA	4 (22,2%)
Diuréticos	2 (11,1%)
Hipolipemiantes	
Estatinas	14 (77,8%)
Ciprofibrato	2 (11,1%)
Hipoglicemiantes	
Metformina	2 (11,1%)
Insulina	2 (11,1%)
Antidepressivos	6 (33,3%)
Anti-coagulante	2 (11,1%)

IMC: índice de massa corpórea; TX: transplante cardíaco; ICCa: Inibidor do canal de cálcio; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Figura 1: Representação esquemática da dinâmica do estudo

3.3 – Teste Cardiopulmonar

Todos os participantes do estudo foram submetidos a teste de esforço cardiopulmonar em esteira programável (TMX425 Stress Treadmill ®; Track Master, Newton, KS, EUA), segundo protocolo de Naughton modificado ⁶¹. Os exames foram realizados na Unidade de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração do HCFMUSP, em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C), pelo menos duas horas após refeição leve e com os pacientes sendo orientados a não consumir bebidas alcoólicas ou contendo cafeína no dia do exame.

Após dois minutos em repouso na posição ereta, os pacientes foram encorajados a realizar exercício progressivo até serem limitados por sintomas de dispneia ou fadiga. Durante o período de repouso, de exercício e de recuperação, foram realizadas 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. 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 (VO₂PICO) foi considerado o valor mais alto atingido durante o exercício. A PA foi medida ao final dos estágios de repouso, exercício e recuperação, com equipamento automático (Tango Stress BP ®; SunTech Medical, Morrisville, NC, EUA).

Os critérios para interrupção do teste de esforço foram as indicações citadas pelo ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing ⁶². A partir dos dados obtidos no teste cardiopulmonar, o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de

compensação respiratória (PCR) foram determinados através de análise dos gases expirados. O LA foi determinado no momento em que os níveis da relação entre a VE/VO_2 e a pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$) alcançaram valores mínimos antes de começarem a subir, associado ao incremento não linear da relação entre a VCO_2 e o VO_2 . O PCR foi determinado no momento em que os níveis da relação VE/VCO_2 alcançaram valores mínimos antes de começar a subir e a pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração ($PetCO_2$) alcançar níveis máximos antes de começar a diminuir⁶³.

3.4 – Monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

A monitoração ambulatorial da PA durante 24 h (MAPA-24h) foi realizada de acordo com a V Diretriz para uso da MAPA⁶⁴, utilizando monitor automático para medida da PA ambulatorial (Dyna-Mapa®, Cardios Sistemas Comercial e Industrial Ltda, São Paulo, Brasil) no braço não-dominante. Todas as monitorizações começaram na mesma hora do dia (entre 14 e 15 horas) e em qualquer dia da semana, com exceção da sexta-feira. Os pacientes foram instruídos a manterem suas atividades habituais e à manterem o braço estendido e relaxado no momento em que o aparelho estivesse fazendo as aferições durante o período de vigília. Também foi solicitado que os pacientes tomassem nota de seu horário de sono, atividades laborativas e recreativas e o horário em que tomaram suas medicações. O monitor foi programado para medir a PA a cada 15 minutos no período de vigília, e a cada 30 minutos no período de sono. Considerou-se como período de sono o horário entre deitar e

levantar, informado pelo paciente. Como critério de avaliação foi utilizada a média da PA durante o período de 24 h, vigília e sono, bem como a média horária durante as 24 horas da avaliação. Foram considerados válidos para interpretação os exames em que o monitor realizou ao menos 80% das mensurações com sucesso.

3.5 – Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A obtenção da VFC foi através do sistema de telemetria, com o frequencímetro Polar RS800CX® (Polar Electro Oy, Kempele, Oulu, Finland), o qual consiste de uma cinta com transmissor codificado, colocado na região do tórax do paciente, que detecta a despolarização ventricular (onda R do eletrocardiograma), com uma frequência de amostragem de 500 Hz, e transmite ao gravador de pulso, permitindo assim o cálculo da FC e o armazenamento do intervalo r-r. As medidas da VFC foram realizadas com o paciente em decúbito dorsal, por 10 minutos, antes (pré), imediatamente após (pós) e 30 min após (recuperação) cada intervenção. Após a coleta dos dados, os mesmos foram transmitidos por meio de uma interface para um computador compatível, para o armazenamento e processamento dos sinais, sendo considerados para análise os intervalos r-r de melhor comprimento de 256 pontos em cada uma das medidas (pré, pós e recuperação). Os índices de VFC foram calculados por meio de métodos lineares, analisados no domínio da frequência por um modelo autorregressivo ⁶⁵. Foram considerados os componentes espectrais de baixa frequência (LF: 0,04-0,15 Hz) e de alta frequência (HF: 0,15-0,40 Hz), que representam as modulações simpática e

vagal, respectivamente ⁶⁶. Esses componentes estão demonstrados como unidades normalizadas (HF nu e LF nu), bem como a razão entre eles (LF/HF).

3.6 – Sessões de Exercício e Sessão Controle

Todos os participantes do estudo foram submetidos randomicamente, e em dias diferentes, à sessão de exercício físico em piscina aquecida, sessão de exercício em solo (caminhada em esteira rolante), e sessão controle (repouso sentado).

A sessão em piscina aquecida foi realizada com a água em temperatura entre 30 e 32 °C, e com os pacientes imersos até a altura entre o processo xifoide e médio-esternal ⁶⁷. Os participantes foram então instruídos a caminhar uma distância de 15 m durante 30 min, mantendo a intensidade da caminhada entre “relativamente fácil e ligeiramente cansativo” (entre 11 e 13 na escala de Borg). A sessão foi controlada com frases padronizadas, tais como “se estiver fácil, aumente a velocidade”, “se estiver difícil, diminua a velocidade” e “se o (a) senhor (a) estiver se sentindo bem, mantenha a velocidade como está”.

A sessão de exercício em solo foi feita em sala com a temperatura controlada (20±2°C), em esteira inclinação, com os pacientes sendo orientados a caminhar mantendo a intensidade entre “relativamente fácil e ligeiramente cansativo” (entre 11 e 13 na escala de Borg). A sessão também era controlada com frases padronizadas de incentivo, como as descritas na sessão de exercícios em piscina aquecida, e os próprios pacientes controlavam a velocidade da esteira.

A sessão controle também foi feita em sala com a temperatura controlada ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$), onde os pacientes foram orientados a permanecer sentados durante os 30 min da mesma.

Em ambas as sessões de exercícios e na sessão controle, todos os pacientes tiveram suas FC monitoradas por freqüecímetro (Polar, Electro Oy, Kempele, Finland) que mostrava continuamente a FC durante os 30 minutos da sessão, bem como a média ao término delas. A FC de cada paciente foi anotada a cada 4 min durante as sessões de exercício em piscina aquecida, exercício em solo e controle.

3.7 – Análise Estatística

Os dados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão. O software SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) foi utilizado para a análise estatística. O Teste de Shapiro-Wilk foi aplicado para assegurar a distribuição paramétrica dos dados. A análise de variância (ANOVA) de um caminho para medidas repetidas foi utilizada para indicar diferenças inter-intervenção nos dados da MAPA-24h. A ANOVA de dois caminhos para medidas repetidas (intervenção vs. tempo) foi utilizado para indicar diferenças nos dados da VFC. O teste *post-hoc* de Bonferroni foi utilizado para identificar as diferenças significativas indicadas pela ANOVA de um ou dois caminhos. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

RESULTADOS

4 – RESULTADOS

Participaram do estudo 18 pacientes clinicamente estáveis, de 22 a 60 anos de idade, entre 1 e 11 anos de transplante e sem evidências de rejeição do enxerto (Tabela 1). Embora os participantes apresentassem PA de consultório controlada (média de 124/83 mmHg na PA sistólica/diastólica), 77,8% (14 pacientes) dos pacientes faziam uso de medicamento anti-hipertensivo, sendo que 56% (10 pacientes) usavam uma medicação anti-hipertensiva e 22,2% (4 pacientes) usavam duas ou mais medicações anti-hipertensivas.

O teste de esforço cardiopulmonar foi bem tolerado, onde o tempo de exercício variou de 11 a 21 minutos. Não foi observada nenhuma intercorrência cardiovascular durante sua realização, bem como nenhum evento adverso foi reportado pelos pacientes após a execução do mesmo. Os dados referentes à FC, VO_2 e quociente respiratório encontram-se na Tabela 2. Conforme esperado, a média da FC de repouso foi maior que a comumente observada em indivíduos não transplantados. Já a FC atingida no esforço máximo (FC_{PICO}) foi $75 \pm 3\%$ inferior à FC máxima predita para a idade⁶⁸. O LA se deu em $56 \pm 2\%$ do VO_{2PICO} e o PCR ocorreu em $86 \pm 2\%$ do VO_{2PICO} . Os quocientes respiratórios apresentados no último estágio do teste variaram de 1,05 a 1,47, sugerindo que todos os pacientes realizaram esforços máximos⁶².

Ambas as sessões de exercícios foram bem toleradas pelos pacientes, não ocorrendo nenhum evento adverso durante a execução das mesmas. Não foram observadas diferenças significativas entre a resposta da FC durante as sessões de exercício em piscina aquecida ou em solo. A FC medida a cada 4

minutos da sessão de exercício em piscina demonstrou que os transplantados cardíacos mantiveram 66,4% das medidas entre o LA e PCR, enquanto que 8,4% das medidas ficaram abaixo do LA e 25,2% ficaram acima do PCR. Comportamento semelhante foi observado nas sessões de exercício em solo, onde 64,7% das medidas de FC ficaram entre o LA e o PCR, enquanto 11,8% ficaram abaixo do LA e 23,5% ficaram acima do PCR. A Figura 2 ilustra o comportamento da FC durante as duas sessões de exercícios, bem como durante a sessão controle.

Tabela 2: Variáveis do teste de esforço cardiopulmonar.

Variável	
Frequência Cardíaca (bpm)	
Repouso	92 ± 4
LA	102 ± 4
PCR	120 ± 5
Pico	133 ± 5
VO ₂ (mL·kg·min ⁻¹)	
LA	13,1 ± 0,8
PCR	20,3 ± 1,2
Pico	23,1 ± 1,1
QR _{PICO}	1,18 ± 0,03
Tempo de exercício (min)	16 ± 0,9

LA: limiar anaeróbio; PCR: ponto de compensação respiratória; Pico: último estágio do teste de esforço; QR_{PICO}: quociente respiratório alcançado durante o último estágio do teste de esforço; VO₂: consumo de oxigênio.

Figura 2: Comportamento da frequência cardíaca durante as intervenções de exercício em piscina aquecida, exercício em solo e controle. LA: limiar anaeróbio; PCR: ponto de compensação respiratória; ^a: diferença significativa de 4 minutos ($p < 0,01$); ^b: diferença significativa de 8 minutos ($p < 0,01$). Não houve mudanças significativas na frequência cardíaca após o oitavo minuto em ambas as intervenções de exercício. A zona cinza representa o LA e o PCR (média $\pm$ erro padrão) medidos durante o teste cardiopulmonar.

Os dados oriundos da MAPA-24h foram de boa qualidade, onde o percentual de medidas válidas foi de 90%, 89% e 88% para as análises pós intervenção em piscina aquecida, solo e controle, respectivamente. O horário médio de início das medidas foi 15h15min $\pm$ 8 min, e o horário de sono dos participantes foi das 22h30min $\pm$ 11 min à 7h $\pm$ 3 min, sem diferença significativa entre as intervenções.

Os valores de PA ambulatorial (sistólica e diastólica) durante o período de 24 horas e sono não foram diferentes significativamente entre as sessões de exercício em piscina aquecida, exercício em solo e controle. Todavia, durante o período de vigília, a ANOVA indicou diferença significativa entre as sessões

para a PAD ($F_{2,34} = 3,93$, $p = 0,02$) e uma tendência à diferença significativa entre as sessões para a PAS ($F_{1.5,25.3} = 2,99$, $p = 0,08$). O teste *post hoc* demonstrou que a PAD de vigília após a intervenção com exercício em piscina aquecida foi significativamente inferior ($4 \pm 1,6$ mmHg) que a observada após a intervenção com em solo ($p = 0,02$), enquanto que a PAD após a intervenção com exercício em solo apresentou tendência a ser inferior ($2,3 \pm 1,1$ mmHg) que a observada após a intervenção controle ($p = 0,052$) (Figura 3).

Figura 3. Médias diárias da pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) após as intervenções com exercício e controle. *: diferente da sessão controle ($p < 0,05$). °: tendência a ser significativo em relação à sessão controle ($p = 0,052$).

A análise da média horária da PA ambulatorial indicou que houve diferença entre intervenções na PAS durante as três primeiras horas (15h: $F_{2,32} = 8,75$, $p = 0,001$; 16h: $F_{2,24} = 10,62$, $p = 0,001$; 17h: $F_{2,32} = 9,69$, $p = 0,001$) e sétima hora de análise (21h: $F_{2,32} = 5,13$, $p = 0,029$), bem como tendência à diferença entre intervenções na décima hora (00h: $F_{2,32} = 2,89$, $p = 0,07$) e na

vigésima primeira hora (11h: $F_{2,30} = 2,94$, $p = 0,07$) de análise. Já para a PAD, a ANOVA indicou que houve diferença significativa entre intervenções durante as duas primeiras horas de análise (15h: $F_{2,30} = 4,87$, $p = 0,01$; e 16h: $F_{2,29.5} = 4,82$, $p = 0,01$), sétima e oitava hora (21h: $F_{2,23} = 4,84$, $p = 0,02$; e 22h: $F_{2,30} = 4,83$, $p = 0,01$), vigésima primeira hora (11h: $F_{2,30} = 5,23$, $p = 0,04$) e vigésima quarta hora (14h: $F_{2,30} = 3,84$, $p = 0,03$), mostrando tendência à diferença durante a vigésima segunda hora (12h: $F_{2,28} = 2,8$, $p = 0,08$).

A análise *post hoc* demonstrou que a PAS pós-intervenção com exercício em piscina aquecida foi significativamente inferior à pós-intervenção controle durante as três primeiras horas (15h = $12,2 \pm 3,1$ mmHg, $p = 0,004$; 16h = $11,1 \pm 2,8$ mmHg, $p = 0,003$; 17h = $12,3 \pm 3,1$ mmHg, $p = 0,003$) e após a sétima hora (21h = $7,8 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,001$), enquanto que a PAS pós intervenção com exercício em solo foi significativamente inferior à pós-intervenção controle durante a segunda (16h = $5,3 \pm 1,6$ mmHg, $p = 0,01$), terceira (17h = $7,3 \pm 2,3$ mmHg, $p = 0,02$) e vigésima primeira hora (11h = $7,8 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,02$). A PAD pós-intervenção em piscina aquecida também foi significativamente inferior à intervenção controle durante a primeira (15h = $7,7 \pm 2,8$ mmHg, $p = 0,04$) e sétima hora (21h = $6,6 \pm 1,5$ mmHg, $p = 0,002$) de análise, enquanto que a PAD pós-intervenção com exercício em solo foi inferior à intervenção controle durante a segunda (16h = $5,0 \pm 1,7$ mmHg, $p = 0,04$), a vigésima primeira (11h = $8,3 \pm 2,5$ mmHg, $p = 0,01$) e vigésima quarta hora (14h = $6,9 \pm 2,4$ mmHg, $p = 0,03$) de análise. Durante a segunda hora pós-intervenção, a PAD em piscina aquecida também apresentou tendência a ser inferior à pós-intervenção controle (11h = $6,4 \pm 2,5$ mmHg, $p = 0,059$), conforme ilustra a Figura 4.

Durante a análise da atividade autonômica, medido através da VFC, não foi observada diferença significativa entre intervenções para o HF nu ($F_{2,24} = 0,565$; $P = 0,57$), LF nu ($F_{2,24} = 0,585$; $P = 0,56$) e LF/HF ($F_{2,24} = 2,194$, $P = 0,13$) (Tabela 4).

Figura 4. Comportamento das médias horárias da pressão arterial sistólica e diastólica. * ($p < 0,05$) e ** ($p < 0,01$): sessão piscina diferente da sessão controle; †: sessão solo diferente da sessão controle ($p < 0,05$); °: tendência de a sessão piscina ser diferente da sessão controle ($p = 0,052$).

Tabela 4: Variabilidade da frequência cardíaca na fase aguda pós-exercício em solo e em piscina

Variável	CONTROLE	SOLO	PISCINA
PRÉ			
LF r-r nu	24,7±20,5	23,3±22,8	28±30,3
HF r-r nu	74,6±22,3	76,7±22,8	71±29,7
LF/HF	0,393±0,41	0,435±0,47	1,059±1,457
AGUDO			
LF r-r nu	29±31,5	23,1±18,1	25,2±22
HF r-r nu	70,6±31,9	76,1±18,6	74,1±22,03
LF/HF	0,990±1,475	0,384±0,386	0,516±0,689
PÓS 30 MIN			
LF r-r nu	17,7±27,9	26,1±29,2	32,5±35,8
HF r-r nu	81,6±28,3	72,4±28,8	67,5±35,7
LF/HF	0,628±1,331	1,168±1,878	1,304±2,195

LF: componente de baixa frequência (predominância simpática); HF: componente de alta frequência (atuação do nervo vago); LF/HF: balanço simpático-vagal no coração; r-r: intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos.

DISCUSSÃO

5 – DISCUSSÃO

O efeito de uma única sessão de exercício físico sobre a PA ambulatorial têm sido estudado em diferentes populações ^{47, 48, 49, 51, 59}. No entanto, com o melhor de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a analisar o efeito de uma sessão exercício aeróbio em piscina aquecida *versus* em solo sobre a PA ambulatorial de indivíduos com TX. O principal resultado do presente estudo foi que a PAS e a PAD de vigília foram significativamente menores após o exercício em piscina quando comparada à sessão controle, e que a PAD de vigília tende a ser menor após o exercício em solo quando comparada à sessão controle. Além disso, a análise das médias horárias mostrou que ambas as sessões de exercício foram efetivas para reduzir a PA sistólica e diastólica desses pacientes por várias horas, sem demonstrar diferenças significativas entre os dados.

O treinamento físico em piscina aquecida vem demonstrando grande efetividade, promovendo benefícios cardiovasculares importantes em diferentes populações de cardiopatas ^{18, 53, 54, 55, 58, 59} e se mostra como alternativa aos tradicionais exercícios em solo (caminhada, corrida e ciclismo). Um exemplo disso é observado em estudos prévios, onde o exercício em piscina aquecida reduziu de maneira bastante significativa a PA ambulatorial após 2 semanas (12/9 mmHg de redução média na MAPA-24h da PAS/PAD) ⁵⁸ e 12 semanas (24/12 mmHg de redução média na MAPA-24h da PAS/PAD) ⁵⁹ de treinamento em pacientes com hipertensão refratária. Estas reduções promovidas pelo exercício em piscina aquecida são substancialmente maiores do que as reduções na PA encontradas após treinamento em solo de 8 a 12 semanas, e

que ocorrem apenas no período de vigília (6/3 mmHg de redução média da PAS/PAD) ⁴⁸. Dessa forma, nossa hipótese foi que uma sessão de exercício em piscina aquecida poderia resultar em níveis de hipotensão pós-exercício maiores do que na sessão de exercício em solo em pacientes transplantados. Porém, o presente estudo encontrou reduções similares após ambas as sessões de exercício.

Os diferentes mecanismos envolvidos na hipotensão após um período de treinamento físico e na hipotensão pós-exercício podem ser explicar essa similaridade que ocorreu na redução da PA ambulatorial entre as intervenções de exercício em piscina e em solo. As melhorias induzidas pelo treinamento físico na PA são o resultado, principalmente, das reduções na resistência vascular periférica, que estão associadas com a diminuição na atividade do sistema nervoso simpático, com a melhora na sensibilidade baroreflexa e da função endotelial, remodelamento arterial e redução na angiogênese e na rigidez arterial ^{45, 69, 70}. Os principais mecanismos envolvidos na hipotensão pós-exercício estão ligados principalmente às reduções na resistência vascular periférica ^{49, 71}. No entanto, as reduções na resistência vascular periférica que ocorrem após uma única sessão de exercício parecem ser decorrentes da redução no fluxo simpático, responsividade vascular alterada à estimulação α -adrenérgica, estímulo na produção de óxido nítrico, prostaglandina, adenosina e ATP ⁴⁹. Assim, é razoável especular que a melhora nos mecanismos envolvidos na hipotensão pós-treinamento físico são mais sensíveis ao treinamento em piscina do que no treinamento em solo, o que pode não acontecer com os mecanismos de hipotensão pós-exercício.

Apesar de a hipotensão pós-exercício ser vista em normotensos e hipertensos ^{49, 50, 71, 71}, quando avaliada fora do ambiente laboratorial pela MAPA-24h, as reduções da PA após o exercício são significantes apenas em em indivíduos pré-hipertensos ou hipertensos não-controlados, bem como em pacientes hipertensos tratados, mas com baixo controle ^{49, 50, 71, 72}. Em um estudo realizado por nosso grupo, foi observado que a hipotensão pós-exercício em hipertensos controlados foi significativa em indivíduos com maiores níveis de PA ambulatorial na MAPA-24h (MAPA-24h > 128/82 mmHg), mas não em indivíduos com níveis mais baixos de HAS ⁴⁹. É importante salientar que os pacientes pós-TX do presente estudo apresentaram reduções significativas na PA após ambas as intervenções de exercício, mesmo apresentando níveis inferiores de PA ambulatorial (média na MAPA-24h de 122/81 mmHg). Levando-se em consideração que 78% da presente população faz uso de pelo menos uma medicação anti-hipertensiva (22% tomam dois ou mais medicamentos), deve-se argumentar que a redução da PA após as intervenções de exercício em piscina ou em solo poderiam ter relação no tempo em que a medicação foi ingerida. Entretanto, não houve diferenças entre as intervenções quando observamos os horários de ingestão dos medicamentos (bem como no tempo de trabalho, horas de sono e atividades de lazer) descritos nos diários dos pacientes.

Existem diversos fatores envolvidos na alta prevalência de hipertensão em pacientes pós-TX, o que inclui a terapia imunossupressora ²⁴, aumento da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos associado à denervação cardíaca ³², função endotelial prejudicada ^{38, 39}, e nefrotoxicidade decorrente dos medicamentos (principalmente os inibidores da calcineurina) ⁵¹. Desta maneira,

é razoável especular que a presente significância na hipotensão pós-exercício encontrada nos pacientes pós-TX com baixo controle dos níveis da PA ambulatorial, que não ocorre em pacientes não-transplantados com controle similar de PA ambulatorial ⁴⁹, possa talvez ser mediado pelo efeito do exercício nos mecanismos que não estão presentes nas populações que não são transplantadas, como por exemplo, a terapia imunossupressora e a denervação cardíaca relacionada com a sensibilidade ao receptor beta-adrenérgico. Em estudo prévio realizado pelo nosso grupo, reduções na PA ambulatorial maiores do que as comumente encontradas em populações saudáveis estão alinhadas com essa hipótese ³⁴. Entretanto, estudos futuros se fazem necessários para investigar e confirmar os mecanismos da hipotensão pós-exercício em pacientes pós-TX.

Apesar de estudos mostrarem a reinervação parcial com predominância simpática após 4 anos de TX ^{13, 72, 73}, as adaptações são limitadas e não são suficientes para atingir os batimentos cardíacos e a contratilidade ideais em resposta ao exercício físico ¹⁵. Logo, pacientes com maior reinervação cardíaca têm o tempo de exercício significativamente maior do que os com menor reinervação ⁷⁴. Em nosso estudo, apenas 1 paciente atingiu 98% da FC máxima prevista para a idade no teste cardiopulmonar e, conseqüentemente, suportou mais tempo em exercício (19 minutos). Além deste, outros dois pacientes conseguiram atingir maiores percentuais na FC máxima prevista para a idade, como 88,8% (13 minutos de exercício) e 86,7% (21 minutos de exercício). Os outros pacientes (83,3%) atingiram até 80% da FC máxima prevista para a idade durante o teste cardiopulmonar, caracterizando menor reinervação do que nos outros pacientes. Isso fica evidente na Figura 2, que

mostra o atraso no aumento da FC seguida de uma estabilização, iniciada após 8 minutos tanto na intervenção com exercício em piscina como no solo.

As alterações hemodinâmicas que ocorrem com imersão em piscina aquecida sugerem que o exercício em piscina pode ser seguro e bem tolerados em indivíduos pós-TX. Durante a sessão de exercício em piscina aquecida a média da FC ficou mais próxima do PCR do que a média que foi observada na sessão de exercício em solo. Isso pode ser explicado pelo aumento do retorno venoso que o indivíduo sofre ao entrar na água ^{57, 75} e, levando-se em consideração que a regulação da FC no transplantado do coração se dá principalmente pelas catecolaminas circulantes e pelo mecanismo de Frank-Starling, a diminuição que é observada em outras populações ^{75, 76} não ocorre nos pacientes transplantados. Todavia, houve uma discreta redução da FC ao final da sessão de exercício em piscina, ao contrário da FC na sessão de exercício em solo, que continuou aumentando. Esse aumento da FC em solo vai de encontro com resultados prévios de outros estudos, onde demonstram que mesmo após cessar o exercício, a produção de adrenalina, noradrenalina e norepinefrina continuam ^{30, 36}. A diminuição da FC ao final da sessão de exercício em piscina pode estar relacionada a uma adaptação da FC decorrente da vasodilatação arterial e diminuição da volemia promovida pelo corpo imerso em água aquecida.

A redução da atividade simpática é um dos mecanismos envolvidos na hipotensão pós-exercício ⁷¹, podendo ser avaliada através da VFC. Alguns autores sugerem que exercícios de intensidade moderada contribuem para melhoras na VFC ^{77, 78}. Assim, esperávamos mudanças na VFC durante o exercício em piscina aquecida e o exercício em solo comparados com a sessão

controle, porém não houve diferenças significativas em nenhum momento das avaliações. Esta ausência de mudanças significativas na VFC pode estar associada à denervação cardíaca decorrente do TX. Apesar das evidências de reinervação cardíaca parcial, os resultados desses estudos avaliando a reinervação simpática e parassimpática são contraditórios, especialmente a respeito da possível reinervação parassimpática ^{15, 22}. Portanto, é possível que a maioria dos pacientes pós-TX no presente estudo não teve reinervação cardíaca o suficiente para ser detectado na análise de VFC. Nossos resultados, como em estudos prévios ⁷³, sugerem que a adaptação autonômica cardíaca é limitada e ainda não é suficiente para que se tenha a FC e a resposta cronotrópica ao exercício tais como vistas em indivíduos saudáveis.

5.1 – Limitações do Estudo

As principais limitações do nosso estudo incluem seu desenho, que não permite afirmar que a hipotensão pós-exercício observada após uma única sessão de exercício em piscina e em solo pode persistir após um longo período de treino. Entretanto, o passo inicial para avaliar o efeito de qualquer intervenção é primeiramente analisar a resposta aguda. Estudos com treinamento físico não podem ser justificados sem demonstrar uma resposta aguda segura e eficiente em primeiro lugar.

O tamanho reduzido da amostra, bem como a inclusão de pacientes submetidos a TX há pelo menos 1 ano tornam mais difícil que esses resultados sejam extrapolados para a população atual de todos os pacientes com TX, especialmente em pacientes com menos de 1 ano decorrido desde a cirurgia.

Estudos longitudinais, multicêntricos, com uma amostra maior são necessários para confirmar os resultados.

Finalmente, os possíveis mecanismos envolvidos na presente hipotensão pós-exercício não foram investigados. Futuros estudos concebidos para analisar os mecanismos envolvidos na hipotensão pós-exercício em transplantados cardíaco são necessários.

5.2 – Implicações Clínicas

Diversos estudos mostram a importância do exercício físico para o paciente pós-TX, e métodos alternativos de treinamento físico para este público não vêm sendo demonstrados. Ao mesmo tempo, exercícios em piscina aquecida vêm trazendo resultados favoráveis aos hipertensos não-controlados.

Em nosso estudo, foi observado que o exercício físico em piscina aquecida mostrou-se seguro e de fácil aplicabilidade, além demonstrar ser efetivo na pressão arterial, já que em apenas uma sessão de exercícios a queda nas pressões sistólica/diastólica foi de 1,9/2,3 nas 24 horas da MAPA e de 2,6/2,8 mmHg no período de vigília. Isso deve ser levado em consideração, pois em uma importante meta-análise foi demonstrado que a redução de apenas 2 mmHg na PA diminui a mortalidade por acidente vascular cerebral em 10% e por doenças cardiovasculares em 7% ⁷⁹.

Embora o prognóstico exato da redução da PA em pacientes pós-TX ainda não ser determinado, a conhecida associação de hipertensão com a sobrevivência do paciente ao enxerto ⁸⁰ sugerem que as reduções na PA ambulatorial pós-exercício observadas no presente estudo, que persistiram por

7 horas após o exercício em piscina e em solo, podem ter importantes implicações clínicas.

CONCLUSÕES

6 – CONCLUSÕES

- A sessão aguda de exercício em piscina aquecida e em solo demonstrou significância clínica na redução da pressão arterial ambulatorial;
- A sessão aguda de exercício em pacientes submetidos à TX mostrou que ambos os exercícios em piscina aquecida e em solo foram eficientes na redução da PAS e da PAD de vigília, não sendo observada a mesma eficiência no período noturno e 24h. A hipotensão pós-exercício ocorreu, mesmo com os pacientes tendo a PA ambulatorial controlada (média na MAPA-24h de 122/81 mmHg).

ANEXOS

7 – ANEXOS

Anexo I – Carta de aprovação da Comissão de Ética - HCFMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0581/11

Título: EFEITOS DA ATIVIDADE FÍSICA EM PISCINA AQUECIDA VERSUS ATIVIDADE FÍSICA EM SOLO NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, CAPACIDADE FÍSICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM TRANSPLANTADOS CARDÍACO.

Pesquisador Responsável: Emmanuel Gomes Ciolac

Pesquisador Executante: Rafael Ertner Castro

Co-autores: Edimar Alcides Bocchi, Eduardo de S. Meirelles, Guilherme Veiga Guimarães, Júlia Maria D'Andréa Greve

Departamento: ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 23/11/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 24 de Novembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovidio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
Fone: 55 11 2661-6442 ramais 16, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M
☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº
..... APTO:

BAIRRO: CIDADE
.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
.....

2.RESPONSÁVEL LEGAL
.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº
..... APTO:

BAIRRO: CIDADE:
.....

CEP: TELEFONE: DDD
(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Efeitos da Atividade Física em Piscina Aquecida *versus* Atividade Física em Solo na Densidade Mineral Óssea, Capacidade Física e Composição Corporal em Transplantados Cardíaco.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Emmanuel Gomes Ciolac

CARGO/FUNÇÃO: Chefe de Serviço de Condicionamento Físico.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE EDUCAÇÃO FÍSICA Nº 3588-G/SP

PESQUISADOR EXECUTANTE: Rafael Ertner Castro. INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL DE EDUCAÇÃO FÍSICA Nº 38171-G/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração e Instituto de Ortopedia e Traumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1 – Justificativa e objetivos

O (a) senhor (a) realizou um transplante de coração e, devido à medicação que o (a) senhor (a) faz uso e ao estado físico o qual o (a) senhor (a) se encontrava antes da cirurgia, sua massa óssea e sua capacidade física podem estar diminuídas. Esta redução pode aumentar o risco de desenvolver osteoporose no futuro. A atividade física é um importante meio de se melhorar a massa óssea. No entanto, a melhor atividade para esse aumento ainda não foi descoberta. Com isso, nosso grupo de pesquisa está iniciando um estudo para avaliar o efeito de dois tipos de atividade física sobre a massa óssea e algumas substâncias relacionadas à formação óssea, bem como sobre a capacidade física de indivíduos que se submeteram a um transplante de coração. Esses exercícios serão feitos em piscina aquecida ou em solo por 1 hora, 2 vezes por semana, por um período total de 6 meses (24 semanas). O grupo de pesquisa colocará todos os nomes dos participantes em um envelope e irá sortear se o (a) senhor (a) irá participar do estudo fazendo exercícios na piscina, no solo ou se o (a) senhor (a) não irá fazer nenhuma atividade física no período do estudo.

2 – Procedimentos

Aceitando participar do estudo, o (a) senhor (a) será orientado a fazer alguns exames quando de sua inclusão, 12 e 24 semanas do estudo, que incluem: 1 – Teste Ergoespirométrico: o (a) senhor (a) terá de caminhar em uma esteira rolante, a qual terá a inclinação aumentada de minuto em minuto, até o máximo que o seu cansaço físico permitir; 2 – MAPA 24 horas: exame que mede e grava sua pressão arterial por um período de 24 horas; 3 – Exame de sangue: serão coletados 30 ml de sangue para análise de substâncias que determinam a formação óssea; 4 – Equilíbrio: o (a) senhor (a) estará em pé, em cima de uma plataforma instalada no chão e lá ficará imóvel, depois levantará a perna direita e depois a esquerda. Em seguida, o (a) senhor (a) ficará sentado (a) em uma cadeira e terá de levantar em cima dessa mesma

plataforma. 5 – Densitometria óssea: o (a) senhor (a) ficará deitado sob uma mesa dentro do equipamento, o qual fará a leitura de sua densidade óssea e de sua composição corporal, e o (a) senhor (a) tentará se manter o mais calmo possível. 6 – Avaliação da função muscular: primeiro, o (a) senhor (a) ficará sentado (a) em uma cadeira e terá de estender e flexionar a perna na maior força possível. Depois, ainda na posição sentada, o (a) senhor (a) terá de levar o tronco para frente e para trás também na maior força possível. 7 – Função endotelial: o (a) senhor (a) ficará deitado (a) numa maca, e será colocado um dedal em cada um de seus dedos indicadores e um manguito para medir a pressão arterial em seu braço. Este dedal será ligado a um equipamento, que irá inflá-lo, e o (a) senhor (a) sentirá uma leve pressão nos dedos. Após um certo período, iremos inflar também o manguito para que o equipamento possa ler como estão seus vasos sanguíneos.

3 – Desconfortos e riscos esperados:

Durante a participação no estudo, o (a) senhor (a) estará sujeito a pequenos desconfortos, como cansaço físico durante o teste ergométrico, a avaliação da função muscular ou sessão de atividade física e leve pressão no braço durante os exames de MAPA 24 horas e função endotelial. Há também o risco mínimo de lesão músculo-esquelética durante a realização do teste ergométrico, avaliação da função muscular ou sessão de atividade física. Caso sinta desconforto em algum dos exames, os mesmos serão interrompidos imediatamente. Assim que os exames forem interrompidos, o eventual desconforto também passará.

4 – Benefícios que poderão ser obtidos:

Com a participação no estudo, o (a) senhor (a) poderá obter os seguintes benefícios: 1 – melhora da condição física; 2 – melhora da resposta cardiovascular ao esforço físico; 3 – melhora da síntese e densidade mineral óssea; 4 – melhora na força muscular e no equilíbrio; 5 – melhora da composição corporal.

5 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Emmanuel Gomes Ciolac que pode ser encontrado no endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 333 – 2º andar – telefone(s) 2661-6041 ou 2661-6486. Se o (a) senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661

-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

06 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

07 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum de vocês;

08 – Quem participar da pesquisa será atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou seja, dos achados antes do término da pesquisa.

09 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo testes, exames e o treinamento. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, sendo que, se necessário, haverá uma ajuda de custo para o transporte (deslocamento) até a instituição, apenas nos dias de teste e treinamento, sendo a quantia de duas conduções (metrô/ônibus) por dia. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Caso ocorra algum dano à sua saúde, que seja decorrente da pesquisa, não há a possibilidade de pagamento de indenização.

10 – Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeitos da Atividade Física em Piscina Aquecida *versus* Atividade Física em Solo na

Densidade Mineral Óssea, Capacidade Física e Composição Corporal em Transplantados Cardíaco.”

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Eu discuti com o Dr. Emmanuel Gomes Ciolac sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo III – Artigo referente ao estudo publicado 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 (HEEx) and land-based exercise (LEEx) 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 gradual exercise test on a treadmill to determine their HR at anaerobic threshold (HR_{AT}), respiratory compensation point (HR_{RC}), and maximal effort (HR_{max}). After a week, patients were randomized to perform 30 min of both HEEx (walking inside the pool) and LEEx (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 HEEx and LEEx. 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_{RC} (in the aerobic exercise training zone) for the most part of both HEEx (72% of HR measurements) and LEEx (66% of HR measurements). Only a few HR measurements stayed below HR_{AT} (HEEx = 9%, LEEx = 13%) or above HR_{RC} (HEEx = 19%, LEEx = 21%) during both exercise sessions. **Conclusion:** Exercise HR was maintained in the aerobic exercise training zone (between HR_{AT} and HR_{RC}) for the most part of both sessions, suggesting that the 6–20 RPE scale may be an efficient tool for prescribing and self-regulating HEEx and LEEx 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 (LEEx) 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 (HEEx) has shown advantages when compared with LEEx for cardiovascular improvement of several cardiac populations (12,19,30). Although there was a concern about HEEx 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 HEEx reduces loading, facilitating the performance of aerobic and resistance exercise (12). However, little is known about safety and effectiveness of HEEx in HT.

Address for correspondence: Prof. Dr. EMMANUEL CIOLAC, Departamento de Educação Física, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Av. Engenheiro Luís Edmundo Carrijo Cordeiro 14-06, Bauru, Brazil, 17033-360; E-mail: ciolac@fci.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.000000000000053

Anexo IV – Resumos referentes ao assunto publicados pelo autor

Castro RE; Guimarães GV; Bocchi EA; Bacal F; Ciolac EG. Acute Effects of Water- Versus Land-Based Exercise on Heart Rate Variability in Heart Transplant Recipients. In: 62nd Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, 6th World Congress on Exercise is Medicine and World Congress on the Basic Science of Exercise Fatigue, 2015, San Diego. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2015. v. 46. p. S252-S252.

Ciolac EG; Castro RE; Bocchi EA; Guimarães GV. Effects of exercise training on heart rate response to exercise in heart transplant recipients. In: EuroPREvent 2015, 2015, Lisboa. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2015. v. 22. p. S48-S48.

Castro RE; Guimarães GV; Bocchi EA; Bacal F; Ciolac EG. Efeito agudo do exercício em piscina aquecida versus exercício em solo na variabilidade da frequência cardíaca em transplantados do coração. In: XXXVI Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2015, São Paulo. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 2015. v. 25. p. 240-240.

Castro RE; Guimarães GV; Fernandes da Silva MM; Bocchi EA; Bacal F; Ciolac EG. A percepção subjetiva de esforço como ferramenta para prescrição e automonitoramento do exercício em piscina aquecida e em solo em indivíduos transplantados cardíacos. In: XXXV Congresso da Sociedade de Cardiologia do

Estado de São Paulo, 2014, São Paulo. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 2014. v. 24. p. S235-235.

Ciolac EG; Castro RE; Tavares AC; Bocchi EA; Bacal F; Guimarães GV. Effects of Water-Based Exercise on Ambulatory BP and Heart Rate Variability in Heart Transplant Recipients. In: 61st Annual Meeting, 5th World Congress on Exercise is Medicine and World Congress on the Role of Inflammation in Exercise, 2014, Orlando. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2014. v. 46. p. S291.

Ciolac EG; Castro RE; Tavares AC; Ferreira, SA ; Issa V; Bocchi EA; Bacal F; Guimarães GV. Acute effects of water- and land-based exercise on ambulatory blood pressure and heart rate variability in heart transplant recipients. In: EuroPREvent 2014, 2014, Amsterdam. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2014. v. 21. p. S82-S82.

Castro RE; Guimarães GV; Teixeira-Neto IS; Greve JMD; Bacal F; Bocchi EA; Ciolac EG. A percepção subjetiva de esforço como ferramenta para prescrição e automonitoramento do exercício em indivíduos transplantados cardíacos: Um estudo piloto. In: XXXIV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2013, São Paulo. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 2013. v. 23. p. S227-S227.

Castro RE; Guimarães GV; Tavares AC; Fernandes da Silva MM; Teixeira-Neto IS; Ferreira SA; Greve JMD; BACAL F; Bocchi EA; Ciolac EG. Comportamento

da frequência cardíaca na fase aguda do exercício aeróbio auto-monitorado em pacientes submetidos a transplante de coração: Estudo piloto. In: XXXIV Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, 2013, São Paulo. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 2013. v. 23. p. S226-S226.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-16.

2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira MCV, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS, Ferraz A, Cruz FD, Guimarães GV, Montera VSP, Albuquerque DC, Bacal F, Souza GEC, Rossi-Neto JM, Clausell NO, Martins SM, Siciliano A, Souza-Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simões MV, Pereira de Castro RB, Salemi VMC, Villacorta Junior H, Vila JH, Simões R, Albanesi F, Montera MW. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93: 1-71.

3. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues DA, Mesquita ET, Vilas-Boas F, Cruz FD, Ramires F, Villacorta-Junior H, Souza-Neto JD, Rossi-Neto JM, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Moreira LF, Rohde LE, Montera MW, Simões MV, Moreira MC, Clausell N, Bestetti R, Mourilhe-Rocha R, Mangini S, Rassi S, Ayub-Ferreira SM, Martins SM,

Bordignon S, Issa VS. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*, 2012; 98 (supl. 1): 1-33.

4. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, Oliveira-Junior JL, de Almeida DR, Azeka E, Dinkhuysen JJ, Moreira Mda C, Rossi-Neto JM, Bestetti RB, Fernandes JR, Cruz FD, Ferreira LP, da Costa HM, Pereira AA, Panajotopoulos N, Benvenuti LA, Moura LZ, Vasconcelos GG, Branco JN, Gelape CL, Uchoa RB, Ayub-Ferreira SM, Camargo LF, Colafranceschi AS, Bordignon S, Cipullo R, Horowitz ES, Branco KC, Jatene M, Veiga SL, Marcelino CA, Teixeira Filho GF, Vila JH, Montera MW; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94: 16-76.

5. Banner NR, Khaghani A, Fitzgerald M, et al. The expanding role of cardiac transplantation. In: Unger R, Editor. *Assisted Circulation III*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989: 448-67.

6. Bocchi EA, Fiorelle A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20 (6): 637-45.

7. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report-2005. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (8): 968-82.

-
8. Mancini DM, Schulze PC. Heart transplant allocation: in desperate need of revision. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (12): 1179-81.

 9. Galeone A, Kirsch M, Barreda E, Fernandez F, Vaissier E, Pavie A, Leprince P, Varnous S. Clinical outcome and quality of life of patients surviving 20 years or longer after heart transplantation. *Transpl Int*. 2014; 27 (6): 576-82.

 10. Guimarães GV, d'Ávila VM, Chizzola PR, Bacal F, Stolf N, Bocci EA. Reabilitação física no transplante de coração. *Rev Bras Med Esporte* 2004; 10 (5): 408-411.

 11. Shanewise J. Cardiac transplantation. *Anesthesiology Clin N Am*. 2004; 22; 753– 765.

 12. Czer LS, Cohen MH, Gallagher SP, Czer LA, Soukiasian HJ, Rafiei M, Pixton JR, Awad M, Trento A. Exercise performance comparison of bicaval and biatrial orthotopic heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011; 43 (10): 3857-62.

 13. Davies RR, Russo MJ, Morgan JA, Sorabella RA, Naka Y, 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 (3): 700-708.
-

-
14. Paterson DH, Cunningham DA, Pickering JG, Babcock MA, Boughner DR. Oxygen uptake kinetics in cardiac transplant recipients. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1935-40.
15. Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: An overview. *World J Transplant.* 2013; 3 (4): 78-90.
16. Oliveira Carvalho V, Guimarães GV, Campos-Vieira ML, Catai AM, Oliveira-Carvalho V, Ayub-Ferreira SM, Bocchi EA. Determinants of peak VO₂ in heart transplant recipients. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015; 30 (1): 9-15.
17. Carvalho VO, Pascoalino LN, Bocchi EA, Ferreira SA, Guimarães GV. Heart rate dynamics in heart transplantation patients during a treadmill cardiopulmonary exercise test: A pilot study. *Cardiology Journal.* 2009; 16: 254-8.
18. Ciolac EG, Castro RE, Greve JM, Bacal F, Bocchi EA, Guimarães GV. Prescribing and Regulating Exercise with RPE after Heart Transplant: A Pilot Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2014. In Press.
19. Carvalho VO, Bocchi EA, Pascoalino LN, Guimarães GV. The relationship between heart rate and oxygen consumption in heart transplant recipients during a cardiopulmonary exercise test. *Int J Cardiol.* 2009.
-

-
- 20 Salles AF, Oliveira FJA, Barros-Neto TL, et al. Respostas cardiorrespiratórias durante exercícios em portadores de transplante cardíaco. Análise ergoespiométrica comparativa com indivíduos normais. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70:15-18.
21. Salles AF, Carvalho AC, Almeida DR, et al. Cinética do consumo de oxigênio no exercício em indivíduos submetidos a transplante ortotópico de coração. *Arq Bras Cardiol.* 1993; (supl. II): 99.
22. Kavanagh T. Exercise rehabilitation in cardiac transplantation patients: a comprehensive review. *Eura Medicophys.* 2005; 41 (1): 67-74.
23. Kao AC, Van Trigt P 3rd, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, Higginbotham MB. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1994; 89 (6): 2605-15.
24. Lindenfeld J, Page RL 2nd, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B, Wolfel EE, Miller GG. Drug therapy in the heart transplant recipient: Part III: common medical problems. *Circulation.* 2005; 111 (1): 113-7.
25. Melnikov S, Mayan H, Uchida S, Holtzman EJ, Farfel Z. Cyclosporine metabolic side effects: association with the WNK4 system. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 1113-20.
-

-
26. Khot UN, Binkley PF, Haas GJ, Starling RC. Prospective study of the circadian pattern of blood pressure after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 350-9.
27. Guimarães GV, Pascoalino LN, Bocchi EA. Transplante de Coração e Exercício Físico. In: Carlos Eduardo Negrão; Antonio Carlos Pereira Barreto. (Org.). *Cardiologia do exercício: Do atleta ao cardiopata.* 3 ed. São Paulo: Manole, 2010; p. 616-627.
28. Starling RC, Cody RJ. Cardiac transplant hypertension. *Am J Cardiol.* 1990; 65: 106–111.
29. Schwaiblmair M, Scheidt WV, Überfhr P, Ziegler S, Schwaiger M, Reichart B, Vogelmeier C, Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplants recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 838-45.
30. Guimarães GV, D'Avila V, Bocchi EA, Carvalho VO. Norepinephrine remains increased in the six-minute walking test after heart transplantation. *Clinics.* 2010; 65: 587-91.
31. Walker AH, Locke TJ, Braidley PC, Al-Mohammed A. The importance of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring after thoracic organ transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1770-3.
-

-
32. Taegtmeyer AB, Crook AM, Barton PJR, Banner NR. Reduced incidence of Hypertension after heterotopic cardiac transplantation compared with orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1254-60.
33. Keteyian S, Shepard R, Ehrman J, Fedel F, Glick C, Rhoads K, Levine TB. Cardiovascular responses of heart transplant patients to exercise training. *J Appl Physiol.* 1991; 70 (6): 2627-31.
34. Pascoalino LN, Ciolac EG, Tavares AC, Castro RE, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, Issa VS, Bocchi EA, Guimarães GV. Exercise training improves ambulatory blood pressure but not arterial stiffness in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (5): 693-700.
35. Geny B, Saini J, Mettauer B, Lampert E, Piquard F, Follenius M, Epailly E, Schnedecker B, Eisenmann B, Haberey P, Lonsdorfer J. Effect of short-term endurance training on exercise capacity, hemodynamics and atrial natriuretic peptide secretion in heart transplant recipients. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1996; 73 (3-4): 259-66.
36. Squires RW. Exercise training after cardiac transplantation. *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 23 (6): 686-94.
-

-
37. Perini R, Orizio C, Gamba A, Veicsteinas A. Kinetics of heart rate and catecholamines during exercise in humans. The effect of heart denervation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993; 66 (6): 500-6.
38. Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, Wiesinger GF, Rödler S, Quittan M, Mayer G, Wolzt M. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2002; 16 (2): 137-43.
39. Geny B, Richard R, Mettauer B, Lonsdorfer J, Piquard F. Cardiac natriuretic peptides during exercise and training after heart transplantation. *Cardiovasc Res*. 2001; 51 (3): 521-8.
40. Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, Gleeson MP, Liu H, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Einhorn K, Herlihy E, Laks H. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation. *N Engl J Med*. 1999; 340 (4): 272-7. Erratum in: *N Engl J Med* 1999; 340 (12): 976.
41. Braith RW, Mills RM, Welsch MA, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28 (6): 1471-7.
42. Oliver D, Pflugfelder PW, McCartney N, McKelvie RS, Suskin N, Kostuk WJ. Acute cardiovascular responses to leg-press resistance exercise in heart transplant recipients. *Int J Cardiol*. 2001; 81 (1): 61-74.
-

-
43. Dall CH, Gustafsson F, Christensen SB, Dela F, Langberg H, Prescott E. Effect of moderate- versus high-intensity exercise on vascular function, biomarkers and quality of life in heart transplant recipients: A randomized, crossover trial. *J Heart Lung Transplant*. 2015; In Press.
44. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JM, Guimarães 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.
45. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005; 46: 667-75.
46. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 639-48.
47. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012; 60 (3): 653-8.
-

-
48. Ciolac EG, Guimarães GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute aerobic exercise reduces 24-h ambulatory blood pressure levels in long-term-treated hypertensive patients. *Clinics*. 2008; 63(6): 753-8.
49. Ciolac EG, Guimaraes GV, D'Avila VM, Bortolotto LA, Doria EL, Bocchi EA. Acute effects of continuous and interval aerobic exercise on 24-hours ambulatory blood pressure in long-term treated hypertensive patients. *Int J Cardiol*. 2009; 133: 381-7.
50. American College of Sports Medicine. ACSM Stand position on exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36: 533-53.
51. Guimarães GV, d'Avila VM, Pires P, Bacal F, Stolf N, Bocchi EA. 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 (10): 3142-9.
52. Michalsen A, Lüdtke R, Bühring M, Spahn G, Langhorst J, Dobos GJ. Thermal hydrotherapy improves quality of life and hemodynamic function in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2003; 146(4): 728-33.
-

-
53. Cider A, Schaufelberger M, Sunnerhagen KS, Andersson B. Hydrotherapy – a new approach to improve function in the older patient with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5 (4): 527-35.
54. Guimarães GV, Carvalho VO, Ferreira SA, Ciolac EG, Pascoalino LN, d'Avila VM, Bocchi EA, Neder JA. Effect of warm water exercise training in cardiorespiratory capacity and peripheral and central chemoreceptor sensitivity in heart transplantation candidates: a pilot study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2009; 16: s77.
55. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. Hydrotherapy in heart failure: a case report. *Clinics.* 2009; 64(8): 824-7.
56. Christie JL, Sheldahl LM, Tristani FE, Wann LS, Sagar KB, Levandoski SG, Ptacin MJ, Sobocinski KA, Morris RD. Cardiovascular regulation during head-out water immersion exercise. *J Appl Physiol.* 1990; 69 (2): 657-64.
57. Guimarães GV, Cruz LG, Tavares AC, Dorea EL, Fernandes-Silva MM, Bocchi EA. Effects of short-term heated water-based exercise training on systemic blood pressure in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Blood Press Monit.* 2013; 18 (6): 342-5.
58. Guimaraes GV, de Barros Cruz LG, Fernandes-Silva MM, Dorea EL, Bocchi EA. Heated water-based exercise training reduces 24-hour ambulatory blood
-

pressure levels in resistant hypertensive patients: a randomized controlled trial (HEx trial). *Int J Cardiol.* 2014; 172 (2): 434-41.

59. Ciolac EG, Castro RE, Tavares AC, Ferreira AS, Issa V, Bocchi EA, Bacal F, Guimarães GV. Acute effects of water- and land-based exercise on ambulatory blood pressure and heart rate variability in heart transplant recipients. In: EuroPREvent 2014, 2014, Amsterdam. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2014; v.21. p. S82-S82.

60. Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. The Borg scale as an important tool of self-monitoring and self-regulation of exercise prescription in heart failure patients during hydrotherapy. A randomized blinded controlled trial. *Circ J.* 2009; 73 (10):1871-6.

61. Ciolac EG, Bocchi EA, Fernandes da Silva MM, Tavares AC, Teixeira-Neto IS, 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 (6): 655- 61.

62. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force. 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). 2002; 40 (8):1531-40.

63. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Whipp BJ and Casaburi R. *Principles of exercise testing and interpretation*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 32–35.

64. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 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): 1-22.

65. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84 (2): 482-92.

66. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of

measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043-65.

67. Gabrielsen A, Johansen LB, Norsk P. Central cardiovascular pressures during graded water immersion in humans. *J Appl Physiol*. 1993; 75 (2): 581-5.

68. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000; 102: 1270-5.

69. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010; 33 (6): 627-32.

70. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004; 36 (3): 533-53.

71. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE, Kerr A, Taylor AL, Johnson AN, Maresh CM, Rodriguez N, Thompson PD. Exercise intensity alters postexercise hypotension. *Journal of hypertension*. 2004; 22 (10): 1881-8.

-
72. Beckers F, Ramaekers D, Speijer G, Ector H, Vanhaecke J, Verheyden B, Van Cleemput J, Droogne W, Van de Werf F, Aubert AE. Different evolutions in heart rate variability after heart transplantation: 10-year follow-up. *Transplantation*. 2004; 78 (10): 1523-31.
73. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001; 6; 345 (10): 731-8.
74. Andreassen AK. Point: Counterpoint: Cardiac denervation does/does not play a major role in exercise limitation after heart transplantation. *J Appl Physiol*. 2008; 104: 559-560.
75. Schmid JP, Noveanu M, Morger C, Gaillet R, Capoferri M, Anderegg M, Saner H. Influence of water immersion, water gymnastics and swimming on cardiac output in patients with heart failure. *Heart*. 2007; 93: 722–7.
76. Farahani AV, Mansournia MA, Asheri H, et al. The effects of a 10-week water aerobic exercise on the resting blood pressure in patients with essential hypertension. *Asian J Sports Med*. 2010; 1: 159–67.
77. Bernardi L, Radaelli A, Passino C, Falcone C, Auguadro C, Martinelli L, Rinaldi M, Viganò M, Finardi G. Effects of physical training on cardiovascular control after heart transplantation. *Int J Cardiol*. 2007; 118 (3): 356-62.
-

78. Lai FC, Chang WL, Jeng C. The relationship between physical activity and heart rate variability in orthotopic heart transplant recipients. *J Clin Nurs*. 2012; 21 (21-22): 3235-43.

79. Prospective Studies Collaboration. 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: 1903–1913.

80 Zbroch E, Malyszko J, Mysliwiec M, Przybylowski P, Durlik M. Hypertension in solid organ transplant recipients. *Annals of transplantation*. 2012; 17 (1): 100-7.