

Treinamento Intervalado de Alta Intensidade em Transplantados de Coração: Uma Revisão Sistemática com Meta-Análise

High-Intensity Interval Training in Heart Transplant Recipients: A Systematic Review with Meta-Analysis

Raphael José Perrier-Melo,¹ Fernando Augusto Marinho dos Santos Figueira,² Guilherme Veiga Guimarães,³ Manoel da Cunha Costa⁴

Universidade de Pernambuco (UPE);¹ Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira,² Recife, PE; Universidade de São Paulo,³ São Paulo, SP; Universidade de Pernambuco (UPE),⁴ Recife, PE – Brasil

Resumo

O transplante de coração é considerado procedimento eficiente e padrão ouro para pacientes com quadro de insuficiência cardíaca terminal. Verifica-se que após o procedimento cirúrgico os pacientes apresentam menor valor de potência aeróbia (VO_2 máx) e respostas hemodinâmicas descompensadas. O objetivo do presente estudo foi de verificar por meio de uma revisão sistemática com meta-análise se o treinamento intervalado de alta intensidade é capaz de proporcionar benefícios a tais capacidades. Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, que realizou buscas em pares nas bases e portais de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science Direct* e *Wiley* até dezembro de 2016. Para busca dos artigos utilizaram-se os termos e descritores: “heart recipient” OR “heart transplant recipient” OR “heart transplant” OR “cardiac transplant” OR “heart graft”. Os descritores pelo DeCS e Mesh foram: “heart transplantation” OR “cardiac transplantation”. As palavras utilizadas em combinação (AND) foram “exercise training” OR “interval training” OR “high intensity interval training” OR “high intensity training” OR “anaerobic training” OR “intermittent training” OR “sprint training”. A busca inicial identificou 1064 estudos. Em seguida, apenas os estudos que analisaram a influência do treinamento intervalado de alta intensidade no período pós transplante foram adicionados, sendo, assim, três estudos analisados. O nível adotado nas análises estatísticas para determinar significância foi de 0,05. Verificou-se que, entre 8 e 12 semanas de intervenção, os pacientes transplantados de coração apresentaram melhoras significativas em VO_2 pico, frequência cardíaca e pressão arterial pico.

Introdução

O transplante de coração (TC) é considerado o tratamento padrão ouro para pacientes com insuficiência cardíaca refratária à terapêutica clínica e/ou procedimento intervencionista.^{1,2}

Palavras-chave

Exercício; Insuficiência Cardíaca/fisiopatologia; Estilo de Vida; Reabilitação Cardíaca; Transplante de Coração; Metanálise como Assunto.

Correspondência: Raphael José Perrier-Melo •

Escola Superior de Educação Física

Rua Arnóbio Marques, 310, Recife, PE – Brasil

E-mail: perrierprof@gmail.com, rperrier2@gmail.com

Artigo recebido em 29/05/2017, revisado em 11/08/2017, aceito em 14/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180017

Atualmente a técnica em utilização nos centros de cirurgia é a bicaval, que consiste na denervação do coração por meio da dissecação completa da aurícula direita e do septo interauricular, mantendo pequena porção da aurícula esquerda contendo as veias pulmonares.³ A principal vantagem dessa técnica em comparação às outras é a preservação da geometria atrial, menor gradiente transpulmonar e menor incidência de insuficiência tricúspide no momento pós-cirúrgico.⁴

A denervação cardíaca faz com que o controle cardiorrespiratório (consumo máximo de oxigênio - VO_2 máx) e hemodinâmico (frequência cardíaca - FC, débito cardíaco - DC e pressão arterial - PA) seja dependente inicialmente do mecanismo *Frank-Starling* (lei da pré-carga dependente do retorno venoso) e posteriormente das concentrações de catecolaminas circulantes e da fração de ejeção, devido à ausência da estimulação simpática e parassimpática e pelo barorreflexo.⁵⁻⁷ Com isso, os pacientes transplantados apresentam menor valor de VO_2 máx (cerca de 70-80% do valor previsto para idade em relação a seus pares saudáveis),⁸ elevados níveis de FC, PA e resistência vascular em repouso. Já em situações de exercício físico verifica-se aumento deprimido da FC e PA, acompanhado com aumento da resistência vascular.⁹ Tal comportamento mantém-se semelhante em condições de esforços submáximos e próximos ao pico, causando uma FC pico (FCpico) e PA pico (PApico) menor, apresentando baixa reprodutibilidade com o VO_2 pico. Além disso, há uma recuperação lenta pós-exercício quando comparados com indivíduos da mesma idade saudáveis.^{10,11}

As alterações fisiológicas citadas anteriormente e a terapia imunossupressora geram prejuízos cardiorrespiratórios e hemodinâmicos ao longo do tempo, e frequentemente os receptores desenvolvem doenças como: hipertensão arterial sistêmica (95%), hiperlipidemia (81%), vasculopatia (50%), insuficiência renal (33%) e diabetes mellitus tipo 2 (32%).^{12,13} Nesse sentido, os programas de reabilitação cardíaca são recomendados desde as primeiras diretrizes desenvolvidas pelo *American Heart Association* e *American College of Sports Medicine*. O principal objetivo desses programas é restaurar as atividades diárias e mudar o estilo de vida dos pacientes, a partir do somatório de atividades capazes de melhorar a condição física, psicológica e social. Tais atividades devem ser realizadas de maneira estruturada e contínua, focando o desenvolvimento das principais variáveis deficitárias no paciente.¹⁴ A atual diretriz recomenda que parte da reabilitação cardíaca deve ser composta pelo treinamento físico, incorporando de três a cinco sessões semanais de exercícios com característica contínua (caminhada, trote, pedalada), atingindo nível de intensidade leve a moderada,

por pelo menos 30 minutos diários.^{15,16} As sessões devem iniciar e finalizar com curtos períodos (5-10 minutos) de aquecimento e volta à calma em baixa intensidade, respectivamente. O exercício físico pós TC é considerado seguro e eficaz para proporcionar melhoras significativas sobre as variáveis cardiorrespiratórias, metabólicas, hemodinâmicas, endoteliais e morfológicas.^{14,15}

Por outro lado, em contraste com o treinamento contínuo de moderada intensidade (TCMI), estudos de revisão sistemática com meta-análise realizados em pacientes com doença arterial coronariana,^{16,17} diabetes mellitus tipo 2¹⁸ e síndrome metabólica¹⁹ demonstram que o treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) possibilita que os pacientes alcancem benefícios semelhantes e/ou superiores em torno das variáveis descompensadas com tais doenças.²⁰ O TIAI é caracterizado por envolver séries de curtos ou longos esforços (30s – 4min) em alta intensidade (> 85% VO₂máx), seguidos de breves ou longos períodos de recuperação (30s – 4 min).²¹

Apesar de estudos apresentarem evoluções de maior magnitude com a prática do TIAI quando comparado ao TCMI, ainda há uma certa precaução em prescrevê-lo para públicos que apresentam diagnóstico de doenças cardiovasculares, metabólicas ou que passaram por algum transplante de órgão. Além disso, pouco se sabe da relação dose-resposta sobre o curso de melhora na capacidade cardiorrespiratória, endotelial e hemodinâmica causada pelo TIAI na população transplantada de coração. Nesse sentido, o objetivo do estudo é verificar por meio de uma revisão sistemática com meta-análise se o TIAI é capaz de proporcionar benefícios em torno de tais capacidades.

Métodos

Realizou-se uma revisão sistemática seguindo as recomendações e critérios determinados pelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guideline*).

Estratégia de busca

A busca dos artigos foi realizada na língua inglesa por meio das bases e portais de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *Science Direct* e *Wiley* até dezembro de 2016. A seleção dos termos e descritores utilizados no processo de busca foi realizada a partir de palavras-chave disponíveis em estudos anteriores e por meio do DeCS e *Mesh*, respectivamente (Tabela 1). Os termos identificados pela literatura foram: “*heart recipient*” OR “*heart transplant recipient*” OR “*heart transplant*” OR “*cardiac transplant*” OR

“*heart graft*”. Já os descritores pelo DeCS e *Mesh* foram: “*heart transplantation*” OR “*cardiac transplantation*”. As palavras utilizadas em combinação (AND) foram “*exercise training*” OR “*interval training*” OR “*high intensity interval training*” OR “*high intensity training*” OR “*anaerobic training*” OR “*intermittent training*” OR “*sprint training*”. A extração dos dados e todos os processos de busca, seleção e avaliação dos artigos foram realizados em pares.

Crítérios de seleção

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) estudos randomizados que avaliaram o VO₂pico (a partir de um teste incremental máximo) e/ou FCpico como desfecho primário; b) com amostra constituída exclusivamente por pacientes que realizaram transplante de coração; c) estudos que analisaram o efeito do TIAI; e d) estudos com período de intervenção superior a quatro semanas. Foram excluídos: a) estudos sem grupo controle; b) estudos com análise aguda; e c) estudos de caso.

Identificação e seleção dos estudos

Inicialmente as referências foram revisadas, a partir do título e resumo. Em seguida, os artigos que apresentavam relevância de acordo com os critérios de seleção foram lidos na íntegra e avaliados quanto à qualidade metodológica por meio da escala *Testex*.²²

Análise dos dados

As variáveis analisadas (VO₂pico e FCpico) foram classificadas de forma contínua e os dados foram apresentados através da média e desvio-padrão. Os dados foram combinados para obter o tamanho do efeito geral, intervalo de confiança (IC) de 95% e nível de significância, utilizando o *software Review Manager (RevMan) versão 5.3 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre*. A comparação do grupo TIAI com o grupo controle (pós-entrada) foi realizada a partir da diferença de média ponderada (WMD). Para cada resultado, a heterogeneidade (I²) foi calculada, adotando o modelo de efeito fixo. A significância foi definida em $p < 0,05$.

Resultados

A Figura 1 apresenta o fluxograma contendo as etapas do processo de busca e seleção dos artigos incluídos na presente revisão.

Na busca eletrônica inicial foram identificados 1064 estudos potencialmente relevantes. A partir da leitura dos títulos, 994 manuscritos foram descartados por não apresentarem desfecho primário relacionado ao objetivo da presente revisão.

Tabela 1 – Estratégia de pesquisa bibliográfica nas bases e portais de dados

#1 “ <i>heart recipient</i> ” [tiab], OR “ <i>heart transplant recipient</i> ” [tiab], OR “ <i>heart transplant</i> ” [tiab], OR “ <i>cardiac transplant</i> ” [tiab], OR “ <i>heart graft</i> ” [tiab], OR “ <i>heart transplantation</i> ” [Mesh], OR “ <i>cardiac transplantation</i> ” [Mesh]	#2 “ <i>exercise training</i> ” [tiab], OR “ <i>interval training</i> ” [tiab], OR “ <i>high intensity interval training</i> ” [tiab], OR “ <i>high intensity training</i> ” [tiab], OR “ <i>anaerobic training</i> ” [tiab], OR “ <i>intermittent training</i> ” [tiab], OR “ <i>sprint training</i> ” [tiab]
#1 AND #2	

Mesh: Medical Subject Headings.

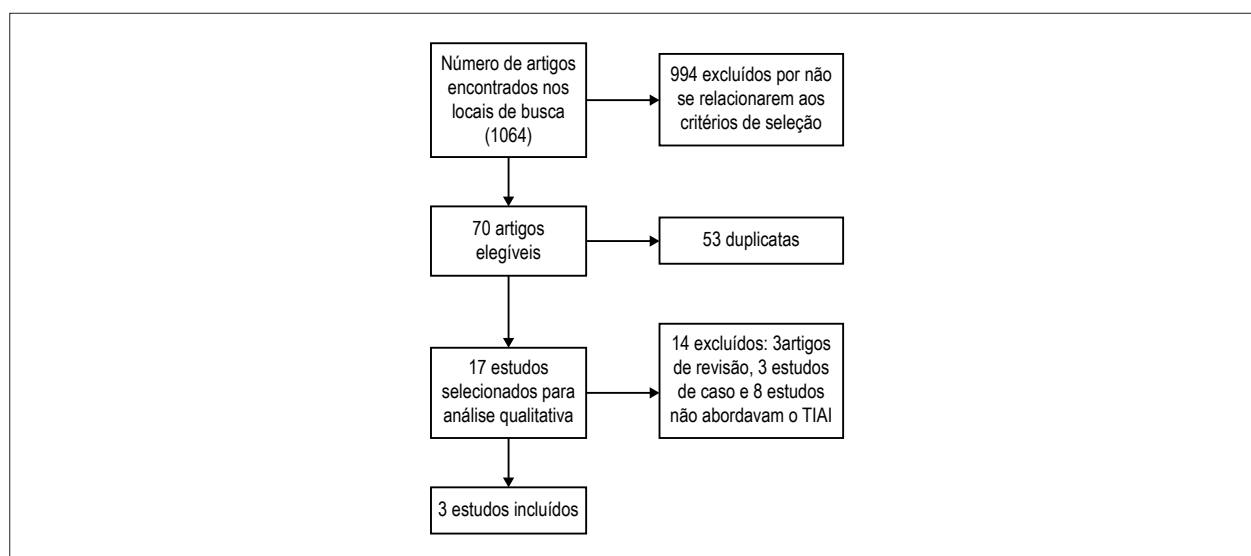


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Posteriormente, a partir da leitura dos resumos dos estudos, 14 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de seleção do estudo. Assim, três artigos foram incluídos para análise final, os quais apresentaram média dos escores referentes a qualidade metodológica de 10 pontos, de acordo com a escala *Testex*.

As principais informações referentes às características da amostra, os procedimentos metodológicos, a análise qualitativa e os principais resultados encontrados nos estudos realizados com pacientes pós TC estão detalhadas em ordem cronológica crescente nas tabelas 2 e 3. Um total de 118 pacientes (90 homens e 28 mulheres), transplantados há $5,3 \pm 3,7$ anos foram incluídos na análise da revisão sistemática, 60 pertencentes ao grupo TIAI ($49,3 \pm 12,7$ anos) e 58 ao grupo controle ($53 \pm 14,3$ anos), os quais mantiveram suas atividades habituais. As sessões de TIAI foram feitas em cicloergômetros^{23,24} e esteiras,²⁵ atingindo intensidade que variaram entre 80-100% VO_{2pico} ou 85-95% $FC_{máx}$. Tais estímulos foram realizados de três a cinco vezes (sessões) semanais ao longo de 8 e 12 semanas de treinamento.

Todos os estudos incluídos tiveram a variável VO_{2pico} como desfecho principal de análise. Nesse sentido, a Figura 2 apresenta o efeito sumário aumentado [IC 95%: 4,45 (2,15 – 6,75), $p = 0,0001$, $N = 118$] da contribuição do TIAI ($24,3 \pm 6,5 - 28,0 \pm 6,7$ ml/kg.min; 15%) em relação ao grupo controle ($23,8 \pm 6,0 - 23,2 \pm 5,9$ ml/kg.min; -2%) sobre o VO_{2pico} . Já para a variável FC_{pico} , a partir da análise comparativa entre os grupos foi possível identificar em dois estudos incluídos na revisão efeito favorável [IC 95%: 0,74 (0,31 – 1,16) $p = 0,0007$, $N = 46$] ao grupo TIAI, conforme a Figura 3.

Outros resultados reportados pelos estudos que não foram analisados estatisticamente (*forest plot*) demonstraram que o grupo TIAI apresentou efeito positivo sobre a PA (sistólica e diastólica) de repouso e pico, velocidade de fluxo braquial, força muscular máxima (1 RM), manutenção da massa magra e biomarcadores inflamatórios. Alguns desses resultados estão

apresentados na Tabela 3. Além disso, nenhum dos estudos relatou a ocorrência de evento e/ou mortalidade cardiovascular associado ao treinamento, mostrando que é uma prática segura a ser incluída nos programas de reabilitação cardíaca.

Discussão

A presente revisão sistemática com meta-análise é a primeira a analisar o efeito do TIAI sobre alguns parâmetros relacionados à saúde dos pacientes pós TC. De acordo com os três estudos incluídos, foi possível verificar que o TIAI proporcionou melhora de 15% sobre o VO_{2pico} . Tal aumento é superior ao encontrado em duas revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram o efeito de diferentes formas de exercício²⁶ e do TCMI²⁷ sobre o VO_{2pico} desses pacientes.

Apesar de o TIAI proporcionar benefícios em torno do VO_{2pico} , muitas vezes o mesmo não é indicado para o público pós TC pelo fato de esses pacientes apresentarem insuficiência cronotrópica desenvolvida a partir da denervação cardíaca.²⁸ Essa incompetência causa prejuízo na FC de repouso (aumento) e durante (diminuição) a realização de exercícios próximos à intensidade pico (FC_{pico}), diminuindo os valores da reserva cronotrópica. Nesse sentido, de acordo com os estudos analisados na presente revisão, pode-se notar que 8 a 12 semanas de intervenção com TIAI podem causar diminuições nos valores de FC repouso e aumentos na FC_{pico} . Provavelmente os estímulos em alta intensidade ($> 80\%VO_{2pico}$ ou $> 85\%FC_{máx}$) causaram melhora na função cardiocirculatória, estimulando mais rapidamente o nó sinusal, o que de fato facilita respostas mais rápidas e melhores sobre a FC de repouso e pico.²⁹

Mesmo que a literatura apresente um número insuficiente de pesquisas relacionadas ao TIAI e pacientes pós TC, é possível verificar que esse tipo de treinamento possibilita benefícios centrais e periféricos importantes para melhorar o quadro clínico após o procedimento cirúrgico.³⁰ Além disso, recentes

Tabela 2 – Características da amostra, qualidade metodológica e principais resultados dos estudos que analisaram o efeito do treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) em pacientes pós transplante cardíaco (TC)

Estudo	GRUPOS		Protocolo TIAI	Duração (semanas)	Principais resultados	Testes												
	TIAI	CONTROLE				1	2	3	4	5	6	6	6	7	8	8	9	10
Haykowsky et al, ²³ 2009	N = 22 17H/5M 57 ± 10 Tempo pós TC = 5,4±4,9 anos	N = 21 18H/3M 59 ± 11 Tempo pós TC = 4,4±3,3 anos	Ciclo ergômetro e esteira 1-8 semanas 5x/semana 30-45 min: 60-80%VO ₂ pico 9-12 semanas 3x/semana 30-45 min: 60-80%VO ₂ pico 2x/semana 20-25x (30s 90-100% VO ₂ pico/1 min)	5x/semana 12 semanas	12 semanas de treinamento foram eficientes para incrementar de forma significativa o VO ₂ pico (21,2 ± 7,3-24,7 ± 8,8 ml/kg/min, p = 0,003) dos pacientes transplantados	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Hermann et al, ²⁴ 2011	N = 14 12H/2M 53 ± 11 Tempo pós TC = 6,8 ± 4,0 anos	N = 13 10H/3M 47 ± 18 Tempo pós TC = 7,0 ± 5,5 anos	Ciclo ergômetro e corrida em escada 4 min: 80% VO ₂ pico / ½ min 2 min: 85% VO ₂ pico / ½ min 30 s: 90% VO ₂ pico / ½ min	3x/semana 8 semanas	O programa de treinamento (8 semanas) TIAI foi eficiente em diminuir significativamente a PAS (p = 0,02), além de aumentar significativamente o VO ₂ pico (p < 0,001) e a ação endotelial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nyctroen et al, ²⁵ 2012		N = 24 16H/8M 48 ± 17 Tempo pós TC = 4,3 ± 2,4 anos	N = 24 17H/7M 53 ± 14 Tempo pós TC = 3,8 ± 2,1 anos	Esteira 4 min (85-95% FCmáx) / 3 min (1-1-3 PSE BORG)	3x/semana 8 semanas	O TIAI apresentou benefícios significativamente superiores quanto ao VO ₂ pico (p < 0,001) após 8 semanas de treinamento	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

N: amostra; H: homens; M: mulheres; FCmáx: frequência cardíaca máxima; PSE: percepção subjetiva de esforço; TC: transplante.

Tabela 3 – Principais resultados encontrados nos estudos em torno das variáveis hemodinâmica e cardiorrespiratória

VARIÁVEIS	TIAI		CON		Estudos
	Pré	Pós	Pré	Pós	
FC repouso	-	-	-	-	Haykowsky et al., 2009
	76 ± 11	76 ± 7 (NS)	78 ± 7	78 ± 11 (NS)	Hermann et al., 2011
	85 ± 11	83 ± 11 (NS)	79 ± 11	81 ± 13 (NS)	Nytroen et al., 2012
FC pico	147 ± 18	154 ± 15 (0,06)	139,6 ± 19	139 ± 20 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	-	-	-	-	Hermann et al., 2011
	159 ± 14	163 ± 13 (< 0,05)	154 ± 15	153 ± 17 (NS)	Nytroen et al., 2012
VO ₂ pico	21,2 ± 7,3	24,7 ± 8,8 (0,03)	18,2 ± 5,9	18,2 ± 5,3 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	23,9 ± 6,7	28,3 ± 6,1 (< 0,001)	24,6 ± 5	23,4 ± 5,7 (NS)	Hermann et al., 2011
	27,7 ± 5,5	30,9 ± 5,3 (< 0,001)	28,5 ± 7	28 ± 6,7 (NS)	Nytroen et al., 2012
FMD	4 ± 6,8	5,3 ± 4,9 (NS)	3,2 ± 4	3,9 ± 5,2 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	8,3 ± 1,3	11,4 ± 1,2 (0,01)	5,6 ± 1	5,3 ± 1,7 (NS)	Hermann et al., 2011
	-	-	-	-	Nytroen et al., 2012
PAS	-	-	-	-	Haykowsky et al., 2009
	142 ± 17	127 ± 13 (0,02)	141 ± 15	142 ± 23 (NS)	Hermann et al., 2011
	130 ± 17	136 ± 16 (NS)	131 ± 20	129 ± 14 (NS)	Nytroen et al., 2012
PAD	-	-	-	-	Haykowsky et al., 2009
	85 ± 7	82 ± 9 (NS)	82 ± 9	84 ± 14 (NS)	Hermann et al., 2011
	80 ± 10	82 ± 9 (NS)	81 ± 15	82 ± 17 (NS)	Nytroen et al., 2012
PASpico	175 ± 26	177 ± 21 (NS)	172 ± 29	180 ± 27 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	-	-	-	-	Hermann et al., 2011
	181 ± 33	211 ± 66 (< 0,05)	197 ± 22	191 ± 32 (NS)	Nytroen et al., 2012
PADpico	81 ± 9	79 ± 9 (NS)	81 ± 8	80 ± 9 (NS)	Haykowsky et al., 2009
	-	-	-	-	Hermann et al., 2011
	71 ± 15	80 ± 14 (< 0,05)	83 ± 14	91 ± 35 (NS)	Nytroen et al., 2012

TIAI: treinamento intervalado de alta intensidade; FC: frequência cardíaca; FMD: dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; NS: não significativo.

estudos que compararam a contribuição do TIAI e TCMI sobre as variáveis deficitárias dos transplantados de coração demonstraram efeito superior do TIAI.^{31,32} Tais resultados podem indicar uma possível mudança de paradigma no que tange às recomendações da prescrição de exercício para pacientes transplantados. Assim, torna-se necessário a realização de pesquisas futuras com o intuito de identificar qual protocolo de treinamento possibilita melhoras de maior magnitude sobre as variáveis deficitárias desses pacientes.

Conclusão

Nossos resultados demonstraram que 8 a 12 semanas de reabilitação cardíaca com TIAI foram suficientes para provocar aumentos significativos na FCpico e potência aeróbia de pacientes (homens e mulheres) transplantados de coração.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise e interpretação dos dados: Perrier-Melo RJ, Costa MC; Obtenção de dados,

Análise estatística e Obtenção de financiamento: Perrier-Melo RJ; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Perrier-Melo RJ, Figueira FAMS, Guimarães GV, Costa MC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo faz parte da tese de doutorado de Raphael José Perrier-Melo da Universidade de Pernambuco.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

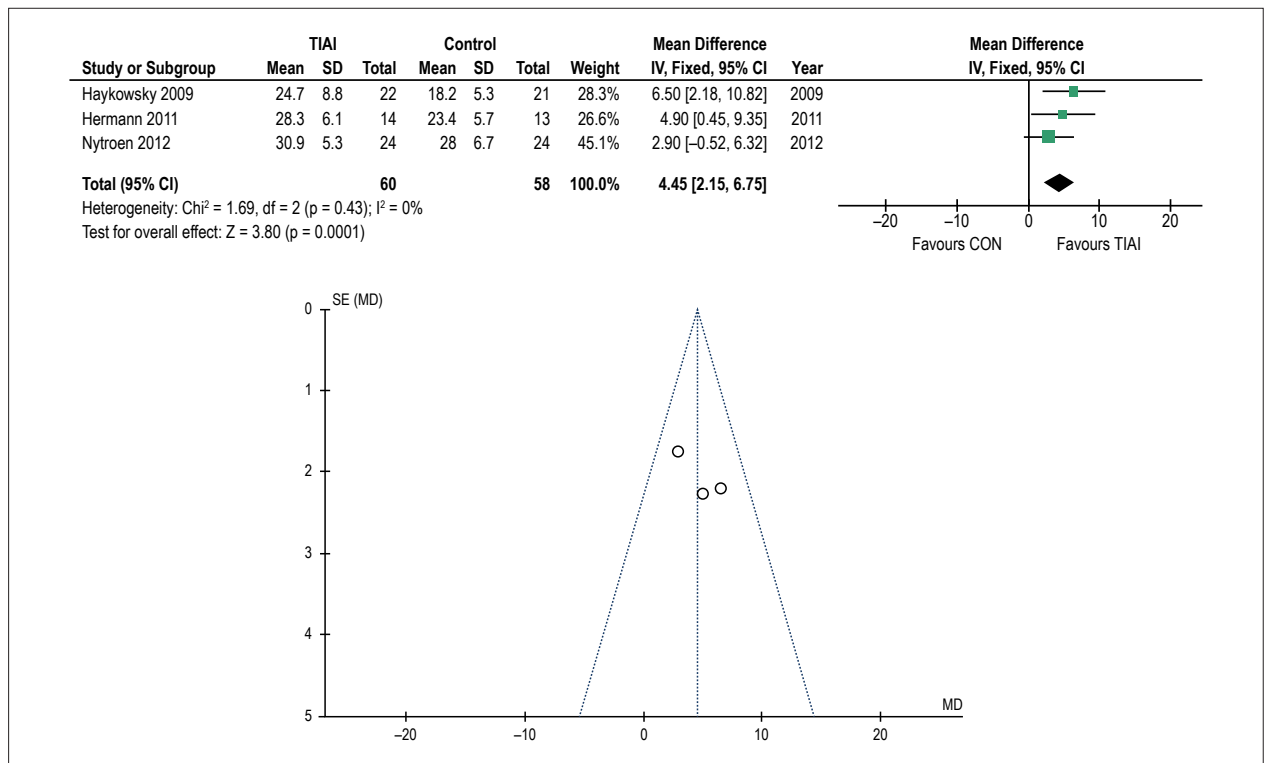


Figura 2 – Forest plot (A) e funnel plot (B) apresentando informações relacionadas ao treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) sobre o $\text{VO}_{2\text{pico}}$.

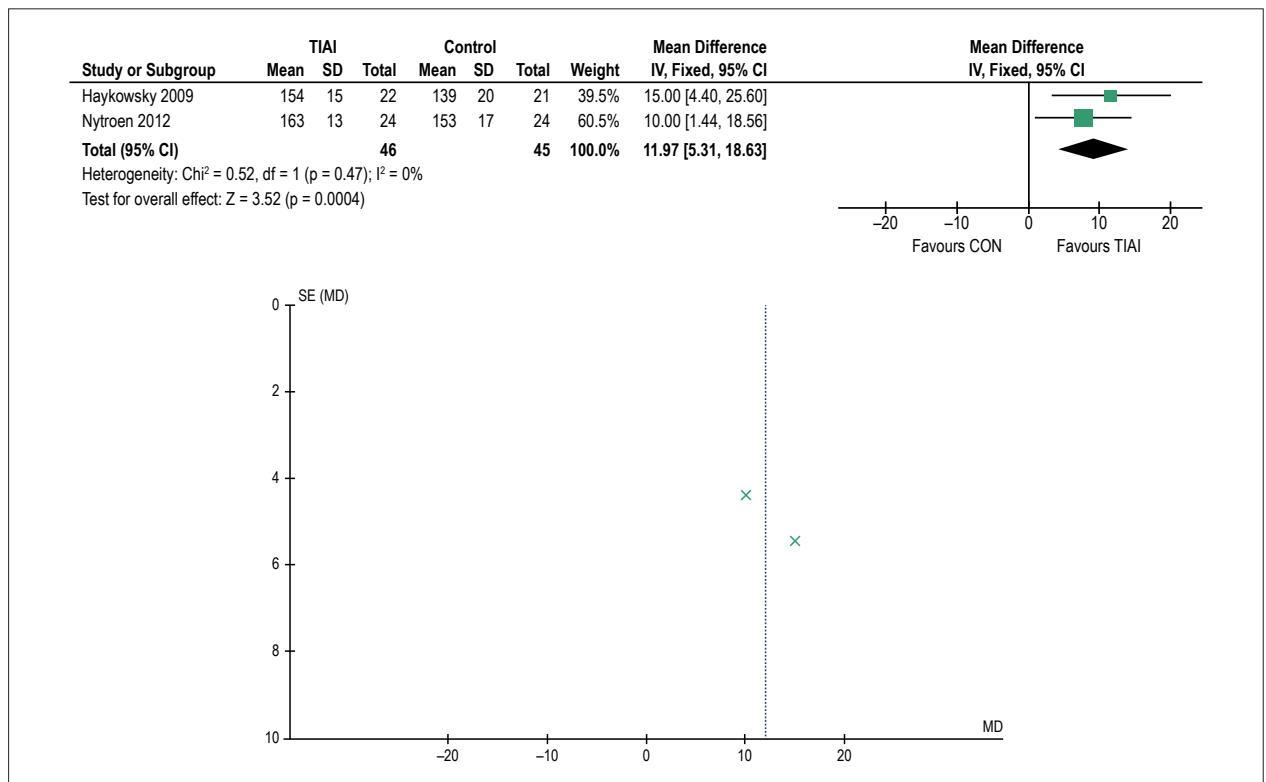


Figura 3 – Forest plot (A) e funnel plot (B) apresentando informações relacionadas ao treinamento intervalado de alta intensidade (TIAI) sobre a frequência cardíaca pico.

Referências

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;14(8):803-69. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105. No abstract available. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2013;15(3):361-2.
2. Wilhelm MJ. Long-term outcome following heart transplantation: Current perspective. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):549-51. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.46.
3. Grande AM, Rinaldi M, D'Armini AM, Campana C, Traversi E, Pederzoli C, et al. Orthotopic heart transplantation: standard versus bicaval technique. *Am J Cardiol*. 2000;85(11):1329-33. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00765-7.
4. Schnoor M, Schafer T, Luhmann D, Sievers HH. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(5):1322-31. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.05.037.
5. Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-Heart transplantation. *Eur Heart J*. 2017 Jan 12. pii: ehw604. doi: 10.1093/eurheartj/ehw604. [Epub ahead of print].
6. Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, Creager MA, Howard Hartley L, Colucci WS. Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(2):338-44. doi: https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90183-6.
7. Kao AC, Van Trigt P 3rd, Shaeffer-McCall GS, Shaw JP, Kuzil BB, Page RD, et al. Central and peripheral limitations to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation*. 1994;89(6):2605-15. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.6.2605.
8. Oliveira Carvalho V, Guimaraes GV, Vieira ML, Catai AM, Oliveira-Carvalho V, Ayub-Ferreira SM, et al. Determinants of peak VO₂ in heart transplant recipients. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(1):9-15. doi: 10.5935/1678-9741.20140055.
9. Heinz G, Radosztics S, Kratochwill C, Kreiner G, Buxbaum P, Grimm M, et al. Exercise chronotropy in patients with normal and impaired sinus node function after cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16(9):1793-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.1993.tb01813.x.
10. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Evolution of the chronotropic response to exercise after cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1995;76(17):1292-6. doi: https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80358-0
11. Squires RW, Leung T, Cyr NS, Allison TG, Johnson BD, Ballman KV, et al. Partial normalization of the heart rate response to exercise after cardiac transplantation: frequency and relationship to exercise capacity. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(12):1295-300. doi: 10.4065/77.12.1295.
12. Lindenfeld J, Page RL, Zolty R, Shakar SF, Levi M, Lowes B, et al. Drug therapy in the heart transplant recipient - Part III: Common medical problems. *Circulation*. 2005;111(1):113-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000151609.60618.3C.
13. Alba AC, Bain E, Ng N, Stein M, Brien KO, Ross H. Complications after Heart Transplantation : Hope for the Best , but Prepare for the Worst. *Int J Transplant Res Med*. 2016;2(2):2-22.
14. Nytrøen K, Gullestad L. Exercise after heart transplantation: an overview. *World J Transplant*. 2013;3(4):78-90. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.78.
15. Guimarães GV, D'Avila VM, Chizzola PR, Bacal F, Stolf N. Physical rehabilitation in heart transplantation. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10(5):412-5. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1517-86922004000500008.
16. JCS Joint Working Group. Guidelines for rehabilitation in patients with cardiovascular disease (JCS 2012). *Circ J*. 2014;78(8):2022-93. doi: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0094.
17. Elliott AD, Rajopadhya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(2):149-57. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.001.
18. Jelleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(11):942-61. doi: 10.1111/obr.12317.
19. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008;118(4):346-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822.
20. Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med*. 2017;51(6):494-503. doi: 10.1136/bjsports-2015-095841.
21. Buchheit M, Laursen PB. High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. *Sport Med*. 2013;43(10):927-54. doi: 10.1007/s40279-013-0066-5.
22. Smart NA, Waldron M, Ismail H, Giallauria F, Vigorito C, Cornelissen V, et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies : TESTEX. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(1):9-18. doi: 10.1097/XEB.0000000000000020.
23. Haykowsky M, Taylor D, Kim D, Tymchak W. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):734-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02531.x.
24. Hermann TS, Dall CH, Christensen SB, Goetze JP, Prescott E, Gustafsson F. Effect of high intensity exercise on peak oxygen uptake and endothelial function in long-term heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(3):536-41. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03403.x.
25. Nytrøen K, Rustad LA, Aukrust P, Ueland T, Hallén J, Holm I, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3134-42. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04221.x.
26. Hsieh PL, Wu YT, Chao WJ. Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120(1):27-35. doi: 10.1159/000332998
27. Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2013;95(5):679-87. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a3d3e.
28. Nytrøen K, Myers J, Chan KN, Geiran OR, Gullestad L. Chronotropic responses to exercise in heart transplant recipients: 1-yr follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(7):579-88. doi: 10.1097/PHM.0b013e31821f711d.
29. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC, Kubo SH, Mianuelli M. Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation*. 2000;101(23):2727-33. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.23.2727.
30. Nytrøen K, Rustad LA, Gude E, Hallén J, Fiane AE, Rolid K, et al. Muscular exercise capacity and body fat predict VO_{2peak} in heart transplant recipients. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):21-9. doi: 10.1177/2047487312450540.
31. Christensen SB, Dall CH, Prescott E, Pedersen SS, Gustafsson F. A high-intensity exercise program improves exercise capacity, self-perceived health, anxiety and depression in heart transplant recipients: a randomized, controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(1):106-7. doi: 10.1016/j.healun.2011.10.014.
32. Dall CH, Snoer M, Christensen S, Monk-Hansen T, Frederiksen M, Gustafsson F, et al. Effect of high-intensity training versus moderate training on peak oxygen uptake and chronotropic response in heart transplant recipients: a randomized crossover trial. *Am J Transplant*. 2014;14(10):2391-9. doi: 10.1111/ajt.12873.

