

## Influência do Treinamento Aeróbico na Mecânica de Contração Ventricular após Infarto Agudo do Miocárdio: Estudo Piloto

*Influence of Aerobic Training on The Mechanics of Ventricular Contraction After Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study*

Giovani Luiz De Santi, Henrique Turin Moreira, Eduardo Elias Vieira de Carvalho, Júlio César Crescêncio, André Schmidt, José Antônio Marin-Neto, Lourenço Gallo-Júnior

Divisão de Cardiologia - Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

### Resumo

O estudo da contratilidade miocárdica, baseado nos novos conceitos anatômicos que regem a mecânica cardíaca, representa uma estratégia promissora de análise das adaptações do miocárdio relacionadas ao treinamento físico no contexto do pós-infarto.

Nós investigamos a influência do treinamento aeróbico na capacidade física e nos parâmetros de avaliação da mecânica de contração do ventrículo esquerdo em pacientes com infarto do miocárdio.

Foram prospectivamente investigados 30 pacientes, 55,1 ± 8,9 anos, acometidos por infarto do miocárdio de parede anterior, aleatorizados em três grupos: grupo treinamento intervalado (GTI) (n = 10), grupo treinamento moderado (GTM) (n=10) e grupo controle (GC) (n = 10). Antes e após as 12 semanas de seguimento clínico, os pacientes realizaram teste cardiopulmonar de exercício e ressonância magnética cardíaca. Os grupos treinados realizaram treinamento aeróbico supervisionado, em esteira ergométrica, aplicando-se duas intensidades distintas.

Observou-se aumento estatisticamente significativo do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) pico no GTI (19,2 ± 5,1 para 21,9 ± 5,6 ml/kg/min, p < 0,01) e no GTM (18,8 ± 3,7 para 21,6 ± 4,5 ml/kg/min, p < 0,01). O GC não apresentou mudança estatisticamente significativa no VO<sub>2</sub> pico. Houve aumento estatisticamente significativo do *strain* radial (STRAD) somente no GC: STRAD basal (57,4 ± 16,6 para 84,1 ± 30,9%, p < 0,05), STRAD medial (57,8 ± 27,9 para 74,3 ± 36,1%, p < 0,05) e STRAD apical (38,2 ± 26,0 para 52,4 ± 29,8%, p < 0,01). Os grupos treinados não apresentaram mudança estatisticamente significativa do *strain* radial.

Os achados do presente estudo apontam para uma potencial aplicação clínica dos parâmetros de análise da mecânica

de contração ventricular, notadamente do *strain* radial, em discriminar adaptações do miocárdio pós-infarto entre pacientes submetidos ou não a programas de treinamento aeróbico.

### Introdução

A conformação helicoidal das fibras miocárdicas, ancoradas nos anéis pulmonar e aórtico, determina um movimento de rotação do coração ao redor do seu eixo longitudinal e confere uma eficiência mecânica máxima ao músculo cardíaco. A magnitude e as características do presente fenômeno são sensíveis às alterações contráteis segmentar e global do ventrículo esquerdo.<sup>1,2</sup>

Os parâmetros de análise da deformação miocárdica e da rotação ventricular representam uma estratégia promissora de estudo da contratilidade cardíaca, por permitir uma análise fidedigna da dinâmica de contração do ventrículo esquerdo, baseada nos novos conceitos anatômicos que regem a mecânica cardíaca.<sup>1,2</sup>

O treinamento físico aeróbico (TFA) após o infarto do miocárdio (IM) melhora o desempenho cardíaco, o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) pico, a função autonômica e o metabolismo periférico. Os programas de exercícios, baseados em variáveis obtidas por meio dos testes de esforços, são considerados benéficos e seguros para pacientes no contexto do pós-IM.<sup>3</sup>

Entretanto, os trabalhos científicos que investigaram os efeitos do TFA sobre o processo de remodelamento ventricular pós-IM, particularmente através da medida de volumes cavitários, bem como por meio da estimativa de função cardíaca pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nas condições de repouso, mostraram resultados heterogêneos e inconsistentes.<sup>4-7</sup>

A ressonância magnética cardíaca permite uma análise integrada da função miocárdica com a patologia subjacente. As curvas de deformação miocárdica, obtidas por meio das imagens de ressonância magnética cardíaca, representam ferramentas capazes de identificar alterações iniciais ou subclínicas tanto na função segmentar quanto na função global do ventrículo esquerdo.<sup>8</sup>

A utilização dessas novas metodologias incorporadas à ressonância magnética cardíaca pode ter uma potencial aplicação na identificação de alterações contráteis incipientes no miocárdio pós-infarto relacionadas ao treinamento físico. Nesse sentido, não encontramos na literatura científica, artigos que tenham procurado documentar, por meio da análise dos parâmetros de deformação miocárdica e de rotação ventricular, os efeitos do TFA em pacientes no contexto do pós-IM.

### Palavras-chave

Exercício; Reabilitação; Infarto do Miocárdio; Contração Miocárdica; Volume Sistólico; Imagem por Ressonância Magnética.

**Correspondência:** Giovani Luiz De Santi •

Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14048-900, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP – Brasil.

E-mail: giovanidesanti@cardiol.br, giovanidesanti@usp.br

Artigo recebido em 26/05/2017, revisado em 01/09/2017, aceito em 19/10/2017

DOI: 10.5935/abc.20180049

Investigou-se a influência do TFA, prescrito sob a forma de duas intensidades distintas, na capacidade física e nos parâmetros de análise da deformação miocárdica e da rotação ventricular em pacientes com diagnóstico de IM.

### Métodos

#### Pacientes

Foram prospectivamente investigados, após assinatura de termo de consentimento livre esclarecido, trinta pacientes,  $55,1 \pm 8,9$  anos, com o diagnóstico de IM; aleatorizados em três grupos: treinamento moderado (GTM), treinamento intervalado (GTI) e controle (GC).

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: IM de parede anterior com comprometimento exclusivo do terço proximal da artéria descendente anterior e disfunção ventricular assintomática com fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $< 50\%$ . Excluíram-se os pacientes que evoluíram com insuficiência cardíaca, taquicardia ventricular sustentada, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica e limitações ortopédicas ou neurológicas para o exercício físico.

#### Teste cardiopulmonar de exercício

Foi realizado um teste de esforço com captação dos gases expirados pelo analisador CPX/D MedGraphics (Saint Paul, USA). O software BreezeEX foi utilizado para a aquisição, processamento e armazenamento das variáveis cardiorrespiratórias. Foi aplicado um protocolo de Balke modificado em esteira rolante, com velocidade 1,5 mph no 1º minuto, 2,5 mph no 2º minuto e fixa em 3,0 mph a partir do 3º minuto, seguido por incrementos crescentes da inclinação de 2% a cada minuto até a interrupção do esforço, por exaustão física. A monitorização cardíaca contínua foi realizada pelo sistema de derivações de Mason-Likar modificado com 13 derivações, e a pressão arterial foi medida manualmente a cada minuto durante o período do esforço e de recuperação.

#### Ressonância magnética cardíaca

Os exames foram realizados no equipamento Magnetom Vision, Siemens, 1,5T (Erhlangen, Alemanha), com bobinas de gradiente de 25 mT, de polarização circular. A sequência utilizada foi a de gradiente-eco rápido com aquisição em estado de equilíbrio (TRUE\_FISP) com parâmetros ajustados de modo a otimizar a relação sinal/ruído. Flip angle =  $10^\circ$ , espessura do corte = 8 mm; intervalo entre cortes = 0 mm; 13 fases do ciclo cardíaco em um único corte, a cada apneia expiratória, sempre sincronizado ao ECG, tornando-se um filme do ciclo cardíaco com ótima resolução temporal e espacial. As imagens foram obtidas ao longo do eixo vertical (4 câmaras) e eixo curto de modo a cobrir toda a extensão do ventrículo esquerdo.

#### Avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular

A avaliação da deformação miocárdica e da rotação ventricular foi realizada pelo programa de computador *Multimodality Tissue Tracking* (MTT; version 6.6.0, Toshiba,

Japão) através da análise das imagens de ressonância magnética cardíaca geradas com sequências de pulso *Steady State Free Precession* (SSFP).

#### Prescrição do treinamento físico

Os pacientes aleatorizados para os grupos de treinamento foram submetidos a 03 sessões semanais supervisionadas de exercício físico aeróbico em esteira rolante, por um período de 12 semanas.

As sessões de treinamento foram constituídas pelas seguintes fases: aquecimento, com duração de 05 minutos; condicionamento, com ajustes da carga (velocidade e inclinação) para manter a frequência cardíaca (FC) dentro da zona de treinamento, durante 30 minutos; e desaquecimento com duração de 05 minutos.

A intensidade do TFA, definida pelo intervalo da FC de treinamento, foi estabelecida a partir de um percentual da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício.

A FC de treinamento para os pacientes aleatorizados para o GTM foi calculada da seguinte maneira: a FC mínima foi estabelecida como sendo aquela representativa de 60% da FC pico ao passo que a FC máxima de treinamento foi àquela representativa de 70% da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício.

Os pacientes aleatorizados para o GTI realizaram o TFA aplicando-se um modelo denominado 4x4 que consiste em 4 períodos de duração de 4 minutos com a FC de treinamento entre 85 a 95% da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício, intercalados por períodos de recuperação ativa de duração de 3 minutos com a FC de treinamento entre 60 a 70% da FC pico atingida no teste cardiopulmonar de exercício.

#### Análise estatística

Os dados são expressos como média  $\pm$  desvio padrão. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. A análise quanto à distribuição dos dados foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. A razão do uso de testes não paramétricos decorreu do fato das distribuições das variáveis analisadas não terem apresentado distribuição Gaussiana. O teste de Kruskal-Wallis com o pós-teste de Dunn foi utilizado para a comparação intergrupos. O teste da soma dos postos de Wilcoxon foi utilizado para comparação intragrupos. A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois, EUA).

### Resultados

A análise comparativa entre os grupos não apresentou diferenças estatisticamente significantes para avaliação inicial das variáveis do teste cardiopulmonar de exercício.

Em contraste com o GC, os grupos treinados apresentaram, após o período de 12 semanas de TFA, aumento com significância estatística do  $VO_2$  pico, da ventilação-minuto (VM) pico e do pulso de oxigênio ( $PO_2$ ) pico ( $p < 0,05$ ) (Tabela 1).

A análise comparativa entre os grupos não apresentou diferenças estatisticamente significantes para avaliação inicial das variáveis da ressonância magnética cardíaca, da deformação miocárdica e da rotação ventricular.

Tabela 1 – Variáveis do Teste Cardiopulmonar de Exercício

	GC (n = 10)		GTI (n = 10)		GTM (n = 10)	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
VO <sub>2</sub> pico (ml/kg/min)	18,2 ± 4,4	17,1 ± 4,6	19,2 ± 5,1	21,9 ± 5,6*	18,8 ± 3,7	21,6 ± 4,5*
VM pico (L/min)	55,9 ± 17,5	48,4 ± 15,9†	61,4 ± 20,6	72,2 ± 21,9*	62,1 ± 14,5	68,6 ± 15,5†
PO <sub>2</sub> basal (ml/sístole)	4,3 ± 1,1	4,1 ± 0,8	3,75 ± 0,7	4,3 ± 0,9	4,5 ± 1,5	4,1 ± 1,0
PO <sub>2</sub> pico (ml/sístole)	11,7 ± 3,1	11,3 ± 3,1	11,6 ± 3,0	12,8 ± 2,5†	11,1 ± 1,1	12,3 ± 1,7†
RER	1,08 ± 0,08	1,08 ± 0,08	1,12 ± 0,11	1,19 ± 0,10	1,15 ± 0,07	1,19 ± 0,08
FC repouso (bpm)	64,1 ± 12,8	65,6 ± 6,6	63,1 ± 9,9	62,1 ± 6,0	63,6 ± 11,6	64,8 ± 8,2
FC pico (bpm)	122,9 ± 28,3	123,1 ± 28,2	131,8 ± 20,6	133,2 ± 21,7	131,6 ± 12,3	129,0 ± 18,3
PAS pico (mmHg)	158,5 ± 22,4	159,5 ± 15,5	149,5 ± 25,2	146,5 ± 16,8	153,0 ± 20,1	145,2 ± 17,9
PAD pico (mmHg)	8,2 ± 0,6	8,4 ± 0,7	8,1 ± 0,6	8,0 ± 0,5	8,3 ± 0,7	8,1 ± 0,6
DP (bpm.mmHg)	19628 ± 5523	19422 ± 3870	19989 ± 5770	19596 ± 4468	20229 ± 3864	19566 ± 3990

VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; VM: ventilação-minuto; PO<sub>2</sub>: pulso de oxigênio; RER: razão de troca respiratória; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DP: duplo produto. \*p < 0,01: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico. †p < 0,05: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico.

Em contraste com os grupos treinados, o GC apresentou, após o período de 12 semanas de seguimento clínico, aumento estatisticamente significativo do *strain* radial (STRAD) (p < 0,05) (Tabela 2).

## Discussão

Realizamos um estudo piloto com a finalidade de avaliar a influência do TFA, prescrito sob a forma de duas intensidades distintas, na capacidade física e na mecânica de contração do ventrículo esquerdo no contexto do pós-IM.

O principal achado desse estudo foi a documentação de um comportamento distinto do STRAD no GC comparativamente aos grupos treinados. Esse resultado é importante na medida em que sugere que os parâmetros de deformação miocárdica podem ser mais sensíveis, comparativamente aos parâmetros clássicos de avaliação do remodelamento ventricular, na identificação de adaptações do miocárdio pós-infarto entre pacientes submetidos ou não a programas de TFA.

Postulamos que para melhorar a eficiência mecânica do músculo cardíaco, houve uma adaptação do miocárdio pós-infarto no GC que necessitou de um incremento do espessamento sistólico como mecanismo provável de manutenção de um volume sistólico e de um débito cardíaco adequados na situação de repouso.

Por outro lado, o TFA pode ter contribuído para que mecanismos adaptativos compensatórios, sensíveis à análise do *strain* radial, não fossem deflagrados nos grupos treinados como parte das adaptações do miocárdio pós-infarto, necessárias para atender as demandas metabólicas e teciduais na situação de repouso.

Sob a perspectiva de análise dos parâmetros de deformação miocárdica e de rotação ventricular, o treinamento aeróbico intervalado não mostrou mudanças significativas na mecânica de contração do ventrículo esquerdo comparativamente ao treinamento aeróbico moderado contínuo.

Ao longo das últimas décadas, desde a publicação de Jugdutt et al.,<sup>9</sup> surgiram vários trabalhos científicos que procuraram avaliar a influência do TFA sobre o processo de remodelamento ventricular no contexto do pós-IM. Giannuzzi et al.,<sup>4</sup> mostraram aumento da função cardíaca e manutenção dos volumes cavitários. Kubo et al.,<sup>5</sup> observaram aumento dos volumes cavitários e manutenção da função cardíaca. Giallauria et al.,<sup>6</sup> documentaram manutenção tanto dos volumes cavitários quanto da função cardíaca.

No presente estudo, os volumes cavitários e a função cardíaca estimada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo não apresentaram mudanças estatisticamente significativas. E, dessa forma, não foram capazes de identificar padrões distintos de remodelamento ventricular nos grupos de treinamento comparativamente ao GC.

Do ponto de vista da capacidade funcional, observamos um aumento equiparável de 14% no VO<sub>2</sub> pico do GTI e do GTM. Empregamos o modelo 4x4 de treinamento aeróbico intervalado recomendado em vários estudos por promover aumentos expressivos no VO<sub>2</sub> pico, comparativamente ao treinamento aeróbico moderado contínuo.<sup>10,11</sup> Entretanto, não evidenciamos diferença estatisticamente significativa entre o VO<sub>2</sub> pico do GTI e do GTM, após o período de treinamento físico.

Ressaltamos que os dados do presente estudo são corroborados pelos achados do SAINTEX-CAD Study que mostrou um incremento semelhante da aptidão física, comparando-se o treinamento aeróbico intervalado versus o treinamento aeróbico moderado contínuo, em uma grande casuística de pacientes com doença arterial coronária.<sup>12</sup>

## Limitações do estudo

Sabe-se que a FC aumenta linearmente com o VO<sub>2</sub> dentro de limites definidos nas faixas de 50 a 90% do VO<sub>2</sub> máximo. Entretanto, no presente estudo, não pudemos estabelecer uma relação entre a intensidade do treinamento e os limiares ventilatórios.

**Tabela 2 – Variáveis da Ressonância Magnética Cardíaca**

	GC (n = 10)		GTI (n = 10)		GTM (n = 10)	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
VDF (ml)	156,6 ± 39,3	148,2 ± 34,1	174,8 ± 55,8	178,8 ± 44,9	143,8 ± 52,9	141,0 ± 45,5
VSF (ml)	91,6 ± 37,0	83,9 ± 38,3	96,3 ± 52,3	96,3 ± 36,3	82,6 ± 38,9	76,2 ± 36,5
FE (%)	43,9 ± 11,5	45,7 ± 14,4	47,0 ± 10,8	47,2 ± 6,8	44,6 ± 9,5	47,6 ± 10,4
STLONG (%)	-9,0 ± 5,4	-9,1 ± 6,2	-9,2 ± 4,7	-8,6 ± 4,6	-10,1 ± 4,5	-10,5 ± 4,5
STCIRC_B (%)	-15,5 ± 4,3	-17,8 ± 3,3	-17,0 ± 3,3	-17,2 ± 3,0	-14,2 ± 4,6	-14,9 ± 3,4
STCIRC_M (%)	-13,5 ± 4,5	-14,4 ± 3,6	-13,5 ± 3,6	-14,5 ± 3,5	-12,0 ± 2,1	-12,5 ± 2,4
STCIRC_A (%)	-10,5 ± 4,6	-12,2 ± 6,9	-10,3 ± 5,6	-11,5 ± 4,5	-11,2 ± 4,4	-12,5 ± 8,4
STRAD_B (%)	57,4 ± 16,6	84,1 ± 30,9 <sup>†</sup>	63,3 ± 19,5	58,6 ± 18,8	67,9 ± 24,5	60,4 ± 25,5
STRAD_M (%)	57,8 ± 27,9	74,3 ± 36,1 <sup>†</sup>	59,1 ± 21,3	58,5 ± 25,8	57,5 ± 21,0	55,6 ± 19,8
STRAD_A (%)	38,2 ± 26,0	52,4 ± 29,8 <sup>*</sup>	41,8 ± 25,0	41,4 ± 19,4	38,3 ± 25,8	38,9 ± 17,9
ROT_B (°)	-2,2 ± 1,4	-2,3 ± 0,9	-1,6 ± 1,3	-1,5 ± 1,1	-1,9 ± 0,9	-2,3 ± 1,2
ROT_A (°)	3,2 ± 1,7	4,0 ± 3,4	4,3 ± 2,4	4,0 ± 2,0	3,9 ± 1,7	3,5 ± 2,1
TWIST (°)	5,4 ± 2,1	6,3 ± 3,3	5,9 ± 2,8	5,5 ± 2,0	5,9 ± 1,5	5,9 ± 2,5

VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; FE: fração de ejeção; STLONG: strain longitudinal global; STCIRC\_B: strain circunferencial basal; STCIRC\_M: strain circunferencial medial; STCIRC\_A: strain circunferencial apical; STRAD\_B: strain radial basal; STRAD\_M: strain radial medial; STRAD\_A: strain radial apical; ROT\_B: rotação basal; ROT\_A: rotação apical; Twist: diferença angular entre a rotação apical e a rotação basal. <sup>\*</sup>p < 0,01: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico. <sup>†</sup>p < 0,05: diferente, na análise comparativa antes versus depois, após o período de seguimento clínico.

Finalmente, a área de fibrose não foi analisada. A extensão da fibrose na área do infarto pode ser um importante determinante dos resultados do TFA nos parâmetros da deformação miocárdica e da rotação ventricular.

### Conclusões

Os achados desse estudo apontam para uma potencial aplicação clínica dos parâmetros de análise da mecânica de contração ventricular, notadamente do *strain* radial, em discriminar adaptações do miocárdio pós-infarto entre pacientes submetidos ou não a programas de treinamento aeróbico.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: De Santi GL, Schmidt A, Gallo-Júnior L; Obtenção de dados: De Santi GL, Moreira HT, Carvalho EEV, Crescêncio JC; Análise e interpretação dos dados: De Santi GL, Moreira HT, Carvalho EEV, Schmidt A, Marin Neto JA, Gallo-Júnior L; Análise estatística: De Santi GL, Crescêncio JC; Redação do manuscrito: De Santi GL, Gallo-Júnior L; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marin Neto JA, Gallo-Júnior L.

### 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 é parte de tese de Doutorado de Giovanni Luiz De Santi pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob o número de protocolo 11612/2008. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Shaw SM, Fox DJ, Williams SG. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance. *Int J Cardiol.* 2008;130(3):319-25. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.05.061.
2. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015.
3. Ghorayeb N, Costa RV, Daher DJ, Oliveira Filho JA, Oliveira MA, et al. [Guidelines on exercise and sports cardiology from the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian Society of Sports Medicine]. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Suppl 2):1-41. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S002>. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):488.
4. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation.* 1997;96:1790-1797. PMID: 9323063.
5. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Katsuki T, Fujii M, et al. Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004;147(1):113-20. PMID: 14691428.
6. Giallauria F, De Lorenzo A, Pileri F, Manakos A, Lucci R, Psaroudaki M, et al. Reduction of N terminal-pro-brain (B-type) natriuretic peptide levels with exercise-based cardiac rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):625-32. doi: 10.1097/01.hjr.0000209810.59831.f4.
7. Izeli NL, Santos AJ, Crescêncio JC, Gonçalves AC, Papa V, Marques F, et al. Aerobic training after myocardial infarction: remodeling evaluated by cardiac magnetic resonance. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4):311-8. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160031>.
8. Mangion K, McComb C, Auger DA, Epstein FH, Berry C. Magnetic resonance imaging of myocardial strain after acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017 Aug;10(8). pii: e006498. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006498.
9. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: Importance of regional left ventricular function and tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):362-72. PMID: 3392328.
10. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(4):665-71. doi: 10.1249/mss.0b013e3180304570.
11. Rognmo Ø, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slørdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(3):216-22. PMID: 15179103.
12. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, Beckers PJ, Coeckelberghs E, Cornelissen VA, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:203-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.155.

