

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pró-Reitoria de Pós-Graduação

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia

**Adaptações eletrofisiológicas intrínsecas no automatismo e na
condução atrioventricular de atletas treinados aerobiamente**

Tese de Doutorado

Autor: RICARDO STEIN

Orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre, dezembro de 2001

**Para Alessandra, Laura e Gabriela,
esposa e filhas, amar vocês e tê-las comigo
são os meus bens mais preciosos.**

**Para Carlos e Renée, meus pais,
dupla querida que comemora essa vitória
com orgulho de “coruja”.**

Agradecimentos

Exatos quatro anos se passaram após dezembro de 1997, ano e mês da minha dissertação de mestrado. Hoje, mais maduro, estruturado e muito mais familiarizado com o meio acadêmico científico, aqui estou diante de mais uma etapa a ser vencida. Incontáveis são as pessoas que me ensinaram e auxiliaram, de uma forma ou de outra, nessa mais que agradável trajetória. É para todos vocês que eu devoto minha mais fraterna gratidão.

Ao Professor Dr. Jorge Pinto Ribeiro, mentor e companheiro de pesquisa. És um dos alicerces na condução de minha carreira, presente desde a iniciação científica até o doutorado. Jorge, ao longo desses 14 anos esbanjastes entusiasmo, trabalho, ensinamentos e oportunidades. Hoje, feliz e realizado, agradeço a aposta e divido contigo nossos sucessos.

Ao Doutores Leandro Ioschpe Zimerman, Cláudio Medeiros e Guido Aranha Rosito, médicos que eu admiro, pela participação ombro a ombro na realização desse estudo. Agradeço a vocês cada dica e todo esforço para que a idéia difícil pudesse sair do papel e viesse a se transformar em algo palpável e cientificamente relevante.

A todos os amigos funcionários da Unidade de Métodos Não Invasivos e da Unidade de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela receptividade, dedicação e empenho em me auxiliar nesse trabalhoso experimento.

Aos doze rapazes, atletas e não atletas, pelo colaboração a toda prova, espírito científico e motivação demonstrada. Obrigado a todos vocês pela oportunidade.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), pelo auxílio financeiro.

À minha esposa Alessandra, que acompanhou passo a passo todo processo e me

incentivou com o seu companheirismo, amor e presença de espírito.

Às minhas princesas, Laura e Gabriela, por estarem conosco, iluminando caminhos e oportunizando o maravilhoso desafio da paternidade.

Aos “meus companheiros de trabalho”, Pim e Sagu, meus cachorros, sempre próximos e dispostos a um carinho, uma lambida ou a uma brincadeira.

Aos meus pais Carlos e Renée e a minha irmã Daniela, exemplo de família do mundo real, cheia de virtudes e de defeitos, mas principalmente parte da minha família.

Índice

Capítulo I – Introdução e Objetivo	01
Capítulo II – Métodos	03
Indivíduos e Protocolo	03
Mensuração do consumo máximo de oxigênio (VO ₂ max)	03
Estudo Eletrofisiológico e Bloqueio Farmacológico	04
Análise Estatística	06
Capítulo III – Resultados	07
Capítulo IV – Discussão	11
Automatismo Sinusal em Atletas	12
Condução Atrioventricular em Atletas	13
Mecanismos Possíveis	14
Possível Relevância Clínica	15
Limitações do Estudo.....	15
Capítulo V – Conclusão	17
Referências Bibliográficas	18
Anexo I – Parecer do GPPG – HCPA / UFRGS	21
Anexo II - Termo de Consentimento Informado	23
Anexo III - Banco de Dados Relevantes	26
Anexo IV – Carta do Editor do JACC	29

Anexo V – Apresentação dos três artigos de nossa linha de pesquisa	31
anexo V – A - Artigo aceito para publicação no JACC (no prelo) ...	32
anexo V – B - Artigo publicado no Eur J Appl Physiol 2000	54
anexo V – C - Artigo publicado no Eur J Appl Physiol 1991	58

Adaptações Eletrofisiológicas Intrínsecas no Automatismo e na Condução Atrioventricular de Atletas Treinados Aerobiamente

Tese de Doutorado em Medicina: **Cardiologia**

Autor: Ricardo Stein

Orientador: Jorge Pinto Ribeiro

Resumo

Base teórica: Atletas praticantes regulares de atividade física aeróbia possuem maior prevalência de bradicardia sinusal e de anormalidades na condução atrioventricular (AV) quando comparados a indivíduos não treinados. Conforme dados observacionais prévios de nosso laboratório, fatores não autonômicos podem ser responsáveis pelas modificações encontradas em atletas altamente treinados.

Objetivo: Avaliar a influência autonômica e não autonômica do treinamento aeróbio intenso sobre parâmetros eletrofisiológicos supraventriculares em atletas.

Métodos: Seis atletas e seis indivíduos saudáveis do sexo masculino, com idade semelhante e eletrocardiograma de repouso normal foram estudados. O consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) foi avaliado através de teste cardiopulmonar. A duração do ciclo sinusal (intervalo RR), o tempo de recuperação sinusal corrigido pela duração do ciclo sinusal (TRNS/RR), o ponto de Wenckebach (PW) e o período refratário efetivo do nó AV (PRENAV), foram mensurados através de estudo eletrofisiológico invasivo em condições basais, após administração endovenosa de atropina (0,04mg/kg) e após administração endovenosa de propranolol (0,2 mg/kg).

Resultados: Os atletas obtiveram um VO_2 max de 65 ± 6 (média \pm desvio padrão) $ml.kg^{-1}.min^{-1}$ enquanto os não treinados obtiveram um VO_2 max de 38 ± 2 $ml.kg^{-1}.min^{-1}$ ($p < 0,01$). O intervalo RR foi mais prolongado em atletas em condições basais (1030 ± 111 vs. 913 ± 90 ms; $p < 0,01$), após atropina (737 ± 59 vs. 653 ± 43 ms; $p < 0,01$) e após a administração de propranolol para o duplo bloqueio autonômico (831 ± 71 vs. 722 ± 43 ms; $p < 0,01$). A média máxima do TRNS/RR foi maior nos atletas após a administração de atropina ($1,36 \pm 0,19$ vs. $1,26 \pm 0,06$; $p < 0,05$) e após propranolol ($1,45 \pm 0,09$ vs. $1,31 \pm 0,05$; $p < 0,05$). O PW e o PRENAV foram maiores nos atletas em condições basais (575 ± 73 vs. 453 ± 51 ms; $p < 0,05$ e 425 ± 46 vs. 313 ± 44 ms; $p < 0,05$), após atropina (423 ± 46 vs. 342 ± 25 ms, $p < 0,05$ e 338 ± 47 vs. 257 ± 26 ms, $p < 0,05$) e após propranolol (493 ± 56 vs. 413 ± 28 ms; $p < 0,05$ e 408 ± 53 vs. 282 ± 43 ms; $p < 0,05$), respectivamente.

Conclusão: Sob ação de duplo bloqueio farmacológico, demonstramos que as modificações observadas no automatismo sinusal e na condução AV em atletas aeróbios relacionam-se principalmente a influências intrínsecas e não a influências autonômicas.

Intrinsic Sinus and Atrioventricular Nodal Electrophysiological Adaptations in Endurance Athletes

ScD in Medicine: **Cardiology**

Author: Ricardo Stein

Advisor: Jorge Pinto Ribeiro

Abstract

Background: Endurance athletes present a higher prevalence of sinus bradycardia and AV conduction abnormalities compared to untrained individuals. Previous data from Our laboratory suggest that non-autonomic factors may be responsible for the longer AV nodal refractory period found in well-trained athletes.

Objective: In the present study, we evaluate sinus and atrioventricular (AV) nodal electrophysiology of endurance athletes and untrained individuals before and after autonomic pharmacological blockade.

Methods: Six aerobically-trained male athletes and six healthy male individuals with similar age and normal resting electrocardiograms were studied. Maximal oxygen uptake (VO_2 max) was measured by cardiopulmonary testing. Sinus cycle length (SCL), AV conduction intervals, sinus node recovery time (SNRT), Wenckebach AV nodal Cycle (WC), and antegrade effective refractory period (Ant ERP) of the AV node were evaluated by invasive electrophysiologic study at baseline, after intravenous atropine (0.04 mg/kg), and after addition of intravenous propranolol (0.2 mg/kg).

Results: Athletes had significantly higher maximal oxygen uptake compared to untrained individuals. SCL was longer in athletes at baseline, after atropine, and after the addition of propranolol for double autonomic blockade. The mean maximum SNRT/SCL was longer in athletes after atropine, and after propranolol. The WC and the Ant ERP of AV node were longer in athletes at baseline, after atropine, and after propranolol.

Conclusion: Under double pharmacologic blockade, we demonstrated that sinus automaticity and AV nodal conduction changes of endurance athletes are related to intrinsic physiology and not to autonomic influences.

CAPÍTULO I

Introdução e Objetivo

O eletrocardiograma (ECG) de atletas de alto desempenho aeróbio reflete adaptações anatômicas e fisiológicas que são desencadeadas pelo treinamento.^{1,2} Bradicardia sinusal e anormalidades na condução atrioventricular (AV) representam parte do espectro de arritmias encontradas no ECG. Esses achados têm sido atribuídos a um aumento relativo ou absoluto da atividade parassimpática.^{1,2} Entretanto, o mecanismo exato das arritmias induzidas pelo treinamento aeróbio em bases crônicas permanece desconhecido. Recentemente, utilizando a estimulação atrial transesofágica, avaliamos 10 atletas aeróbios altamente treinados e 10 indivíduos não atletas. Foi testada a hipótese de que a atividade vagal seria a grande responsável pelas alterações supracitadas. Nesse experimento,³ os atletas apresentaram ponto de Wenckebach (PW) em frequências significativamente mais baixas que os não atletas, sugerindo que a prática regular e crônica de exercícios aeróbios seria responsável pela maior refratariedade do nó AV. No entanto, essa alteração somente pôde ser parcialmente explicada pelo aumento da atividade parassimpática, já que, ao correlacionarmos tal achado com a análise da variabilidade da frequência cardíaca pelo índice do domínio do tempo raiz quadrada da média da soma das diferenças sucessivas adjacentes ao quadrado (RMSSD), observamos que fatores não autonômicos poderiam contribuir de forma consistente com as mudanças na condução AV.³ No presente estudo, utilizando bloqueio farmacológico do sistema nervoso autonômico (SNA) durante estudo eletrofisiológico intracavitário, avaliamos o automatismo sinusal e a condução AV em atletas altamente treinados e em indivíduos não atletas saudáveis, objetivando testar a hipótese de que as alterações eletrofisiológicas supraventriculares encontradas nos atletas

estariam especialmente relacionadas a adaptações intrínsecas que transcendem às adaptações autonômicas.

CAPÍTULO II

Métodos

Indivíduos e Protocolo

Seis maratonistas, do sexo masculino, que corriam pelo menos 50 quilômetros por semana e apresentavam frequência cardíaca de repouso menor do que 56 batimentos por minuto (bpm) e consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) maior do que $56 \text{ ml. Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ foram estudados. Outros seis homens hígidos que não praticaram atividades aeróbias regulares a pelo menos um ano e apresentavam frequência cardíaca de repouso maior do que 60 bpm e VO_2 max menor do que $41 \text{ ml. Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ serviram como controles. Os indivíduos não ingeriram alimentos, bebidas que continham cafeína, ou medicamentos ao longo dos experimentos e nenhum dos participantes realizou exercícios nas 24h que precederam aos procedimentos. Anamnese, exame físico, ECG de repouso e de esforço foram realizados para excluir condições patológicas. Para cada indivíduo, o VO_2 max foi medido através de teste cardiopulmonar realizado em esteira. O automatismo sinusal e a condução AV foram avaliados através de protocolo de estimulação elétrica intracavitária em condições basais e após bloqueio farmacológico. Todos os indivíduos foram alertados para os riscos e/ou desconforto envolvidos nos experimentos e assinaram um consentimento informado. Com base nos resultados do nosso experimento anterior³ e considerando os riscos envolvidos na realização de estudos eletrofisiológicos invasivos em indivíduos assintomáticos,⁴ o comitê de ética e pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aprovou o protocolo para seis atletas e seis indivíduos não treinados. O protocolo também foi aprovado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CONEP, Brasília, Brasil).

Mensuração do consumo máximo de oxigênio (VO_2 max)

Os indivíduos realizaram teste cardiopulmonar em esteira rolante (Inbramed TK 10.200, Porto Alegre, Brasil), com monitorização contínua através de ECG com 12 derivações. A

análise dos gases expirados foi realizada com a utilização de um sistema comercial previamente validado (TEEM 100, Aerosport, Ann Harbor, Estados Unidos)⁵. Para os atletas, utilizamos protocolo de esforço que iniciava com uma velocidade de 4 km/h e apresentava incrementos de 2 km/h a cada 2 minutos até a fadiga. Já com os não atletas, o protocolo de esforço iniciava com uma velocidade de 2 km/h e apresentava incrementos de 2 km/h a cada 2 minutos, até a fadiga.

Estudo eletrofisiológico e Bloqueio Farmacológico.

O estudo eletrofisiológico foi realizado com os indivíduos em jejum por 12 horas. Todos permaneceram em repouso absoluto em posição supina por 15 minutos e o ECG convencional de 12 derivações foi registrado em um eletrocardiógrafo Funbec (São Paulo, Brasil). Os intervalos PR e QT corrigido ($QTc = QT \cdot [\sqrt{RR}]^{-1}$) foram medidos. A correção do intervalo QT foi usada para controlar as diferentes frequências cardíacas em repouso entre os grupos. O indivíduo foi então continuamente monitorizado por oximetria de pulso e ECG. Uma cânula foi inserida na veia antecubital e midazolan 2mg (Dormonid[®]) foi inicialmente administrado. Doses adicionais de midazolan foram utilizadas durante o procedimento quando aumento na sedação foi necessário. Após anestesia local na região inguinal direita com lidocaína 1%, duas bainhas foram introduzidas por via percutânea na veia femoral direita. Através de fluoroscopia, dois cateteres eletrodos multipolares 7-French foram posicionados para os registros intracardíacos e para as estimulações elétricas (um cateter posicionado na parede alta do átrio direito, próximo a região do nó sinusal, sendo o outro introduzido através da valva tricúspide, até alcançar a região do feixe de His). Na condição basal, os intervalos de condução intracardíacos foram verificados sempre com o sujeito em ritmo sinusal.⁶ Estimulação elétrica atrial foi realizada através de um estimulador programável (UHS 20, Biotronik, Alemanha), utilizando-se corrente de pulso constante de 2ms, com intensidade de aproximadamente duas vezes o limiar diastólico final. Os eletrogramas intracardíacos foram filtrados com banda de passagem entre 30 e 500 Hz, sendo visualizados e registrados

simultaneamente em um polígrafo (Mingograf 7, Siemens, Germany), com velocidade de papel de 50 ou 100mm/seg.

Após a realização dos traçados basais, o átrio foi estimulado por períodos de 30 segundos, em ciclos constantes de 600, 500 e 400 ms, sendo o ritmo monitorizado para assegurar uma captura atrial completa. Foi observado um período de 30 segundos entre cada estimulação. Medidas do tempo de recuperação do nó sinusal (TRNS) foram realizadas utilizando o eletrograma bipolar obtido através de dois polos proximais do cateter atrial colocado na parte alta do átrio direito. O TRNS foi definido como o tempo entre o último estímulo provocado até o início da primeira deflexão no eletrograma do primeiro batimento sinusal. Para controlar as diferenças de frequência sinusal, o TRNS foi corrigido pela duração do ciclo sinusal (intervalo RR).⁷ Para calcular a média da duração de cada ciclo sinusal, foram usados pelo menos cinco ciclos sinusais consecutivos seguindo cada período de estimulação após o ritmo retornar ao basal. Em cada indivíduo, o TRNS mais longo (máximo) foi determinado. O ponto de Wenckebach nodal AV foi definido como o intervalo de estimulação atrial com frequência crescente no qual o fenômeno de Wenckebach foi observado. O período refratário efetivo anterógrado do nó AV foi mensurado usando estimulação atrial por 8 batimentos em seqüência com um intervalo 100 ms abaixo do intervalo observado durante o ritmo sinusal, seguido de um extra-estímulo atrial aplicado de forma decremental com intervalos de 10 ms. O período refratário efetivo anterógrado do nó AV foi definido como o intervalo do extra-estímulo atrial mais longo que falhou em se propagar ao feixe de His.⁶

O bloqueio parassimpático foi induzido pela administração de 0,04mg/kg de atropina intravenosa.⁸ Após estabilização da frequência sinusal, as variáveis eletrofisiológicas acima descritas foram novamente medidas. Para obtenção de duplo bloqueio autonômico, 0,2 mg/kg de propranolol foi administrado por via intravenosa. Após estabilização do ciclo sinusal, nova mensuração eletrofisiológica foi realizada.⁸ As bainhas então foram retiradas, foi obtida hemostasia por compressão digital e os indivíduos foram levados até a sala de recuperação, onde permaneceram em observação por pelo menos 6 horas.

Para avaliar a contribuição específica da atividade parassimpática, o modelo de Rosembueth-Simeone foi aplicado às variáveis eletrofisiológicas.⁸ De acordo com o modelo, $V = m \cdot n \cdot Vi$, onde V é a variável eletrofisiológica (intervalo RR, TRNS/RR, PW nodal AV ou PRENAV), m representa o coeficiente de influência da atividade simpática, n representa o coeficiente de influência da atividade parassimpática e Vi representa a variável eletrofisiológica isenta de influência autonômica. V foi medido conforme o descrito acima para cada uma das variáveis (intervalo RR, TRNS/RR, PW nodal AV ou PRENAV); n foi computada como sendo a razão entre a variável obtida em condições basais e aquela verificada após bloqueio parassimpático com atropina; Vi foi medida sobre duplo bloqueio; e m foi calculado utilizando-se a fórmula de Rosenblueth-Simeone.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. As diferenças entre atletas e não atletas foram comparadas através de teste t de Student. Os efeitos do bloqueio farmacológico sobre as variáveis eletrofisiológicas foram comparados através de análise de variância de dupla entrada para medidas repetidas. Quando apropriado, comparações múltiplas foram realizadas com a utilização do método de Student Newman-Keuls. Tendo como base os resultados de nosso estudo prévio utilizando estimulação transesofágica,³ e admitindo menor variabilidade dos dados devido à sedação, estimamos como adequado um tamanho de amostra de 6 indivíduos em cada grupo. Desta forma, buscamos assegurar um poder estatístico de 0,8 para detectar uma diferença de 20% nas variáveis eletrofisiológicas com $p \leq 0,05$.

CAPÍTULO III

Resultados

A tabela 1. descreve dados demográficos, dados relativos ao eletrocardiograma de repouso e dados que dizem respeito ao teste cardiopulmonar, tanto de atletas quanto dos indivíduos não treinados. Os grupos apresentaram idade, peso e altura similares. De acordo com o que foi determinado a partir dos critérios de inclusão, a frequência cardíaca em repouso foi significativamente menor nos atletas. Da mesma forma, o VO_2 max foi significativamente maior nesse grupo. Os intervalos eletrocardiográficos em repouso foram semelhantes para ambos grupos, estando dentro da normalidade em todos os indivíduos.

Tabela 1. Características físicas, resultados do eletrocardiograma de repouso e do teste cardiopulmonar máximo em atletas e em indivíduos não treinados

	Atletas (n = 6)	Não atletas (n = 6)	p
Idade (anos)	29 ± 4	28 ± 5	NS
Peso (kg)	78 ± 1	77 ± 2	NS
Altura (cm)	178 ± 8	178 ± 9	NS
Frequência cardíaca de repouso (batimentos/minuto ⁻¹)	52 ± 8	73 ± 7	0,001
Intervalo PR (ms)	168 ± 15	156 ± 16	NS
Intervalo QT corrigido (ms)	412 ± 9	398 ± 5	NS
Frequência cardíaca máxima (batimentos/minuto ⁻¹)	188 ± 11	191 ± 13	NS
Razão de troca respiratória máxima	1,18 ± 0,8	1,16 ± 0,7	NS
VO_2 max (ml. kg ⁻¹ . min ⁻¹)	65 ± 1	38 ± 4	0,001

Valores expressos em médias ± Desvio Padrão; NS = não significativo; VO_2 max = consumo máximo de oxigênio.

As médias dos intervalos AA, AH e HV da condução AV foram similares, apresentando um comportamento típico (dentro da normalidade), sendo semelhantes durante as intervenções farmacológicas em atletas e em não atletas (Tabela 2). As médias do intervalo RR em atletas e em não atletas foram de 1030 ± 111 e 913 ± 90 ms ($p < 0,05$); 737 ± 59 e 653 ± 43 ms ($p < 0,05$); 831 ± 71 e 722 ± 43 ms ($p < 0,05$); em condições basais, após bloqueio parassimpático e após duplo bloqueio autonômico, respectivamente (ANOVA: Efeito Grupo - $p < 0,01$; Efeito Droga - $p < 0,01$; Interação - $p = 0,365$). A atropina aumentou e o propranolol diminuiu a frequência cardíaca em proporções similares em ambos grupos ($p < 0,05$), isto é, a duração do ciclo sinusal dos atletas permaneceu sempre maior que aquela observada nos não atletas (Figura 1). A média máxima do TRNS/RR em atletas e não atletas foi de $1,56 \pm 0,16$ e $1,5 \pm 0,09$ (NS); $1,36 \pm 0,19$ e $1,26 \pm 0,06$ ($p < 0,05$); $1,45 \pm 0,09$ e $1,31 \pm 0,05$ ($p < 0,05$) em condições basais, após bloqueio parassimpático e após o duplo bloqueio autonômico, respectivamente (ANOVA: Efeito Grupo - $p < 0,01$; Efeito Droga - $p < 0,01$; Interação - $p = 0,640$). Como esperado, a atropina diminuiu e o propranolol aumentou a média máxima do TRNS/RR ($p < 0,05$). No entanto, inesperadamente, tal razão foi significativamente maior em atletas que em não atletas após ambos bloqueios (parassimpático e duplo bloqueio autonômico). Cabe salientar que tal achado ocorreu a despeito do tempo de recuperação ser expresso como razão da duração dos ciclos sinusais (Figura 1). A média do PW nodal AV em atletas e não atletas foi de 575 ± 73 e 453 ± 51 ms ($p < 0,05$); 423 ± 46 e 342 ± 25 ms ($p < 0,05$); 493 ± 56 e 413 ± 28 ms ($p < 0,05$) em condições basais, após bloqueio parassimpático e após duplo bloqueio autonômico, respectivamente (ANOVA: Efeito Grupo - $p < 0,01$; Efeito Droga - $p < 0,01$; Interação - $p = 0,370$); (Figura 1). A média do PRENAV em atletas e não atletas foi de 425 ± 46 e 313 ± 44 ms ($p < 0,05$); 338 ± 47 e 257 ± 26 ms, ($p < 0,05$);

408 ± 53 e 282 ± 43 ms ($p < 0,05$) em condições basais, após bloqueio parassimático e após duplo bloqueio autonômico, respectivamente (ANOVA: Efeito Grupo - $p < 0,01$; Efeito Droga - $p < 0,01$; Interações - $p = 0,690$); (Figura 1). Assim como ocorreu para a duração do ciclo sinusal (intervalo RR), o PW nodal AV e o PRENAV de atletas foram reduzidos pela administração de atropina. Entretanto, após bloqueio autonômico com propranolol, os valores nos atletas permaneceram significativamente mais prolongados do que aqueles observados em não atletas.

Tabela 2. Intervalos eletrofisiológicos na condição basal, após o uso de atropina e após o uso de propranolol.

	Intervalo PA	Intervalo AH	Intervalo HV
Basal			
Atletas	34 ± 9	94 ± 25	46 ± 6
Não Atletas	32 ± 4	93 ± 17	43 ± 6
Atropina			
Atletas	38 ± 9	76 ± 22 *	45 ± 6
Não Atletas	33 ± 4	80 ± 15 *	44 ± 6
Propranolol			
Atletas	36 ± 9	92 ± 23	46 ± 6
Não Atletas	32 ± 4	89 ± 15	42 ± 8

Valores expressos em médias ± Desvio Padrão; * indica diferença significativa em relação ao basal, mas sem a presença de interação. PA = onda P - átrio; AH = átrio-His; HV = His-ventrículo.

De acordo com o modelo de Roseblueth-Simeone, o múltiplo n para atividade parassimpática foi similar em atletas e em não atletas para o intervalo RR (atletas: $1,45 \pm 0,14$; não atletas: $1,40 \pm 0,16$; $p = 0,32$); para o TRNS/RR (atletas: $1,05 \pm 0,10$; não atletas: $1,00 \pm 0,14$; $p = 0,47$); para o PW nodal AV (atletas: $1,37 \pm 0,19$; não-atletas: $1,30 \pm 0,20$; $p = 0,55$); para o PRENAV (atletas: $1,27 \pm 0,18$; não-atletas: $1,25 \pm 0,09$; $p = 0,84$). Da mesma forma, o múltiplo m para atividade simpática foi similar em atletas e em não atletas para o intervalo RR (atletas: $0,86 \pm 0,04$; não-atletas: $0,89 \pm 0,03$; $p = 0,22$); para o TRNS/RR (atletas: $1,01 \pm 0,24$; não-atletas: $1,07 \pm 0,19$; $p = 0,63$); para o PW nodal AV (atletas: $0,86 \pm 0,06$; não-atletas: $0,82 \pm 0,09$; $p = 0,39$); para o PRENAV (atletas: $0,83 \pm 0,07$; não-atletas: $0,89 \pm 0,10$; $p = 0,26$).

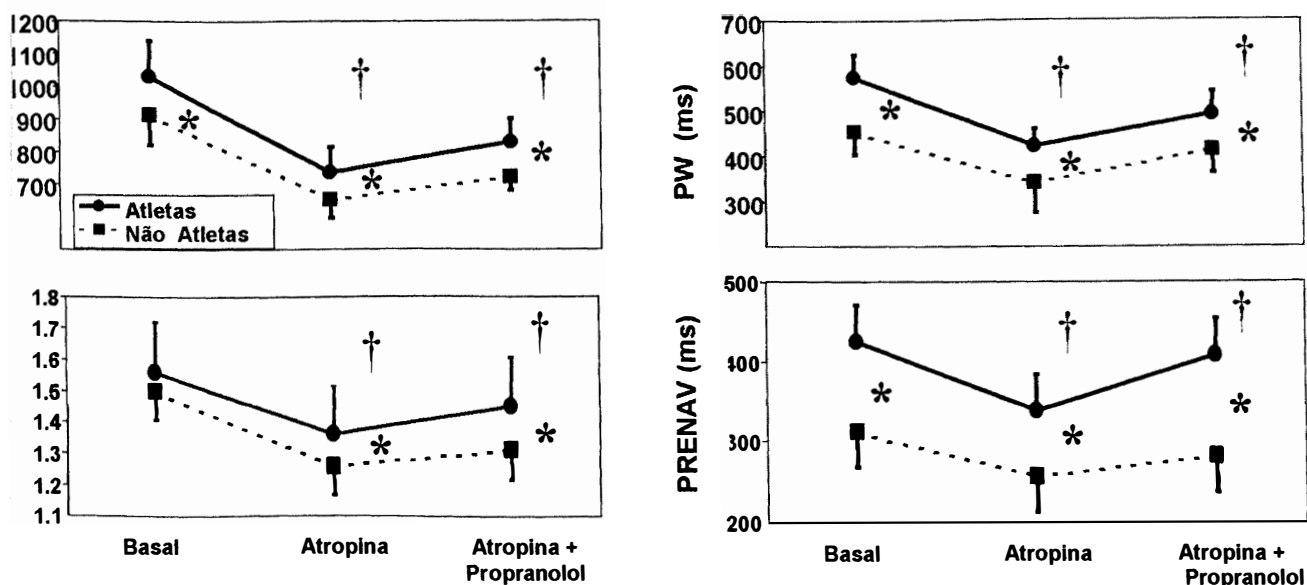


Figura 1. Duração do ciclo sinusal (Intervalo RR), tempo de recuperação do nó sino-atrial médio máximo normalizado (TRNS/RR), ponto de Wenckebach (PW) e período refratário efetivo anterógrado do nó AV (PRENAV) em condições basais, após atropina e após propranolol em atletas aeróbios treinados (●) e em indivíduos não treinados (■). Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. * indica diferenças significativas entre atletas e não atletas ($p < 0,05$). † indica diferença significativa de intervenções farmacológicas prévias ($p < 0,05$).

CAPÍTULO IV

Discussão

O ECG de repouso de atletas praticantes regulares de atividade física de caráter dinâmico pode apresentar algumas características que se assemelham, em determinados aspectos, a alterações patológicas observadas em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Dentre as alterações de ritmo mais observadas, a bradicardia sinusal é a mais prevalente. Além disso, anormalidades na condução AV também apresentam uma frequência não desprezível em atletas aeróbios de alta performance. Bradicardia sinusal em repouso pode ser encontrada na grande maioria dos atletas, bloqueio AV de primeiro grau pode ser observado em 10 a 33% e bloqueio de segundo grau tipo Wenckebach em 2 a 10% dos maratonistas.⁹ Essas anormalidades têm sido relacionadas a uma maior atividade parassimpática. Tal fato deve-se a idéia vigente de que seu aparecimento está associado ao processo de treinamento aeróbio e, seu desaparecimento, à interrupção no exercício regular.¹⁰ Além disso, tal associação também ganhou força em virtude do desaparecimento das alterações quando da realização de manobras simpáticas ou vagolíticas.¹⁰

Devido à natureza invasiva do estudo eletrofisiológico, há pouca informação sobre o automatismo atrial e sobre a condução nodal AV em atletas saudáveis. Mezzani et al¹¹ realizaram estudo eletrofisiológico em um grupo de atletas e em um grupo de indivíduos não treinados, todos portadores da síndrome de Wolff-Parkinson-White. Naquele estudo, os atletas apresentaram intervalos RR, períodos refratários funcionais e efetivos, além de período refratário efetivo anterógrado da via acessória mais longos, achados esses que foram atribuídos a influências autonômicas. Em estudo prévio do nosso laboratório,³ no qual atletas altamente treinados e indivíduos não atletas foram avaliados através da estimulação transesofágica, apenas 24% da variação no PW poderia ser explicada pelo índice vagal de variabilidade da frequência cardíaca do domínio do tempo, raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças sucessivas entre os intervalos RR adjacentes (RMSSD).³ Com

base nessa evidência observacional, propusemos a hipótese de que o treinamento físico aeróbio poderia induzir adaptações intrínsecas no sistema de condução, as quais contribuiriam para aumentar a prevalência de anormalidades na condução AV em atletas. Baseado nesse intrigante achado, o comitê de pesquisa de nossa instituição aprovou um novo protocolo com bloqueio farmacológico e aquisição de dados através de estudo eletrofisiológico invasivo. No presente estudo, através de um delineamento transversal, avaliamos dois grupos muito distintos (atletas com frequência cardíaca de repouso significativamente mais baixa e VO_2 max medido diretamente significativamente mais elevado e não atletas saudáveis). Escolhemos o uso de medidas eletrofisiológicas intracavitárias sob sedação para reduzir a influência do estresse psicológico. Então, sob condições controladas, encontramos evidências de que o automatismo sinusal e a condução nodal AV de atletas em repouso são determinadas por adaptações eletrofisiológicas intrínsecas e não por influências autonômicas.

Automatismo sinusal em atletas

Alguns autores que também utilizaram bloqueio farmacológico têm atribuído a bradicardia sinusal induzida pelo treinamento ao desequilíbrio entre os dois ramos do sistema nervoso autônomo, ou seja, um aumento da atividade parassimpática, uma diminuição da atividade simpática ou a combinação de ambos.¹² Em contraste, outros estudos com bloqueio farmacológico têm proposto que as alterações nas propriedades intrínsecas do nó sinusal, os chamados componentes não autonômicos, pudessem ser responsáveis pela bradicardia em repouso dos atletas.^{13,14} Também é digno de nota que alguns estudos que se utilizaram de métodos que avaliam a variabilidade da frequência cardíaca, os quais parecem apresentar validade para a detecção de adaptações vagais,¹⁵ apontaram para um aumento na atividade parassimpática com o exercício aeróbio,^{16,17} enquanto outros não foram capazes de demonstrar tal efeito.^{3,18} Os efeitos do bloqueio autonômico na duração do ciclo sinusal dos nossos atletas foram consistentes com o conceito de que a bradicardia sinusal de repouso induzida pelo treinamento aeróbio regular e continuado não é causada pelo aumento da

atividade parassimpática ou pela diminuição da atividade simpática, sendo sim relacionada a adaptações intrínsecas não autonômicas. Na verdade, tanto a atropina quanto o propranolol causaram modificações em paralelo no automatismo sinusal de atletas e de não atletas, ou seja, as elevações e as quedas ocorreram de forma idêntica. Indo um pouco além, seria de se esperar que uma atividade parassimpática aumentada fosse causar maiores respostas pós-atropina e que uma redução na atividade simpática viesse a causar menor resposta pós-propranolol em atletas do que em não atletas. No entanto, também não foi isso que observamos ao aplicarmos o modelo de Rosenblueth e Simeone, pois, os múltiplos da atividade simpática e parassimpática no modelo foram similares nos atletas e nos indivíduos não treinados.

O TRNS/RR médio máximo foi significativamente maior em atletas que em não atletas, após ambos bloqueios (parassimpático e duplo bloqueio autonômico). Assim como para o intervalo RR, os múltiplos parassimpático e simpático do modelo de Rosembueth-Simeone para o TRNS/RR foram similares para atletas e não atletas, indicando que fatores não autonômicos seriam responsáveis pelas diferenças após o bloqueio farmacológico. Cabe salientar que esse tempo de recuperação mais longo pode refletir uma maior supressão sinusal, um tempo de condução sinoatrial retrógrada e anterógrada mais longo, ou ainda, ambos efeitos podem ocorrer em concomitância. Então, tendo em vista os efeitos na condução AV, é tentador especular que esses componentes da condução sinoatrial possam ser substanciais.

Condução atrioventricular em atletas

No presente estudo, os efeitos do bloqueio autonômico no PW nodal AV e no PRENAV foram iguais aos efeitos observados sobre a duração do ciclo sinusal. As diferenças dessas medidas eletrofisiológicas entre atletas e não atletas foram muito semelhantes em magnitude em condições basais, após o uso de atropina e após a injeção de propranolol, sem diferenças detectáveis nos múltiplos parassimpático e simpático do modelo de Rosembueth-Simeone.

Novamente, esse achado vai contra a hipótese do desequilíbrio autonômico e da hiperatividade vagal como agente promotor das alterações condutivas observadas em atletas. Por outro lado, nossos achados são consistentes com aqueles provenientes do experimento com bloqueio farmacológico de Yamaka et al.¹⁹ em cavalos com anormalidades na condução AV. Nossos dados também indicam que o treinamento prolongado e intenso não interrompe o balanço normal do sistema nervoso autônomo e que a duração do ciclo sinusal e o PREENAV relativamente mais longos dos atletas seriam essencialmente causados por modificações eletrofisiológicas intrínsecas que independem da atividade autonômica. Tais achados vem ao encontro de nossa observação prévia³ que sugeria que o período refratário do nó AV mais longo de atletas poderia ser mediado principalmente por fatores não autonômicos, provavelmente induzidos pelo treinamento.

Mecanismos Possíveis

Os mecanismos fisiológicos através dos quais o treinamento aeróbio prolongado pode induzir essas alterações intrínsecas no sistema de condução especializado do coração são desconhecidos e provavelmente multifatoriais. Alterações no balanço iônico através da membrana,²⁰ assim como efeitos bioquímicos e mecânicos induzidos pela dilatação e hipertrofia^{13,14} tem sido propostos. Dados clínicos e de pesquisas indicam que mudanças passivas e ativas no ambiente mecânico do coração são capazes de influenciar tanto o desencadeamento (impulso), quanto promover a excitação nervosa (condução) cardíaca através de rotas intrínsecas ao coração, um fenômeno conhecido como retroalimentação eletro-mecânica.²¹ Uma explicação unificadora para a controvérsia dos determinantes autonômicos e não autonômicos das adaptações eletrofisiológicas em atletas poderia ser a de que programas de treinamento físico de curta duração, como os utilizados em estudos prospectivos,^{12,17} poderiam induzir adaptações autonômicas, com redução na atividade simpática e aumento da atividade parassimpática. O treinamento aeróbico de longa duração, acompanhado de alterações anatômicas como dilatação atrial e ventricular, poderia criar o

fenômeno de retroalimentação eletro-mecânica necessário para induzir adaptações intrínsecas nas propriedades eletrofisiológicas, como demonstrado neste e em outros estudos transversais.^{3,13,14} Interessantemente, ratos²² e cães²³ cujos corações foram denervados antes do treinamento não desenvolveram bradicardia intrínseca e de repouso, respectivamente. Assim sendo, é provável que um sistema autonômico normo-funcionante seja necessário para o desenvolvimento das adaptações eletrofisiológicas encontradas em atletas.

Possível Relevância Clínica

Nesse experimento, avaliamos um grupo de atletas altamente treinados com bradicardia em repouso, mas que não apresentavam anormalidades de condução AV. Sendo assim, a demonstração de adaptações eletrofisiológicas intrínsecas somente pode ser generalizada para outros atletas com características semelhantes. Entretanto, se associarmos o principal achado desse estudo a nossa observação anterior em outro grupo de atletas altamente treinado,³ reforçaremos a crença de que as adaptações intrínsecas representam o substrato eletrofisiológico que pode facilitar o aparecimento de anormalidades mais avançadas da condução. A demonstração feita por Zepilli et al.¹⁰ da reversão de anormalidades da condução após um período de interrupção no treinamento ou após manobras simpáticas e/ou vagolíticas sugere contribuição parcial da atividade simpática aumentada, mas não exclui adaptações intrínsecas concomitantes nesses atletas.

Limitações do estudo

Em nosso estudo, assumimos que as diferenças entre atletas e indivíduos não treinados representam adaptações fisiológicas em resposta ao treinamento aeróbio em bases regulares e crônicas. Sendo este um estudo transversal, uma explicação alternativa poderia ser a de que mudanças intrínsecas representam características herdadas que poderiam facilitar o sucesso ou a capacidade de treinamento. Entretanto, baseando-se em observações prévias de estudos prospectivos de bradicardia sinusal^{12,17} e de anormalidades da condução em atletas,¹⁰ isto

parece improvável. O uso de bloqueio farmacológico como ferramenta na avaliação de influências autonômicas e não autonômicas sobre as variáveis eletrofisiológicas também apresenta suas limitações. O possível efeito simpaticomimético da atropina,²⁴ assim como seu acentuado antagonismo²⁵ poderia ser fator de confusão no nosso experimento. Entretanto, apesar de se poder esperar que ambas ações resultassem em uma super estimativa da atividade parassimpática, particularmente em favor dos atletas,⁸ tal fato não foi observado em nosso estudo.

Referências Bibliográficas

1. Huston TP, Puffer JC, Rodney WM. The athletic heart syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:24-32.
2. Holly RG, Shaffrath JD, Amsterdam EA. Electrocardiographic alterations associated with the hearts of athletes. *Sports Med* 1998;25:139-48.
3. Stein, R, Moraes RS, Cavalcanti AV, Ferlin EL, Zimmerman LI, Ribeiro JP. Sinus automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:155-157.
4. Horowitz L. Risks and complications of clinical electrophysiologic studies. A prospective analysis of 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1261-68.
5. Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakov D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:462-7.
6. Josephson ME. *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretation*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
7. Benditt DG, Strauss HC, Scheinman MM, Behar VS, Wallace A. Analysis of secondary pauses following termination of rapid atrial pacing. *Circulation* 1976;54:436-441.
8. Jose AD, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1969;48:2019-2040.
9. Ribeiro JP, Ibañez JM, Stein R. Autonomic nervous control of the heart rate response to dynamic incremental exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:140-4.

10. Zehender M, Meinertz T, Keul J, Just H. ECG variants and cardiac arrhythmias in athletes: clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J* 1990;6:1378-1390.
11. Zeppilli P, Fenici R, Sassara M, Pirrami MM, Caselli G. Wenckebach second-degree A-V block in top-ranking athletes: an old problem revisited. *Am Heart J* 1980;281-293.
12. Mezzani A, Giovannini T, Michelucci A, et al. Effects of training on the electrophysiologic properties of atrium and accessory pathway in athletes with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Cardiology* 1990;77:295-302.
13. Ekblom B, Kilbom A, Soltysiak J. Physical training, bradycardia and autonomic nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32: 251-256.
14. Lewis SF, Nylander E, Gad P, Areskog NH. Non-autonomic component in bradycardia of endurance trained men at rest and during exercise. *Acta Physiol Scand* 1980;109: 297-305.
15. Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes at rest. *J Appl Physiol* 1982;52: 1652-1657.
16. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998;79: 69-73.
17. Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:552-558.
18. De Meersman RE. Respiratory sinus arrhythmia alteration following training in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 1992;64:434-436.
19. Lazoglu AH, Glace B, Gleim GB, Coplan NL. Exercise and heart rate variability. *Am*

Heart J 1996;131:825-7

20. Yamaya Y, Kubo K, Amada A, Sato K. Intrinsic atrioventricular conductive function in horses with a second degree atrioventricular block. *J Vet Med Sci* 1997;59:149-51.
21. Brorson L, Conradson TB, Olsson B, Varnauskas E. Right atrial monophasic action potential and effective refractory periods in relation to physical training and maximal heart rate. *Cardiovasc Res* 1976;10:168-175.
22. Kohl P, Hunter P, Noble D. Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models. *Prog Biophys Mol Biol* 1999;71:91-138.
23. Sigvardsson K, Svanfeldt E, Kilbom A. Role of the adrenergic nervous system in the development of training-induced bradycardia. *Acta Physiol Scand* 1977;101:481-488.
24. Ordway GA, Charles JB, Randall DC, Billman GE, Wekstein DR. Heart rate adaptation to exercise training in cardiac-denervated dogs. *J Appl Physiol* 1982;52:1586-1590.
25. Donald DE, Samueloff SL, Ferguson D. Mechanism of tachycardia caused by atropine in conscious dogs. *Am J Physiol* 1967;212:901-910.
26. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437-445.

**Anexo I – Parecer do Comitê de Ética
e Pesquisa do GPPG – HCPA / UFRGS**

RESOLUÇÃO

As Comissões Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela CONEP como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, reanalisaram o projeto:

Número: 98329

Título: "CONTRIBUIÇÃO DA ATIVIDADE VAGAL SOBRE A CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR INTRÍNSECA EM ATLETAS."

Autores: Ricardo Stein e Jorge Pinto Ribeiro.

- O mesmo foi aprovado, por estar adequado ética e metodologicamente, de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e às Resoluções Normativas do GPPG/HCPA. Os autores deverão encaminhar relatórios semestrais sobre o andamento do Projeto.

Porto Alegre, 08 de janeiro de 1999.



Profª Themis Réverbel da Silveira,
Coordenadora do GPPG e CEP/HCPA.

Anexo II

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Esta pesquisa tem como objetivo investigar as alterações provocadas pela atividade física continuada no ritmo cardíaco e na condução do estímulo cardíaco dentro do coração. É uma pesquisa realizada em uma área ainda pobre de informações e que busca, em um futuro próximo, elucidar de maneira consistente alguns mecanismos envolvidos na gênese das alterações do ritmo cardíaco. Na pesquisa, utilizaremos como métodos de investigação os seguintes exames:

- 1) Eletrocardiograma (ECG) de repouso convencional
- 2) Teste cardiopulmonar de exercício. Consiste na realização de uma atividade física programada em esteira rolante. O examinado caminhará e eventualmente correrá sobre a esteira com velocidades e inclinações (da rampa da esteira) crescentes, conforme o protocolo a ser estabelecido, com registro simultâneo da frequência cardíaca, ECG e controle da pressão arterial.
- 3) Duplo bloqueio farmacológico. O bloqueio autonômico farmacológico é um método universalmente utilizado para avaliar a atividade não autonômica do coração. Utiliza-se propranolol com o objetivo de bloquear a atuação do sistema nervoso autônomo simpático. O beta-bloqueador tem pouco efeito sobre o coração normal, com o indivíduo em completo repouso, porém pode resultar em alterações em estados de grande estímulo simpático, como durante o exercício. Se respeitadas as contra-indicações ao seu uso, o risco do seu emprego passa a ser desprezível.⁸ A atropina é utilizada para bloquear a contribuição parassimpática no controle das respostas dependentes do sistema nervoso autônomo. Os estudos relatam leves efeitos colaterais com o seu emprego, como boca seca, visão borrada e constipação. Cabe salientar que os seus efeitos são diretamente relacionados com a dose empregada e que a sua utilização também tem sido descrita como de baixíssimo risco.⁸
- 4) Estudo eletrofisiológico endocavitário. Estudos clínicos realizados em diferentes laboratórios de eletrofisiologia por todo o planeta tem demonstrado que o estudo eletrofisiológico endocavitário é um procedimento de baixo risco, podendo ser realizado com grande segurança e com um percentual mínimo de complicações.⁴ A trombose venosa tem sido descrita como a principal complicação relacionada a este procedimento, especialmente em idosos, pacientes com insuficiência cardíaca e naqueles indivíduos com limitações funcionais na sua atividade física diária. Nestes sub-grupos, a frequência de tal evento tem sido estimada em menos de 1 evento para cada mil estudos. Como complicações raras deste tipo de procedimento poderíamos descrever o

risco de pneumotórax, de lesões arteriais e o risco de sangramento (prevalência menor do que 0,05%).

Morte relacionada ao procedimento é muito menos comum, ocorrendo quase que exclusivamente em pacientes que se submetem ao estudo eletrofisiológico para avaliação de taquiarritmias ventriculares complexas ou em pacientes clinicamente instáveis sob ponto de vista hemodinâmico (0,06% dos estudos nestes sub-grupos). Em indivíduos com coração normal, o risco do estudo eletrofisiológico endocavitário tem sido descrito como sensivelmente menor do que aquele atribuído ao estudo cineangiocoronariografico (cateterismo cardíaco).

Eu, _____, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, bem como fui informado clara e detalhadamente sobre cada procedimento ao qual serei submetido. Estou consciente também, dos desconfortos e riscos possíveis, bem como dos benefícios esperados. Além disso, sei que as informações obtidas com os meus resultados me serão fornecidas e que terei liberdade para retirar o meu consentimento de participar da pesquisa em qualquer momento.

O profissional _____ certificou-me de que as informações obtidas terão caráter confidencial, podendo ser utilizadas sem a minha identificação para avaliação dos resultados da pesquisa. Fui informado de que caso ocorram danos a minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Li estas regras e entendi os procedimentos que serão realizados. Estou de acordo em participar da pesquisa.

Assinatura do indivíduo estudado

Assinatura do responsável

Porto Alegre,

Anexo III

Banco de Datos

Desfechos Relevantes

Banco de Dados - Desfechos Relevantes

GRUPO	INTERV	TRNS/RR	RR	PW	PRENAV
1	Basal	1,40	861	560	410
1	Basal	1,54	1225	570	400
1	Basal	1,74	995	600	430
1	Basal	1,39	1077	430	350
1	Basal	1,81	1050	640	470
1	Basal	1,46	970	650	490
MÉDIA	BASAL	1,56	1030	575	425
DESVIO		0,16	111	73	46
2	Atropina	1,22	630	440	370
2	Atropina	1,77	820	420	280
2	Atropina	1,37	735	350	280
2	Atropina	1,28	780	380	320
2	Atropina	1,26	710	480	390
2	Atropina	1,26	750	470	390
MÉDIA	ATROPINA	1,36	737	423	338
DESVIO		0,19	59	46	47
3	DB	1,42	760	580	470
3	DB	1,65	948	480	370
3	DB	1,42	790	420	360
3	DB	1,44	910	430	340
3	DB	1,34	778	530	450
3	DB	1,44	800	520	460
MÉDIA	DB	1,45	831	493	408
DESVIO		0,09	71	56	53

GRUPO	INTERV	TRNS/RR	RR	PW	PRENAV
2	Basal	1,63	899	500	300
2	Basal	1,46	924	400	240
2	Basal	1,43	1008	380	300
2	Basal	1,36	834	480	310
2	Basal	1,55	779	520	380
2	Basal	1,56	1037	440	350
MÉDIA	BASAL	1,50	913	453	313
DESVIO		0,09	90	51	44
2	Atropina	1,32	740	360	250
2	Atropina	1,25	610	310	210
2	Atropina	1,34	640	340	260
2	Atropina	1,19	670	380	250
2	Atropina	1,19	640	310	290
2	Atropina	1,27	620	350	280
MÉDIA	ATROPINA	1,26	653	342	257
DESVIO		0,06	43	25	26
2	DB	1,40	795	380	250
2	DB	1,32	690	420	220
2	DB	1,29	750	380	300
2	DB	1,22	715	430	260

2	DB	1,32	725	460	350
2	DB	1,33	660	410	310
MÉDIA	DB	1,31	722	413	282
DESVIO		0,05	43	28	43

Anexo IV – Carta recebida do Editor do JACC

JACC

Journal of the American College of Cardiology

William W. Parmley, MD, Editor-in-Chief
415 Judah Street, San Francisco, CA 94122
JACC Editorial Office



Christine A. Arturo, Managing Editor
(415) 759-4185 • Fax (415) 759-0251
E-mail: jacc415@pacbell.net

October 10, 2001

Dr. Jorge Pinto Ribeiro
Cardiology Division
Hospital de Clinicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350
90035-007, Porto Alegre, RS BRAZIL

re: MS # JAC011139R01
AUTHORS: Stein, Ribeiro
TITLE: Intrinsic sinus and atrioventricular nodal
electrophysiological adaptations in endurance athletes

Dear Dr. Ribeiro:

Your revised manuscript has been evaluated by the editors. The consensus is that it may merit publication if you are able to respond adequately to the following additional criticisms:

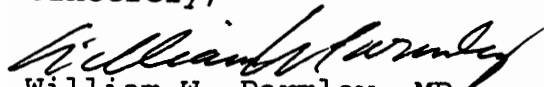
Our statistical reviewer notes that two way repeated measures ANOVA is appropriate, but the presentation of results is incomplete. You need to repeat and interpret 3 p values, one for each main effect and one for the interaction.

Please respond to the above comments of the statistical reviewer and indicate the specific changes made to the text and abstract of your paper on a separate sheet titled "Response to the Statistical Reviewer."

In resubmitting, please provide a detailed list of all changes made in the manuscript, keyed to the page and line numbers. We require four copies of the revised manuscript, along with four sets of figures (even if fewer than four were returned to you).

Thank you for your contribution. We look forward to receiving your revised manuscript.

Sincerely,


William W. Parmley, MD
Editor-in-Chief

Anexo V

Artigos que resultaram da linha de pesquisa do aluno, incluindo trabalho de iniciação científica, dissertação de mestrado e tese de doutorado.

Anexo V – A

Artigo aceito para publicação no Journal of the American College of Cardiology

Intrinsic Sinus and Atrioventricular Nodal Electrophysiological Adaptations in Endurance Athletes

Ricardo Stein, MD, ScD, Claudio M. Medeiros, MD, Guido A. Rosito, MD, ScD,
Leandro I. Zimmerman, MD, ScD, Jorge P. Ribeiro, MD, ScD
Porto Alegre, Brazil

From the Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
and Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul,
Rua Ramiro Barcelos 2350,
90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil

This work was supported by grants from Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasília, Brazil, and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Porto Alegre, Brazil.

Running title: Intrinsic electrophysiological adaptations in endurance athletes

Word count, manuscript: 3,747
Word count, abstract: 234
Word count, condensed abstract: 95

Address for correspondence:

Jorge P. Ribeiro, MD, ScD
Associate Professor and Chief, Cardiology Division,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350,
90035-007, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 33168344
Fax: +55 51 33168657
E-mail: jpribeiro@cpovo.net

ABSTRACT

- OBJECTIVE** In the present study, we evaluate sinus and atrioventricular (AV) nodal electrophysiology of endurance athletes and untrained individuals before and after autonomic pharmacological blockade.
- BACKGROUND** Endurance athletes present a higher prevalence of sinus bradycardia and AV conduction abnormalities compared to untrained individuals. Previous data from our laboratory suggest that non-autonomic factors may be responsible for the longer AV nodal refractory period found in well-trained athletes.
- METHODS** Six aerobically-trained male athletes and six healthy male individuals with similar age and normal resting electrocardiograms were studied. Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) was measured by cardiopulmonary testing. Sinus cycle length (SCL), AV conduction intervals, sinus node recovery time (SNRT), Wenckebach AV nodal cycle (WC), and antegrade effective refractory period (Ant ERP) of the AV node were evaluated by invasive electrophysiologic study at baseline, after intravenous atropine (0.04 mg/kg), and after addition of intravenous propranolol (0.2 mg/kg).
- RESULTS** Athletes had significantly higher maximal oxygen uptake compared to untrained individuals. SCL was longer in athletes at baseline, after atropine, and after the addition of propranolol for double autonomic blockade. The mean maximum SNRT/SCL was longer in athletes after atropine, and after propranolol. The WC and the Ant ERP of AV node were longer in athletes at baseline, after atropine, and after propranolol.

CONCLUSION Under double pharmacologic blockade, we demonstrated that sinus automaticity and AV nodal conduction changes of endurance athletes are related to intrinsic physiology and not to autonomic influences.

Key words: atrioventricular conduction, electrical stimulation, electrophysiology, exercise, heart rate

CONDENSED ABSTRACT

Sinus and AV nodal electrophysiology of 6 endurance athletes and 6 untrained individuals was evaluated before and after autonomic pharmacological blockade. Sinus cycle length, Wenckebach atrioventricular nodal cycle, and the antegrade effective refractory period of atrioventricular node were longer in athletes at baseline, after atropine, and after propranolol. The mean maximum sinus node recovery time corrected for sinus cycle length was longer in athletes after atropine, and after propranolol. These findings indicate that sinus automaticity and atrioventricular nodal conduction changes of endurance athletes are related to intrinsic physiology and not to autonomic influences.

Abbreviations and Acronyms

AH	= atrial-His
Ant ERP	= antegrade effective refractory period
AV	= atrioventricular
ECG	= electrocardiogram
HV	= His-ventricular
PA	= P wave-atrial
SCL	= sinus cycle length
SNRT	= synus node recovery time
VO ₂ max	= maximal oxygen uptake
WC	= Wenckebach atrioventricular nodal cycle

The electrocardiogram (ECG) of endurance athletes reflects anatomic and physiologic adaptations that have been brought about by training (1,2). Sinus bradycardia and atrioventricular (AV) conduction abnormalities represent part of the spectrum of arrhythmias seen in the ECG of athletes and most studies have attributed these findings to a relative or absolute increase in parasympathetic activity (1,2). However, the precise mechanism of these training-induced arrhythmias is still uncertain. We have recently used transoesophageal atrial stimulation to evaluate aerobically trained athletes and sedentary individuals to test the hypothesis that parasympathetic activity, as detected by heart rate variability, could be associated with changes in AV conduction (3). Athletes presented Wenckebach AV nodal conduction at rates lower than sedentary individuals, suggesting longer AV nodal refractory period. However, this could only be partially explained by an increased parasympathetic activity, as detected by a time domain index of heart rate variability, suggesting that non-autonomic factors could contribute to this change in atrioventricular conduction. In the present study, we used pharmacologic blockade of the autonomic nervous system during intracavitary electrophysiologic studies to evaluate sinus node automaticity and AV nodal conduction in aerobically-trained athletes and untrained individuals, to test the hypothesis that the altered sinus and AV electrophysiology of athletes is related to intrinsic and not autonomic adaptations.

METHODS

Study subjects and protocol. Six male runners who ran at least 50 Km per week and 6 healthy non-athlete male individuals who had not participated in aerobic activities regularly for at least 1 year were studied. During the experiments, subjects did not ingest any food or beverage containing caffeine, and they were taking no medications. None of the participants

exercised in the 24 hours preceding the procedures. Medical history, physical examination, resting electrocardiogram, and a maximal exercise test were performed to exclude pathological conditions. For each subject, maximal oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{max}}$) was measured by a treadmill test and sinus automaticity as well as AV nodal conduction were evaluated by intracavitary electrical stimulation at baseline and after pharmacologic blockade. All subjects were informed of the risks and discomforts involved in the experiments and signed an informed consent. Based on the results of our previous experiments (3) and considering the risks involved with the performance of invasive electrophysiologic studies in asymptomatic individuals (4), our institution research committee approved the protocol for six athletes and six untrained individuals. The protocol was also approved by the Brazilian National Council for Research (CONEP, Brasilia, Brazil).

Measurement of maximal oxygen uptake. Subjects exercised in a motor driven treadmill (Inbramed TK 10,200, Porto Alegre, Brazil), 12-lead ECG was continuously monitored, and respiratory gases were analyzed by a previously validated commercial system (Total Energy Expenditure Measurements, Aerosport, Ann Harbor, USA) (5). For the athletes, the exercise protocol started at a speed of 4 km/h, with additional increments of 2 Km/h every 2 min until volitional fatigue. For untrained individuals, the protocol was started at a speed of 2 Km/h, with additional increments of 2 Km/h every 2 min until volitional fatigue.

Electrophysiologic study and pharmacologic blockade. The electrophysiologic study was performed with the subjects in the postabsorptive state. The subject rested in the supine position for 15 min and a 12-lead surface electrocardiogram was recorded on a Funbec (São Paulo, Brazil) electrocardiograph. The PR and the corrected QT ($\text{QTc} = \text{QT} \cdot [\sqrt{\text{RR}}]^{-1}$)

intervals were measured. QT correction was used to control for the different resting heart rates of the groups. The subject was then continuously monitored with pulse oximetry and electrocardiogram. A canula was inserted in the antecubital vein and 2 mg midazolam® was initially administered intravenously. Additional doses of midazolam were given throughout the procedure if necessary for sedation. After local anesthesia of the right groin with 1% lidocaine, two sheaths were introduced percutaneously into the right femoral vein. Under fluoroscopic guidance (calculated radiation exposure of 28 to 42 mGy), two 7-French deflectable multipolar electrode catheters were positioned against the high right atrial wall, near the region of the sinus node, and across the tricuspid valve in the area of the His bundle for recordings of intracardiac electrograms and pacing. Baseline intracardiac conduction intervals were then measured during sinus rhythm (6). Electrical stimulation of the atrium was performed with a programmable stimulator (UHS 20, Biotronik, Germany) using 2-msec constant current pulses at approximately twice late diastolic threshold. Surface ECG leads and bipolar intracardiac electrograms filtered at a bandpass of 30 to 500 Hz were displayed and recorded simultaneously on a multichannel recorder (Mingograf 7, Siemens, Germany) at paper speed of 50 or 100 mm/sec.

After control recordings, the atrium was paced for 30 second periods, at constant cycle lengths of 600, 500 and 400 msec, and the rhythm monitored to ensure complete atrial capture. At least 30 seconds were allowed to elapse between each successive pacing period. Measurements of sinus node recovery time (SNRT) were made using bipolar electrograms recorded from the proximal two poles of the high atrial catheter and was defined as the time from the last paced stimulus to the onset of the first deflection in the electrogram of the first sinus beat. To control for differences in sinus rate, SNRT was normalized for the spontaneous

sinus cycle length (SCL) (7). At least five consecutive cycles following each pacing period and after the rhythm returned to control cycle length were used to calculate the mean SCL. In each individual the longest (maximum) SNRT was determined. AV nodal Wenckebach cycle (WC) was defined as the cycle length during incremental atrial pacing where AV nodal Wenckebach phenomenon was noted. The antegrade effective refractory period (Ant ERP) of the AV node was measured using an eight-beat drive at cycle length equal to sinus cycle length minus 100 msec followed by single premature atrial stimuli introduced decrementally at 10-msec intervals. The Ant ERP of the AV node was defined as the longest coupled premature atrial stimuli interval that failed to propagate to the His bundle (6).

Parasympathetic blockade was induced by the administration of 0.04 mg/Kg atropine intravenously (8,9). After a stable sinus rate had been achieved, the electrophysiological variables described above were again measured. Double autonomic blockade was then obtained by addition of 0.2 mg/Kg propranolol intravenously and again, after sinus cycle length stabilization, a final set of electrophysiologic variables was obtained (8,9). Sheaths were pulled out, hemostasis was obtained by pressure, and subjects rested in a recovery room for 6 hours.

Statistical analyses. Data are presented as mean \pm standard deviation. Differences between athletes and non-athletes were compared with the Student t test. The effects of pharmacologic blockade on electrophysiologic variables were compared by two way analysis of variance for repeated measures. When appropriate, multiple comparisons were made by the Student Newman-Keuls method. Based on the results of our previous study using transesophageal stimulation (3), and assuming lower variability of data due to sedation, we estimated that a

sample size of 6 individuals in each group would have a statistical power of 0.8 to detect a 20 % difference in electrophysiological variables at a P level of 0.05.

RESULTS

Table 1 describes the demographic, resting electrocardiographic, and exercise testing data for athletes and untrained individuals. The groups had similar age, weight and height. Resting heart rate was significantly lower and VO_{2max} was significantly higher in athletes. Resting electrocardiographic intervals were similar in the two groups and within the normal range for all subjects.

The mean AV conduction intervals, P wave-atrial (PA), atrial-His (AH), and His-ventricular (HV) were similar, within the normal range and behaved typically and alike during the pharmacologic interventions in athletes and non-athletes (Table 2). Mean SCL in athletes and non athletes was 1030 ± 111 and 913 ± 90 msec, 737 ± 59 and 653 ± 43 msec, 831 ± 71 and 722 ± 43 msec (ANOVA: Group Effect - $P < 0.01$; Drug Effect - $P < 0.01$; Interaction - $P = 0.365$) at baseline, after parasympathetic and after double autonomic blockade, respectively. Atropine increased and propranolol decreased the heart rate ($P < 0.05$) in similar proportion in both, that is, the SCL of the athletes remained always longer than the SCL of the non athletes (Figure 1). The mean maximum SNRT/SCL in athletes and non-athletes was 1.56 ± 0.16 and 1.5 ± 0.09 , 1.36 ± 0.19 and 1.26 ± 0.06 , 1.45 ± 0.09 and 1.31 ± 0.05 (ANOVA: Group Effect - $P < 0.01$; Drug Effect - $P < 0.01$; Interaction - $P = 0.640$) at baseline, after parasympathetic and after double autonomic blockade, respectively. As expected, atropine decreased and propranolol increased ($P < 0.05$) the mean maximum SNRT/SCL but, unexpectedly, the recovery time of athletes was significantly longer than the recovery time of non-athletes after both parasympathetic and double autonomic blockade, despite being expressed as a ratio of

SCL (Figure 1). Mean WC of AV node in athletes and non-athletes was 575 ± 73 and 453 ± 51 msec, 423 ± 46 and 342 ± 25 msec, 493 ± 56 and 413 ± 28 msec (ANOVA: Group Effect - $P < 0.01$; Drug Effect - $P < 0.01$; Interaction - $P = 0.370$) at baseline, after parasympathetic blockade and after double autonomic blockade, respectively (Figure 1). Mean Ant ERP of AV node in athletes and non-athletes was 425 ± 46 and 313 ± 44 msec, 338 ± 47 and 257 ± 26 msec, 408 ± 53 and 282 ± 43 msec (ANOVA: Group Effect - $P < 0.01$; Drug Effect - $P < 0.01$; Interaction - $P = 0.690$) at baseline, after parasympathetic blockade and after double autonomic blockade, respectively (Figure 1). As occurred with SCL, the WC and Ant ERP were reduced after atropine and increased by propranolol, but the values for athletes remained significantly longer than those of non-athletes.

DISCUSSION

The resting ECG of the well-trained endurance athlete may show certain distinguished features that are similar in many respects to those seen in patients with cardiovascular disease. Among the most frequent rhythm changes are sinus bradycardia and AV conduction abnormalities. Resting sinus bradycardia may be found in the great majority of endurance athletes, borderline or first-degree AV block may be observed in 10 to 33 %, and second-degree Wenckebach block in 2 to 10% of long distance runners (10). These abnormalities have been related to a higher parasympathetic activity due to their association with training and detraining as well as their disappearance after sympathetic or vagolytic maneuvers (11).

Due to the invasive nature of electrophysiologic studies, there is little information on atrial automaticity and AV nodal conduction of healthy athletes. Mezzani et al (12) performed invasive electrophysiologic studies in a group of athletes and a group of untrained individuals, all with Wolff-Parkinson-White syndrome. In that study, athletes showed longer SCL, atrial

effective and functional refractory periods, and antegrade effective refractory period of the accessory pathway, findings which were attributed to autonomic influences. In our previous study with endurance-trained athletes and untrained individuals evaluated by transesophageal stimulation, only 24 % of the variance in WC could be accounted for by the vagal time domain index of heart rate variability, square root of the mean of the sum of squares of differences between adjacent RR intervals (3). Thus, we proposed that athletic training could induce intrinsic adaptations in the conduction system, which would contribute to the higher prevalence of AV conduction abnormalities in athletes. Based on these intriguing observations, the research committee of our institution approved a new protocol with pharmacologic blockade and invasive electrophysiology data acquisition. Using a cross-sectional design, in the present study we evaluated two distinct groups, with athletes having a lower resting heart rate and a higher directly measured $VO_2\text{max}$. We chose to use intracavitary electrophysiologic measurements under sedation to reduce the influence of psychologic stress. Under these controlled conditions, we found evidence that sinus automaticity and AV nodal conduction of athletes at rest are determined by intrinsic electrophysiological adaptations and not by autonomic influences.

Sinus automaticity in athletes. Some authors who also used pharmacologic blockade have attributed training-induced sinus bradycardia to an imbalance of the two branches of the autonomic nervous system, that is, an increased parasympathetic activity, a decreased sympathetic activity or a combination of the two (13). In contrast, other studies with pharmacologic blockade have proposed that alterations in the intrinsic properties of the sinus node, the so-called non-autonomic component, were responsible for resting bradycardia of athletes (14,15). Likewise, some studies which used heart rate variability methods, which may detect vagal adaptations (16), pointed out to an increase in parasympathetic activity (17,18),

while others were not able to demonstrate this effect (3,19). The effects of autonomic blockade on SCL of our endurance athletes are consistent with the concept that long-term training-induced resting sinus bradycardia is not caused by increased parasympathetic activity or decreased sympathetic activity, but is related to intrinsic adaptations. Indeed, atropine and propranolol caused parallel shifts in sinus automaticity of athletes and non-athletes, that is, the incremental and decremental changes were identical. An increased parasympathetic activity would cause greater rate responses post-atropine and a reduction in sympathetic activity would cause lesser rate response post-propranolol in athletes than in non-athletes.

The maximum SNRT/SCL of athletes was significantly longer than that of non-athletes after both parasympathetic and double autonomic blockade, compatible with non-autonomic adaptation. This longer recovery time may reflect greater overdrive suppression, longer retrograde and antegrade sinoatrial conduction time or both. In view of the effects on AV nodal conduction, it is tempting to speculate that these sinoatrial conductive components could be substantial.

Atrioventricular nodal conduction in athletes. In the present study, the effects of autonomic blockade on WC and Ant ERP of the AV node were equal to the effects on SCL. The differences in these electrophysiologic measurements between athletes and untrained individuals were very similar in magnitude at baseline, after atropine and after propranolol, again discordant with the view of an imbalance in autonomic activity. These findings are consistent with the experiments with pharmacologic blockade conducted by Yamaya et al (20) in horses with AV nodal conduction abnormalities. Similarly to the findings in horses, our data indicate that prolonged and intensive training did not disrupt the normal balance of the autonomic nervous system and that the longer SCL and refractory period of the AV node were essentially caused by significant

intrinsic electrophysiologic modifications. These findings also confirmed our previous observations (3) that suggested that the longer AV nodal refractory period of athletes could be mediated mainly by non-autonomic factors, most likely induced by athletic training.

Possible mechanisms. The physiologic mechanisms by which endurance training may induce these intrinsic changes in the specialized conduction system of the heart are unknown and may be multi-factorial. An altered ionic balance across the membrane (21) as well as biochemical and mechanical effects induced by dilatation and hypertrophy (14,15) have been proposed as possible mechanisms. Clinical and research data indicate that active and passive changes in the mechanical environment of the heart are capable of influencing both the initiation and the spread of cardiac excitation via pathways that are intrinsic to the heart, a phenomenon known as mechanoelectric feedback (22). One unifying explanation for the controversy on autonomic versus non-autonomic determinants of electrophysiological adaptations in athletes could be that short-term physical training programs, such as those used in prospective studies (13,18), could induce autonomic adaptations, with reduction in sympathetic activity and increase in parasympathetic activity. Long-term aerobic training, accompanied by anatomic changes such as atrial and ventricular dilatation, would create the mechanoelectric feedback necessary to induce intrinsic electrophysiological adaptations, as demonstrated in the present and other cross-sectional studies (3,14,15). Interestingly, rats (23) and dogs (24) whose hearts were denervated before training did not develop intrinsic and resting bradycardia, respectively. Thus, it is likely that a functioning autonomic system is necessary for the development of electrophysiological adaptations.

Possible clinical relevance. In the present study we evaluated a group of well trained athletes

with resting bradycardia, but without conduction abnormalities. Thus, the demonstration of intrinsic electrophysiologic adaptations can be generalized only to other athletes with similar characteristics. However, taken together with our previous observations in another group of endurance athletes (3), we believe that intrinsic adaptations represent the electrophysiologic substrate that may facilitate the appearance of more advanced conduction abnormalities. The demonstration by Zepilli et al (11) of reversal in conduction abnormalities of athletes by sympathetic or vagolytic maneuvers may simply represent normal parasympathetic activity superimposed on altered intrinsic electrophysiology.

Study limitations. In this study we assumed that the differences between athletes and untrained individuals represent physiologic adaptations in response to training. Since this is a cross-sectional study, an alternative explanation could be that the intrinsic changes represent inherited characteristics that may facilitate success or trainability. However, this is unlikely based on the observations of previous prospective studies on sinus bradycardia (13,18) and conduction abnormalities of athletes (11). The use of pharmacologic blockade as a tool for the evaluation of autonomic and non-autonomic influences in electrophysiologic variables also has its limitations. The possible sympatomimetic effect of atropine (25) as well as its accentuated antagonism (26) could have confounded our experiments. However, both these actions if anything would have resulted in overestimation of parasympathetic activity, particularly in favor to the athletes (9), which we did not find in our study.

CONCLUSION

Our controlled intracavitary electrophysiologic studies under pharmacologic blockade demonstrate that endurance athletes with resting bradycardia and normal electrocardiogram present sinus automaticity and AV nodal conduction changes that are related to intrinsic physiology and not to autonomic influences.

REFERENCES

1. Huston TP, Puffer JC, Rodney WM. The athletic heart syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:24-32.
2. Holly RG, Shaffrath JD, Amsterdam EA. Electrocardiographic alterations associated with the hearts of athletes. *Sports Med* 1998;25:139-48.
3. Stein, R, Moraes RS, Cavalcanti AV, Ferlin EL, Zimerman LI, Ribeiro JP. Sinus automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:155-157.
4. Horowitz L. Risks and complications of clinical electrophysiologic studies. A prospective analysis of 1000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1261-68.
5. Novitsky S, Segal KR, Chatr-Aryamontri B, Guvakov D, Katch VL. Validity of a new portable indirect calorimeter: the AeroSport TEEM 100. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:462-7.
6. Josephson ME. *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretation*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
7. Benditt DG, Strauss HC, Scheinman MM, Behar VS, Wallace A. Analysis of secondary pauses following termination of rapid atrial pacing. *Circulation* 1976;54:436-441.
8. Jose AD, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 1969;48:2019-2040.
9. Ribeiro JP, Ibañez JM, Stein R. Autonomic nervous control of the heart rate response to dynamic incremental exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:140-4.
10. Zehender M, Meinertz T, Keul J, Just H. ECG variants and cardiac arrhythmias in

- athletes: clinical relevance and prognostic importance. *Am Heart J* 1990;6:1378-1390.
11. Zeppilli P, Fenici R, Sassara M, Pirrami MM, Caselli G. Wenckebach second-degree A-V block in top-ranking athletes: an old problem revisited. *Am Heart J* 1980;281-293.
 12. Mezzani A, Giovannini T, Michelucci A, et al. Effects of training on the electrophysiologic properties of atrium and accessory pathway in athletes with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Cardiology* 1990;77:295-302.
 13. Ekblom B, Kilbom A, Soltysiak J. Physical training, bradycardia and autonomic nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32: 251-256.
 14. Lewis SF, Nylander E, Gad P, Areskog NH. Non-autonomic component in bradycardia of endurance trained men at rest and during exercise. *Acta Physiol Scand* 1980;109: 297-305.
 15. Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes at rest. *J Appl Physiol* 1982;52: 1652-1657.
 16. Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP. Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1998;79: 69-73.
 17. Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:552-558.
 18. De Meersman RE. Respiratory sinus arrhythmia alteration following training in endurance athletes. *Eur J Appl Physiol* 1992;64:434-436.
 19. Lazoglu AH, Glace B, Gleim GB, Coplan NL. Exercise and heart rate variability. *Am Heart J* 1996;131:825-7
 20. Yamaya Y, Kubo K, Amada A, Sato K. Intrinsic atrioventricular conductive function in

- horses with a second degree atrioventricular block. *J Vet Med Sci* 1997;59:149-51.
21. Brorson L, Conradson TB, Olsson B, Varnauskas E. Right atrial monophasic action potential and effective refractory periods in relation to physical training and maximal heart rate. *Cardiovasc Res* 1976;10:168-175.
 22. Kohl P, Hunter P, Noble D. Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models. *Prog Biophys Mol Biol* 1999;71:91-138.
 23. Sigvardsson K, Svanfeldt E, Kilbom A. Role of the adrenergic nervous system in the development of training-induced bradycardia. *Acta Physiol Scand* 1977;101:481-488.
 24. Ordway GA, Charles JB, Randall DC, Billman GE, Wekstein DR. Heart rate adaptation to exercise training in cardiac-denervated dogs. *J Appl Physiol* 1982;52:1586-1590.
 25. Donald DE, Samueloff SL, Ferguson D. Mechanism of tachycardia caused by atropine in conscious dogs. *Am J Physiol* 1967;212:901-910.
 26. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437-445.

Table 1. Physical characteristics, resting electrocardiographic, and maximal exercise test results of athletes and untrained subjects

	Athletes	Untrained	P
	(n = 6)	(n = 6)	
Age (years)	29 ± 4	28 ± 5	NS
Weight (Kg)	78 ± 1	77 ± 2	NS
Height (cm)	178 ± 8	178 ± 9	NS
Resting heart rate (beats/min)	52 ± 8	73 ± 7	0.001
PR interval (msec)	168 ± 15	156 ± 16	NS
Corrected QT Interval (msec)	412 ± 9	398 ± 5	NS
Maximal heart rate (beats/min)	188 ± 11	191 ± 13	NS
Maximal Respiratory Exchange Ratio	1.18 ± 0.8	1.16 ± 0.7	NS
VO ₂ max (ml/kg . min)	65 ± 1	38 ± 4	0.001

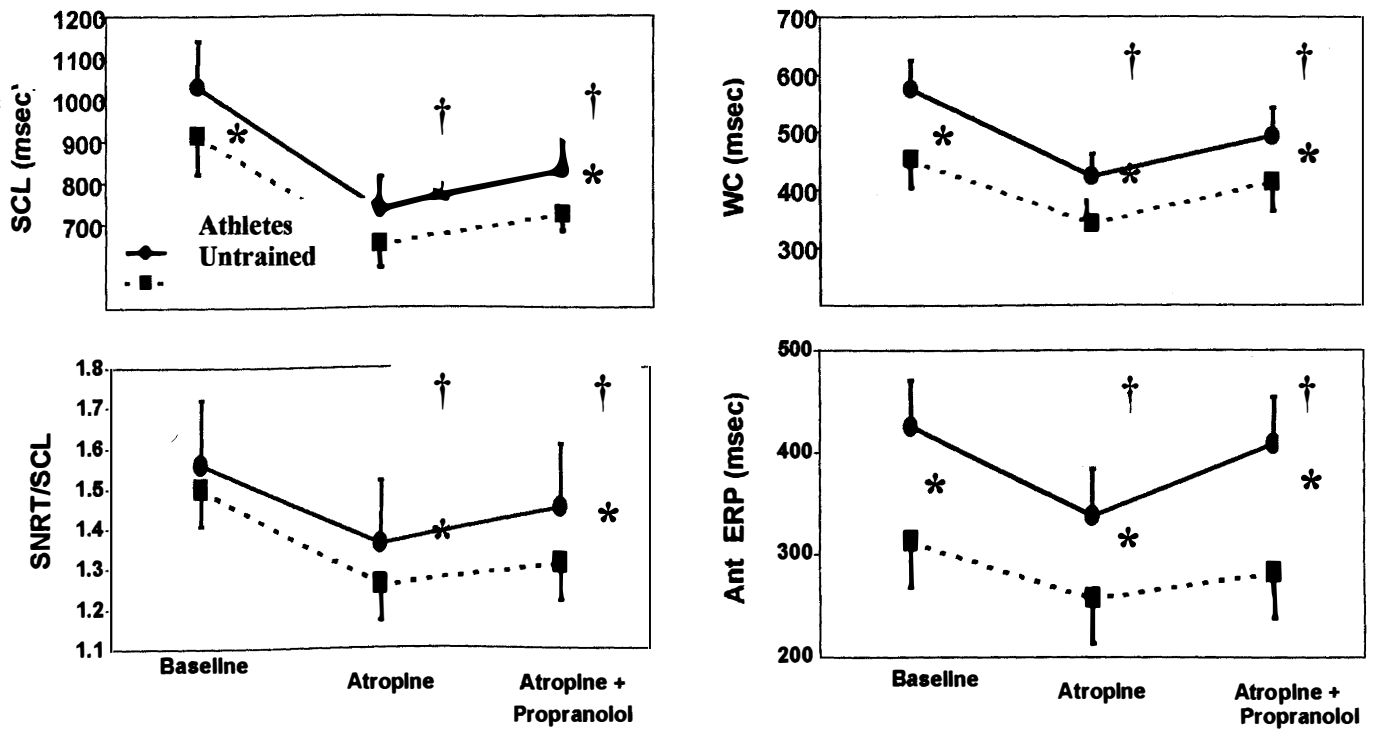
Values are mean ± SD; NS = not significant; VO₂ max = maximal oxygen uptake.

Table 2. Electrophysiologic intervals at baseline, after atropine, and after propranolol

	PA Interval (msec)	AH Interval (msec)	HV Interval (msec)
Baseline			
Athletes	34 ± 9	94 ± 25	46 ± 6
Untrained	32 ± 4	93 ± 17	43 ± 6
Atropine			
Athletes	38 ± 9	76 ± 22 *	45 ± 6
Untrained	33 ± 4	80 ± 15 *	44 ± 6
Propranolol			
Athletes	36 ± 9	92 ± 23	46 ± 6
Untrained	32 ± 4	89 ± 15	42 ± 8

Values are mean ± SD; * indicates significantly different from baseline with no significant interaction. PA = P wave-atrial; AH = atrial-His; HV = His-ventricular.

Figure 1. Sinus cycle length (SCL), maximum normalized sinus node recovery time (SNRT/SCL), Wenckebach AV nodal cycle (WC), and antegrade effective refractory period of AV node (Ant ERP) at baseline, after atropine, and after propranolol in endurance trained athletes (●) and untrained individuals (■). Data are presented as mean \pm SD. * indicates significant ($P < 0.05$) differences between athletes and untrained individuals; † indicates significantly different ($P < 0.05$) from previous pharmacological intervention.



Anexo V – B

Stein, R, Moraes RS, Cavalcanti AV, Ferlin EL, Zimmerman LI, Ribeiro JP.

**Sinus Automaticity and Atrioventricular Conduction in
Athletes: Contribution of Autonomic Regulation**

European Journal of Applied Physiology

Eur J Appl Physiol 2000;82:155-157.

SHORT COMMUNICATION

Ricardo Stein · Ruy S. Moraes · Arthur V. Cavalcanti
Elton L. Ferlin · Leandro I. Zimmerman
Jorge P. Ribeiro

Atrial automaticity and atrioventricular conduction in athletes: contribution of autonomic regulation

Accepted: 2 January 2000

Abstract Little is known about the sinoatrial automatism and atrioventricular conduction of trained individuals who present a normal resting electrocardiogram. We used transesophageal atrial stimulation, a minimally invasive technique, to evaluate aerobically trained athletes ($n = 10$) and sedentary individuals ($n = 10$) with normal resting electrocardiograms, to test the hypothesis that parasympathetic tone, as detected by heart rate variability, could be associated with changes in sinoatrial automatism and atrioventricular conduction. Corrected sinus node recovery time tended to be longer in athletes than in sedentary individuals, but this difference did not reach statistical significance. The Wenckebach point occurred at a lower rate in athletes than in the controls. Over a 24-h period of measurement, the mean RR interval was longer in the athletes than in the sedentary individuals. The mean square root of successive differences (rMSSD) tended to be higher in athletes than in controls, but this difference did not reach statistical significance. There was a moderate correlation ($r = 0.48$, $P < 0.05$) between the index of atrioventricular conduction, the rate at the Wenckebach point, and the logarithmically transformed rMSSD. Thus, as a corollary to its effects on the sinus node, where increased

parasympathetic tone, decreased sympathetic tone, and non-autonomic components may contribute to sinus bradycardia, it is possible that athletic training may also induce intrinsic adaptations in the conduction system, which could contribute to the higher prevalence of atrioventricular conduction abnormalities observed in athletes.

Key words Transesophageal atrial stimulation · Sinus node recovery time · Wenckebach point · Heart rate variability; Parasympathetic tone

Introduction

Regular aerobic exercise affects autonomic modulation of the sinus node, a finding that can be demonstrated by time-domain indices of heart rate variability (Goldsmith et al. 1992). Besides sinus bradycardia, atrioventricular conduction abnormalities have been found in the resting electrocardiogram of some athletes, which could be associated with a high parasympathetic tone (Holly et al. 1998). However, little is known about the sinoatrial automatism and atrioventricular conduction of trained individuals who present a normal resting electrocardiogram. We used transesophageal atrial stimulation (Santini et al. 1990), a minimally invasive technique, to evaluate aerobically trained athletes and sedentary individuals with normal resting electrocardiograms, to test the hypothesis that parasympathetic tone, as detected by heart rate variability, could be associated with changes in sinoatrial automatism and atrioventricular conduction.

Methods

Ten athletes who ran at least $50 \text{ km} \cdot \text{week}^{-1}$ were studied. They had a resting heart rate lower than $56 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ and an estimated maximal oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{max}}$) higher than $56 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Table 1). Ten healthy sedentary male individuals who had not participated in aerobic activities regularly for at least 1 year, and who presented a resting heart rate higher than

J. P. Ribeiro (✉) · R. Stein · R. S. Moraes · A. V. Cavalcanti
L. I. Zimmerman
Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-007,
Porto Alegre, RS, Brazil
e-mail: jpribeiro@cpovo.net
Tel.: +55-51-3168344; Fax: +55-51-3168657

E. L. Ferlin
Biomedical Engineering Division,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-007,
Porto Alegre, RS, Brazil

J. P. Ribeiro · L. I. Zimmerman
Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Federal University of Rio Grande do Sul,
Rua Ramiro Barcelos 2350, 90035-007,
Porto Alegre, RS, Brazil

Table 1 Physical characteristics, resting electrocardiographic, and maximal exercise test results, as well as transesophageal cardiac stimulation and heart rate variability indices [mean (SD)]. (NS Not significant, *cSNRT* corrected sinus node recovery time, *mean RR* mean 24-h RR interval, *rMSSD* root mean square of successive RR interval differences, $\dot{V}O_{2\max}$ maximum oxygen uptake). The *rMSSD* was logarithmically transformed for analysis; and groups were compared using Student's *t*-test for unpaired samples

Variable	Athletes (<i>n</i> = 10)	Untrained (<i>n</i> = 10)	<i>P</i> value
Age (years)	32 (6)	30 (6)	NS
Body mass (kg)	69 (2)	72 (3)	NS
Height (cm)	175 (10)	176 (11)	NS
Resting heart rate (beats · min ⁻¹)	54 (6)	71 (10)	0.001
PR interval (ms)	161 (17)	158 (16)	NS
Corrected QT interval (ms)	405 (7)	395 (5)	NS
Exercise time (s)	1392 (68)	744 (68)	0.001
Estimated $\dot{V}O_{2\max}$ (ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹)	80 (4)	37 (3)	0.001
Maximum heart rate (beats · min ⁻¹)	186 (10)	192 (14)	NS
<i>cSNRT</i> (ms)	369 (135)	279 (85)	0.09
Wenckebach point (pulses · min ⁻¹)	122 (20)	145 (14)	0.01
Mean RR (ms)	1028 (143)	821 (90)	0.001
<i>rMSSD</i> (ms)	42 (16)	31 (12)	0.12

60 beats · min⁻¹ and an estimated $\dot{V}O_{2\max}$ lower than 41 ml · kg⁻¹ · min⁻¹, served as controls. None of the subjects used tobacco, alcoholic beverages or medications. During the experiments, subjects were instructed not to ingest any food or beverage containing caffeine. None of the participants exercised in the 24 h preceding the procedures. For each subject, $\dot{V}O_{2\max}$ was estimated by a maximal treadmill test using the Bruce protocol (Bruce et al. 1973). Atrial automaticity and atrioventricular conduction were evaluated by transesophageal atrial stimulation (Santini et al. 1990), and 24-h heart rate variability was studied by the time-domain index square root of the mean of the sum of squares of differences between adjacent RR intervals (*rMSSD*). The protocol was approved by the hospital Research Committee, and each individual gave their written, informed consent to participate.

Subjects came to the laboratory after fasting for at least 4 h. They rested in the supine position for 20 min, during which time a 12-lead electrocardiogram was recorded on a Funbec (São Paulo, Brazil) electrocardiograph. The PR and the corrected QT [$QT_c = QT \times (\sqrt{RR})^{-1}$] intervals were measured. QT correction was used to control for the different resting heart rates of the groups. For the transesophageal stimulation, a Pachón II (São Paulo, Brazil) esophageal electro-stimulator was used. This unit emits stimuli with a pulse width of 0–26 ms, at amplitudes of 0–55 V, and at frequencies of 0–250 pulses · min⁻¹. Stimuli were applied by a 50-cm Medtronic SP.7505 quadripolar electrode catheter, with the two proximal electrodes spaced 20 mm apart, and the two distal electrodes spaced 25 mm apart. The quadripolar catheter was passed through the nostril, while the subject was asked to swallow, and was gently pushed distally into the esophagus to the position where the maximal amplitude of the atrial potential could be recorded. The initial stimulation frequency was 10% above that of the subjects' basal heart rate. After 30 s of electrical stimulation, pacing was interrupted and the sinus node recovery time (SNRT) was measured between the last pacing stimulus and the next sinus beat (Mandel 1971). The corrected SNRT (*cSNRT*), a measure of atrial automaticity, was calculated as the SNRT minus the time between two normal P waves. For the Wenckebach point, a measure of atrioventricular conduction, progressive increments of pacing rate were applied until atrioventricular conduction was blocked (Mandel 1971).

Twenty-four-hour electrocardiograms were recorded during a day in which the subjects did not exercise. Holter recordings were analyzed by a cardiologist blinded to the study groups, using a Delmar Avionics scanner running version 750A Innovator, by a semi-automatic technique (Polanczyk et al. 1998). This program distinguishes normal beats from ectopic beats and artifacts, and creates a time series of normal RR intervals. The *rMSSD* was used to evaluate heart rate variability due to its high correlation with parasympathetic tone, as indicated by European and North American guidelines (Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996) and previously demonstrated by pharmacologic blockade (Polanczyk et al. 1998).

Results

As determined by the inclusion criteria, resting heart rate and maximal exercise capacity were different between the two groups of subjects (Table 1). *cSNRT* tended to be longer in athletes than in sedentary individuals, but this difference did not reach statistical significance. The Wenckebach point occurred at a lower rate in athletes than in controls. For 24 h, the mean RR interval was longer in the athletes than in the sedentary individuals. *rMSSD* tended to be higher in athletes than in controls, but this difference did not reach statistical significance. There was a moderate correlation ($r = 0.48$, $P < 0.05$) between the index of atrioventricular conduction, the rate at the Wenckebach point, and the logarithmically transformed *rMSSD*.

Discussion

A high parasympathetic tone has been implicated as the major determinant of abnormalities in atrial automaticity and atrioventricular conduction of aerobically trained athletes (Holly et al. 1998). We compared well-trained athletes and sedentary individuals with normal resting electrocardiograms. The recruitment of subjects was such that two distinct groups were studied, with athletes having a lower resting heart rate and a higher estimated $\dot{V}O_{2\max}$. Despite these differences, we were not able to detect any significant differences in *cSNRT*, an index of atrial automaticity, or in the time-domain index of heart rate variability. Likewise, Lazoglu et al. (1996) did not find differences in the time- and frequency-domain indices of heart rate variability in cyclists when compared to sedentary individuals. However, the athletes in our study presented a Wenckebach point at rates lower than in the sedentary individuals, suggesting some delay in atrioventricular conduction. This difference was only partially explained by an increased parasympathetic tone, since only 24% ($r^2 = 0.24$) of the variance in Wenckebach point could be accounted for by *rMSSD*. Thus, as a corollary to its effects on the sinus node, where increased parasympathetic tone, decreased sympathetic tone, and non-autonomic components may contribute to sinus bradycardia (Goldsmith et al. 1992; Smith et al. 1989),

it is possible that in addition to its vagal effects, athletic training may induce intrinsic adaptations in the conduction system, which could contribute to the higher prevalence of atrioventricular abnormalities observed in athletes.

Acknowledgements This study was supported by grants from Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), and Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).

References

- Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D (1973) Maximum oxygen uptake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 85: 545–562
- Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC, Fleiss JL (1992) Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol* 20: 552–558
- Holly RG, Shaffrath JD, Amsterdam EA (1998) Electrocardiographic alterations associated with the hearts of athletes. *Sports Med* 25: 139–148
- Lazoglu AH, Glace B, Gleim GB, Coplan NL (1996) Exercise and heart rate variability. *Am Heart J* 131: 825–827
- Mandel WJ (1971) Assessment of sinus node function in man by overdrive suppression. *Circulation* 44: 59–64
- Polanczyk CA, Rohde LEP, Moraes RS, Ferlin EL, Leite C, Ribeiro JP (1998) Sympathetic nervous system representation in time and frequency domain indices of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 79: 69–73
- Santini M, Ansalone G, Turitto G, et al (1990) Transoesophageal pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 13: 1298–1325
- Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Raven PB (1989) Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc* 21: 40–44
- Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93: 1046–1065

Anexo V – C

Ribeiro JP, Ibañez JM, Stein R.

**Autonomic Nervous Control of the Heart Rate Response to
Dynamic Incremental Exercise: Evaluation of the
Rosenblueth-Simeone Model**

European Journal of Applied Physiology

Eur J Appl Physiol 1991;62:140-4.

Autonomic nervous control of the heart rate response to dynamic incremental exercise: evaluation of the Rosenblueth-Simeone model

Jorge Pinto Ribeiro^{1,2}, José Manuel Ibáñez¹, and Ricardo Stein¹

¹ Exercise Research Laboratory, Federal University of Rio Grande do Sul, Rua Felizardo 750, 90610 Porto Alegre, Brazil

² Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

Accepted August 8, 1990

Summary. To evaluate the validity of the Rosenblueth-Simeone model for the heart rate response to incremental dynamic exercise, 11 healthy men performed maximal exercise tests on a cycle ergometer after administration of placebo, propranolol, atropine or both propranolol and atropine. The model showed that the influence of sympathetic activity on heart rate increased at intensities up to those which resulted in a heart rate 70% maximal heart rate on placebo, and levelled off at higher intensities, while there was a progressive withdrawal of the parasympathetic activity. The ratio between heart rate predicted by the model and the recorded heart rate following placebo treatment tended to be less than 1.0 at lower exercise intensities, and approached the unit at intensities above those which resulted in a heart rate higher than 70% of maximal heart rate on placebo. There was a strong correlation ($r=0.94$, $P<0.01$) between the heart rate on placebo and the heart rate estimated by the model. Nevertheless, there was some scattering of the data around the identity line, with a standard error of the estimate for the regression line of 11 beats \cdot min⁻¹. Thus, during incremental exercise, the influence of sympathetic activity on heart rate does not become progressively more important at higher exercise intensities. The application of the Rosenblueth-Simeone model shows limitations during incremental exercise, particularly at low exercise intensities.

Key words: Autonomic nervous system – Propranolol – Atropine – Intrinsic heart rate

Introduction

Pharmacological blockade with atropine and propranolol has been extensively used to evaluate the contribution of the autonomic parasympathetic and sympathetic

components in the control of heart rate (HR) response to dynamic exercise (Ekblom et al. 1972; Lewis et al. 1980; Maciel et al. 1986; Robinson et al. 1966; Sato et al. 1980). In these investigations, the relative contribution of each component of the autonomic nervous system is evaluated considering the model proposed by Rosenblueth and Simeone (1934). According to the model, $HR = mnHR_0$, where m represents a coefficient for the influence of sympathetic activity, n represents a coefficient for the influence of parasympathetic activity, and HR_0 is the intrinsic heart rate. This model is useful, but it is based on several assumptions (Katona et al. 1982; Smith et al. 1989) which may not be valid during incremental dynamic exercise. Thus, the present study was conducted to evaluate the validity of the Rosenblueth-Simeone model in humans during incremental dynamic exercise.

Methods

Subjects. Eleven healthy and physically active men participated in the study. Their mean (SD) age, height and mass were 25 (2) years; 1.79 (0.05) m; and 77 (10) kg, respectively. All the subjects were informed of the risks and discomforts involved in participating in the study, and signed an informed consent statement. The protocol was approved by the Research Committee.

Pharmacological blockade. Each of the subjects performed five maximal exercise tests, on different days, at the same time of the day, with an interval of 2–7 days between evaluations. The first test was performed for familiarization with the laboratory procedures and was not considered in the analysis. The other four exercise tests were performed after intravenous administration of placebo or pharmacological blockade with atropine and/or propranolol. Twenty minutes prior to drug administration, an indwelling catheter was inserted in a forearm vein and was kept patent with a slow infusion of isotonic saline, while subjects rested in supine position. Drug administration was randomly assigned, and the subjects were blinded to the identity of the medication. HR was measured with the subject in the supine position, and placebo (isotonic saline), propranolol (0.2 mg \cdot kg⁻¹ body mass), atropine (0.04 mg \cdot kg⁻¹ body mass) or both atropine and propranolol were administered by a slow intravenous injection (Katona et al. 1982;

Lewis et al. 1980; Maciel et al. 1985; Smith et al. 1989). Five minutes after drug administration HR was measured again.

Maximal exercise tests. All exercise test were performed on an electrically braked cycle ergometer (Collins), with the subject in the upright position and maintaining a pedalling rate of 70 rev·min⁻¹. The exercise protocol began with 25 W, and increments of 25 W were added every 2 min until the subjects were not able to maintain the designated pedalling rate of 70 rev·min⁻¹. The subjects were continuously monitored by a CM₅ electrocardiography lead. Before drug administration, 5 min after, and at 30-s intervals during exercise, HRs were computed from the average R-R interval of ten QRS complexes. During the last 2 min of exercise the subjects breathed through a three-way valve which directed the expired air to meteorological balloons. Expired gas concentrations were measured by the Scholander (1947) technique, and volumes were measured by a dry gas meter (Singer). Maximal oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\max}$), maximal ventilation ($\dot{V}_{E\max}$) and maximal respiratory exchange ratio (R_{\max}) were calculated according to standard formulas (Consolazio et al. 1963). Arterialized blood samples were collected from a hyperaemic ear lobe at 1, 3 and 5 min in the recovery period. Samples were later analysed for lactate concentration using an enzymatic method (Hohorst 1965).

Statistical analysis. Descriptive data are presented as mean (SD). Resting and maximal data were compared by one-way analysis of variance for repeated measures. Where appropriate, multiple comparisons were performed using the Bonferroni method (Walstenstein et al. 1980). For each individual, the following indices were calculated at 30-s intervals: *m* was computed as the HR on placebo divided by the HR on propranolol; *n* was calculated as the HR on placebo divided by the HR on atropine; and the index *p* was computed as the HR on placebo divided by HR on double blockade. Using *m*, *n*, and HR after double blockade (HR_D) for each exercise intensity, the HR estimated by the Rosenblueth-Simone model was computed, and the index *j* was calculated as the HR estimated by the model divided by the HR on placebo. For statistical analysis, the response of all the indices was expressed as a percentage of the maximal power output or maximal HR on placebo, calculated individually by interpolation. Considering exercise intensity and HR response on placebo and estimated by the model as factors, two-way analysis of variance for repeated measures and linear regression analysis were used to evaluate the validity of the model. Differences and correlations were considered significant at the 0.05 level.

Results

Resting responses

After placebo administration, resting HR did not change significantly (before: 62 (8) beats·min⁻¹; after: 61 (7) beats·min⁻¹; $P > 0.05$). Propranolol administration resulted in a significant reduction in the resting HR from 58 (10) to 51 (9) beats·min⁻¹ ($P < 0.01$). Atropine administration resulted in a significant increase in resting HR from 61 (8) to 108 (14) beats·min⁻¹ ($P < 0.01$). After double blockade with propranolol and atropine, resting HR increased significantly from 57 (7) to 98 (15) beats·min⁻¹ ($P < 0.05$).

Performance, metabolic and ventilatory responses

Table 1 shows the exercise performance, metabolic and ventilatory responses to pharmacological blockade at maximal exercise. Time to exhaustion on the cycle ergometer was significantly shorter after double blockade compared with placebo and atropine administration. Likewise, $\dot{V}O_{2\max}$ was reduced after double blockade compared with placebo and atropine. $\dot{V}_{E\max}$, R_{\max} , and maximal blood lactate concentration were similar under the four experimental conditions.

HR response to incremental exercise

Figure 1 shows the HR response to incremental exercise under the four experimental conditions, expressed as a percentage of maximal HR on placebo. Table 1 shows the mean peak absolute HR for each of the tests. Parasympathetic blockade resulted in higher HRs during submaximal exercise intensities, but peak HR was similar to the maximal HR obtained after placebo administration. Sympathetic blockade resulted in a reduction of submaximal and peak HR, and double blockade

Table 1. Maximal exercise performance and heart rate, metabolic and ventilatory variables at peak exercise after pharmacological blockade

	Placebo	Atropine	Propranolol	Double blockade	ANOVA <i>P</i>
Time to exhaustion (min)	20.9 (2.5)	20.0 (2.1)	19.9 (2.1)	18.7 (2.2)	<0.01
Maximum heart rate (beats·min ⁻¹)	193 (8)	196 (7)	147 (10)	149 (9)	<0.01
$\dot{V}O_{2\max}$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	47.4 (6)	46.5 (5)	46.0 (5)	43.3 (6)	<0.01
$\dot{V}_{E\max}$ (l·min ⁻¹)	113 (15)	115 (14)	112 (18)	108 (15)	NS
R_{\max}	1.12 (0.04)	1.12 (0.05)	1.11 (0.05)	1.12 (0.06)	NS
Lactate max (mmol·l ⁻¹)	11.1 (2.3)	12.0 (1.9)	11.3 (1.8)	10.3 (2.8)	NS

$\dot{V}O_{2\max}$, Maximal oxygen consumption; $\dot{V}_{E\max}$, maximal ventilation; R_{\max} , maximal respiratory exchange ratio

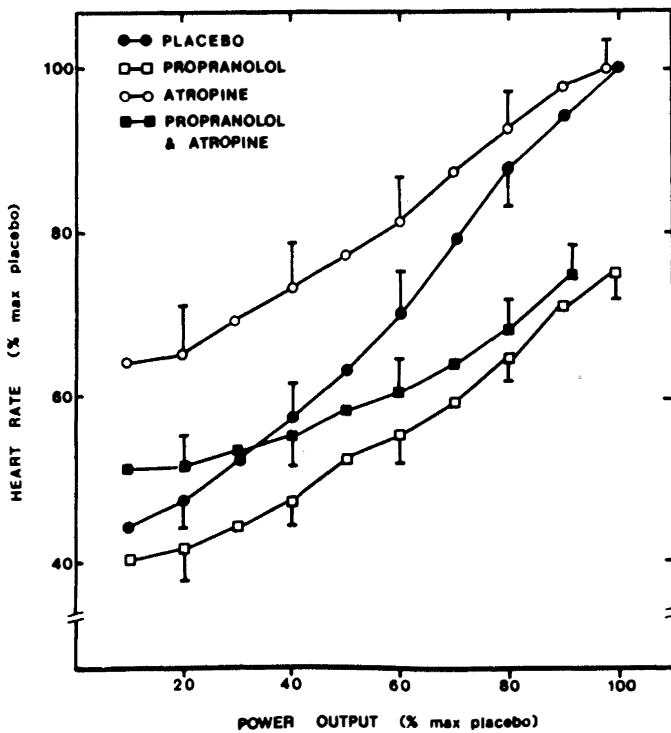


Fig. 1. Heart rate (HR) response to incremental exercise on four experimental conditions. Data shown represent mean (SD) for 11 subjects. HRs are expressed as percentage of maximal HR obtained on the placebo test. Power output is expressed as percentage of maximal power output on placebo. ●—●, Placebo; □—□, propranolol; ○—○, atropine; ■—■, propranolol atropine

resulted in higher HRs at intensities below 40% of maximal power output, and lower HRs at intensities above 50% of maximal power output. Peak HRs on propranolol and double blockade were similar.

Performance of the model

Figure 2 shows the relative contribution of the efferent components of the sympathetic and parasympathetic nervous systems during incremental exercise. The value of m , which reflects the influence of sympathetic activity on HR, increased at intensities up to those which resulted in a HR 70% of maximal HR on placebo, and levelled off at higher intensities. The value of n increased with incremental exercise, indicating a progressive withdrawal of the parasympathetic activity. These responses resulted in a progressive increase in p , reflecting the combined effect of both efferent components of the autonomic nervous system on the HR response to incremental exercise. The value of j , i.e., the ratio between HR predicted by the model and HR following placebo treatment, tended to be less than 1.0 at lower exercise intensities, approaching the unit at intensities above those which resulted in a HR higher than 70% of maximal HR on placebo. However, the estimated HR at each exercise intensity was not significantly different from the HR on placebo when com-

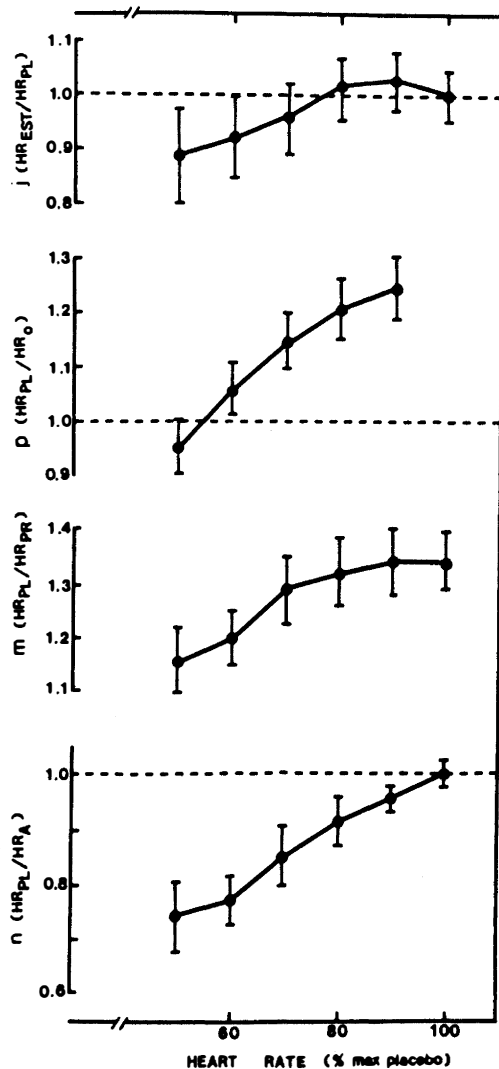


Fig. 2. Response of coefficients to the increase in heart rate (HR) during incremental exercise. Data represent the mean (SD) for 11 subjects. HR is expressed as percentage of maximal HR on placebo (PL). The value n [HR on PL divided by HR on atropine (A)] reflects the influence of parasympathetic activity; m [HR on PL divided by HR on propranolol (PR)] reflects the influence of sympathetic activity; p (HR on PL divided by HR on double blockade) reflects the combined effect of both components of the autonomic nervous system; j (HR estimated by the model divided by HR on PL) indicates the precision of the model

pared by two-way analysis of variance. Likewise, there was a strong correlation ($r=0.94$, $P<0.01$) between the HR on placebo and the HR estimated by the model (Fig. 3). Nevertheless, there was some scattering of the data around the identity line, with a standard error of the estimate for the regression line of 11 beats \cdot min $^{-1}$.

Discussion

The Rosenblueth-Simeone (1934) model was originally described to explain the sympathetic and parasympathetic influences on HR control of resting anaesthetized cats. Recently, Katona et al. (1982) and Smith et al. (1989) employed the same model to study the neutral

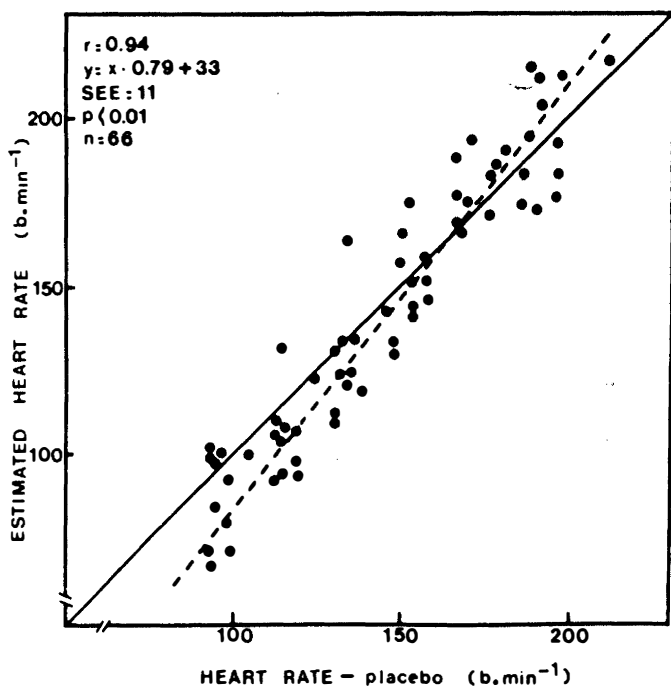


Fig. 3. Relationship between heart rates on placebo and heart rates estimated by the model. The *diagonal continuous line* is the line of identity. The *dashed line* represents the regression line. $r = 0.94$; $y = x \cdot 0.79 + 33$; $SEE = 11$; $P < 0.01$; $n = 66$

control of resting bradycardia in men. Other investigators have used pharmacological blockade to study the relative role of the two divisions of the autonomic nervous system in the HR response to dynamic exercise in humans (Ekblom et al. 1972; Robinson et al. 1966). Even though the mathematical model of Rosenblueth and Simeone was not directly utilized for these studies with dynamic exercise, the logic of the model is the basis of all studies of pharmacological blockade. Nevertheless, the model had not been validated for incremental dynamic exercise. In the present study, pharmacological blockade with atropine and propranolol was used to evaluate the relative roles of the efferent components of the parasympathetic and sympathetic nervous systems. Based on this approach, HRs were estimated by the Rosenblueth-Simeone model and compared with HRs after administration of placebo to evaluate the precision of the model.

The effect of pharmacological blockade on resting and exercise HRs found in the present study reproduces the findings of other investigators (Ekblom et al. 1972; Robinson et al. 1966). Double blockade resulted in a significant reduction of time to exhaustion and $\dot{V}O_{2\max}$, which is in agreement with the findings of Ekblom et al. (1972). Our subjects reached similar maximal ventilation, maximal blood lactate concentration, and maximal respiratory exchange ratios in each of the experiments, while Ekblom et al. (1972) found a reduction in maximal ventilation and maximal blood lactate concentration in the experiments which included beta-adrenergic blockade. The group of subjects in the present study was well motivated and reached blood lactate

concentrations and respiratory exchange ratios compatible with maximal effort in all experimental conditions. All subjects participated in each of the experiments, and a placebo-controlled, single-blinded design was used. Thus, we believe that our findings reflect the real responses to pharmacological blockade during incremental exercise.

We found that m increased at low exercise intensities and levelled off at higher power outputs, while there was a progressive withdrawal of the parasympathetic activity. This contrasts with the prediction of Robinson et al. (1966) and Ekblom et al. (1972), who suggested that increases in sympathetic activity should become progressively more important at higher power outputs. The discrepancy between our results and those of others may be related to the fact that we used a protocol with increments every 2 min, while other investigators (Robinson et al. 1966; Ekblom et al. 1972) used longer stages. Since part of the sympathetic response to changes in power output may be detected only between 1 and 4 min of exercise (Maciel et al. 1986), protocols with short stages may not allow time for the action of the slow contribution of the sympathetic nervous system at each power output (Sato et al. 1980). Alternatively, our findings could be explained by incomplete blocking of the sympathetic component, particularly at higher exercise intensities. This is unlikely in view of the findings of Lewis et al. (1980), who demonstrated that the injection of $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ propranolol in addition to the standard dose of $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ had no effect on the HR response to submaximal exercise. Moreover, the mean reduction of peak HR after sympathetic blockade ($47 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$) in the present study was very similar to the reduction demonstrated by others using higher doses of propranolol (Lewis et al. 1980).

During incremental exercise, plasma catecholamines increase progressively at intensities higher than 50% of $\dot{V}O_{2\max}$ (Lehman et al. 1981). However, the higher plasma catecholamine concentrations at higher exercise intensities are accompanied by a slower increase in HR (Colucci et al. 1989). This observation is consistent with our findings of a levelling off in m at higher power outputs, suggesting that, despite a higher sympathetic drive indicated by the levels of circulating catecholamines, the sympathetic influence on HR does not increase at higher power outputs.

The ratio between the HR predicted by the model and the HR on placebo tended to be less than 1.0 at low exercise intensities and approach the unit at higher exercise intensities. This suggests that the model is less precise at low exercise intensities and improves at higher power outputs. The tendency for the model to underestimate the HR response to exercise at lower exercise intensities by as much as $30 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ (Fig. 3) may be related to the sympathomimetic effect of atropine (Donald et al. 1967) or an effect of accentuated antagonism (Levy 1971), which might have resulted in a calculated n that overpredicted the influence of the parasympathetic system, particularly when the parasympathetic tone was higher. This problem with the use of atropine has previously been described for resting con-

ditions (Katona et al. 1982; Smith et al. 1989). Another problem related to the use of atropine noted by our subjects was the lack of sweating, which could have resulted in higher body temperatures and different responses of blood volume to exercise. Moreover, several known limitations of pharmacological blockade (Gallo et al. 1989) and the possible variability of the HR response to exercise on different days might have contributed to limit the precision of the model for the HR response to incremental exercise.

In conclusion, the results of the present study indicate that during incremental dynamic exercise the influence of sympathetic activity on HR does not become progressively more important at higher exercise intensities. Application of the Rosenblueth-Simeone model shows limitations during incremental exercise, particularly at low exercise intensities.

Acknowledgements. This research was funded by grants from CNPq, PROPESP-UFRGS, and FINEP. Dr. Jorge Pinto Ribeiro is a CNPq Investigator.

References

- Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH (1989) Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 80:314-323
- Consolazio CF, Johnson RE, Pecora LJ (1963) Physiological measurements of metabolic functions in man. McGraw-Hill, New York, pp 1-12
- Donald DE, Samueloff SL, Ferguson D (1967) Mechanisms of tachycardia caused by atropine in conscious dogs. *Am J Physiol* 212:901-910
- Eklblom B, Goldbarg AN, Kilbom A, Astrand P-O (1972) Effects of atropine and propranolol on the oxygen transport system during exercise in man. *Scand J Clin Lab Invest* 30:35-40
- Gallo L Jr, Maciel BC, Marin-Neto JA, Martins LEB (1989) Sympathetic and parasympathetic changes in heart rate control during dynamic exercise induced by endurance training in man. *Braz J Med Biol Res* 22:631-643
- Hohorst HJ (1965) Lactate determination with lactic acid dehydrogenase and DPN method of enzymatic analysis. Verlag Chemie, Weinheim
- Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A (1982) Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol* 52:1652-1657
- Lehman M, Keul J, Huber G, Da Prada M (1981) Plasma catecholamines in trained and untrained volunteers during graduated exercise. *Int J Sports Med* 2:143-147
- Levy MN (1971) Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 29:437-445
- Lewis S, Thompson P, Areskog NH, Marconyak M, Vodak P, De-Busk R, Haskell W (1980) Endurance training and heart rate control studied by combined parasympathetic and beta-adrenergic blockade. *Int J Sports Med* 1:42-49
- Maciel BC, Gallo L Jr, Marin-Neto JA, Terra-Filho J, Manço JC (1985) Efficacy of pharmacological blockade of the cardiac parasympathetic system with atropine in normal men. *Braz J Med Biol Res* 18:303-308
- Maciel BC, Gallo L Jr, Marin Neto JA, Lima Filho EC, Martins LEB (1986) Autonomic nervous control of the heart rate during dynamic exercise in normal man. *Clin Sci* 71:457-460
- Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E (1966) Control of heart rate by autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res* 19:400-411
- Rosenblueth A, Simeone FA (1934) The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Am J Physiol* 110:42-45
- Sato I, Hasegawa Y, Hotta K (1980) Autonomic nervous control of the heart rate in exercising man. *Pflügers Arch* 384:1-7
- Scholander PP (1947) Analyser for accurate estimation of respiratory gases in one half cubic centimeter samples. *J Biol Chem* 167:235-250
- Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Haven PB (1989) Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc* 21:40-44
- Wallenstein S, Zucker CL, Fleiss JL (1980) Some statistical methods useful in circulation research. *Circ Res* 47:1-9