

PAPEL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO NAS ARRITMIAS CARDÍACAS

ROLE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN CARDIAC ARRHYTHMIAS

Fátima Dumas Cintra¹

1. Escola Paulista de Medicina,
Universidade Federal de São Paulo,
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Hospital São Paulo- R. Borges Lagoa,
783- 2º andar, Vila Clementino,
São Paulo, SP.
fatimacindra@cardiol.br

RESUMO

As arritmias cardíacas apresentam comportamento eletrofisiológico, manifestação clínica, prognóstico e resposta terapêutica diferentes na população. Sendo assim, a compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese da anormalidade do ritmo cardíaco é fundamental para nortear a terapêutica. O sistema nervoso autônomo participa ativamente da eletrofisiologia da célula cardíaca e dos mecanismos relacionados ao desencadeamento das arritmias cardíacas. Dentre as arritmias supraventriculares, a fibrilação atrial merece destaque. Estudos avaliando a variabilidade da frequência cardíaca demonstram importante modificação autonômica antecedendo um quadro de fibrilação atrial. Tanto a ativação simpática quanto a estimulação parassimpática podem participar da manutenção dessa arritmia. Além disso, métodos que reduzem a inervação autonômica também reduzem a incidência de arritmias atriais, sugerindo que a neuromodulação possa ser uma ferramenta promissora no controle dessa arritmia. As arritmias ventriculares também se relacionam ao comportamento autonômico. O infarto agudo do miocárdio ocasiona denervação das fibras simpáticas na cicatriz e as áreas de intensa fibrose perdem a capacidade de responderem a estimulação simpática; entretanto as regiões próximas a cicatriz apresentam um encurtamento do período refratário para a estimulação simpática de forma heterogênea predispondo a ocorrência de ectopias ventriculares. Dessa forma, a investigação do sistema nervoso autônomo no desencadeamento e manutenção das arritmias cardíacas é uma linha de pesquisa promissora e a maior compreensão dos mecanismos autonômicos irá propiciar novas ferramentas de controle das anormalidades do ritmo cardíaco.

Descritores: Arritmias Cardíacas; Eletrofisiologia; Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Cardiac arrhythmias present varying electrophysiological behavior, clinical manifestation, prognosis, and therapeutic response in the population. An understanding of the mechanisms involved in the genesis of heart rhythm disorders is therefore essential for guiding the therapy. The autonomic nervous system plays an active role in the electrophysiology of the cardiac cells and the mechanisms that trigger cardiac arrhythmias. Atrial fibrillation, one of the supraventricular arrhythmias, deserves special attention. Studies to evaluate heart rate variability have demonstrated important modifications preceding an episode of atrial fibrillation. Both sympathetic activation and parasympathetic stimulation can play a role in the persistence of this arrhythmia. Moreover, methods that reduce autonomic innervation also reduce the incidence of atrial arrhythmias, suggesting that neuromodulation can be a promising tool in the control of this arrhythmia. Ventricular arrhythmias are also related to autonomic behavior. Acute myocardial infarction leads to denervation of the sympathetic fibers in the scar tissue, and the areas of intense fibrosis lose their capacity to respond to sympathetic stimulation, while the regions close to the scar tissue present heterogeneous refractory period shortening for sympathetic stimulation, predisposing to the occurrence of ventricular ectopic beats. Thus, the investigation of the autonomic nervous system in the triggering and persistence of heart arrhythmias is a promising line of research, and a better understanding of the autonomic mechanisms involved will provide new tools for the control of heart rhythm disorders.

Descriptors: Arrhythmias, Cardiac; Electrophysiology; Autonomic Nervous System.

INTRODUÇÃO

As arritmias cardíacas apresentam comportamento eletrofisiológico, manifestação clínica, prognóstico e resposta terapêutica diversa na população. Sendo assim, a compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese da anormalidade do ritmo cardíaco é fundamental para nortear a terapêutica; entretanto essa tarefa nem sempre é fácil na prática clínica.

O sistema nervoso autônomo (SNA) participa na eletrofisiologia da célula cardíaca, desencadeamento e manutenção de uma série de arritmias^{1,2}, porém os mecanismos envolvidos nessa modulação permanecem em investigação, possivelmente pela dificuldade de análise e interpretação do comportamento do SNA. A presença de inúmeros fatores confundidores e falta de padronização metodológica para avaliação autônoma prejudicam ainda mais a interpretação dos resultados, que se tornam pouco reprodutíveis.

Um exemplo dessa dificuldade relaciona-se a resposta de bradicardia e/ou hipotensão observada na síncope vasovagal. Apesar de todo esse processo estar vinculado ao comportamento autônomo, o papel dos componentes simpático e parassimpático apresentam resultados conflitantes. Em um estudo que avaliou a variabilidade da frequência cardíaca em crianças com síncope vasovagal em repouso e durante o teste de inclinação foi demonstrado maior suscetibilidade à positividade do teste nos pacientes com aumento simpático basal³. Por outro lado, outros autores demonstraram supressão autônoma em ambos os componentes, simpático e parassimpático⁴ e ainda foi demonstrado supressão simpática durante o sono de pacientes portadores de síncope vasovagal⁵. Dessa forma a relação entre SNA e arritmias cardíacas ainda é um desafio na prática clínica.

INFLUÊNCIA AUTÔNOMICA NA CÉLULA CARDÍACA

O sistema nervoso autônomo (SNA) é dividido anatômica e funcionalmente em dois componentes (simpático e parassimpático), cujas atribuições involuntárias possuem os objetivos principais de preservar a homeostase do organismo e adaptar as funções viscerais as alterações circunstanciais endógenas e ambientais. Historicamente, os dois sistemas são considerados funcionalmente antagonistas. Porém, evidências atuais sugerem que tais componentes podem ser modulados independentemente⁶ ou atuar com efeitos de reciprocidade⁷. Normalmente, a ativação simpática encurta a duração do potencial de ação tanto nos átrios como nos ventrículos⁸. A ativação parassimpática, por sua vez, prolonga a duração e o período refratário nos ventrículos, entretanto pode reduzir o período refratário nos átrios^{9,10}. Isso, em parte justifica porque a estimulação parassimpática pode ter efeitos pró-arrítmico ou antiarrítmicos na dependência da câmara cardíaca estudada.

ARRITMIAS ATRIAIS E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica com alta prevalência na população geral e graves consequências cardiovasculares incluindo acidente vascular cerebral. Devido a sua impor-

tância epidemiológica é alvo de inúmeros estudos clínicos. Trata-se de uma arritmia supraventricular em que ocorre uma completa desorganização na atividade elétrica atrial, fazendo com que os átrios percam sua capacidade de contração, não gerando sístole atrial. Os mecanismos relacionados à mudança do ritmo sinusal para o ritmo atrial são complexos, mas, possivelmente incluem três mecanismos essenciais: substrato atrial; presença de gatilhos e moduladores¹¹.

O substrato está relacionado principalmente ao tamanho do átrio esquerdo e a presença de fibrose do tecido atrial¹². Recentemente, estudos com ressonância magnética dos átrios demonstraram a correlação entre a quantidade de fibrose no átrio e a ocorrência da arritmia¹³. Todavia, a fibrose isoladamente não é capaz de ocasionar a mudança do ritmo e a presença de um "gatilho" passa a ser importante. Em 1998 foi demonstrado que a presença de focos elétricos nas veias pulmonares quando disparados sob um tecido atrial susceptível poderiam desencadear a FA¹⁴, entretanto seria necessário ainda um terceiro fator denominado "modulador". O SNA é reconhecido como modulador nos casos de FA sendo responsável pela manutenção da anormalidade do ritmo. Estudos avaliando a variabilidade da frequência cardíaca demonstram importante modificação autônoma antecedendo um quadro de FA¹⁵. Tanto a ativação simpática quanto a estimulação parassimpática podem participar dos mecanismos da FA. Além disso, avaliando-se a atividade nervosa no gânglio estrelado e nervo vago foi demonstrado que a interação entre os dois componentes também é importante para a manutenção da fibrilação atrial^{16,17}.

Métodos que reduzem a inervação autônoma também reduzem a incidência de arritmias atriais, sugerindo que a neuromodulação possa ser importante no controle da FA¹⁸. Em estudos experimentais, a crioablação no gânglio estrelado ocasionou um retardo no desenvolvimento e manutenção de FA após estimulação atrial rápida¹⁹. Por outro lado, a estimulação parassimpática também pode exercer papel na prevenção de arritmias atriais. A estimulação nervosa cervical em gatos é capaz de suprimir o tônus simpático e, dessa forma, inibir a ocorrência de arritmias atriais²⁰.

Estudos em humanos, apresentam resultados semelhantes. Pappone et al. analisaram a relação entre a modificação autônoma e a recorrência de FA após o isolamento elétrico das veias pulmonares²¹. Esse estudo avaliou o benefício da denervação vagal por radiofrequência na prevenção das recorrências de FA através da análise da variabilidade da frequência cardíaca, demonstrando que a denervação vagal associada ao procedimento de ablação contribuiu significativamente para redução de recorrência da arritmia. Recentemente, Stavrakis et al. avaliaram as propriedades antiarrítmicas da estimulação vagal elétrica transcutânea na região auricular da orelha direita durante o estudo eletrofisiológico. Pacientes com FA paroxística submetidos à ablação por radiofrequência foram selecionados. Após a indução de FA por estimulação atrial rápida os pacientes foram randomizados a receber 1 hora de estimulação vagal transcutânea ou controle *sham* e um novo ciclo de indução foi realizado. A estimulação vagal suprimiu a FA e diminuiu as citocinas inflamatórias nesses pacientes, sugerido novamente a importância da neuromodulação como uma promissora ferramenta terapêutica nesses pacientes²².

RELAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO; ARRITMIAS CARDÍACAS E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela obstrução completa ou parcial, recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apneia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares noturnos frequentes. O reconhecimento dessa anormalidade do sono por parte dos cardiologistas tornou-se fundamental após a publicação do aumento na mortalidade cardiovascular nos pacientes com AOS não tratada²³. Vários fatores contribuem para o dano cardiovascular nesses pacientes e, possivelmente, inúmeros mecanismos estejam envolvidos. Entretanto, três fatores principais merecem destaque: hipóxia intermitente, despertares frequentes e alterações na pressão intratorácica. Essas alterações acabam por desencadear hiperatividade do sistema nervoso simpático; disfunção endotelial e inflamação²⁴⁻²⁷. A ativação simpática observada nesses pacientes é um importante fator que justifica a elevada prevalência de arritmias cardíacas nessa população incluindo a FA.

Em um estudo epidemiológico, a ocorrência de arritmias cardíacas noturnas foi mais frequente nos pacientes portadores de AOS mais grave. A perturbação do ritmo foi observada em 53,3% dos indivíduos sem distúrbios respiratórios do sono, enquanto que 92,3% dos pacientes com AOS severa apresentaram arritmia cardíaca. Ambos complexos ectópicos isolados atriais e ventriculares apresentaram-se mais frequentes nos pacientes portadores de AOS moderada/grave quando com-

paradas aos controles ($p < 0,001$). A fibrilação atrial ocorreu em 1,65% dos casos de AOS severa e 0,2% nos controles ($p = 0,03$). Após controle de potenciais fatores de confusão (idade, IMC, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, e parâmetros de PSG), idade, gênero e IAH foram preditores de arritmia cardíaca noturna²⁸, sugerindo o vínculo da anormalidade do ritmo e com o SNA. A figura 1 demonstra um quadro de apneia obstrutiva do sono e sua repercussão no ritmo cardíaco possivelmente mediado por influência do SNA.

Além disso, pacientes submetidos ao isolamento elétrico de veias pulmonares portadores de AOS apresentam maior recorrência quando comparados com pacientes controles ou portadores de AOS adequadamente tratados²⁹.

ARRITMIAS VENTRICULARES E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

As arritmias ventriculares também se relacionam ao comportamento autonômico. O infarto agudo do miocárdio ocasiona denervação das fibras simpáticas na cicatriz, as áreas de intensa cicatriz perdem a capacidade de responderem a estimulação simpática, entretanto as regiões próximas a cicatriz apresentam um encurtamento do período refratário para a estimulação simpática de forma heterogênea predispondo a ocorrência de arritmias ventriculares³⁰⁻³⁴. Esses estudos demonstram que o infarto agudo do miocárdio origina substrato arritmogênico não somente pela presença de cicatriz, mas também pela ruptura da inervação autonômica levando a uma resposta eletrofisiológica não homogênea,

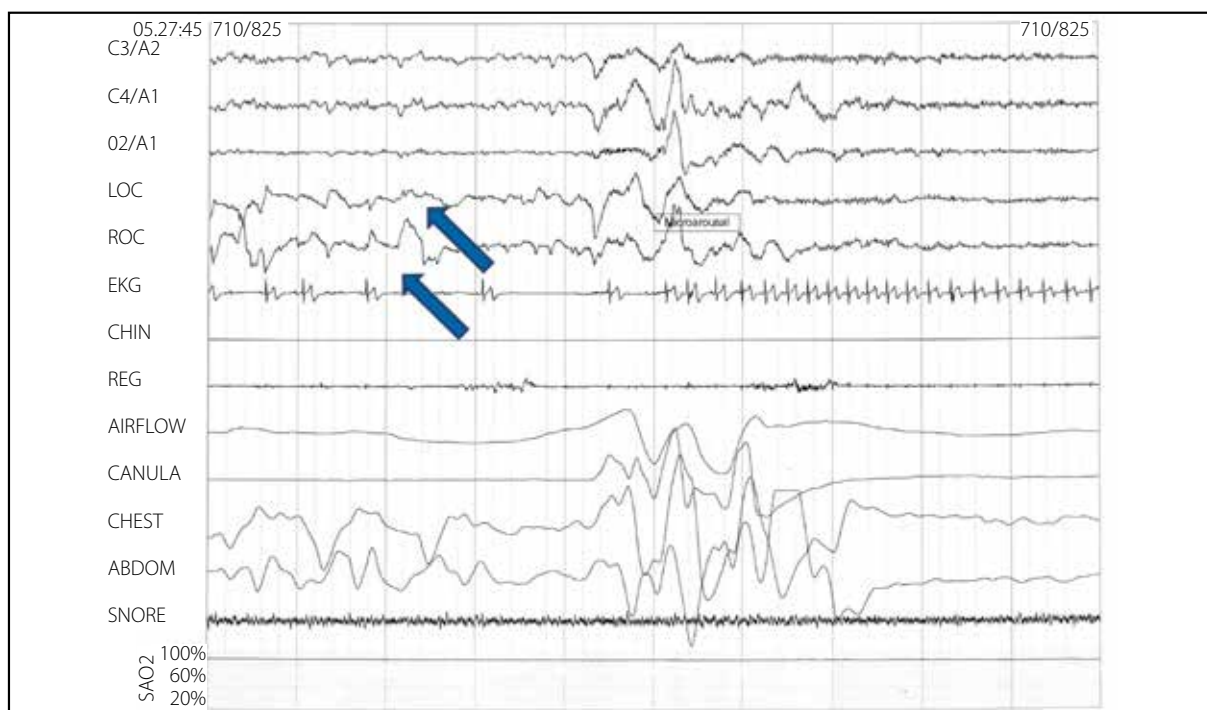


Figura 1: Exemplo gráfico de uma época mostrando evento de apneia obstrutiva do sono. As 3 primeiras linhas demonstram o registro encefalográfico característico do sono REM. O quarto e quinto canal correspondem ao oculograma demonstrando a movimentação ocular típica dessa fase do sono (setas). O canal eletrocardiográfico exibe período de pausa sinusal seguido de taquicardia sinusal imediatamente após a abertura da via aérea. Observe a ausência de fluxo aéreo (canal airflow) seguido da abertura das vias aéreas superiores com reestabelecimento do fluxo. As cintas posicionadas na região torácica (canal chest) e abdominal (canal abdomen) documentam o esforço respiratório durante todo o evento. Finalmente, o ronco é registrado após a abertura da via aérea (canal snore).

contribuindo para a gênese de arritmias ventriculares³⁵.

De fato, estudos em pacientes com infarto agudo do miocárdio demonstram que a baixa variabilidade da frequência cardíaca foi preditor independente de mortalidade após ajuste para potenciais fatores de confusão e fração de ejeção^{36,37}. Pacientes com miocardiopatia dilatada e baixa variabilidade da frequência cardíaca também apresentam maior probabilidade de arritmias ventriculares severas³⁸.

Por outro lado, a atividade física é conhecida por alterar a atividade autonômica resultando em aumento no tônus parassimpático e diminuição simpática^{39,40}. Estudos experimentais em cães demonstram que o exercício físico exerce papel protetor na indução de arritmias ventriculares malignas, revertendo a remodelação autonômica induzida pelo infarto agudo do miocárdio e aumentando a estabilidade elétrica do coração⁴¹. Os efeitos do exercício na incidência de arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita não foi investigado em um número grande de pessoas, entretanto existem várias evidências associando o nível de atividade física a redução na mortalidade cardiovascular, sugerindo

um efeito modulador do exercício e a forte participação autonômica no desencadeamento dessas arritmias⁴²⁻⁴⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação do sistema nervoso autônomo no desencadeamento de arritmias é uma linha de pesquisa extensa na literatura médica. Tanto as arritmias atriais, especialmente a fibrilação atrial, quanto as arritmias ventriculares apresentam fortes influência autonômicas. Atualmente, as técnicas de modulação autonômica estão sendo estudadas como forma adjuvante de prevenção das arritmias e podem constituir ferramenta promissora na prática clínica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Arora R. Recent insights into the role of the autonomic nervous system in the creation of substrate for atrial fibrillation: implications for therapies targeting the atrial autonomic nervous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):850-9.
- Brack KE, Winter J, Ng GA. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation--tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(4):389-408.
- Alehan D, Ayabakan C, Ozer S. heart rate variability and autonomic nervous system changes in children with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25(2):1331-8.
- Pai CH, Hu WH, Wang KY, Ting CT. Measurements of heart rate variability in patients with unexplained syncope. *Zhounghua Yi Xue Zhi (Taipei)*. 1995;56(5):292-7.
- Cintra F, Poyares D, DO Amaral A, DE Marchi G, Barreto S, Tufik S, et al. Heart rate variability during sleep in patients with vasovagal syncope. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(12):1310-6.
- Hartikainen J, Tarkkiainen I, Tahvanainen K, Mäntysaari M, Länsmies E, Pyörälä K. Circadian variation of cardiac autonomic regulation during 24-h bed rest. *Clin Physiol*. 1993;13(2):185-96.
- Cacioppo JT, Berntson GG, Binkley PF, Quigley KS, Uchino BN, Fieldstone A. Autonomic cardiac control. II. Noninvasive indices and basal response as revealed by autonomic blockades. *Psychophysiology*. 1994;31(6):586-98.
- Martins JB, Zipes DP. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res*. 1980;46:100-10.
- Ng GA, Brack KE, Coote JH. Effects of direct sympathetic and vagus nerve stimulation on the physiology of the whole heart—a novel model of isolated Langendorff perfused rabbit heart with intact dual autonomic innervation. *Exp Physiol*. 2001;86:319-29.
- Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-68.
- Zimmerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(6 supl.1):1-39.
- Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2731-8.
- Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119:1758-67.
- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
- Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(23):2753-9.
- Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994;15:9-16.
- Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114:1500-15.
- Ukena C, Mahfoud F, Linz D, Böhm M, Neuberger HR. Potential role of renal sympathetic denervation for the treatment of cardiac arrhythmias. *EuroIntervention*. 2013;9 Suppl R:R110-6.
- Tan AY, Zhou S, Ogawa M, Song J, Chu M, Li H, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008; 118:916-25.
- Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res*. 1973; 32:215-20.
- Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):327-34.
- Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, Hu Y, Jackman WM, Nakagawa H, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(9):867-75.

23. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.
24. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*. 1998;11(11 Pt 1):1284-9.
25. Fletcher EC. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep*. 2000;23(Suppl. 4):S127-31.
26. Remsburg S, Launois SH, Weiss JW. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol*. 1999;87(3):1148-53.
27. Guillemainault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS. Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med*. 2005;6(5):451-7.
28. Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, Bittencourt LA, Poyares D, Castro LD, et al. Sleep Apnea and Nocturnal Cardiac Arrhythmia: A Populational Study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):368-74.
29. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):300-5.
30. Zipes DP, Barber MJ, Takahashi N, Gilmour RF Jr. Influence of the autonomic nervous system on the genesis of cardiac arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1983;6:1210-20.
31. Warner MR, Wisler PL, Hodges TD, Watanabe AM, Zipes DP. Mechanisms of denervation supersensitivity in regionally denervated canine hearts. *Am J Physiol*. 1993;264:H815-H820.
32. Kammerling JJ, Green FJ, Watanabe AM, Inoue H, Barber MJ, Henry DP, et al. Denervation supersensitivity of refractoriness in noninfarcted areas apical to transmural myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76:383-93.
33. Inoue H, Zipes DP. Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of the coronary artery in the canine heart. *Circ Res*. 1988;62:1111-20.
34. Yoshioka K, Gao DW, Chin M, Stillson C, Penades E, Lesh M, et al. Heterogeneous sympathetic innervation influences local myocardial repolarization in normally perfused rabbit hearts. *Circulation*. 2000;101:1060-6.
35. Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(6):404-19.
36. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:687-97.
37. Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, Farrell T, Xia R, Staunton A, et al. Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability: a comparison with the left ventricular ejection fraction. *Br Heart J*. 1994;71:521-7.
38. Palacios M, Friedrich H, Gotze C, Vallverdú M, de Luna AB, Caminal P, et al. Changes of autonomic information flow due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Physiol Meas*. 2007;28:677-88.
39. Bloomquist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical exercise. *Ann Rev Physiol*. 1983;45:169-89.
40. Buch AN, Coote JH, Townsend JN. Morality, cardiac vagal control and physical training—what's the link? *Exp Physiol*. 2002;87: 423-35.
41. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation*. 1984;69:1182-9.
42. Epstein L, Miller GJ, Stitt FW, Morris JN. Vigorous exercise in leisure time, coronary risk factors, resting factors, and resting electrocardiograms of middle-aged male civil servants. *Br Heart J*. 1976;38:403-9.
43. Lee IM, Sesso H, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation*. 2000;102:981-6.
44. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:234-44.