

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**CLAUCIO ANTONIO RANK FILHO  
EDILAINE NUNES DOS SANTOS**

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE  
SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E  
ELETROCARDIOGRAMA NO DIABETES MELLITUS**

**CURITIBA**

**2018**

**CLAUCIO ANTONIO RANK FILHO  
EDILAINE NUNES DOS SANTOS**

**EFEITO AGUDO DO EXERCÍCIO INTERVALADO DE ALTA INTENSIDADE  
SOBRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E  
ELETROCARDIOGRAMA NO DIABETES MELLITUS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Fisioterapia do Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Fernando Augusto Lavezzo Dias

**CURITIBA  
2018**

**Efeito Agudo do Exercício Intervalado de Alta Intensidade sobre a  
Variabilidade de Frequência Cardíaca e Eletrocardiograma no *Diabetes  
Mellitus***

Claucio Antonio Rank Filho  
Edilaine Nunes dos Santos

**RESUMO**

O *Diabetes Mellitus* (DM) é considerado uma epidemia e gera diversas complicações, sobretudo no sistema cardiovascular e nervoso. Os exercícios aeróbicos tem um importante papel na prevenção e controle do DM, no cenário atual o exercício intervalado vem sendo utilizado como alternativa ao aeróbico tradicional, porém são escassos os estudos sobre seus reais efeitos e segurança nesta população. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um marcador de atividade autonômica no coração que pode se apresentar alterado como consequência do diabetes, assim como a duração e condução do potencial de ação, que é analisada por um eletrocardiograma. Sendo assim, o estudo visou avaliar os efeitos do exercício intervalado de alta intensidade (EIAI) sobre o controle autonômico cardíaco, de forma aguda, utilizando-se de eletrocardiograma e análise da VFC. Foram utilizados 24 ratos Wistar divididos em 4 grupos de 6 animais: Controle treinamento contínuo (CTC), Controle treinamento intervalado (CTI), Diabético treinamento contínuo (DTC) e Diabético treinamento intervalado (DTI) sendo estes submetidos a um protocolo de treinamento determinado a partir da capacidade máxima de corrida. Antes e logo após o exercício foram coletados eletrocardiogramas e analisados os índices da VFC. Não houve alterações significativas no eletrocardiograma, assim como na VFC, porém a frequência cardíaca foi menor no grupo diabético em relação ao controle tanto antes como após o exercício. Conclui-se que o EIAI mostrou-se aparentemente seguro, por não alterar o controle autonômico cardíaco e nem a geração e a condução do potencial de ação cardíaco durante a fase de recuperação do exercício quando comparado ao exercício aeróbio contínuo.

Palavras Chave: Diabetes Mellitus. Exercício. Eletrocardiografia. Frequência Cardíaca. Sistema Nervoso Autônomo

## 1 INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) tem se tornado uma epidemia global, sua prevalência aumenta ano após ano, especialmente devido aos hábitos de vida, sobretudo ao sedentarismo e alimentação inadequada. O DM tem como principal característica o aumento da glicemia plasmática em jejum ou pós prandial e, frequentemente, apresenta complicações em órgãos e sistemas previamente íntegros, incluindo o sistema cardiovascular e nervoso (nervos periféricos). As diversas complicações estão relacionadas ao aumento do risco de incidentes cardiovasculares, neuropatias periféricas e amputações e consequente mortalidade precoce nestes indivíduos.

A variabilidade de frequência cardíaca (VFC) é um indicador da função autonômica cardíaca e está, eventualmente, alterada no DM. Quando alterada significa que existe uma disfunção do controle autonômico cardíaco e, eventualmente, no controle visceral de outros sistemas. A VFC é obtida utilizando os intervalos R-R de um traçado eletrocardiográfico. Além da VFC, dados do traçado eletrocardiográfico servem para avaliação do estado do sistema de condução cardíaco, do ritmo e normalidade da excitação cardíaca no indivíduo diabético durante repouso ou exercício físico.

O exercício aeróbico é parte importante tanto para a prevenção quanto para o controle do DM, diminuindo a hiperglicemia e auxiliando na melhora do quadro metabólico dos indivíduos com DM. Em alternativa ao exercício contínuo existe o exercício intervalado (EI), que torna-se cada vez mais popular entre os praticantes de exercício ao redor do mundo, devido ao menor tempo necessário para sua realização, e tem sido sugerido como uma alternativa para o tratamento de diabéticos. Porém, como algumas prescrições de EI requerem altas intensidades de esforço cardíaco (exercício intervalado de alta intensidade - EIAI), são escassos os estudos que avaliem segurança para a utilização deste tipo de exercício, sobretudo na população diabética.

Sendo assim, este trabalho visou avaliar os efeitos do EIAI sobre o controle autonômico cardíaco, de forma aguda, em modelo animal de *diabetes*

*mellitus*, utilizando a análise da variabilidade de frequência cardíaca e do eletrocardiograma.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O *Diabetes Mellitus* (DM) é resultado de distúrbios na secreção e/ou na ação da insulina, e é classificada em tipo 1A, onde existe deficiência de insulina por destruição autoimune das células  $\beta$  comprovada por exames laboratoriais; tipo 1B que apresenta deficiência de insulina de natureza idiopática; tipo 2 caracterizado por perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina. Há outras classificações, como o diabetes gestacional relacionada a gestação, monogênico, diabetes neonatal, DM secundário a endocrinopatias, doenças do pâncreas exócrino, a infecções e medicamentos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O aumento da glicemia em jejum ou logo após a refeição é o principal sinal do DM. O DM é uma patologia que frequentemente apresenta complicações em órgãos previamente íntegros, como olhos, rins, nervos e sistema cardiovascular. (GREGG, 2016) As desordens associadas ao sistema cardiovascular incluem: *doença coronariana, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), doença arterial periférica, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva*, dentre outras que normalmente são causa de morte precoce nos portadores do DM (BUSE et al., 2007).

O DM tem como consequência diversas alterações cardiovasculares, podendo levar à miocardiopatia diabética que possui como principal sintoma a dispnéia devido a disfunções diastólicas do ventrículo esquerdo, como atrofia dos cardiomiócitos, fibrose miocárdica, e deposição da matriz extracelular excessiva. Alterações na geração e condução do potencial elétrico cardíaco também são comuns (SILVA, 2014; BIN LI, 2016).

A neuropatia autonômica cardíaca (NAC) é uma complicação comum no DM, com prevalência entre 20 a 34% de toda a população diabética, causada pela redução da atividade autonômica no coração (VINIK, 2003). A NAC está relacionada a alguns sintomas em humanos como taquicardia em repouso,

intolerância ao exercício, hipotensão ortostática, dentre outros, e associada ao aumento do risco de mortalidade (VINIK, 2003). Ao contrário dos humanos, os ratos possuem, em repouso, uma maior frequência cardíaca do que a encontrada em coração isolado, no homem ocorre o contrário, a atuação do SNA no coração em repouso diminui a FC, apresentando, quando em estado de neuropatia autonômica taquicardia em repouso (ZHANG, 2002; RIBEIRO, 2005). A NAC tem como indicador mais precoce a redução da variabilidade de frequência cardíaca (VFC), que demonstra a disfunção do sistema nervoso autônomo no controle da frequência cardíaca desses indivíduos (ZIEGLER, 1992). O descontrole glicêmico é possivelmente um desencadeador de estresse oxidativo que leva à degeneração neuronal. Diversas vias como a do polyol, da hexosamina e da proteína kinase, além do acúmulo de produtos finais da glicação avançada (AGEs), tem papel importante para o desenvolvimento das neuropatias diabéticas, incluindo a NAC (FELDMAN, 2017).

A prevalência do DM cresce rapidamente configurando-se, atualmente, como uma epidemia resultante de diversos fatores como: envelhecimento da população, alimentação inadequada, sedentarismo e aumento da obesidade. A prevalência estimada mundialmente é de 415 milhões de portadores, e o Brasil é o quarto país com o maior número de diabéticos no mundo, ficando atrás somente da China, Índia e Estados Unidos da América em 2015 foi estimado que o número de pessoas com DM em nosso país era de 14,3 milhões de pessoas, e o número de habitantes afetados projetado para 2040 é de 23,3 milhões (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

A prática de exercícios de moderada e alta intensidade é a mais recomendada para pacientes diabéticos, já que resulta em melhora no condicionamento aeróbico e na redução de hemoglobina glicada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). Existem evidências que afirmam que uma maior intensidade apresenta maior impacto no aumento da condição aeróbica e na melhora do controle glicêmico (PEREIRA et al., 2013).

O exercício intervalado consiste em alternar períodos de alta e baixa intensidade e tem sido proposto como estratégia para induzir maiores

adaptações biológicas do que o exercício contínuo (EC), possuindo resultados equivalentes e até maiores ao EC no ganho de resistência ao exercício e capacidade de oxidação no músculo esquelético (PEREIRA et al., 2013). Outro estudo ainda indicou que o exercício intervalado possibilitou uma diminuição mais intensa de fatores de rigidez vascular (causadores de alterações patológicas como o infarto e hipertensão arterial) do que o exercício contínuo (GIBALA, 2006).

Porém devido à dificuldade na realização de exercícios de alta intensidade com segurança em diabéticos faz com que o de moderada intensidade seja mais utilizado, sendo assim o exercício recomendado ficaria entre 50% a 70% do  $VO_2$ máx (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014). Sabe-se que o exercício reduz o risco de doenças cardiovasculares se praticado por ao menos 150 minutos de exercício aeróbico em atividade de intensidade moderada ou 90 minutos em alta intensidade, por semana (BUSE, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014; PEREIRA et al., 2013).

O eletrocardiograma possui um papel importante para diagnóstico de alterações cardíacas causadas por comorbidades associadas ao DM, como a NAC e a cardiomiopatia diabética (CHRISTINA, 2011).

Em modelos animais de DM foram observadas diminuição da frequência cardíaca, aumento da duração do potencial de ação cardíaco, prolongamento dos intervalos QT, QRS, duração da onda T e onda P, além de diminuição da amplitude da onda R, sendo esses indicadores de doenças cardiovasculares, arritmias fatais, dentre outros eventos (VAYKSHNORAYTE et al. 2012., HOWARTH 2007, 2005; VANHOOSE, 2010).

O prolongamento do intervalo QT é comum em humanos diabéticos, assim como em modelos animais, especialmente em modelos que utilizam a estreptozotocina como indutor da hiperglicemia, entretanto o aumento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) é verificado somente em humanos (HOWARTH, 2009). A diminuição de insulina em diabéticos, provavelmente, leva a uma diminuição da corrente de  $K^+$  no epicárdio e causa aumento da duração do potencial de ação cardíaco e

conseqüentemente existe aumento do intervalo QT, refletindo uma menor frequência cardíaca (SHIMONI, 2000).

O prolongamento de onda P normalmente é relacionado ao aumento dos átrios, porém Bin Li (2016) demonstrou que essa relação não é válida em modelos animais com uso de estreptozotocina e em seu estudo mostra um aumento na onda P em 8 semanas após a indução do DM sem alteração do tamanho dos átrios, e correlaciona esse aumento à fibrose intersticial e desregulação na expressão das conexinas Cx40 e Cx43 presentes nas junções GAP e importantes determinantes da propagação dos potenciais de ação cardíacos, e fibrose intersticial (SAFFITZ, 2006).

O eletrocardiograma tem uso fundamental como ferramenta para identificação de anormalidades cardiovasculares durante e logo após o exercício e é muito bem difundido, sendo recomendado em todos os testes de esforço realizados em seres humanos possuindo ele algum tipo de patologia ou não. Ainda, deve ser utilizado durante a realização do exercício em indivíduos com cardiomiopatias, doenças valvares e arritmias (COLQUHOUN, 2015; FLETCHER, 2013).

A VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), sendo uma informação adquirida por um eletrocardiograma, que reflete a influência do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) sobre o nódulo sinusal. É uma medida não invasiva, que pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados ao SNA em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças (VANDERLEI et al., 2009).

A VFC vem sendo estudada há vários anos, sendo cada vez maior o interesse pela compreensão de seus mecanismos e de sua utilidade clínica em doenças. Sua diminuição é descrita em diversas ocasiões como infarto agudo do miocárdio, neuropatias diabéticas, transplante cardíaco e lesão medular (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, 1996). Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador de comprometimentos na saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação do sistema nervoso autônomo, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Baixa VFC é



frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA (VANDERLEI, 2009).

Para análise da VFC, índices obtidos por meio de métodos lineares, e métodos não-lineares podem ser utilizados, sendo os lineares mais comuns e estudados pela comunidade científica. Os métodos lineares são divididos em dois tipos: análise no domínio do tempo, realizada por meio de índices estatísticos e geométricos, e análise no domínio da frequência, que decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais, entre eles: componente de alta frequência (*high frequency*-HF) que corresponde à modulação respiratória e é indicador da atuação do sistema parassimpático no coração, componente de baixa frequência (*low frequency*-LF) que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático e componente de muito baixa frequência (*very low frequency*-VLF) Índice menos utilizado cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida (AUBERT, 2003; VANDERLEI, 2009).

Exercícios intervalados, assim como exercícios de alta intensidade demonstram melhora da atividade de enzimas mitocondriais, redução do acúmulo de lactato e da utilização do glicogênio, além de melhora do desempenho durante tarefas que dependem basicamente do desempenho aeróbico (GIBALA et al., 2006). Porém, existe a necessidade de mais estudos para uma melhor compreensão dos efeitos do exercício intervalado, questionando os efeitos em comparação aos exercícios convencionais (contínuos), sobretudo em diabéticos, pois os pacientes que possuem DM frequentemente demonstram alterações da função cardíaca (LARSEN et al., 2014).

Os poucos estudos encontrados que avaliaram o impacto do exercício intervalado de alta intensidade (EIAI) no diabetes apresentaram resultados promissores, principalmente no que diz respeito ao controle glicêmico e aptidão cardiorrespiratória (ROSS, 2016). Apesar de promissores os resultados dos estudos comparativos entre o EIAI e exercício contínuo são limitados, devido a um baixo tempo de intervenção e número pequeno de amostras. Sendo assim esse campo de pesquisa possui um grande potencial para o desenvolvimento

de estudos que analisem principalmente a segurança e eficácia do EIAI em pacientes diabéticos (JELLEYMAN, 2015; FRANCOIS, 2015; BIRD, 2012).

### 3 METODOLOGIA

Um grupo de 24 ratos da cepa *Wistar*, com idade de 90 dias de vida e peso corporal entre 220 a 280 gramas, foram divididos em 4 grupos de 6 animais, que foram: Controle treinamento contínuo (CTC, n=6), Controle treinamento intervalado (CTI, n=6), Diabético treinamento contínuo (DTC, n=6) e Diabético treinamento intervalado (DTI, n=6) e seguiram protocolo de exercício descrito abaixo.

Os animais foram mantidos em caixas com livre acesso a ração e água, em temperatura mantida de 18 a 21°C em ciclo claro-escuro de 12:12 horas. Foram provenientes do Biotério do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. O presente projeto seguiu as recomendações éticas determinadas pela lei 11.794 de 2008 e recomendações do comitê de ética no uso de animais da Universidade Federal do Paraná. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (CEUA/BIO – UFPR), com o número de aprovação 866, estando de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos (DBCA) estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e com as Normas Internacionais para a experimentação animal.

#### *3.1 Indução do Diabetes Mellitus por Estreptozotocina e mensuração da glicemia*

Os ratos foram mantidos em jejum por 14 horas, anestesiados (80mg/kg de cetamina e 10mg/kg de xilazina), e o DM foi induzido por estreptozotocina (STZ) (45mg/kg) dissolvido em 0,2ml de tampão citrato a 0,01M, pH 4,5, via endovenosa (veia peniana). No grupo controle foi injetado apenas tampão citrato. A glicemia foi mensurada antes da aplicação da STZ, para certificação de que todos os ratos eram normoglicêmicos, e posteriormente, para confirmação do DM após 13 dias (dia do teste incremental), através de um

glicosímetro (Accutrend, Roche) utilizando gota sanguínea retirada da cauda do animal.

### *3.2 Protocolo de Exercício Físico*

Sete dias após a aplicação de STZ os ratos iniciaram ambientação em esteira que se repetiu por 5 dias, com aumento diário da velocidade que começou com 5m/min. e aumentou 1m/min. diariamente. Após a semana de adaptação houve um teste de exercício incremental (13 dias após aplicação de STZ) em cada rato, teste que consiste em um aumento progressivo da velocidade da esteira até a velocidade máxima suportada pelo animal. E foi utilizado para determinar a capacidade máxima de exercício. Quinze dias após a aplicação de STZ, a partir dos dados obtidos no teste incremental, os grupos de animais treinados com exercício aeróbio contínuo, realizaram treinamento correndo a 70% da capacidade máxima de corrida, enquanto os animais do treinamento intervalado correram em ciclos de 1 minuto à 90% da capacidade máxima alternado por 1 minuto à 50% da capacidade máxima. Dessa forma, o volume (tempo, intensidade e frequência) de exercício foi o mesmo para ambos os grupos.

### *3.3 Mensuração dos sinais eletrocardiográficos e variabilidade da frequência cardíaca*

Os sinais eletrocardiográficos foram medidos através da técnica de ECG antes e após a realização do exercício durante 10-30 minutos. Foram utilizados eletrodos subcutâneos tipo piercing (aço inoxidável de 0,05mm na região posterior e abaixo a linha de inserção das patas dos animais), de maneira que as derivações D-I e D-II de um ECG convencional pudessem ser avaliadas (FIGURA 1). Os eletrodos foram inseridos durante a anestesia para indução do DM ou injeção do tampão citrato nos controles. O monitoramento do sinal eletrocardiográfico foi feito em gaiola individualizada, com os ratos sem sedação.

Para análise dos sinais de ECG foi utilizado o software LabChart 7.0, sendo verificados os intervalos QT, QT corrigido (QTc), QRS, PR e os intervalos R-R (N-N) que foram posteriormente exportados ao software Kubius

HRV (versão 2.0 MATLAB, MathWorks Inc., Kuopio, Finland) e as medidas de VFC, tanto do domínio tempo quanto do domínio frequência, calculadas. Para o domínio tempo foram analisados: o desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN); a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes (rMSSD). Para o domínio frequência, foi utilizada a transformação Rápida de Fourier (FFT), podendo ser analisados os seguintes parâmetros: baixa frequência - low frequency (LF), 0,2-0,75 Hz. Alta frequência - high frequency (HF) 0,75-3Hz; e a razão LF/HF (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY et al., 1996; RAMAEKERS et al., 1998).

FIGURA 1 - ELETROCARDIOGRAMA DE ANIMAIS NÃO SEDADOS OBTIDOS POR ELETRODOS SUBCUTÂNEOS IMPLANTADOS ANALISADOS PELO SOFTWARE *LabChart* 7.0



FONTE: Os Autores

### 3.4 Análise estatística

Para análise estatística foi realizado o teste de Shapiro-Wilk a fim de testar a normalidade dos dados. Uma vez que os dados foram considerados paramétricos pelo teste de normalidade foi escolhido o teste de análise de variância *One-Way ANOVA* e o *post hoc de Tukey* a fim de detectar qualquer diferença estatística entre os grupos. Para análise pré e pós intervenção o teste t pareado foi utilizado. O nível de significância foi considerado para valor de  $p < 0,05$ . Todos os procedimentos estatísticos foram realizados utilizando o software estatístico GraphPad Prism 7.

## 4 RESULTADOS

Os dados obtidos pelo teste incremental podem ser observados na TABELA 1, onde se observa diminuição da capacidade máxima de exercício dos grupos diabéticos em relação aos controles, com diferença significativa entre os grupos CTI e DTI.

Na TABELA 2 estão apresentados as médias e desvio padrão de glicemia e peso dos animais utilizados no experimento, onde é possível observar que existe um aumento significativo da glicemia e uma tendência a diminuição de peso nos animais diabéticos em relação aos controles.

TABELA 1- VELOCIDADE MÁXIMA OBTIDA NO TESTE INCREMENTAL

	<b>CTC</b>	<b>CTI</b>	<b>DTC</b>	<b>DTI</b>
<b>Teste incremental (m/min)</b>	26,1 ± 2,846	27 ± 3,091	23,9 ± 1,595	22,9 ± 3,446*

FONTE: Os autores

NOTA: CTC-Controle treinamento contínuo; CTI-Controle treinamento intervalado; DTC-Diabético treinamento contínuo; DTI-Diabético treinamento intervalado \* indica valor de  $p < 0,05$  entre os grupos CTI e DTI

A TABELA 3 apresenta os dados da análise da VFC, nos diferentes grupos, antes e logo após a realização do protocolo de exercício. São apresentados os índices do domínio da frequência da VFC, a comparação da variabilidade global representado por SDNN antes e após o exercício, assim como na raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR consecutivos (rMSSD), não existindo diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos. Os resultados referentes ao domínio da frequência da VFC sinalizam que tanto o componente simpático (LF) como o parassimpático (HF) não sofreram variação significativa após o exercício, assim como a relação entre os dois (LF/HF) ficou inalterada.

TABELA 2- GLICEMIA E PESO DOS ANIMAIS UTILIZADOS NO EXPERIMENTO

	<b>CTC</b>	<b>CTI</b>	<b>DTC</b>	<b>DTI</b>
<b>Peso (g)</b>	287,83 ± 16,9	286,16 ± 17,49	228,16 ± 32,9	230,8 ± 25,3
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	102,16 ± 4,35	110,33 ± 11,75	446,66 ± 185,18*	524,2 ± 49,15*

FONTE: OS AUTORES

NOTA: CTC-Controlamento treinamento contínuo; CTI-Controlamento treinamento intervalado; DTC-Diabético treinamento contínuo; DTI-Diabético treinamento intervalado. \* Indica valor de  $p < 0,05$  entre os grupos diabético e controle.

TABELA 3 - ANÁLISE DA VFC

		CTC	CTI	DTC	DTI
<b>SDNN</b>	PRÉ	6,323 ± 2,30	8,25 ± 5,77	9,708 ± 5,83	10,87 ± 5,32
	PÓS	7,04 ± 1,36	5,97 ± 1,677	8,05 ± 5,83	8,15 ± 2,1
<b>rMSSD</b>	PRÉ	3,54 ± 1,21	2,60 ± 0,92	3,06 ± 1,43	2,89 ± 0,88
	PÓS	3,01 ± 0,85	2,15 ± 0,56	2,84 ± 1,47	3,63 ± 1,21
<b>LF (ms)</b>	PRÉ	39,85 ± 15,33	31,83 ± 23,94	34,38 ± 17,99	39,87 ± 21,13
	PÓS	32,42 ± 20,69	25,51 ± 19,45	24,29 ± 16,77	43,97 ± 18,59
<b>HF (ms)</b>	PRÉ	30 ± 25,3	27,8 ± 31	31,46 ± 29,14	24,98 ± 23,43
	PÓS	26,55 ± 26,45	29,94 ± 30,68	32,72 ± 33,98	31,59 ± 30,63
<b>LF/HF (ms)</b>	PRÉ	4,498 ± 1,74	3,18 ± 2,52	2,563 ± 2,10	3,605 ± 3,218
	PÓS	3,64 ± 3,54	2,66 ± 2,26	2,88 ± 2,64	5,437 ± 5,678

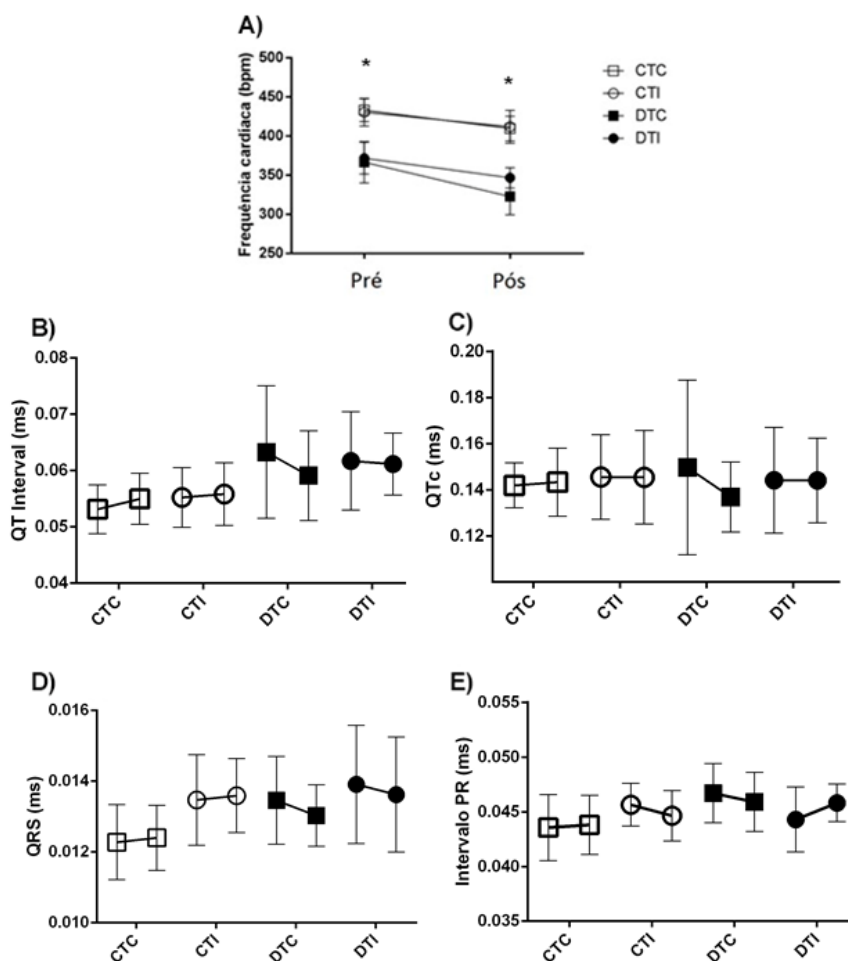
FONTE: Os autores

NOTAS: CTC-Controlamento treinamento contínuo; CTI-Controlamento treinamento intervalado; DTC-Diabético treinamento contínuo; DTI-Diabético treinamento intervalado; HR-Heart Rate (frequência cardíaca), SDNN-desvio padrão entre os intervalos RR, rMSSD-raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R normais adjacentes, LF-Low Frequency (Baixa Frequência), HF-high frequency (alta frequência) e a relação LF/HF.

Na FIGURA 2 são apresentados os gráficos referentes à frequência cardíaca e aos intervalos eletrocardiográficos QT, QTc, QRS e PR (os dados numéricos podem ser encontrados no Anexo 2), houve somente tendência do intervalo QT estar aumentado nos grupos diabéticos, porém quando corrigidos pela frequência cardíaca, os resultados se mostraram normais, demonstrando que esta tendência está associada à redução da FC nesses animais submetidos a aplicação de STZ. Pode ser observado diminuição da frequência cardíaca entre os grupos controle (CTC Pré - Média ± Desvio Padrão: 433 ± 35,59, CTC Pós - 409,5 ± 38,89; CTI Pré: 430,3 ± 43,54 CTI Pós: 411,8 ± 51,75) e diabético (DTC Pré: 366,4 ± 49,79, DTC Pós: 322,5 ± 56,98; DTI Pré: 371,6 ±

49,79, DTI Pós: 346,5 ± 31,73), sendo a FC menor tanto antes quanto após o exercício nos animais diabéticos.

FIGURA 2-COMPARAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIA CARDÍACA E INTERVALOS ELETROCARDIOGRÁFICOS ANTES E APÓS O EXERCÍCIO



FONTE: Os autores

NOTAS: CTC-Control treinamento contínuo; CTI-Control treinamento intervalado; DTC-Diabético treinamento contínuo; DTI-Diabético treinamento intervalado; A)Frequência Cardíaca; B)Intervalo QT; C)QTc-Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca; D)QRS-Intervalo QRS; E)Intervalo PR. \* indica valor de  $p < 0,05$  entre os grupos controle e intervalado.

## 5 DISCUSSÃO

A redução de capacidade máxima de exercício nos animais diabéticos, apesar de somente significativa entre os grupos CTI e DTI, é justificada pela

repercussão dos efeitos do DM na capacidade de exercício (KOMATSU, 2005). Rodrigues et al. (2007) verificou o mesmo resultado, porém em seu estudo, o teste de capacidade máxima foi realizado sessenta dias após a aplicação de STZ, no presente estudo mesmo com a injeção de STZ ocorrendo somente 13 dias antes do teste incremental inicial, a diferença na capacidade aeróbica desses animais já pôde ser visível.

Neste estudo foi observado uma diminuição da frequência cardíaca nos grupos diabéticos, tanto antes como após o exercício quando comparado aos controles na mesma condição. Os parâmetros eletrocardiográficos, Intervalos QT, QRS, PR e QT corrigido não se alteraram, assim como os parâmetros dos domínios de tempo (SDNN, rMSSD) e frequência (LF, HF, LF/HF) da VFC.

A diminuição da FC encontrada no estudo tanto antes como após o exercício é significativa entre o grupo de animais diabéticos e de animais controle, o que pode ser interpretado como uma diminuição da atuação dos componentes autonômicos no coração causado pela indução de DM (MAEDA, 1995). Estes dados corroboram com o estudo de Howarth et al. (2005) onde existiu redução significativa da FC entre a primeira e segunda semana após a indução do diabetes e após isso não se alterou significativamente nas 22 semanas restantes do estudo. De Angelis et al. (2000) afirmam que a utilização da estreptozotocina como indutor do DM também pode ser causadora de diminuição da FC decorrente de alterações no nodo sinoatrial, porém a hipótese de redução da atuação autonômica não deve ser descartada, pois pesquisas indicam que quando um animal que sofreu a indução do DM por STZ é tratado com insulina, ou seja, revertendo a hiperglicemia, a FC não mostra diferença significativa. Li et al. (2015) em um estudo recente verificou que a FC de animais que receberam indução de DM por STZ se mostra significativamente diminuída entre o terceiro e sétimo dia pós indução, e enquanto que a FC dos animais que não receberam se torna indiferente até o 28º dia em comparação a um grupo que recebeu indução, mas foi tratado com insulina.

Durante o período de recuperação do exercício não existiu variação de FC significativa em nenhum grupo, o que corrobora com o estudo de Smirnova



e colaboradores (2006) no qual 5 min após o término da sessão de exercício contínuo já não era mais possível encontrar diferença na FC quando comparadas a aferição pré-atividade tanto em animais diabéticos como em normoglicêmicos. Portanto, a modalidade de exercício não influenciou na recuperação da FC, mesmo em animais diabéticos.

Quanto à VFC, os dados encontrados sugerem que não existe alteração significativa do controle autonômico sobre o coração logo após a realização do exercício em diabéticos comparados aos controles. O SDNN, índice que diz respeito a variabilidade global dos animais, não se alterou significativamente, assim como a relação LF/HF, indicador do balanço simpato-vagal atuante no coração; sendo assim o exercício intervalado não repercutiu na atividade do SNA sobre o coração num período curto de recuperação do exercício, sendo similar ao exercício contínuo.

Quanto à análise da duração de ondas e intervalos do ECG, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. O estudo de Konopelski e Ufnal (2016) lista os valores esperados de duração de alguns intervalos que podem ser analisados em um ECG em ratos Wistar. O intervalo QT que corresponde ao início do complexo QRS até ao fim da onda T deve ser de: 57-95 ms, o intervalo PR (início da onda P até fim da onda R) de 39-78 ms, o complexo QRS 14-28 ms e o QT corrigido pela FC 133-173 ms. Sendo assim nenhum parâmetro analisado se apresentou anormal.

O intervalo QT estava levemente aumentado nos grupos de ratos diabéticos em relação ao controle, que também foi encontrado por Howarth *et al.* (2005) que analisou os efeitos em longo prazo da aplicação de STZ em animais. Neste estudo após 4 semanas da aplicação, o intervalo QT estava aumentado, porém sem diferença significativa no grupo que recebeu a droga em relação ao grupo que somente recebeu a injeção de veículo. Howarth e colaboradores (2005) não normalizaram o intervalo QT pela frequência cardíaca para fins de comparação. O mesmo artigo verificou discreto aumento da duração do complexo QRS no grupo com aplicação de STZ sem diferença significativa, o que não foi observado em nosso estudo, porém os valores encontrados estão dentro da normalidade.

Após a realização do exercício não foram encontradas alterações no eletrocardiograma, sendo assim o exercício intervalado não causou repercussões imediatas na geração e condução do potencial de ação cardíaco nos animais estudados.

## **6 CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstrou que o treinamento intervalado de alta intensidade, em modelo de animal diabético, não causou repercussões imediatas no controle autonômico cardíaco e nem alterou a geração e a condução do potencial de ação cardíaco durante a fase de recuperação do exercício, apesar de haver diferença significativa na FC em diabéticos antes e após o exercício.

Sendo assim, o exercício intervalado de alta intensidade é aparentemente seguro nestes animais, já que tem impacto semelhante ao exercício contínuo tradicional tanto nos animais do grupo controle como no grupo diabético.

Estudos adicionais, utilizando outros parâmetros e protocolos para a realização do EIAI, podem avaliar de maneira mais confiável a segurança da prescrição do EIAI. Este estudo pré-clínico poderá auxiliar no design futuro de estudos clínicos que avaliem os efeitos do EIAI na população diabética.

## 7. REFERÊNCIAS

AUBERT, André E.; SEPS, Bert; BECKERS, Frank. Heart rate variability in athletes. **Sports medicine**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.

BIN LI; PAN, Yilong; LI, Xiaodong. Type 2 diabetes induces prolonged P-wave duration without left atrial enlargement. **Journal of Korean medical science**, v. 31, n. 4, p. 525-534, 2016.

BIRD, Stephen R.; HAWLEY, John A. Exercise and type 2 diabetes: new prescription for an old problem. **Maturitas**, v. 72, n. 4, p. 311-316, 2012.

BUSE, J. B. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 30, n. 1, p. 162–172, 2007.

COLQUHOUN, David et al. Clinical exercise stress testing in adults (2014). **Heart, Lung and Circulation**, v. 24, n. 8, p. 831-837, 2015.

DE ANGELIS, K. L. D. et al. Effects of exercise training on autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of medical and biological research**, v. 33, n. 6, p. 635-641, 2000.

DE ANGELIS, K. L. D et al. Cardiovascular control in experimental diabetes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 9, p. 1091-1100, 2002.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY et al. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **circulation**, v. 93, p. 1043-1065, 1996.

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, H. R. V. et al. Guidelines Heart rate variability. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996

FELDMAN, Eva L. et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. **Neuron**, v. 93, n. 6, p. 1296-1313, 2017.

FLETCHER, Gerald F. et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 128, n. 8, p. 873-934, 2013.

FRANCOIS, Monique E.; LITTLE, Jonathan P. Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Spectrum**, v. 28, n. 1, p. 39-44, 2015.

GIBALA, M. J. et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. **The Journal of physiology**, v. 575, n. Pt 3, p. 901–911, 2006

GREGG, Edward W.; SATTAR, Naveed; ALI, Mohammed K. The changing face of diabetes complications. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 6, p. 537-547, 2016.

HOWARTH, F. C. et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes on action potentials in the sinoatrial node compared with other regions of the rat heart. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 300, n. 1-2, p. 39-46, 2007.

HOWARTH, F. C. et al. Long-term effects of streptozotocin-induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. **Experimental physiology**, v. 90, n. 6, p. 827-835, 2005.

HOWARTH, F. C. et al. Heart rate and QT interval in streptozotocin-induced diabetic rat. **Hamdan Medical Journal**, v. 2, n. 3, p. 108, 2009.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.

JELLEYMAN, Charlotte et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. **Obesity reviews**, v. 16, n. 11, p. 942-961, 2015.

KOMATSU, William Ricardo et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. **Pediatric diabetes**, v. 6, n. 3, p. 145-149, 2005.

KONOPELSKI, Piotr; UFNAL, Marcin. Electrocardiography in rats: a comparison to human. **Physiological research**, v. 65, n. 5, p. 717, 2016.

LARSEN, S. et al. Effects of exercise training on mitochondrial function in patients with type 2 diabetes. **World journal of diabetes**, v. 5, n. 4, p. 482–92, 2014

LI, X. et al. Analysis of heart rate variability and cardiac autonomic nerve remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 123, n. 05, p. 272-281, 2015

MAEDA, C. Y. et al. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. **Hypertension**, v. 26, n. 6, p. 1100-1104, 1995.

PEREIRA, F. et al. Interval and continuous exercise training produce similar increases in skeletal muscle and left ventricle microvascular density in rats. **BioMed research international**, v. 2013, p. 752817, 2013.

RAMAEKERS, D. et al. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers: Is the female autonomic nervous system cardioprotective? **European Heart Journal**, v. 19, n. 9, p. 1334–1341, 1998.

RIBEIRO, Jorge Pinto; MORAES FILHO, Ruy Silveira. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Rev. bras. hipertens**, v. 12, n. 1, p. 14-20, 2005.

RODRIGUES, Bruno et al. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. **Cardiovascular diabetology**, v. 6, n. 1, p. 38, 2007.

ROSS, Leanna M.; PORTER, Ryan R.; DURSTINE, J. Larry. High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. **Journal of Sport and Health Science**, v. 5, n. 2, p. 139-144, 2016.

SAFFITZ, Jeffrey E. Biology and pathobiology of cardiac connexins: From cell to bedside. **Heart Rhythm**, v. 3, n. 1, p. 102-107, 2006.

SHIMONI, Y.; SEVERSON, D.; EWART, H. S. Insulin resistance and the modulation of rat cardiac K<sup>+</sup> currents. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 279, n. 2, p. H639-H649, 2000.

SILVA, Edson et al. Ventricular remodeling in growing rats with experimental diabetes: the impact of swimming training. **Pathology-Research and Practice**, v. 209, n. 10, p. 618-626, 2013.

SMIRNOVA, I. V. et al. Abnormal EKG stress test in rats with type 1 diabetes is deterred with low-intensity exercise programme. **Acta diabetologica**, v. 43, n. 3, p. 66-74, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014. **AC Farmacêutica**, p. 1–382, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. **Clannad, São Paulo, 2017**.

VINIK, Aaron I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes care**, v. 26, n. 5, p. 1553-1579, 2003.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p. 205-17, 2009.

VANHOOSE, Lisa et al. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of aerobic exercise training in the Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rat. **Cardiovascular diabetology**, v. 9, n. 1, p. 56, 2010.

VAYKSHNORAYTE, Marina A.; OVECHKIN, Alexey O.; AZAROV, Jan E. The effect of diabetes mellitus on the ventricular epicardial activation and repolarization in mice. **Physiological research**, v. 61, n. 4, p. 363, 2012.

ZIEGLER, D. et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. **Journal of diabetes and its complications**, v. 6, n. 1, p. 49-57, 1992.

ZHANG, Liqun et al. Streptozotocin diabetes protects against arrhythmias in rat isolated hearts: role of hypothyroidism. **European journal of pharmacology**, v. 435, n. 2, p. 269-276, 2002.

### Anexo 1 - Gráficos Variabilidade de FC

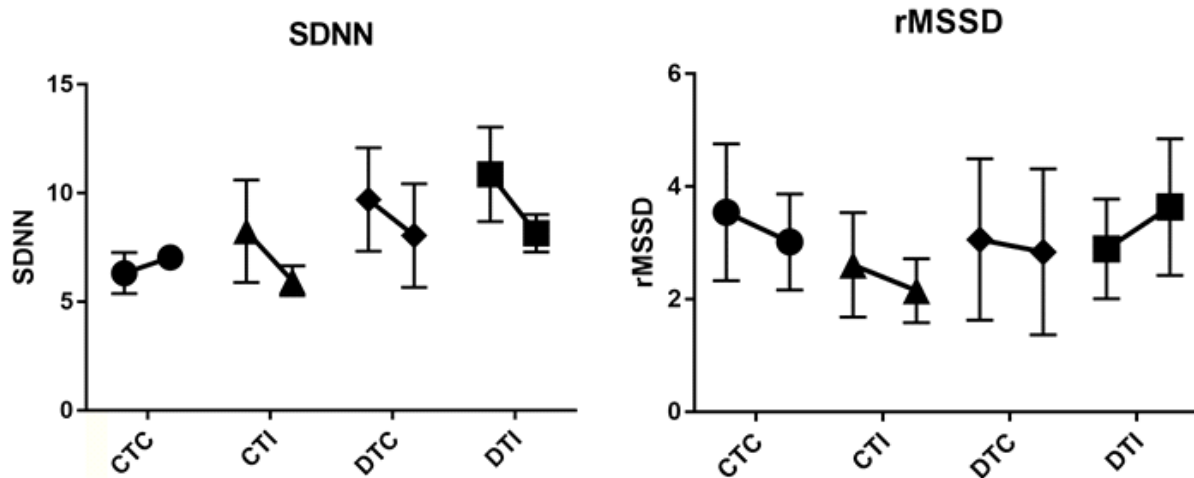


Figura 1x- Índices referentes ao domínio da frequência da VFC antes e logo após o exercício, dados são média e erro padrão da média. A-Desvio padrão dos intervalos R-R (SDNN); B- Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR consecutivos (rMSSD)

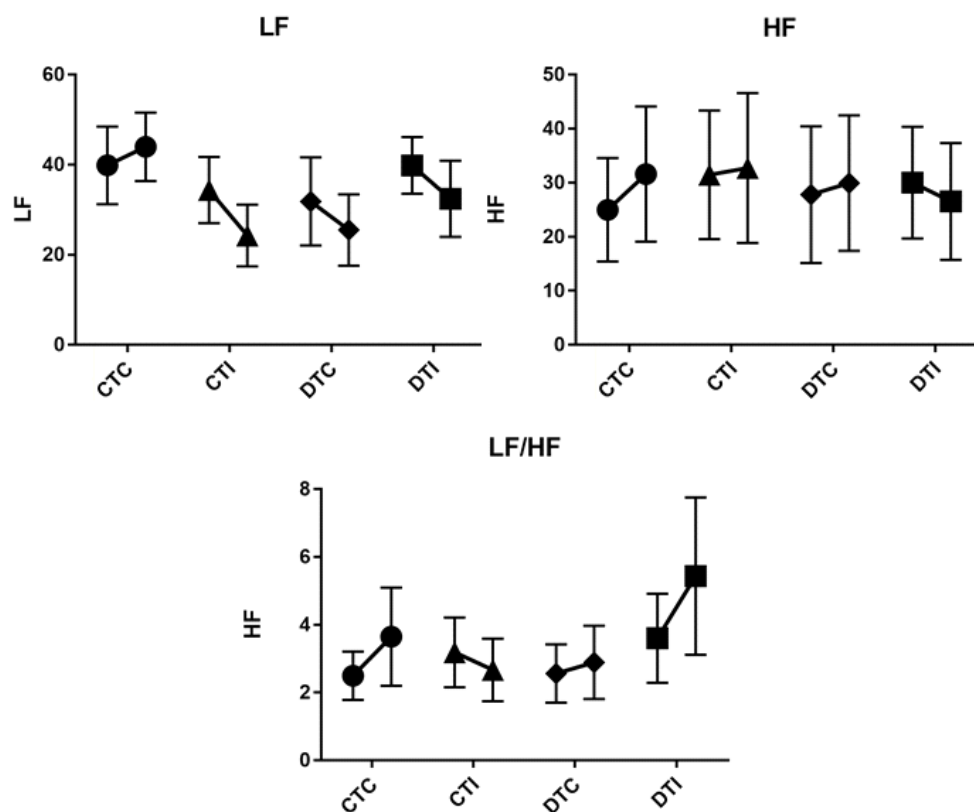


Figura 2x – Índices do domínio da frequência da VFC antes e após a sessão de exercício. A-Low Frequency (Baixa Frequência - LF); B- High Frequency (Alta Frequência - HF); C-Relação baixa frequência e alta frequência (LF/HF).

**Anexo 2-Tabela de dados do eletrocardiograma**

		<b>CTC</b>	<b>CTI</b>	<b>DTC</b>	<b>DTI</b>
<b>FC</b>	PRÉ	433±35,59 409,5±38,8	430,3±43,54	366,4±64,87	371,6±49,79
	PÓS	9 0,05314±0,004	411,8±51,75 0,05525±0,005	322,5±56,98 0,06328±0,012	346,5±31,73 0,06172±0,009
<b>QT</b>	PRÉ	004 0,05498±0,014	5 0,05584±0,006	2 0,05912±0,008	9 0,06117±0,006
	PÓS	005 0,1419±0,010	6 0,1456±0,018	8 0,1497±0,038	6 0,1442±0,023
<b>QTc</b>	PRÉ	10 0,1433±0,003	0,1454±0,020 0,04564±0,002	0,1369±0,015 0,0467±0,003	0,144±0,018 0,04429±0,003
	PÓS	15 0,04356±0,003	0,1454±0,020 0,04564±0,002	0,1369±0,015 0,0459±0,003	0,144±0,018 0,01391±0,002
<b>Intervalo PR</b>	PRÉ	003 0,04381±0,003	2 0,04464±0,002	0,0467±0,003	3 0,04582±0,002
	PÓS	003 0,01228±0,001	2 0,01347±0,001	0,0459±0,003 0,01346±0,001	2 0,01391±0,002
<b>QRS</b>	PRÉ	001 0,0124±0,001	1 0,01359±0,001	1 0,01303±0,001	2 0,01362±0,002
	PÓS	01	1	1	2



