

Treinamento físico melhora a disfunção quimiorreflexa em ratos diabéticos por estreptozotocina

CDD. 20.ed. 613.7
616.462

Luciana Parente COSTA*
Ângela HARTHMANN*
Paula ARRUDA*
Kátia De ANGELIS**
Maria-Cláudia IRIGOYEN*

*Instituto do Coração,
Faculdade de Medicina,
Universidade de
São Paulo;
**Universidade São
Judas Tadeu.

Resumo

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico na pressão arterial, na frequência cardíaca e na sensibilidade quimiorreflexa em ratos diabéticos por estreptozotocina. Os animais foram divididos em grupos controle (CS, n = 6), diabético sedentário (DS, n = 6) e diabético treinado (DT, n = 6). Uma semana após a indução do diabetes (Estreptozotocina, 50 mg/kg), ratos machos Wistar foram submetidos a um protocolo de treinamento físico em esteira ergométrica por 10 semanas. Os sinais de pressão arterial foram gravados e processados em um sistema de aquisição de dados (CODAS, 1KHz). Cianeto de potássio (KCN, 100 µg/kg) foi utilizado para avaliar a resposta bradicárdica desencadeada pela estimulação dos quimiorreceptores. A bradicardia e a hipotensão do diabetes (DS: 274 ± 6 bpm e 94 ± 2 mmHg vs CS: 332 ± 5 bpm e 108 ± 2 mmHg) foram atenuadas pelo treinamento físico (DT: 299 ± 5 bpm e 107 ± 2 mmHg). A resposta bradicárdica foi menor nos ratos DS (33 ± 5 bpm) quando comparado aos ratos CS (182 ± 3 bpm) e DT (89 ± 10 bpm). Concluindo, o treinamento físico reverteu a hipotensão e a bradicardia e melhorou a sensibilidade quimiorreflexa em ratos STZ. Considerando que diabéticos com reflexos cardiovasculares anormais apresentam maior mortalidade que diabéticos com função reflexa autonômica normal, os resultados obtidos sugerem que o treinamento físico pode contribuir para a redução do risco cardiovascular nesta população devendo ser considerado no manejo do paciente diabético.

UNITERMOS: Treinamento físico; Diabetes; Quimiorreflexo; Pressão arterial; Frequência cardíaca.

Introdução

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico crônico associado a complicações secundárias no sistema cardiovascular, incluindo microangiopatia, aterosclerose, hipertensão e neuropatia autonômica (DALL'AGO, FERNANDES, MACHADO, BELLÓ & IRIGOYEN, 1977; JACKSON & CARRIER, 1983). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, a prevalência de diabetes situa-se ao redor de 7,6% da população urbana entre 30 e 69 anos. Na cidade de São Paulo essa taxa sobe para 9,7% (MALERBI & FRANCO, 1992).

Diabéticos com reflexos cardiovasculares anormais apresentam maior mortalidade que diabéticos com função reflexa autonômica normal

(EDWIN, CAMPBELL & CLARK, 1980). Os quimiorreceptores periféricos representam um importante grupo de aferências que participam do controle da função autonômica (DALL'AGO, MAEDA, DE ANGELIS, SCHAAN & IRIGOYEN, 1999). As respostas primárias desencadeadas pela estimulação dos quimiorreceptores arteriais devem-se às ativações parassimpática e simpática, resultando em respostas cardiovasculares (bradicardia e hipertensão), respiratórias (taquipnéia) e comportamentais (defesa) (DALL'AGO et al., 1999). Entretanto, em algumas condições fisiológicas ou fisiopatológicas essa

regulação pode ser sensivelmente alterada. Alterações na sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e centrais em pacientes diabéticos já foram demonstradas (HOMMA, KAGEYAMA, NAGAI, TANIGUCHI, SAKAI & ABÉ, 1981). Estudos anteriores em nosso laboratório demonstraram diminuição da pressão arterial, da frequência cardíaca e atenuação do reflexo quimiorreceptor em ratos diabéticos por estreptozotocina (STZ) (DALL'AGO et al., 1999).

Os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta não farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias como o diabetes, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca (JENNINGS, NELSON, DEWAR, KORNER, ESLER & LAUFER, 1986; TIPTON, 1991; WALBERG-HERIKSSON, RINCON & ZIERATH, 1998). Estudos demonstraram melhora da disfunção cardiovascular e dos níveis insulinêmicos em ratos diabéticos por STZ treinados 10 semanas (DE ANGELIS, GADONSKI, FANG, DALL'AGO, ALBUQUERQUE, PEIXOTO, FERNANDES & IRIGOYEN, 1999b; DE ANGELIS, OLIVEIRA, DALL'AGO, PEIXOTO, GADONSKI, FERNANDES & IRIGOYEN, 2000).

Considerando que alterações no controle autonômico tônico ou reflexo da circulação têm sido propostas como fatores que predis põe diabéticos a eventos cardíacos (EDWIN, CAMPBELL & CLARK, 1980), é de extrema relevância a busca de alternativas terapêuticas que atenuem a disfunção autonômica nesta população. Todavia, até onde sabemos, são raros os trabalhos que investigaram os efeitos de qualquer intervenção na melhora do controle autonômico em diabéticos, principalmente com relação ao controle cardio-respiratório exercido pelos quimiorreceptores. Uma vez que tem sido sugerido que o treinamento físico melhora a regulação autonômica cardíaca em diabéticos (DE ANGELIS et al., 2002; LOIMAALA, HUIKURI, KOOBI, RINNE, NENONEN & VUORI, 2003) e em outras populações (GAVA, PAULO, VÉRAS-SILVA, NEGRÃO & KRIEGER, 1995; NEGRÃO, MOREIRA, SANTOS, FARAH & KRIEGER, 1992; TIPTON, 1991), o presente estudo teve por objetivo avaliar os efeitos do treinamento físico aeróbico na pressão arterial, na frequência cardíaca e na resposta bradicárdica desencadeada pelo reflexo quimiorreceptor em ratos diabéticos por estreptozotocina.

Materiais e métodos

Animais

Foram utilizados ratos machos Wistar, pesando entre 200 e 250 g provenientes do biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os animais foram mantidos agrupados, em ambiente com temperatura controlada (22^o - 24^o C) e com luz controlada em ciclo de 12 horas (claro: escuro). Água e alimento foram oferecidas de modo irrestrito, sendo que a dieta foi normoprotéica (12% de proteínas). Os animais foram divididos em controles sedentários e diabéticos sedentários e treinados (n = 6 em cada grupo). Todos os procedimentos foram realizados em conformidade com as normas estabelecidas pelo Guidelines for Ethical Care of Experimental Animals, aprovadas pelo International Animal Care and Use Committee.

Seqüência experimental

Indução de diabetes

Os animais foram anestesiados com éter etílico e o diabetes foi induzido por uma única injeção

endovenosa (e.v.) de estreptozotocina (STZ, 50 mg/kg, ev, Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA) pela veia da cauda. A estreptozotocina foi dissolvida em tampão citrato (0,01M, pH 4,5) e injetada cerca de cinco minutos após a diluição. Os animais foram mantidos em jejum por 12 horas antes da indução. No grupo controle foi injetado endovenosamente somente tampão citrato. Foram incluídos nos grupos diabéticos animais que apresentaram glicemia de jejum > 250 mg/dl (AccuCheck, Advantage- Roche).

Protocolo de treinamento físico

Uma semana após a indução do diabetes os grupos treinados foram submetidos a 10 semanas de treinamento físico aeróbico em esteira rolante de acordo com o protocolo modificado de TANCREDE, ROUSSEAU-MIGNERON e NADEAU (1982). A duração e velocidade das sessões de treinamento físico foram: semana 1 (5-10 min: 0,3-0,6 km/h), semanas 2 e 3 (10 min: 0,3-0,9 km/h), semana 4 (10-30 min: 0,3-0,9 km/h), semana 5 (30-40 min: 0,3-0,9 km/h), semana 6 (40 min: 0,6-0,9 km/h), semana 7 (40-60 min: 0,6-0,9 km/h), semana 8 (60 min: 0,6-0,9

km/h) e semanas 9 e 10 (60 min: 0,6-1,2 km/h) Os ratos treinados foram submetidos a duas sessões de treinamento físico por dia, com intervalo de quatro horas no mínimo entre as mesmas.

Teste de esforço

Na 1a. e 10a. semanas os três grupos estudados foram submetidos a um protocolo de esforço com cargas progressivas para verificar a eficácia do treinamento físico realizado. O teste de esforço iniciou com uma velocidade de 0,3 km/h e, a cada três minutos, a velocidade foi aumentada em 0,3 km/h até que o animal atingisse a exaustão.

Procedimento Cirúrgicos

No dia anterior ao registro de pressão arterial (PA) e avaliação dos quimiorreceptores, os animais foram anestesiados com Ketamina (80 mg/kg) e Xilazina (12 mg/kg) para colocação de catéteres de polietileno (PE-10, com diâmetro interno de 0,01 mm, conectado ao PE-50, com diâmetro interno de 0,05 mm). As cânulas foram preenchidas com soro fisiológico, e posicionadas no interior da aorta abdominal e da veia cava inferior, através da artéria e veia femurais esquerdas para registro de PA e administração de drogas, respectivamente. Através de uma pequena incisão na região inguinal esquerda em direção ao feixe vâsculo-nervoso, as extremidades das cânulas com menor calibre (PE-10) foram introduzidas na artéria e na veia femural.

As cânulas foram fixadas com fio de algodão na artéria e na veia. Suas extremidades mais calibradas foram passadas subcutaneamente, exteriorizadas no dorso da região cervical e fixadas com fio de algodão na pele. Após o término da cirurgia os animais foram tratados com uma única injeção intramuscular de penicilina G (Benzetacilâ, Fontoura-Wyeth, 60.000 U). Cada rato foi mantido em uma caixa (Plexiglas, 25x15x10 cm) para a realização do experimento.

Procedimento experimentais

Registro de pressão arterial

No dia seguinte à cirurgia de canulação da artéria e da veia femurais, estando o animal acordado, a cânula arterial foi conectada a uma extensão de 20 cm (PE-50), permitindo livre movimentação do animal pela caixa, durante todo o período do

experimento. Esta extensão foi conectada a um transdutor eletromagnético (P23 Db, Gould-Statham, Oxnard, CA, EUA) que, por sua vez, estava conectado a um pré-amplificador (Hewlett-Packard 8805C, Puerto Rico, EUA). Sinais de pressão arterial foram gravados durante um período de 40 minutos em um microcomputador equipado com um sistema de aquisição de dados (CODAS, 1Kz, DATAQ Instruments, Akron, OH, EUA), permitindo análise dos pulsos de pressão, batimento-a-batimento, com uma frequência de amostragem de 1000 Hz por canal, para estudo dos valores de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). Os valores de FC foram derivados do sinal pulsátil da PA.

Avaliação da sensibilidade dos quimiorreceptores

O reflexo comandado pelos quimiorreceptores foi testado pelo uso de injeção endovenosa de cianeto de potássio (KCN, Merck). O KCN produz hipóxia histotóxica, pela sua combinação com a hemoglobina, diminuindo a produção de ATP, o que por sua vez estimula as células dos quimiorreceptores, desencadeando o quimiorreflexo, que é representado por uma intensa bradicardia seguida de aumento da pressão arterial.

A avaliação do quimiorreflexo foi realizada pela injeção de KCN (100 µg/kg) (FRANCHINI & KRIEGER, 1993). O volume injetado foi de 0,10 a 0,15 ml. Simultaneamente, sinais de PA e FC foram registrados por um período de 15 segundos antes da injeção da droga e por um período de 15 segundos após a injeção da droga para posterior análise. Os valores de bradicardia obtidos pela comparação entre os valores basais e os valores após a injeção do KCN foram usados para quantificar as respostas bradicárdicas (RB-KCN) desencadeadas pela ativação dos quimiorreceptores.

Análise estatística

Para a análise estatística dos resultados foram calculadas as médias e os erros padrões das médias. A análise de variância de uma via (ANOVA one way) foi utilizada para comparação dos grupos. O teste de correlação linear foi utilizado para testar correlações entre dados de FC basal e de sensibilidade do quimiorreflexo nos animais estudados. Para nível de significância estatística considerou-se $p < 0,05$ (* $P < 0,05$).

Resultados

Os animais diabéticos sedentários (211 ± 9 g) apresentaram diminuição do peso corporal em relação aos animais controles sedentários (426 ± 6 g). O treinamento físico induziu aumento do peso corporal

no grupo diabético treinado (300 ± 9 g) em relação ao grupo diabético sedentário, no entanto, os valores observados permaneceram reduzidos em relação aos grupos controles (FIGURA 1).

*P<0,05 em relação grupo controle sedentário.
P<0,05 em relação ao grupo diabético sedentário.

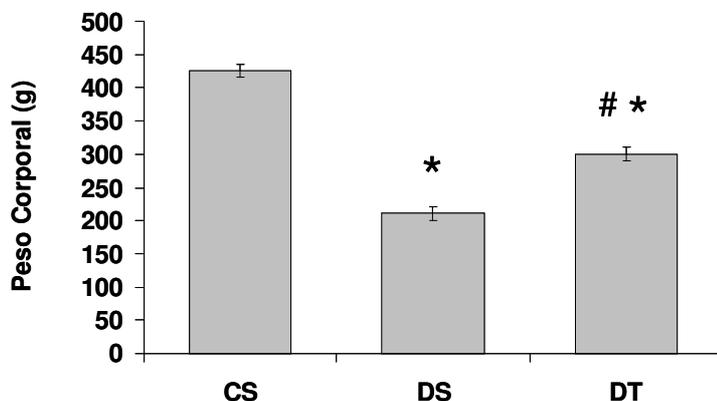


FIGURA 1 - Peso corporal (g) nos grupos controle sedentário (CS), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT) ao final do protocolo de treinamento físico.

Conforme mostra a TABELA 1, a velocidade máxima atingida no teste de esforço no início do protocolo (semana 0) foi semelhante entre os grupos estudados. Na 10a. semana este parâmetro também foi semelhante entre os grupos sedentários avaliados (controle vs diabético). O grupo de ratos diabéticos submetidos ao protocolo de treinamento físico apresentou melhora da capacidade de exercício. O aumento da máxima velocidade atingida no teste de esforço pelo grupo treinado na 10a. semana (\uparrow »100%) em relação aos grupos sedentários indica a eficácia do protocolo de treinamento físico empregado no presente estudo (TABELA 1).

Os resultados hemodinâmicos obtidos no presente estudo constam na TABELA 2. O grupo diabético sedentário apresentou hipotensão (\downarrow PAM de »13%) em relação ao grupo controle. O treinamento físico induziu aumento dos níveis pressóricos basais (\uparrow PAM de »12%) nos ratos STZ-diabéticos, que mostraram valores de PA semelhantes aos grupos controles sedentário e treinado.

TABELA 2 - Avaliação da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial média (PAM), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e resposta bradicárdica ao KCN (RB-KCN) nos grupos controle sedentário, diabético sedentário e diabético treinados.

Grupos	Controle sedentário	Diabético sedentário	Diabético treinado
PAS (mmHg)	126 ± 2	110 ± 3*	119 ± 2
PAM (mmHg)	108 ± 2	94 ± 2*	105 ± 2
PAD (mmHg)	92 ± 2	81 ± 2*	90 ± 2
FC (bpm)	332 ± 5	274 ± 6*	299 ± 5#
RB-KCN (bpm)	182 ± 4	33 ± 5*	89 ± 10*#

Valores representam média ± erro padrão. * P < 0,05 em relação grupo controle sedentário. #P < 0,05 em relação ao grupo diabético sedentário.

Os ratos diabéticos sedentários apresentaram bradicardia em relação aos controles (\downarrow » 21%). A bradicardia de repouso observada nos animais STZ-diabéticos foi parcialmente revertida pelo treinamento físico. O grupo diabético treinado mostrou aumento da FC em relação aos seus respectivos controles (\uparrow » 10%), mas apresentou valores de FC ainda reduzidos em comparação ao grupo controle.

A resposta bradicárdica mediada pelos quimiorreceptores após a injeção endovenosa de KCN mostrou-se muito atenuada nos ratos STZ-diabéticos sedentários em relação aos ratos controles

Valores representam média ± erro padrão.
* P < 0,05 em relação grupo controle sedentário.
#P < 0,05 em relação ao grupo diabético sedentário.

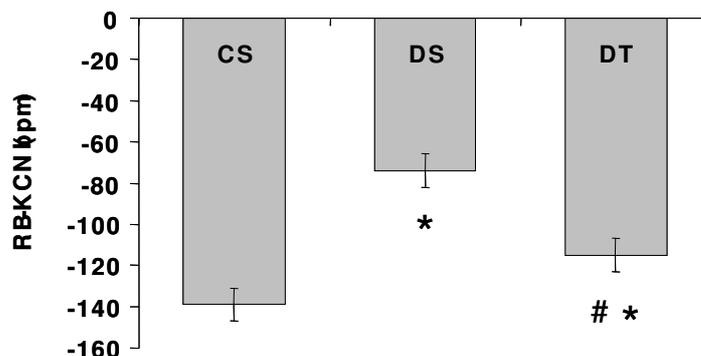
TABELA 1 - Máxima velocidade (km/h) atingida no teste de esforço nos grupos controle sedentário, diabético sedentário e diabético treinado nas semanas zero e 10 de protocolo.

Velocidade (km/h)	Controle sedentário	Diabético sedentário	Diabético treinado
Semana zero	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,08
10a. semana	1,04 ± 0,1	0,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2#

sedentários (\downarrow » 450%), todavia, o treinamento físico induziu melhora desta resposta nos animais STZ-diabéticos. O grupo diabético treinado apresentou maior RB-KCN do que o grupo diabético sedentário (\uparrow » 170%), no entanto, este reflexo ainda mostrou-se reduzido em relação ao grupo controle (TABELA

2). Uma correlação positiva determinada por regressão linear foi obtida entre os valores de FC basal e as repostas de bradicardia desencadeadas pelos quimiorreceptores, mostrando maior RB-KCN em ratos com valores de FC basal maior. ($r = 0,7$; $P < 0,03$) (FIGURA 2B).

A



* $P < 0,05$ em relação grupo controle sedentário.
$P < 0,05$ em relação ao grupo diabético sedentário.

B

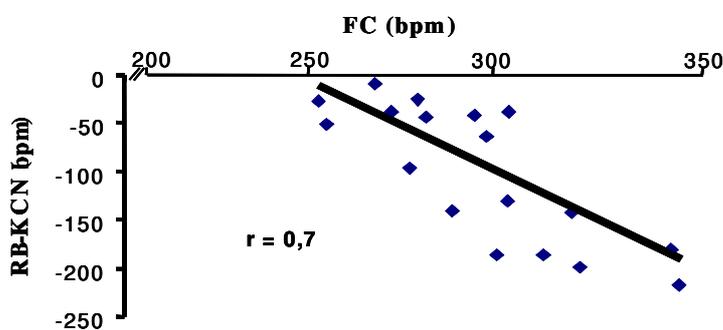


FIGURA 2 - A - Resposta bradicárdica desencadeada pela estimulação dos quimiorreceptores por KCN (RB-KCN, bpm) nos grupos controle sedentário (CS), diabético sedentário (DS) e diabético treinado (DT).

B - Correlação positiva entre a FC basal e a RB-KCN expressa por correlação linear ($r = 0,7$).

Discussão

O presente estudo confirma nossos resultados anteriores que o diabetes por STZ induz hipotensão, bradicardia e atenuação do reflexo quimiorreceptor. Entretanto, o principal achado deste trabalho é que o treinamento físico melhora essas disfunções cardiovasculares induzidas pelo diabetes.

JACKSON e CARRIER (1983) sugerem que a hipotensão em ratos diabéticos sedentários pode ser

resultado de um débito cardíaco (DC) diminuído devido à hipovolemia causada por diurese osmótica hiperglicêmica. COHEN, MCCARTHY e ROSSETI (1986) observaram que esses animais são poliúricos com alto fluxo urinário, refletindo o efeito diurético osmótico da glicose. Dados recentes de nosso laboratório demonstraram redução do DC em ratos diabéticos por STZ (15 dias) (GAMA, DE ANGELIS,

HARTHMANN, IRIGOYEN & FARAH, 2002) a qual esta provavelmente relacionada à redução da FC e da contratilidade miocárdica observadas na diabetes por STZ (DALL'AGO et al., 1997; DE ANGELIS et al., 2000; MAEDA, FERNANDES, LULHIER & IRIGOYEN, 1995a; MAEDA, FERNANDES, TIMM & IRIGOYEN, 1995b). A hipotensão induzida pela STZ também poderia ser decorrente de um aumento da atividade vagal (que induziria bradicardia e poderia promover redução da atividade simpática cardíaca, reduzindo a contratilidade), todavia dados de nosso laboratório (DE ANGELIS et al., 2000; MAEDA et al., 1995a, 1995b) demonstraram que o tonus vagal apresentase reduzido neste modelo de diabetes.

A redução na FC em animais diabéticos sedentários tem sido atribuída a alterações no nodo sinoatrial (DALL'AGO et al., 1997; MAEDA et al., 1995a, 1995b). DE ANGELIS et al. (1999b) observaram que o aumento da FC de repouso em ratos diabéticos treinados estava correlacionado com alterações na FC intrínseca, demonstrando o importante papel do nodo sinoatrial nas alterações na FC induzidas pelo diabetes experimental. Em contraste, estudos anteriores demonstraram que o treinamento físico diminui a FC basal em ratos normotensos (NEGRÃO et al., 1992) e hipertensos (GAVA et al., 1995) e em humanos, possivelmente relacionado à diminuição da FC intrínseca e/ou da atividade simpática e/ou a um aumento do tônus vagal para o coração após o treinamento físico. O aumento da FC pós treinamento em animais diabéticos foi positivamente correlacionado a uma melhora na FC intrínseca e foi acompanhada por atenuação do prejuízo no tônus vagal (DE ANGELIS et al., 2000). Interessantemente, os valores médios de FC apresentados pelos diabéticos treinados são semelhantes aos observados em animais velhos e hipertensos treinados (DE ANGELIS, OLIVEIRA, WERNER, BOCK, BELLÓ-KLEIN & IRIGOYEN, 1997; GAVA et al., 1995), sugerindo que o treinamento físico modificou de forma positiva a FC desses animais.

Estudos prévios mostraram que o treinamento físico aumenta o DC basal em ratos diabéticos (DE BLIEUX, BARBEE, McDONOUGH & SHEPERD, 1993; PAULSON, STEPHEN, PEACE & TOW, 1988). A atenuação da bradicardia basal, documentada no presente estudo, bem como a melhora contratilidade do miocárdio (DE ANGELIS et al., 2000), devem ter um papel importante nessa melhora de DC em ratos STZ treinados. O treinamento físico também melhora a homeostase da glicose, reduzindo a razão glicose/insulina e aumentando a sensibilidade à insulina (DE ANGELIS, DALL'AGO, GADONSKI,

PEIXOTO, FERNANDES & IRIGOYEN, 1999a; DE ANGELIS et al., 1999b). Esses efeitos metabólicos podem ter contribuído para a normalização da PA em ratos diabéticos treinados.

Os quimiorreceptores arteriais representam um importante grupo de aferências que participa do controle da função autonômica. O diabetes experimental (15 dias) está associado a uma hiporresponsividade da ativação cardíaco-vagal evocada pelo quimiorreflexo, demonstrada pela redução da resposta bradicárdica produzida pela estimulação do corpo carotídeo pelo KCN (DALL'AGO et al., 1997). Além disso, a resposta pressora, decorrente da ativação simpática vascular, desencadeada pelo reflexo quimiorreceptor, mostrou-se atenuada após 15 dias de diabetes por STZ (DALL'AGO et al., 1997). Os resultados do presente estudo confirmam a atenuação da resposta bradicárdica desencadeada pelo KCN em uma fase mais crônica do diabetes (90 dias). No entanto, a principal contribuição deste trabalho é que o treinamento físico pode melhorar esta disfunção quimiorreflexa do diabetes. A redução na função vagal sobre o coração, avaliada pelo bloqueio farmacológico, em ratos diabéticos de curta e longa duração parece ter um papel importante na menor resposta bradicárdica observada neste modelo experimental de diabetes (DE ANGELIS et al., 2000a; MAEDA et al., 1995a, 1995b). Neste aspecto, rats diabéticos treinados apresentam um aumento não significativo de 40% no tonus vagal para o coração em relação a diabéticos sedentários (DE ANGELIS et al., 2000), o que poderia contribuir para a melhora da resposta bradicárdica ao KCN observada no presente estudo em ratos diabéticos treinados. É importante salientar que este aumento discreto do tonus vagal não parece representar um fator que se contraponha de forma significativa ao aumento da FCI em ratos diabéticos treinados, já que a FC basal aumenta nesses animais. Além disso, a correlação positiva obtida entre a FC basal e a RB-KCN sugere que ratos com maior FC basal (STZ treinados x STZ-sedentários, por exemplo) apresentem melhor resposta bradicárdica ao KCN.

Além das alterações hemodinâmicas, melhoras metabólicas são verificadas com o treinamento físico e parecem estar associadas às melhoras cardiovasculares, contribuindo para a diminuição da resistência periférica a insulina, da intolerância a glicose no diabetes não insulino dependente (GOODYER & KAHN, 1998). O ganho de peso que acompanha por vezes o diabetes, a hipertensão e o envelhecimento, é revertido e prevenido pela atividade física regular (DE ANGELIS et al., 1997; IVY, 1997). Em nosso laboratório demonstramos

melhora nos níveis insulinêmicos e glicêmicos após o treinamento físico em ratos diabéticos por STZ e que estes animais, bem como hipertensos por L-NAME, durante o exercício aumentam a sensibilidade à ação da insulina em relação aos seus controles velhos sedentários (DE ANGELIS et al., 1999a, 1999b). No presente estudo o maior peso corporal observado no grupo diabético treinado em relação ao grupo diabético sedentário sugerem uma melhora metabólica induzida pelo treinamento físico.

O prejuízo no controle reflexo da circulação, particularmente do barorreflexo (LA ROVERE, BERSANO, GNEMMI, SPECCHIA & SCHWARTZ, 2002), tem sido reconhecido como um importante fator de mortalidade em diversas populações. Dados epidemiológicos sugerem que pacientes diabéticos apresentam elevado risco de morte súbita como manifestação inicial da doença cardíaca (SALOMAA, MIETTINEN, NIEMELA, KETONEN, MAHONEN, IMMONEN-RAIHA, LEHTO, VUORENMAA, KOSHIKINEN, PLAMOMAKI, MUSTANIEMI, KAARSALO, ARSITLA, TORPPA, KUULASMAA, PUSKA, PYORALA & TUOMILEHTO, 2001).

Os resultados do presente estudo demonstram a eficiência do treinamento físico aeróbio na atenuação do prejuízo na sensibilidade quimiorreflexa associada com o diabetes experimental. Em um estudo longitudinal, LA ROVERE et al. (2002) evidenciaram que pacientes pós-evento cardiovascular, que obtinham melhora no barorreflexo após um programa de treinamento físico, apresentavam menor mortalidade. Estudos recentes de LOIMAALA et al. (2003) demonstraram que o treinamento físico melhora a sensibilidade dos barorreceptores em pacientes diabéticos do tipo 2. Esses efeitos benéficos na modulação autonômica cardio-respiratória podem ter importância clínica na prevenção de eventos súbitos em diabéticos. Dessa forma, os resultados do presente estudo reforçam a importância do treinamento físico no manejo de pacientes diabéticos. Todavia, mais estudos epidemiológicos são necessários para comprovar se os efeitos benéficos no controle metabólico e autonômico observados pós-treinamento têm efeito favorável no prognóstico de pacientes diabéticos.

Abstract

Exercise training improves chemoreflex dysfunction in diabetic rats

The aim of the present study was to investigate the effects of exercise training on arterial pressure, heart rate and chemoreflex sensitivity in STZ-induced diabetic rats. The animals were divided into three groups: control (SC, n = 6), sedentary diabetic (SD, n = 6) and trained diabetic (TD, n = 6). After 1 week of diabetes induction (Streptozotocin, 50 mg/kg, *iv*), male Wistar rats were submitted to exercise training for 10 weeks on a treadmill. Arterial pressure signals were obtained and processed with a data acquisition system (CODAS, 1 KHz). Potassium cyanide (KCN, 100ug/kg) was used to evaluate bradycardic response evoked by chemoreflex activation. Diabetes bradycardia and hypotension (SD: 274 ± 6 bpm and 94 ± 2 mmHg vs SC: 332 ± 5bpm and 108 ± 2 mmHg) were attenuated by training (TD: 299 ± 5 bpm and 107 ± 2 mmHg). Bradycardic response was decreased in SD rats (33 ± 5 bpm) when compared to SC rats (182 ± 3 bpm) and TD rats (89 ± 10 bpm). In conclusion, exercise training reversed hypotension and bradycardia and improved chemoreflex sensitivity in STZ-diabetic rats. Considering that diabetics with abnormal cardiovascular reflexes show higher mortality than diabetics with normal autonomic reflex function, the results obtained suggest that exercise training may contribute to the reduction in cardiovascular risk in this population and must be considered in the management of diabetic patients.

UNITERMS: Exercise training; Diabetes; Chemoreflex; Blood pressure; Heart rate.

Referências

COHEN, A.J.; MCCARTHY, D.M.; ROSSETI, R.R. Renin secretion by the spontaneously diabetic rat. *Diabetes*, New York, v.35, p.341-6, 1986.

- DALL'AGO, P.; FERNANDES, T.G.; MACHADO, U.F.; BELLÓ, A.A.; IRIGOYEN, M.C. Baroreflex and chemoreflex dysfunction in streptozotocin (stz) diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v.30, p.119-24, 1997.
- DALL'AGO, P.; MAEDA, C.Y.; DE ANGELIS, K.; SCHAAN, B.D.; IRIGOYEN, M.C. Controle reflexo da pressão arterial no diabetes experimental. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Ribeirão Preto, v.3, p.255-66, 1999.
- De ANGELIS, K.D.L.; DALL'AGO, P.; GADONSKI, G.; PEIXOTO, L.R.A.; FERNANDES, T.G.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training improves cardiovascular and metabolic status in diabetic rats. **Hypertension**, Dallas, v.33, n.4, p.1073, 1999a. (Abstract).
- De ANGELIS, K.L.D.; GADONSKI, G.; FANG, J.; DALL'AGO, P.; ALBUQUERQUE, V.L.; PEIXOTO, L.R.A.; FERNANDES, T.G.; IRIGOYEN, M.C. Exercise reverses peripheral insulin resistance in trained L-NAME-hypertensive rats. **Hypertension**, Dallas, v.34, n.2, p.768-72, 1999b.
- De ANGELIS, K.L.D.; OLIVEIRA, A.R.; DALL'AGO, P.; PEIXOTO, L.R.A.; GADONSKI, G.; FERNANDES, T.G.; IRIGOYEN, M.C. Effects of exercise training in autonomic and myocardial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v.33, p.635-41, 2000.
- De ANGELIS, K.L.D.; OLIVEIRA, A.R.; WERNER, A.; BOCK, P.; BELLÓ-KLEIN, A.; IRIGOYEN, M.C. Exercise training in aging: hemodynamic, metabolic, and oxidative stress evaluations. **Hypertension**, Dallas, v.30, n.3, p.767-71, 1997.
- De BLIEUX, P.M.; BARBEE, R.W.; MCDONOUGH, K.H.; SHEPERD, R.E. Exercise training improves cardiac performance in diabetic rats. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, Malden, v.203, p.209-13, 1993.
- EDWIN, D.J.; CAMPBELL, I.W.; CLARK, B.F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. **Quarterly Journal of Medicine**, Oxford, v.49, p.95-108, 1980.
- FRANCHINI, K.G.; KRIEGER, E.M. Cardiovascular responses of conscious rats to carotid body chemoreceptor stimulation by intravenous KCN. **Journal of the Autonomic Nervous System**, Amsterdam, v.42, p.63-70, 1993.
- GAMA, V.M.M.; DE ANGELIS, K.; HARTHMANN, A.; IRIGOYEN, M.C.; FARAH, V.M.A. Impairment of cardiac output and changes in regional blood flows in streptozotocin induced-diabetic rats. **FASEB Journal**, Bethesda, v.16, p.864, 2002. (Abstract).
- GAVA, N.S.; PAULO, S.; VÉRAS-SILVA, A.; NEGRÃO, C.E.; KRIEGER, E.M. Low intensity exercise training attenuates sympathetic activity during exercise in SHR. **Hypertension**, Dallas, v.25, p.70, 1995.
- GOODYEAR, L.J.; KAHN, B.B. Exercise, glucose transport and insulin sensitivity. **Annual Review of Medicine**, Palo Alto, v.49, p.235-61, 1998.
- HOMMA, I.; KAGEYAMA, S.; NAGAI, T.; TANIGUCHI, I.; SAKAI, T.; ABÉ, M. Chemosensitivity in patients with diabetic neuropathy. **Clinical Science**, London, v.61, p.599-603, 1981.
- IVY, J.L. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Sports Medicine**, Auckland, v.24, n.5, p.321-36, 1997.
- JACKSON, C.V.; CARRIER, G.O. Influence of short-term experimental diabetes on blood pressure and heart rate in response to norepinephrine and angiotensin II in the conscious rat. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v.5, p.260-65, 1983.
- JENNINGS, G.; NELSON, L.; DEWAR, E.; KORNER, P.; ESLER, M.; LAUFER, E. Antihypertensive and hemodynamic effects of one year's regular exercise. **Journal of Hypertension**, Dallas, v.4, p.S659-661, 1986.
- LA ROVERE, M.T.; BERSANO, C.; GNEMMI, M.; SPECCHIA, G.; SCHWARTZ, P.J. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. **Circulation**, Dallas, v.106, p.945-9, 2002.
- LOIMAALA, A.; HUIKURI, H.V.; KOOBI, T.; RINNE, M.; NENONEN, A.; VUORI, I. Exercise training improves baroreflex sensitivity in Type 2 Diabetes. **Diabetes**, New York, v.52, p.1837-42, 2003.
- MAEDA, C.Y.; FERNANDES, T.G.; LULHIER, F.; IRIGOYEN, M.C. Streptozotocin diabetes modifies arterial pressure and baroreflex sensitivity in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v.28, p.497-501, 1995a.
- MAEDA, C.Y.; FERNANDES, T.G.; TIMM, H.B.; IRIGOYEN, M.C. Autonomic dysfunction in short-term experimental diabetes. **Hypertension**, Dallas, v.26, n.2, p.1100-4, 1995b.
- MALERBI, D.; FRANCO, L. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. **Diabetes Care**, New York, v.15, p.1509-16, 1992.
- NEGRÃO, C.E.; MOREIRA, E.D.; SANTOS, M.C.L.M.; FARAH, V.M.A.; KRIEGER, E.M. Vagal function impairment after exercise training. **Journal of Applied Physiology**, Washington, v.72, n.5, p.1749-53, 1992.

- PAULSON, D.J.; STEPHEN, J.K.; PEACE, D.G.; TOW, J.P. Improved post-ischemic recovery of cardiac pump function in exercised trained diabetic rats. **Journal of Applied Physiology**, Washington, v.65, p.187-93, 1988.
- SALOMAA, V.; MIETTINEN, H.; NIEMELA, M.; KETONEN, M.; MAHONEN, M.; IMMONEN-RAIHA, P.; LEHTO, S.; VUORENMAA, T.; KOSHIKINEN, S.; PLAMOMAKI, P.; MUSTANIEMI, H.; KAARSALO, E.; ARSITLA, M.; TORPPA, J.; KUULASMAA, K.; PUSKA, P.; PYORALA, K.; TUOMILEHTO, J. Relation of socioeconomic position on the case fatality, prognosis and treatment of myocardial infarction events: the FINMONICA MI Register Study. **Journal of Epidemiology and Community Health**, London, v.55, p.475-82, 2001.
- TANCREDE, G.; ROUSSEAU-MIGNERON, S.; NADEAU, A. Beneficial effects of physical training in rats with a mild streptozotocin-induced diabetes mellitus. **Diabetes**, New York, v.31, p.406-9, 1982.
- TIPTON, C.M. Exercise training and hypertension, an update. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, Baltimore, v.4, p.447-505, 1991.
- WALLBERG-HERIKSSON, H.; RINCON, J.; ZIERATH, J.R. Exercise in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Sports Medicine**, Auckland, v.25, n.1, p.25-35, 1998.

Agradecimentos

Este estudo teve o apoio financeiro de CNPq, FAPESP e Fundação Zerbini.

ENDEREÇO
 Maria Cláudia Irigoyen
 Instituto do Coração
 Unidade de Hipertensão
 Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44
 05403-000 - São Paulo - SP - BRASIL

Recebido para publicação: 04/02/2004
 Revisado: 30/07/2004
 Aceito: 11/08/2004