

Mapeamento Potencial de Superfície Corporal durante a Despolarização Ventricular em Ratos Após Exercício Exhaustivo Agudo

Body Surface Potential Mapping during Ventricular Depolarization in Rats after Acute Exhaustive Exercise

Alexey G. Ivonin,¹ Svetlana L. Smirnova,¹ Irina M. Roshchevskaya^{1,2}

Department of Comparative Cardiology – Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,¹ Syktyvkar – Federação Russa

Laboratory of Pharmacological Screening – Research Zakusov Institute of Pharmacology,² Moscow – Federação Russa

Resumo

Fundamento: O exercício físico exhaustivo pode causar alterações significativas nas propriedades elétricas do miocárdio.

Objetivo: Avaliar, através do mapeamento potencial de superfície corporal, a atividade elétrica do coração de ratos durante a despolarização ventricular após exercício exhaustivo agudo.

Métodos: Ratos machos com doze semanas de idade foram submetidos a exercício agudo em esteira a 36 m/min até a exaustão. Eletrocardiogramas unipolares (ECGs) da superfície do tronco foram registrados em ratos anestesiados com zoletil três a cinco dias antes (Pré-Ex), 5 e 10 minutos após exercício exhaustivo (Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10, respectivamente) simultaneamente com ECGs nas derivações dos membros. Os mapas potenciais de superfície corporal instantâneos (BSPMs, *body surface potential maps*) foram analisados durante a despolarização ventricular. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados: Comparado com o Pré-Ex, uma conclusão precoce da segunda inversão de distribuições de potencial, uma conclusão precoce da despolarização ventricular, bem como uma diminuição na duração da fase média e a duração total da despolarização ventricular nos BSPMs foram reveladas no Pós-Ex5. Além disso, em comparação com o Pré-Ex, um aumento na amplitude do extremo negativo do BSPM no pico da onda R no ECG na derivação II (pico RII) e uma diminuição na amplitude do extremo negativo do BSPM a 3 e 4 ms após o pico RII foram demonstrados no Pós-Ex 5. No Pós-Ex 10, os parâmetros dos BSPMs não diferiram daqueles do Pré-Ex.

Conclusão: Em ratos, o exercício exhaustivo agudo causa alterações reversíveis nas características temporais e de amplitude dos BSPMs durante a despolarização ventricular, provavelmente relacionadas a alterações na excitação da massa principal do miocárdio ventricular.

Palavras-chave: Ratos; Ventriculos do Coração; Miocárdio; Exercícios; Agudo; Mapeamento de Potencial de Superfície Corporal.

Abstract

Background: Exhaustive physical exercise can cause substantial changes in the electrical properties of the myocardium.

Objective: To evaluate, using body surface potential mapping, the electrical activity of the heart in rats during ventricular depolarization after acute exhaustive exercise.

Methods: Twelve-week-old male rats were submitted to acute treadmill exercise at 36 m/min until exhaustion. Unipolar electrocardiograms (ECGs) from the torso surface were recorded in zoletil-anesthetized rats three to five days before (Pre-Ex), 5 and 10 minutes after exhaustive exercise (Post-Ex 5 and Post-Ex 10, respectively) simultaneously with ECGs in limb leads. The instantaneous body surface potential maps (BSPMs) were analyzed during ventricular depolarization. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: Compared with Pre-Ex, an early completion of the second inversion of potential distributions, an early completion of ventricular depolarization, as well as a decrease in the duration of the middle phase and the total duration of ventricular depolarization on BSPMs were revealed at Post-Ex 5. Also, compared with Pre-Ex, an increase in the amplitude of negative BSPM extremum at the R-wave peak on the ECG in lead II (R_{II} -peak) and a decrease in the amplitude of negative BSPM extremum at 3 and 4 ms after R_{II} -peak were showed at Post-Ex 5. At Post-Ex 10, parameters of BSPMs did not differ from those at Pre-Ex.

Correspondência: Alexey G. Ivonin •

Department of Comparative Cardiology – Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences – 24 Kommunisticheskaya str.

Syktyvkar 167982 – Federação Russa

E-mail: alexivonin@mail.ru

Artigo recebido em 30/12/2021, revisado em 03/04/2022, aceito em 01/06/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20211058>

Conclusion: *In rats, acute exhaustive exercise causes reversible changes in the temporal and amplitude characteristics of BSPMs during ventricular depolarization, most likely related to alterations in the excitation of the main mass of the ventricular myocardium.*

Keywords: Rats; Heart Ventricles; Myocardium; Exercises; Acute; Body Surface Potential Mapping.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

Os efeitos benéficos do exercício físico regular na saúde pública, incluindo a redução do risco de doenças cardiovasculares, estão bem estabelecidos.^{1,2} Entretanto, o excesso de exercício pode causar danos ao organismo, principalmente ao coração. Vários estudos demonstraram uma deterioração transitória da função cardíaca após episódios agudos de exercícios de resistência prolongados em indivíduos aparentemente saudáveis.^{3,4} O excesso de exercício físico pode ser um gatilho para arritmias ventriculares malignas, infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca em pessoas suscetíveis.⁵

A pesquisa sobre o impacto do exercício exaustivo no sistema cardiovascular é essencial. Mas, em humanos, é difícil determinar objetivamente a exaustão em condições de laboratório, uma vez que ela é medida pela incapacidade do indivíduo de manter o regime de exercícios por esforço volitivo.^{6,7} Nesse sentido, a vantagem dos modelos animais (por exemplo, ratos, camundongos) na avaliação de respostas fisiológicas a exercícios exaustivos é que existem critérios objetivos para a definição de exaustão, como a incapacidade de um animal continuar correndo apesar dos estímulos externos durante um teste de corrida em esteira^{8,9} ou afundar em uma piscina durante um teste de natação forçada.¹⁰

Numerosos estudos em animais de laboratório mostraram danos ao tecido miocárdico e comprometimento da função cardíaca associados à apoptose de cardiomiócitos, estresse oxidativo e respostas inflamatórias após episódios agudos de exercício exaustivo.¹¹⁻¹³ É relatado que o exercício exaustivo agudo causa alterações nos padrões eletrocardiográficos em ratos, sugerindo alterações na despolarização ventricular.^{14,15}

O mapeamento potencial da superfície corporal com base em um registro simultâneo de potenciais gerados pelo coração, a partir de vários locais, em toda a superfície do tronco, fornece mais informações fisiológicas e diagnósticas sobre eventos elétricos no miocárdio em comparação com a eletrocardiografia convencional.¹⁶⁻¹⁸ Ao utilizar o mapeamento potencial da superfície corporal, o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade elétrica do coração em ratos de laboratório durante a despolarização ventricular após exercício exaustivo agudo.

Métodos

Animais experimentais

Ratos albinos machos não consanguíneos de doze semanas de idade ($n=24$), pesando entre 200 e 300 g, foram adquiridos da *Stolbovaya Branch of the Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency* (Federação Russa). Os ratos foram alojados em gaiolas grupais em uma sala com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) sob um ciclo claro/escuro de 12 horas e alimentados com

ração comercial padrão para roedores e água *ad libitum*. Todos os procedimentos e protocolos experimentais foram realizados de acordo com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório publicado pelo *National Institutes of Health* (Publicação NIH No. 85-23, revisado em 1996) e aprovado pelo Comitê de Ética da *Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* (Syktyvkar, Federação Russa).

Protocolo de exercício

Uma esteira motorizada para roedores (Panlab / Harvard Apparatus, Espanha) foi utilizada para criar o exercício agudo exaustivo para ratos. Pulsos elétricos leves (0,5 mA) da grade eletrificada na parte traseira da esteira motivaram os animais a se exercitarem. Antes do experimento, os ratos foram acostumados ao exercício em esteira por três dias consecutivos (10 min/dia, 12-36 m/min, 0° de inclinação). Apenas alguns ratos, capazes de correr em modo adaptativo, foram selecionados para o estudo mais aprofundado. No dia do teste de exercício, os ratos correram a uma velocidade de 36 m/min e inclinação de 0° até a exaustão. A exaustão foi definida como o ponto em que o rato não conseguia mais correr, apesar de ser empurrado contra a grade de choque pela esteira em movimento.⁸ O tempo de corrida até a exaustão foi calculado com o software Sedacom versão 2.0 (Panlab / Harvard Apparatus, Espanha).

Eletrocardiografia convencional e mapeamento potencial de superfície corporal

O registro da atividade elétrica cardíaca foi realizado três a cinco dias antes (Pré-Ex), 5 e 10 minutos após (Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10, respectivamente) o exercício agudo exaustivo. Os ratos foram anestesiados com Zoletil (combinação de tiletamina/zolazepam, Virbac, França) na dose de 3,5 mg/100 g, i.m. e colocados em decúbito dorsal sobre uma almofada de aquecimento para manter a temperatura corporal aproximadamente em 37°C . Eletrocardiogramas unipolares (ECGs) foram registrados a partir de eletrodos agulha subcutâneos, distribuídos uniformemente ao redor do tronco, desde o nível da junção cervicotorácica até as margens costais inferiores (Figura 1). Foram utilizados 64 eletrodos no Pré-Ex e 32 eletrodos no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10. Simultaneamente com ECGs unipolares da superfície do tronco, ECGs foram registrados em derivações de membros bipolares. O terminal central Wilson serviu como referência para derivações unipolares do tronco. Os dados foram adquiridos utilizando um sistema de computador multicanal (largura de banda de 0,05-1000 Hz, taxa de amostragem de 4000 Hz e precisão de 16 bits). Os ratos tiveram um período de três a cinco dias para se recuperar da anestesia antes do exercício exaustivo. Para registro dos potenciais cardíacos pós-exercício, os ratos foram anestesiados imediatamente após a exaustão.

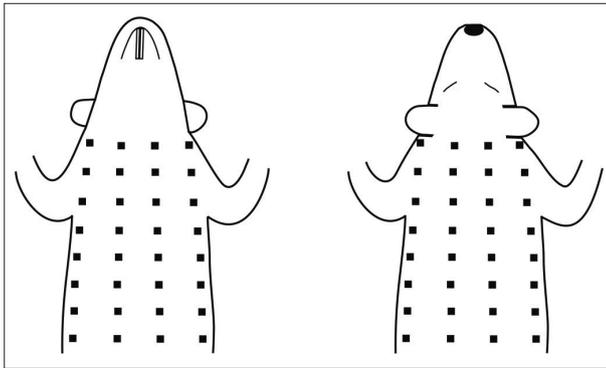


Figura 1 – Posições dos eletrodos na superfície corporal do rato utilizando 64 derivações unipolares no tronco. Quatro fileiras de eletrodos de agulha foram colocados na superfície ventral e quatro fileiras na superfície dorsal do corpo (oito eletrodos em cada fileira). Ao usar 32 derivações unipolares do tronco, o número de fileiras de eletrodos nas superfícies ventral e dorsal do corpo diminuiu duas vezes.

A duração dos intervalos R-R e os parâmetros de despolarização ventricular (duração do QRS, duração e amplitude das ondas R e S, soma das amplitudes das ondas R e S) foram analisados no ECG na derivação II do membro (ECG_{II}). Os intervalos R-R foram usados para calcular a frequência cardíaca (FC). Com base nos ECGs unipolares, foram construídos mapas equipotenciais (isopotenciais) instantâneos da superfície corporal, refletindo a distribuição dos potenciais cardíacos em cada instante de despolarização ventricular em um padrão plano da superfície torácica alinhado a um plano retangular. Os mapas potenciais de superfície corporal (BSPMs, *body surface potential maps*) analisaram a localização espacial e as trajetórias de deslocamento das áreas e extremos de potenciais positivos e negativos na superfície do tórax, as amplitudes dos extremos em instantes sequenciais de tempo durante a despolarização ventricular, as amplitudes máximas dos extremos para toda a despolarização ventricular e o momento em que os extremos atingiram amplitudes máximas. As características temporais dos BSPMs foram apresentadas em ms em relação ao pico da onda R_{II} (até o pico R_{II} – com sinal negativo).

De acordo com a dinâmica espaço-temporal da distribuição do potencial de superfície corporal, as seguintes fases de despolarização ventricular foram diferenciadas:¹⁹

1. Fase inicial – desde a formação de um padrão de distribuição potencial cardíaco, correspondente à despolarização ventricular, até a conclusão da primeira inversão de áreas potenciais positivas e negativas.
2. Fase média – desde a conclusão da primeira inversão até a conclusão da segunda inversão de áreas potenciais.
3. Fase terminal – desde a conclusão da segunda inversão de áreas potenciais até o desaparecimento do padrão de distribuição potencial correspondente à despolarização ventricular.

Para cada rato, as características do ECG_{II} e BSPMs foram determinadas de três a cinco batimentos no Pré-Ex, Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo pacote de *software* Estatística (versão 10.0, StatSoft, Tulsa, OK, EUA). A normalidade dos dados contínuos foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão e as variáveis com distribuição não-normal foram apresentadas como mediana, primeiro e terceiro quartis. Para os dados com distribuição normal, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de medidas repetidas, seguida do teste de comparação múltipla de Dunnett como análise *post-hoc*. Quando os dados não estavam distribuídos normalmente, foi realizado o teste não-paramétrico de Friedman, seguido do teste de Wilcoxon com ajuste de Bonferroni. A significância estatística foi estabelecida em nível alfa de 0,05, exceto para o teste de Wilcoxon, no qual o nível alfa foi ajustado para 0,025 (de acordo com o número de comparações pareadas) para evitar erro tipo I. O tamanho da amostra foi determinado por conveniência. Foram considerados dados²⁰ indicando que até 10% dos ratos de fornecedores comerciais se recusam a correr em esteira e precisam ser eliminados dos estudos de exercícios.

Resultados

Desempenho no exercício

Dos 24 ratos utilizados em sessões de familiarização de corrida, 20 foram selecionados para o exercício exaustivo agudo de acordo com sua capacidade de corrida. Nesses ratos, o tempo de corrida até a exaustão foi de $19,5 \pm 5,6$ min.

Parâmetros convencionais de ECG

A Tabela 1 mostra os achados do ECG_{II}. Não houve alterações estatisticamente significantes nos valores de FC após exercício exaustivo em esteira. Comparados aos valores

Tabela 1 – Parâmetros ECG_{II} antes e após exercício exaustivo agudo em esteira

	Pré-Ex	Pós-Ex 5	Pós-Ex 10
FC, bpm	480,3 \pm 23,3	484,5 \pm 25,2	490,7 \pm 28,8
Duração do QRS _{II} , ms	16,0 \pm 1,1	15,3 \pm 1,2*	15,8 \pm 1,7
Duração da onda R _{II} , ms	9,7 \pm 1,0	9,1 \pm 0,9*	9,4 \pm 1,0
Duração da onda S _{II} , ms	6,3 \pm 1,4	6,2 \pm 1,5	6,3 \pm 1,7
Amplitude da onda R _{II} , mV	0,62 \pm 0,16	0,65 \pm 0,15	0,63 \pm 0,14
Amplitude da onda S _{II} , mV	-0,28 \pm 0,15	-0,35 \pm 0,18*	-0,35 \pm 0,19*
Soma das amplitudes das ondas R _{II} e S _{II} , mV	0,90 \pm 0,19	0,99 \pm 0,20*	0,98 \pm 0,20*

Os dados são expressos como média \pm desvio padrão ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exaustivo. FC: frequência cardíaca. ANOVA de medidas repetidas e teste *post-hoc* de Dunnett; * $p < 0,05$ vs. Pré-Ex.

do Pré-Ex, a duração do QRS_{II} e a duração da onda R_{II} foram menores no Pós-Ex 5. Comparados com os do Pré-Ex, a amplitude da onda S_{II} e a soma das amplitudes das ondas R_{II} e S_{II} foram maiores no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10. Não houve mudanças significativas na duração da onda S_{II} ou na amplitude da onda R_{II} após corrida exaustiva em esteira.

Padrão espacial dos BSPMs

Antes do exercício exaustivo, o padrão de distribuição potencial de superfície corporal, correspondente ao início da despolarização ventricular, foi observado antes do aparecimento do complexo QRS no ECG_{II} (Figura 2, instante Pré-Ex, -9 ms). Nesse caso, a área dos potenciais cardíacos positivos cobria a parte cranial do tórax ventral e todo o dorso do tórax, com o extremo positivo localizado principalmente

no terço cranial do tórax lateral esquerdo. A área de potenciais negativos e o extremo negativo localizavam-se na parte caudal do tórax ventral. Durante a subida da onda R_{II}, ocorreu a primeira inversão das distribuições de potencial nos BSPMs e, como resultado, as áreas positivas e negativas mudaram suas posições relativas (Figura 2, Pré-Ex, instante -5,5 ms). Ao término da primeira inversão, o extremo positivo localizava-se de forma caudal no tórax ventral, e o extremo negativo localizava-se cranialmente, mais frequentemente no dorso. No instante do pico da onda R_{II}, a localização das áreas e extremos nos BSPMs permaneceu essencialmente inalterada (Figura 2, Pré-Ex, instante 0 ms). Durante a descida das ondas R_{II} e S_{II}, a segunda inversão das distribuições de potenciais foi observada nos BSPMs e, como consequência, a área de potenciais negativos se localizou

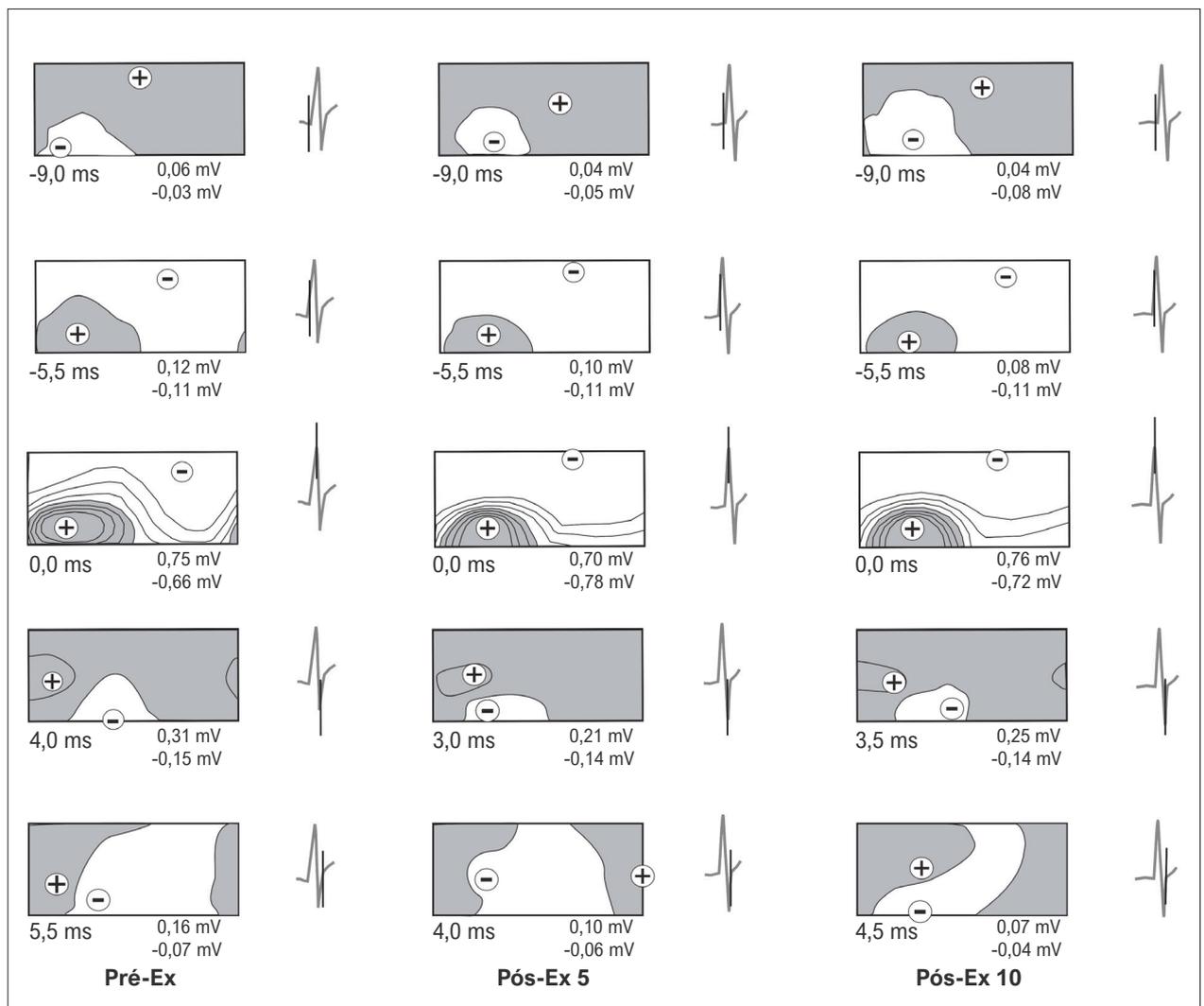


Figura 2 – Mapas equipotenciais da superfície corporal durante a despolarização ventricular antes e após exercício exaustivo em esteira do mesmo rato. As áreas de potenciais positivos (preenchidas) e negativos são mostradas. Os sinais, mais e menos, denotam a localização dos extremos positivo e negativo, respectivamente. Abaixo de cada mapa, são mostrados o tempo relativo ao pico da onda RII e as amplitudes dos extremos positivo e negativo. Perto de cada mapa, o ECGII é mostrado com um marcador de tempo (linha vertical). O espaçamento de contorno isopotencial é de 0,2 mV. Em cada mapa, a parte esquerda representa a superfície ventral do corpo e a direita representa a superfície dorsal do corpo. Pré-Ex: antes do exercício exaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exaustivo.

na parte caudal do tórax, lateralmente ou ventralmente à esquerda, enquanto a área de potenciais positivos ocupou a superfície torácica remanescente (Figura 2, Pré-Ex, instante 4,0 ms). Ao completar a segunda inversão, o extremo positivo se deslocou cranialmente e lateralmente à direita, com o extremo negativo sendo localizado caudalmente no lado esquerdo do tórax. Durante a transição da onda S_{II} para a onda T_{II} , foi registrado um padrão nos BSPMs de uma posição instável das áreas positiva e negativa, que indicava a conclusão da despolarização ventricular (Figura 2, Pré-Ex, instante 5,5 ms). Após o exercício exhaustivo, as distribuições potenciais espaciais durante a despolarização ventricular foram bastante semelhantes às do Pré-Ex (Figura 2, Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10).

Características temporais dos BSPMs

Não houve alterações significantes no momento do início da despolarização ventricular ou no momento da conclusão da primeira inversão de distribuições potenciais nos BSPMs após exercício exhaustivo em esteira (Figura 3). Comparada com a do Pré-Ex, a segunda inversão de distribuições potenciais nos BSPMs foi concluída significativamente mais cedo no Pós-Ex 5 (Figura 3). Além disso, em comparação com o Pré-Ex, a despolarização ventricular nos BSPMs foi concluída significativamente mais cedo no Pós-Ex 5 (Figura 3).

Não foram observadas alterações significantes na duração das fases inicial e terminal da despolarização ventricular nos BSPMs após corrida exhaustiva em esteira (Figura 4). Em comparação com as do Pré-Ex, a duração da

fase média e a duração total da despolarização ventricular diminuíram no Pós-Ex 5 (Figura 4).

Características dos extremos de BSPM

Durante a despolarização ventricular, as amplitudes dos extremos positivo e negativo dos BSPMs pré e pós exercício exhaustivo em esteira aumentaram progressivamente, atingindo valores máximos próximos ao pico da onda R_{II} , depois diminuíram (Figura 2, Tabela 2). Não houve alterações significantes nas amplitudes máximas dos extremos dos BSPMs durante a despolarização ventricular, nem no momento em que os extremos atingiram amplitudes máximas após exercício exhaustivo agudo (Figura 5).

As amplitudes dos extremos de BSPM em diferentes instantes de tempo durante a despolarização ventricular são mostradas na Tabela 2. Devido às variações individuais nos tempos de início e término da despolarização ventricular nos BSPMs, o intervalo de tempo correspondente à despolarização dos ventrículos em todos os animais estudados (ou seja, de -5 a 4 ms em relação ao pico R_{II}) foi analisado. Em cada momento analisado do intervalo de tempo escolhido, não foram observadas alterações significantes na amplitude do extremo positivo do BSPM após exercício exhaustivo em esteira. No momento do pico R_{II} , a amplitude do extremo negativo do BSPM no Pós-Ex 5 foi maior em comparação com o Pré-Ex (Tabela 2, momento 0 ms). Além disso, a 3 e 4 ms após o pico R_{II} , as amplitudes do extremo negativo do BSPM no Pós-Ex 5 foram menores em comparação com as do Pré-Ex (Tabela 2, momentos 3 e 4 ms).

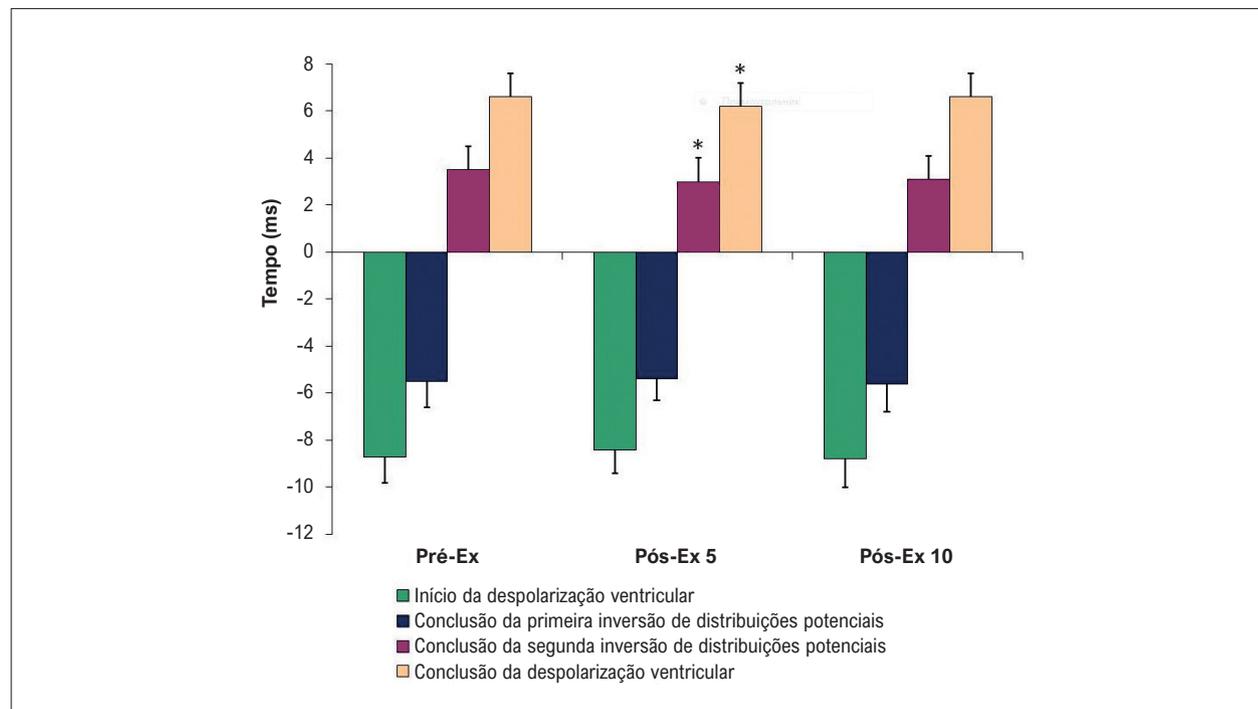


Figura 3 – Parâmetros temporais dos BSPMs durante a despolarização ventricular, antes e após exercício exhaustivo em esteira. O tempo é mostrado em relação ao pico da onda R_{II} . Os dados são expressos como média \pm desvio padrão ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exhaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exhaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exhaustivo. ANOVA de medidas repetidas e teste post-hoc de Dunnnett; * $p < 0,05$ vs. Pré-Ex.

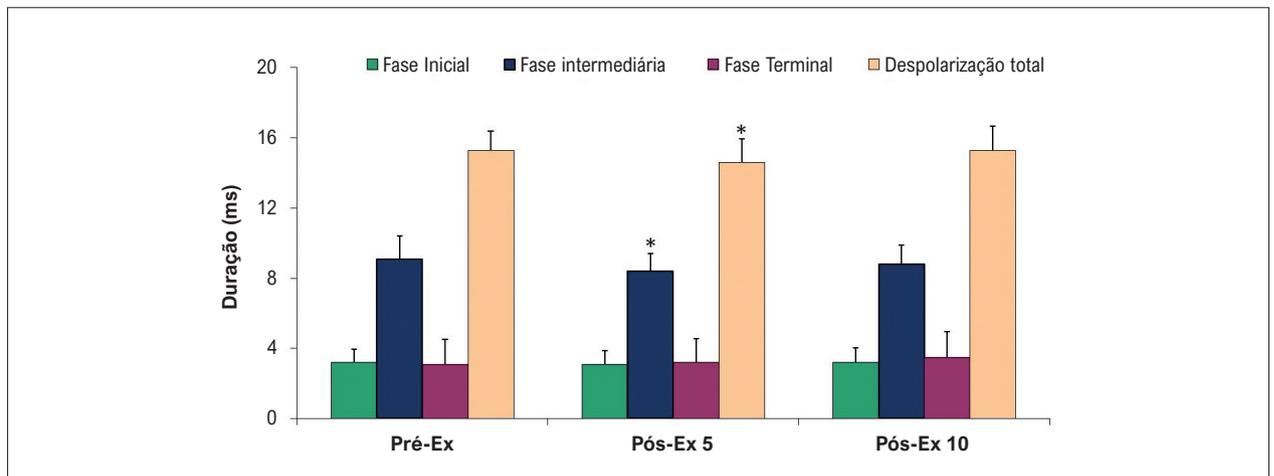


Figura 4 – Duração das fases individuais e duração total da despolarização ventricular nos BSPMs antes e após exercício agudo exhaustivo em esteira. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exhaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exhaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exhaustivo. ANOVA de medidas repetidas e teste post-hoc de Dunnett; * $p < 0,05$ vs. Pré-Ex.

Discussão

No presente estudo, avaliamos a atividade elétrica do coração durante a despolarização ventricular após exercício exhaustivo agudo em esteira em ratos previamente não treinados, utilizando mapeamento potencial de superfície corporal em combinação com eletrocardiografia convencional.

A resposta cardiovascular imediata ao exercício forçado em esteira em roedores é o aumento da FC^{21,22} garantindo o aumento do débito cardíaco. Em ratos Wistar, a aceleração da FC, durante a corrida em esteira, é determinada predominantemente pela atividade do nervo autonômico cardíaco, especialmente pelo aumento do fluxo simpático.²³ A diminuição da FC, após a cessação do exercício físico, é provavelmente a manifestação da reativação vagal.²⁴ Estudos anteriores em ratos não treinados demonstraram o declínio da FC para o nível inicial aos 10 minutos após corrida exhaustiva aguda em esteira.²⁵ No presente estudo, em ambas as situações após exercício exhaustivo (Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10), os valores da FC foram quase iguais aos da linha basal (Pré-Ex). Em nossa opinião, esses resultados podem ser explicados por uma diminuição da FC para o nível pré-exercício nos primeiros 5 minutos após a corrida até a exaustão.

Em seres humanos saudáveis, a resposta do ECG ao exercício físico consiste tanto em uma diminuição na duração do QRS ou em nenhuma alteração na duração do QRS.^{26,27} O encurtamento da duração do QRS com o exercício em indivíduos saudáveis é atribuído ao aumento da velocidade de condução intraventricular, devido ao aumento do tônus adrenérgico.²⁶ Enquanto isso, o prolongamento do QRS com o exercício é considerado um achado anormal do ECG e pode servir como marcador de isquemia miocárdica.²⁸ Foi observado o prolongamento significativo da duração do QRS, acompanhado pelo comprometimento da capacidade funcional cardíaca em ratos Sprague-Dawley saudáveis, que foram submetidos a exercício exhaustivo agudo em esteira, em comparação com seus controles sedentários.¹⁵ Encontramos uma diminuição na duração do QRS_{II} e da duração da onda

R_{II} no Pós-Ex em comparação com a do Pré-Ex, enquanto no Pós-Ex 10, esses parâmetros retornaram ao nível próximo ao Pré-Ex. É geralmente aceito que, em humanos, a onda R nas derivações de membros no ECG representa a despolarização dos ventrículos esquerdo e direito, e a onda S reflete predominantemente a excitação das partes basais dos ventrículos.²⁹ A gênese das ondas R e S em ECGs em ratos é semelhante à de humanos.³⁰ Assim, nossos resultados sugerem que as mudanças na duração do QRS após exercício exhaustivo agudo em ratos estavam relacionadas a uma diminuição transitória na duração da excitação da maior parte do miocárdio ventricular.

Em humanos aparentemente saudáveis, uma diminuição da amplitude da onda R, com ou sem aumento da amplitude da onda S, é observada nos ECGs no exercício máximo.^{31,32} A redução na amplitude da onda R, com exercício extenuante, é atribuída a uma diminuição do volume diastólico final ventricular,²⁷ bem como a alterações na ativação elétrica cardíaca,³¹ enquanto presume-se que o aumento na amplitude da onda S está relacionado a deslocamentos do eixo elétrico ou alterações de condução ventricular.³³ Nesse estudo, a amplitude da onda R_{II} não se alterou após a corrida exhaustiva em esteira. Entretanto, em comparação com o Pré-Ex, a amplitude da onda S_{II} aumentou no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10. Uma vez que a soma das amplitudes das ondas R_{II} e S_{II} também aumentou no Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10, as variações na amplitude da onda S_{II} após exercício exhaustivo provavelmente não foram resultado de um desvio do eixo QRS. Devido à falta de um segmento ST isoeletrico em ratos, o aumento da amplitude da onda S no ECG de ratos é considerado como depressão do segmento ST e é interpretado como um sinal de isquemia miocárdica.^{34,35} Assim, no presente estudo, o aumento da amplitude da onda S_{II} em ratos exaustos pode ser causado por alterações isquêmicas induzidas pelo exercício nos ventrículos cardíacos. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essa suposição.

Mudanças na distribuição espacial dos potenciais cardíacos na superfície do corpo, durante a despolarização ventricular,

Tabela 2 – Amplitudes dos extremos do BSPM em diferentes instantes de tempo durante a despolarização ventricular antes e após exercício exaustivo agudo em esteira

	Momento, ms									
	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Pré-Ex	0,19 (0,06; 0,31)	0,44 (0,19; 0,54)	0,67 (0,41; 0,81)	0,89 (0,80; 1,09)	1,06 (0,90; 1,20)	0,92 (0,79; 1,16)	0,74 (0,54; 0,91)	0,45 (0,17; 0,79)	0,41 (0,29; 0,63)	0,4 (0,33; 0,52)
Pós-Ex 5	0,14 (0,05; 0,24)	0,34 (0,19; 0,46)	0,57 (0,43; 0,73)	0,88 (0,67; 1,05)	1,02 (0,78; 1,20)	0,95 (0,77; 1,15)	0,76 (0,39; 0,9)	0,33 (0,22; 0,59)	0,44 (0,19; 0,59)	0,34 (0,20; 0,46)
Pós-Ex 10	0,19 (0,06; 0,28)	0,41 (0,19; 0,50)	0,67 (0,44; 0,77)	0,84 (0,56; 1,02)	0,95 (0,75; 1,16)	0,95 (0,76; 1,15)	0,61 (0,28; 0,91)	0,39 (0,18; 0,57)	0,41 (0,21; 0,58)	0,4 (0,2; 0,53)
Extremo positivo, mV	-0,14 (-0,11; -0,21)	-0,28 (-0,16; -0,35)	-0,40 (-0,26; -0,52)	-0,58 (-0,38; -0,64)	-0,64 (-0,51; -0,73)	-0,71 (-0,62; -0,85)	-0,58 (-0,49; -0,74)	-0,42 (-0,29; -0,56)	-0,28 (-0,20; -0,40)	-0,16 (-0,09; -0,27)
Extremo negativo, mV	-0,14 (-0,07; -0,19)	-0,26 (-0,18; -0,35)	-0,42 (-0,27; -0,50)	-0,57 (-0,41; -0,67)	-0,65 (-0,58; -0,78)	-0,77 (-0,68; -0,92)*	-0,65 (-0,44; -0,78)	-0,39 (-0,22; -0,44)	-0,21 (-0,14; -0,30)*	-0,08 (-0,05; -0,189)*
Pós-Ex 10	-0,16 (-0,08; -0,20)	-0,29 (-0,17; -0,35)	-0,45 (-0,30; -0,53)	-0,60 (-0,40; -0,69)	-0,66 (-0,55; -0,75)	-0,75 (-0,60; -0,90)	-0,67 (-0,45; -0,73)	-0,39 (-0,20; -0,46)	-0,23 (-0,13; -0,36)	-0,12 (-0,06; -0,23)

O tempo é mostrado em relação ao pico da onda RII. Os dados são expressos como mediana, primeiro e terceiro quartis (n = 20). Pré-Ex: antes do exercício exaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exaustivo. Teste de Wilcoxon com ajuste de Bonferroni; *p < 0,025 vs. Pré-Ex no mesmo tempo.

são indicadores de alterações na direção das frentes de onda de excitação nos ventrículos cardíacos.^{16,36} Miller et al.³⁷ observaram mudanças significantes na trajetória de migração do extremo negativo, bem como o aparecimento dos extremos anteriores positivos adicionais nos BSPMs durante o complexo QRS, no exercício máximo em indivíduos saudáveis, o que eles consideraram como sendo devido a um atraso na ativação da parede livre do ventrículo esquerdo em relação ao início da excitação no ventrículo direito e septo intraventricular.

Takala et al.³⁸ não revelaram alterações nos padrões espaciais dos BSPMs do intervalo QRS-tempo após exercício máximo em indivíduos saudáveis. No presente estudo, os padrões espaciais do BSPM durante a despolarização ventricular foram semelhantes aos observados anteriormente em ratos Wistar saudáveis.³⁹ As localizações das áreas e extremos, e sua dinâmica nos BSPMs em Pós-Ex 5 e Pós-Ex 10 foram quase idênticas àquelas no Pré-Ex, o que sugeriu que a direção principal da onda de ativação em ventrículos de ratos não mudou muito com o exercício exaustivo agudo em esteira.

Em ratos, a primeira inversão das distribuições de potencial nos BSPMs, durante a despolarização ventricular, é causada por um rompimento da onda de excitação no subepicárdio, tanto da base do ventrículo direito quanto do ápice do ventrículo esquerdo, e a segunda inversão resultou da mudança na direção da onda de ativação em direção à base do ventrículo esquerdo e ao cone excretor da aorta.¹⁹ Durante a fase inicial da despolarização ventricular nos BSPMs, a onda de excitação, em ratos, propaga-se pelo sistema condutor e depois move-se através do miocárdio em direção endo-epicárdica. Durante as fases média e terminal da despolarização ventricular nos BSPMs, há excitação da massa principal do miocárdio ventricular e da base do ventrículo esquerdo, respectivamente.¹⁹ Nesse estudo, no Pós-Ex 5, em comparação com o Pré-Ex, foi demonstrado uma conclusão precoce da segunda inversão de distribuições potenciais, uma conclusão precoce da despolarização ventricular, bem como uma diminuição na duração da fase média e da duração total da despolarização ventricular nos BSPMs, o que parece ser resultado de uma diminuição na duração da ativação da massa principal do miocárdio ventricular. No Pós-Ex 10, os parâmetros temporais dos BSPMs não diferiram do Pré-Ex. Assim, no presente estudo, as mudanças nas características temporais do BSPM, subsequentes ao exercício exaustivo agudo em esteira, foram causadas por uma redução reversível na duração da fase média da despolarização ventricular, enquanto as durações das fases inicial e terminal permaneceram essencialmente inalteradas. Comparado com o eletrocardiograma convencional, o mapeamento potencial de superfície corporal permitiu a identificação mais precisa do estágio de despolarização ventricular, cuja duração se alterou consideravelmente em consequência do exercício exaustivo de ratos em esteira.

Em relação ao efeito do exercício extenuante nos parâmetros de amplitude do BSPM, Mirvis⁴⁰ descreveu uma redução na amplitude do extremo positivo e um aumento na amplitude do extremo negativo nos mapas isopotenciais da superfície anterior do tórax em diferentes pontos do complexo QRS durante o exercício submáximo em indivíduos

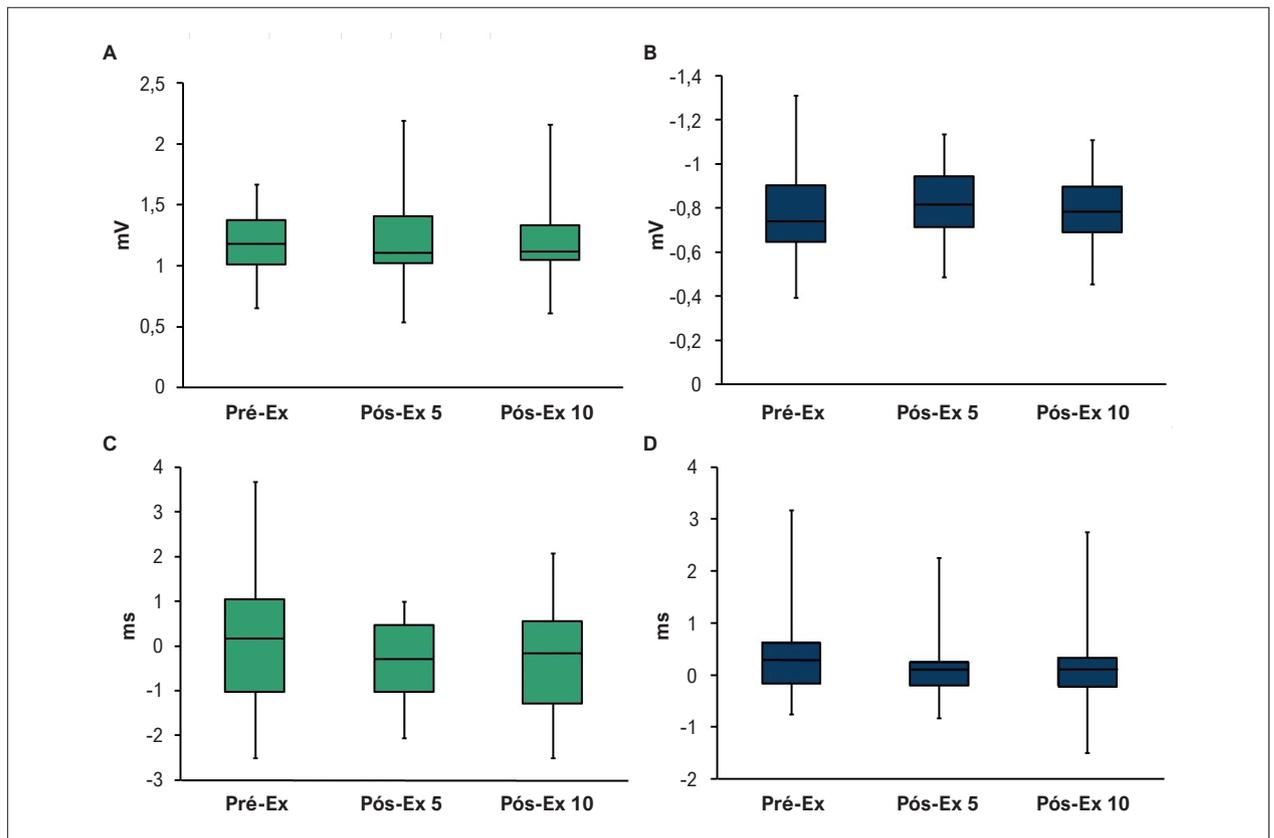


Figura 5 – Amplitudes máximas de extremos positivo (A) e negativo (B) nos BSPMs durante despolarização e o momento em que os extremos positivo e negativo atingiram amplitudes máximas (C e D, respectivamente) antes e após o exercício exhaustivo agudo em esteira. O tempo é mostrado em relação ao pico da onda RII. Os dados são expressos em mediana, primeiro e terceiro quartis, valores mínimo e máximo ($n = 20$). Pré-Ex: antes do exercício exhaustivo; Pós-Ex 5: 5 minutos após exercício exhaustivo; Pós-Ex 10: 10 minutos após exercício exhaustivo. Teste de Friedman, $p > 0,05$.

saudáveis. Outros autores³⁷ revelaram a diminuição da amplitude máxima do extremo positivo do BSPM durante o QRS, com exercício máximo em voluntários saudáveis, o que eles supuseram ser resultado das mudanças nas frentes de onda de ativação na parede do ventrículo esquerdo. Em nosso estudo, as amplitudes máximas dos extremos positivo e negativo do BSPM durante a despolarização ventricular e o tempo em que os extremos atingiram as amplitudes máximas não se alteraram significativamente após o exercício exhaustivo em esteira. Enquanto isso, em comparação com o Pré-Ex, a amplitude do extremo negativo do BSPM no instante do pico R_{II} e 3 e 4 ms após o pico R_{II} mudou no Pós-Ex 5. As causas exatas dessas alterações não são claras. Como mostramos, no momento de 3 ms após R_{II} -pico, a segunda inversão das distribuições de potencial nos BSPMs ainda continuava no Pré-Ex, ao passo que já estava completa no Pós-Ex 5. Portanto, a diminuição da amplitude dos extremos negativos do BSPM 3 e 4 ms após o pico R_{II} no Pós-Ex 5 em comparação com o Pré-Ex pode estar associada a uma conclusão precoce da segunda inversão de distribuições dos potenciais nos BSPMs.

Em resumo, de acordo com os resultados, este é o primeiro estudo a mostrar as distribuições potenciais de superfície corporal durante a despolarização ventricular em ratos após exercício exhaustivo agudo. Sugerimos que

as mudanças transitórias nas características temporais e de amplitude dos BSPMs observadas em ratos, após corrida em esteira até a exaustão, foram fisiológicas e refletiram o comportamento elétrico do coração em exercício físico extenuante.

O presente estudo tem limitações. Primeiro, nossos resultados são restritos apenas a ratos machos adultos jovens e não podem ser aplicados diretamente à população de ratos de laboratório como um todo. Em segundo lugar, no presente estudo, o registro da atividade elétrica cardíaca foi realizado em animais anestesiados com zoletil. Embora tenha sido demonstrado que o zoletil tem um efeito cardiovascular mínimo,⁴¹ a influência desse anestésico nos dados obtidos não pode ser completamente excluída.

Conclusão

Em conclusão, nossos dados mostraram que o exercício agudo em esteira até a exaustão não alterou o padrão espacial das distribuições de potenciais de superfície corporal durante a despolarização ventricular, mas induziu a diminuição da duração da fase média e da duração total da despolarização ventricular, bem como as mudanças na amplitude do extremo negativo dos BSPMs durante a despolarização ventricular em ratos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ivonin AG, Smirnova SL, Roshchevskaya IM; Análise e interpretação dos dados: Ivonin AG, Roshchevskaya IM; Análise estatística e Redação do manuscrito: Ivonin AG.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Referências

1. Fiuzza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise Benefits in Cardiovascular Disease: Beyond Attenuation of Traditional Risk Factors. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):731-43. doi: 10.1038/s41569-018-0065-1.
2. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:69. doi: 10.3389/fcvm.2019.00069.
3. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Atkinson G. Left Ventricular Function Immediately Following Prolonged Exercise: A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):681-7. doi: 10.1249/01.mss.0000210203.10200.12.
4. Elliott AD, La Gerche A. The Right Ventricle Following Prolonged Endurance Exercise: Are we Overlooking the More Important Side of the Heart? A Meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(11):724-9. doi: 10.1136/bjsports-2014-093895.
5. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, et al. Exercise and Acute Cardiovascular Events Placing the Risks into Perspective: a Scientific Statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115(17):2358-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181485.
6. Stawski R, Walczak K, Kosielski P, Meissner P, Budlewski T, Padula G, et al. Repeated Bouts of Exhaustive Exercise Increase Circulating Cell Free Nuclear and Mitochondrial DNA without Development of Tolerance in Healthy Men. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178216. doi: 10.1371/journal.pone.0178216.
7. Gurton WH, Gough LA, Sparks SA, Faghy MA, Reed KE. Sodium Bicarbonate Ingestion Improves Time-to-Exhaustion Cycling Performance and Alters Estimated Energy System Contribution: A Dose-Response Investigation. *Front Nutr*. 2020;7:154. doi: 10.3389/fnut.2020.00154.
8. Walters TJ, Ryan KL, Tate LM, Mason PA. Exercise in the Heat is Limited by a Critical Internal Temperature. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):799-806. doi: 10.1152/jappl.2000.89.2.799.
9. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DH, Pagan LU, Bonomo C, Lima AR, et al. Beneficial Effects of Physical Exercise on Functional Capacity and Skeletal Muscle Oxidative Stress in Rats with Aortic Stenosis-Induced Heart Failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:8695716. doi: 10.1155/2016/8695716.
10. Xia L, Li M, Zhang Y, Ruan J, Pei J, Shi J, et al. Exhaustive Exercise Does Not Affect Humoral Immunity and Protection after Rabies Vaccination in a Mouse Model. *Virol Sin*. 2018;33(3):241-8. doi: 10.1007/s12250-018-0026-1.
11. Oláh A, Németh BT, Mátyás C, Horváth EM, Hidi L, Birtalan E, et al. Cardiac Effects of Acute Exhaustive Exercise in a Rat Model. *Int J Cardiol*. 2015;182:258-66. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.045.
12. Zhang H, Liu M, Zhang Y, Li X. Trimetazidine Attenuates Exhaustive Exercise-Induced Myocardial Injury in Rats via Regulation of the Nrf2/NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2019;10:175. doi: 10.3389/fphar.2019.00175.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

13. Li Y, Xu P, Wang Y, Zhang J, Yang M, Chang Y, et al. Different Intensity Exercise Preconditions Affect Cardiac Function of Exhausted Rats through Regulating TXNIP/TRX/NF- κ Bp65/NLRP3 Inflammatory Pathways. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:5809298. doi: 10.1155/2020/5809298.
14. Xu P, Kang T, Liu HY, Sun WW, Xie YN, Cao XB. The Effect of Nuclear Factor Erythroid-2-related Factor2 on the Changes of Cardiac Function and Electrocardiogram in Rats After Exhausted Exercise. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2016;32(2):146-151. doi: 10.13459/j.cnki.cjap.2016.02.013.
15. Su Y, Wang Y, Xu P, Sun Y, Ping Z, Huang H, et al. Study on the Time-effectiveness of Exercise Preconditioning on Heart Protection in Exhausted rats. *Chin J Physiol*. 2021;64(2):97-105. doi: 10.4103/CJPCJP_65_20.
16. Taccardi B, Punske BB, Lux RL, MacLeod RS, Ershler PR, Dustman TJ, et al. Useful Lessons from Body Surface Mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(7):773-86. doi: 10.1111/j.1540-8167.1998.tb00965.x.
17. Finlay DD, Nugent CD, Donnelly MP, Lux RL, McCullagh PJ, Black ND. Selection of Optimal Recording Sites for Limited Lead Body Surface Potential Mapping: A Sequential Selection Based Approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:9. doi: 10.1186/1472-6947-6-9.
18. Zubkiewicz-Kucharska A, Noczyńska A, Sobieszka M, Poręba M, Chrzanowska J, Poręba R, et al. Disturbances in the Intraventricular Conduction System in Teenagers with Type 1 Diabetes. A pilot study. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):108043. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108043.
19. Roshchevskaya IM. *Cardioelectric Field of Warm-blooded Animals and Man*. St.-Petersburg: Nayka; 2008.
20. Poole DC, Copp SW, Colburn TD, Craig JC, Allen DL, Sturek M, et al. Guidelines for Animal Exercise and Training Protocols for Cardiovascular Studies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):1100-38. doi: 10.1152/ajpheart.00697.2019.
21. Lujan HL, Janbaih H, Feng HZ, Jin JP, DiCarlo SE. Ventricular Function During Exercise in Mice and Rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(1):68-74. doi: 10.1152/ajpregu.00340.2011.
22. Borges JP, Masson GS, Tibiriça E, Lessa MA. Aerobic Interval Exercise Training Induces Greater Reduction in Cardiac Workload in the Recovery Period in Rats. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(1):47-53. doi: 10.5935/abc.20130230.
23. Tarasova OS, Borzykh AA, Kuz'min IV, Borovik AS, Lukoshkova EV, Sharova AP, et al. Dynamics of Heart Rate Changes in Rats Following Stepwise Change of Treadmill Running Speed. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2012;98(11):1372-9.
24. van de Vegte YJ, Tegegne BS, Verweij N, Snieder H, van der Harst P. Genetics and the Heart Rate Response to Exercise. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(12):2391-409. doi: 10.1007/s00018-019-03079-4.
25. Gleeson TT, Baldwin KM. Cardiovascular Response to Treadmill Exercise in Untrained Rats. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;50(6):1206-11. doi: 10.1152/jappl.1981.50.6.1206.

26. Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D, Pozderac R, Boudoulas H. Exercise-induced QRS Prolongation in Patients with Coronary Artery Disease: A Marker of Myocardial Ischemia. *Am Heart J.* 1993;126(6):1320-5. doi: 10.1016/0002-8703(93)90529-i.
27. Akkerhuis KM, Simoons ML. Exercise Electrocardiography and Exercise Testing. In: Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J. (editors) *Comprehensive Electrocardiology*. London: Springer; 2011.
28. Cantor A, Yosefy C, Potekhin M, Ilia R, Keren A. The Value of Changes in QRS Width and in ST-T Segment During Exercise Test in Hypertrophic Cardiomyopathy for Identification of Associated Coronary Artery Disease. *Int J Cardiol.* 2006;112(1):99-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.11.012.
29. Barr RC, van Oosterom A. Genesis of the Electrocardiogram. In: Macfarlane PW, van Oosterom A, Pahlm O, Kligfield P, Janse M, Camm J. (editors) *Comprehensive electrocardiology*. Springer: London; 2011.
30. Farraj AK, Hazari MS, Cascio WE. The Utility of the Small Rodent Electrocardiogram in Toxicology. *Toxicol Sci.* 2011;121(1):11-30. doi: 10.1093/toxsci/kfr021.
31. Miller WT, Kertzer R, Bunk CL, Alexander LA. Normal Variations in Body Surface Electrocardiographic Potential Distributions during QRS: Effects of Exercise and Exercise Training. *J Electrocardiol.* 1985;18(3):239-50. doi: 10.1016/s0022-0736(85)80048-0.
32. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001;104(14):1694-740. doi: 10.1161/hc3901.095960.
33. Froelicher VF, Myers J. *Exercise and Heart*. Philadelphia, PA: Saunders, 2006.
34. Yamamoto S, Matsui K, Sasabe M, Kitano M, Ohashi N. Effect of SMP-300, a new Na⁺/H⁺ Exchange Inhibitor, on Myocardial Ischemia and Experimental Angina Models in Rats. *Jpn J Pharmacol.* 2000;84(2):196-205. doi: 10.1254/jjp.84.196.
35. Farraj AK, Hazari MS, Haykal-Coates N, Lamb C, Winsett DW, Ge Y, et al. ST Depression, Arrhythmia, Vagal Dominance, and Reduced Cardiac micro-RNA in Particulate-exposed Rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(2):185-96. doi: 10.1165/rcmb.2009-0456OC.
36. Medvegy M, Duray G, Pintér A, Préda I. Body Surface Potential Mapping: Historical Background, Present Possibilities, Diagnostic Challenges. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7(2):139-51. doi: 10.1111/j.1542-474x.2002.tb00155.x.
37. Miller WT 3rd, Spach MS, Warren RB. Total Body Surface Potential Mapping during Exercise: QRS-T-wave Changes in Normal Young Adults. *Circulation.* 1980;62(3):632-45. doi: 10.1161/01.cir.62.3.632.
38. Takala P, Hänninen H, Montone J, Mäkijärvi M, Nenonen J, Oikarinen L, et al. Magnetocardiographic and Electrocardiographic Exercise Mapping in Healthy Subjects. *Ann Biomed Eng.* 2001;29(6):501-9. doi: 10.1114/1.1376388.
39. Suslova OV, Smirnova SL, Roshchevskaya IM. Cardiac Body Surface Potentials in Rats with Experimental Pulmonary Hypertension during Ventricular Depolarization. *Bull Exp Biol Med.* 2016;162(1):7-10. doi: 10.1007/s10517-016-3531-y.
40. Mirvis DM. Body Surface Distribution of Exercise-induced QRS Changes in Normal Subjects. *Am J Cardiol.* 1980;46(6):988-96. doi: 10.1016/0002-9149(80)90356-2.
41. Saha DC, Saha AC, Malik G, Astiz ME, Rackow EC. Comparison of cardiovascular Effects of Tiletamine-zolazepam, Pentobarbital, and Ketamine-xylazine in Male Rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2007;46(2):74-80.

