UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

Willian Defendi Minozzo

O exercício aeróbio reduz o estresse oxidativo em ratos diabéticos com insuficiência cardíaca

Porto Alegre

2022

Willian Defendi Minozzo

O exercício aeróbio reduz o estresse oxidativo em ratos diabéticos com insuficiência cardíaca

Trabalho de Conclusão de Curso de Fisioterapia, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Fisioterapia.

Orientador: Dr. Pedro Dal Lago
Coorientadora: Drª. Janaína Barcellos Ferreira

Porto Alegre
2022

Catalogação na Publicação

Defendi Minozzo, Willian
O exercício aeróbio reduz o estresse oxidativo em ratos diabéticos com insuficiência cardíaca / Willian Defendi Minozzo. -- 2022.
40 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Monografia (trabalho de conclusão de curso) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Curso de Fisioterapia, 2022.

Orientador(a): Pedro Dal Lago ; coorientador(a): Janaína Barcellos Ferreira.

1. Estresse Oxidativo. 2. Exercício Aeróbico. 3. Insuficiência Cardíaca . 4. Diabetes mellitus. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Quando os ventos de mudança sopram, umas pessoas levantam barreiras, outras constroem moinhos de vento.”

Érico Veríssimo

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Andriana e Júlio, por sempre me apoiarem em todas as conquistas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Pedro Dal Lago, pela oportunidade de tê-lo como orientador, pela dedicação e atenção dispensada durante todos estes anos. À Drª Janaína Barcellos Ferreira por ter aceitado o desafio de coorientação deste trabalho. À Naira Scherer por todos os ensinamentos e oportunidade de ter sido bolsista de iniciação científica deste que é um braço do seu trabalho de doutorado. Vocês contribuíram muito para que eu alcançasse os meus sonhos. Obrigado por participar de mais uma etapa na minha formação e por ter sido fundamental para a realização deste trabalho.

A Deus, por abençoar minha vida com pessoas maravilhosas e por todas as conquistas alcançadas. Aos meus pais, Andriana e Júlio por sempre me apoiarem em todas as decisões, mesmo que elas pudessem nos distanciar, por aguentarem a saudade de tantos anos longe e por sempre me darem força em todos os momentos. Pai e mãe, muito obrigado pela educação, carinho, paciência, amor, ensinamentos e dedicação em toda minha trajetória. A todos os meus familiares. Em especial meus avós, Maria e Jandir *(in memorian)*, Ricieri *(in memorian)* e Líbera por todo carinho e afeto. Aos meus amigos de Porto Alegre, em especial, Augusto, Bruno, Hebert e Vinícius por compartilharmos nossas dificuldades, alegrias e tristezas, e por todos os momentos felizes que me propiciaram nesta cidade. Aos amigos do "bonde", os maiores presentes que a graduação me deu, pela amizade, ensinamentos, dedicação e carinho que sempre tiveram por mim. Obrigado por toda ajuda e pelo apoio nas minhas decisões. Aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Interação Cardiopulmonar - GPIC e do Laboratório de Fisiologia Experimental, meu muito obrigado por toda ajuda e gentileza. À UFCSPA e meus professores da graduação, peças fundamentais na minha formação. Ao PIC - UFCSPA, pelo apoio financeiro durante esses anos como bolsista de iniciação científica.

À todos que fizeram e fazem parte da minha vida, muito obrigado!

RESUMO

Introdução: Pacientes com IC apresentam significativa resistência à insulina, o que aumenta o risco de desenvolver DM2 e consequentemente maior morbimortalidade nessa população. O EA é uma estratégia terapêutica benéfica para o tratamento de limitações funcionais na IC e DM2. Objetivos: Analisar os efeitos do EA sobre biomarcadores de estresse oxidativo em ratos diabéticos com insuficiência cardíaca. Métodos: Foram utilizados ratos Wistar machos (~150g) divididos em grupos experimentais: grupo sedentário (DM2+IC+SED n=11) e o grupo exercício aeróbio (DM2+IC+EA n=12). A DM2 foi induzida através de dieta hiperlipídica e, submetida a uma injeção intraperitoneal de Streptozotocina. A indução do infarto deu-se através da cirurgia de ligadura da artéria coronária descendente esquerda. O protocolo de EA foi realizado em uma esteira específica para ratos de baixa a moderada intensidade com 50 a 70% do VO2max, duração de 1h/dia, 5 dias por semana. Ambos protocolos tiveram duração de 8 semanas, 5 vezes por semana. Para avaliar os marcadores de estresse oxidativo foi utilizado espectrofotômetro. Resultados: Houve diminuição nos níveis de TBARS no plasma no grupo EA ($p<0,001$). Os níveis de GSH aumentaram no VE no grupo EA ($p=0,001$) e houve aumento significativo na CAT no VE e plasma no grupo EA em comparação ao grupo SED ($p<0,001$). Conclusão: Este estudo experimental mostrou que o EA realizado de maneira contínua 5 vezes por semana durante 2 meses, modula alterações celulares através da melhora da resposta antioxidante em ratos diabéticos infartados.

Palavras-chave: Estresse Oxidativo; Exercício Aeróbico; Insuficiência Cardíaca; Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Introduction: HF patients have significant insulin resistance, which increases the risk of developing DM2 and, consequently, higher morbidity and mortality in the population. The exercise is a programming strategy for the treatment of programming in HF and DM2. Objectives: To analyze the effects of aerobic exercise on biomarkers of oxidative stress in diabetic rats with heart failure. Methods: Male Wistar rats (~150g) were divided into two experimental groups: sedentary group (DM2+HF+SED n=11) and aerobic exercise group (DM2+HF+AE n=12). DM2 was induced by a high-fat diet and submitted to an intraperitoneal injection of Streptozotocin. Infarction was induced by ligation of the left descending coronary artery. The aerobic exercise protocol was performed on a specific treadmill for rats of low intensity with 50 to 70% of maximum speed and duration of 1 hour a day, 5 days a week. Both protocols lasted 8 weeks, 5 times a week. To evaluate the oxidative stress markets, a spectrophotometer was used. Results: There was a decrease in plasma TBARS levels in the AE group ($p<0.001$). GSH levels increased in the LV in the AE group ($p=0.001$) and there was a significant increase in CAT in the LV and plasma in the AE group compared to the SED group ($p<0.001$). Conclusion: This experimental study showed that AE performed continuously 5 times a week for 2 months modulates cellular changes by improving the antioxidant response in infarcted diabetic rats.

Key words: Oxidative stress; Aerobic Exercise; Heart Failure; Diabetes mellitus.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características morfológicas, congestão pulmonar e hepática……. 29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)..... 30
Figura 2 - Glutationa (GSH)..... 31
Figura 3 - Catalase (CAT)..... 32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP - Trifosfato de Adenosina

CAT - Catalase

CEUA - Comitê de Ética no Uso de Animais

CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

DCV - Doença Cardiovascular

DM - Diabetes mellitus

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DP - Desvio Padrão

EA - Exercício Aeróbio

EROs - Espécies Reativas ao Oxigênio

FE - Fração de Ejeção

FiO2 - Fração inspirada de oxigênio

GF - Glicemia em jejum

GSH - Glutationa

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IC - Insuficiência cardíaca

IP - Intraperitoneal

NIH - National Institutes of Health

SED - Sedentário

STZ - Streptozotocina

TBA - Ácido tiobarbitúrico

TBARS - Thiobarbituric acid reactive substances

TCA - Ácido tricloroacético

TTG - Teste de tolerância à glicose

UFCSPA - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

VE - Ventrículo Esquerdo

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

°C - Grau Celsius

cm - Centímetros

g - Gramas

g/kg - Gramas por quilograma

h - Horas

m/min - Metros por minutos

mg/dL - Miligramas por decilitros

mg/kg - Miligramas por quilograma

min - Minutos

MJ/kg - Megajoule por quilograma

ml - mililitros

mmol/L - Milimol por litro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 13

2. MATERIAIS E MÉTODOS..... 15

2.1 Aspectos éticos para estudos em animais..... 15

2.2 Cálculo amostral e grupos experimentais..... 15

2.3 Protocolos e intervenções..... 16

2.3.1 Indução do diabetes mellitus 2 (DM-2)..... 16

2.3.2 Controle glicêmico..... 17

2.3.3 Teste de tolerância à glicose (TTG)..... 17

2.4 Indução da IC..... 17

2.4.1 Análise morfológica e coleta de tecidos..... 18

2.5 Análise bioquímica..... 19

2.6 Intervenção..... 19

2.6.1 Protocolo de exercício aeróbio (EA)..... 19

2.8 Análise estatística..... 19

3. RESULTADOS..... 21

3.1 Características morfológicas, congestão pulmonar e hepática..... 21

3.2 Estresse Oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes..... 21

4. DISCUSSÃO..... 22

5. CONCLUSÃO..... 25

REFERÊNCIAS..... 26

ANEXO..... 33

NORMAS DA REVISTA ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA PARA SUBMISSÃO..... 33

ARTIGO

O exercício aeróbio reduz o estresse oxidativo em ratos diabéticos com insuficiência cardíaca

The aerobic exercise reduces oxidative stress in diabetic rats with heart failure

(Arquivos Brasileiros de Cardiologia; fator de impacto 2.0)

Willian Defendi Minozo[1]

Naira Helena Bohrer Scherer[1]

Janaína Barcellos Ferreira[1]

Pedro Dal Lago[1]

[1]Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Laboratório de Fisiologia Experimental, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente: Willian Defendi Minozzo

Idioma: Português

Palavras-chave: Estresse Oxidativo; Exercício Aeróbico; Insuficiência Cardíaca; Diabetes mellitus.

Key words: Oxidative stress; Aerobic Exercise; Heart Failure; Diabetes mellitus.

Número de palavras do manuscrito: 3314

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica resultante de inúmeras doenças que afetam o coração, gerando uma incapacidade do ventrículo em bombear sangue para atender às necessidades metabólicas e tissulares do organismo.[1] Associada à disfunção ventricular esquerda, a IC ocasiona baixo débito cardíaco e altas pressões de enchimento, tanto pulmonares quanto sistêmicas.[2] Dados clínicos e epidemiológicos nas últimas décadas têm demonstrado que o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um dos principais fatores para IC, estando associado a um pior prognóstico e maior mortalidade.[3] No Brasil, cerca de 6,1% da população convive com alguma Doença Cardiovascular (DCV), o que representa um grave problema de saúde pública, elevados custos para o sistema de saúde e alta morbimortalidade para essa população.[4]

A relação entre DM2 e IC é bidirecional, com cada doença aumentando de forma independente o risco para o desenvolvimento da outra. Dentro deste contexto, distúrbios metabólicos podem contribuir para a incapacidade e diminuição da atividade física, provocando acúmulo de gordura visceral e, assim, aumentar ainda mais a inflamação e o estresse oxidativo.[5]

Além de influenciar diretamente na perda da homeostase celular, a hiperglicemia induz dano celular com disfunção mitocondrial aumentando os níveis circulantes de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), além de interferir no influxo celular de cálcio. Essas adaptações, causam um déficit na produção de ATP ocasionando fibrose, necrose e apoptose de cardiomiócitos. As EROs desempenham um papel crucial na deterioração da função cardíaca, perda da função sistólica, diminuição do débito cardíaco, danos musculares e aumento da resistência vascular periférica. Além disso, causam a oxidação dos fosfolipídios da membrana celular e danos ao DNA. Esses efeitos podem ser controlados, quando há um aumento nos níveis de enzimas antioxidantes, como a Glutationa (GSH) e Catalase (CAT).[5,6,7]

A intolerância ao exercício físico está entre as alterações funcionais mais graves no aumento de EROs, geralmente acompanhada de cansaço intenso e dispneia.[5] Posto isto, faz-se necessário estudos de modalidades terapêuticas

com uso de animais para testar novas estratégias de tratamento farmacológicas e não-farmacológicas. O exercício físico aeróbio pode ser utilizado como importante ferramenta não-farmacológica, levando a remodelação muscular, alterando morfologia das fibras musculares, induzindo a formação de novos vasos e aumentando o suprimento de oxigênio aos músculos, porém, a hiperglicemia e a resistência insulínica podem interferir nesta resposta.[6]

De acordo com as considerações e os aspectos mencionados acima, a hipótese do presente estudo é que o exercício físico aeróbio reduz danos estruturais e melhora a resposta antioxidante de ratos diabéticos com insuficiência cardíaca após o infarto agudo do miocárdio. Desta forma, buscamos através deste estudo, compreender os efeitos do exercício sobre biomarcadores para elucidar mecanismos de resposta que possam resultar em pesquisas translacionais e que repercutem na melhora do manejo da insuficiência cardíaca associada a diabetes de uma maneira geral.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Aspectos éticos para estudos em animais

Como regra, procurou-se minimizar o número de animais estudados e seu sofrimento. Para isso, todos os animais estudados seguiram as leis nacionais de cuidado e ética em experimentação científica (Lei nº 11.794 de 08/10/2008, e na resolução 879 de 15 de fevereiro de 2008 que dispõe sobre o uso de animais no ensino e na pesquisa regulamentado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), assim como do decreto nº 6.899 de 15/07/2009, que estabelece normas para o funcionamento do Conselho Nacional de Controle Experimental Animal (CONCEA), bem como as recomendações estabelecidas pelo Guide for Care and Use of Experimental Animals publicado pelo National Institutes of Health (NIH nº 85-23, revisada em 1996). A montagem e execução do projeto seguiram o protocolo ARRIVE. O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo CEUA da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) com parecer: 655/19.

2.2 Cálculo amostral e grupos experimentais

Trata-se de um estudo experimental. Para este estudo foram utilizados 50 ratos Wistar machos provenientes do biotério da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA (±30 dias de idade, massa corporal ~70 - 150g), mantidos em condição padrão de biotério: alimentação e água *ad libitum*, ciclo claro/escuro de 12h e temperatura controlada a 22ºC.

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se como desfecho primário a velocidade máxima na esteira. Para detectar uma diferença mínima de 4 m/min, com α bicaudal=0,05, tamanho do efeito de 1,66 e poder de análise de 95%, estimou-se um total de 12 animais em cada grupo. Para o cálculo amostral foi utilizado o *software G*Power* versão 3.1.9. para Windows (University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany).

Todos os animais foram submetidos à indução de DM-2 e Infarto do Miocárdio - IM com consequente IC. Após 6 semanas de recuperação, os animais foram divididos em dois grupos experimentais:

- Grupo 1: Diabético, IC, sedentário (DM2+IC+SED, n=11);
- Grupo 2: Diabético, IC, exercício aeróbio (DM2+IC+EA, n=12).

A ecocardiografia foi avaliada após oito semanas de intervenção, tendo como principal variável a fração de ejeção (FE). Os testes glicêmicos foram realizados antes do IAM, antes e após as intervenções. As principais variáveis de controle glicêmico foram a glicemia de jejum e o resultado do teste de tolerância à glicose (TTG). Para controle da massa corporal, os animais foram pesados semanalmente. Após a conclusão dos protocolos, foi realizada avaliação hemodinâmica, seguida de eutanásia e coleta de tecidos. A partir disso, notamos que quatro animais não desenvolveram sinais de IC e 23 animais morreram após a cirurgia de IAM, excluindo-os das análises. Assim, um total de 23 animais foram distribuídos entre os dois grupos experimentais, totalizando 54% de perdas.

2.3 Protocolos e intervenções

2.3.1 Indução do diabetes mellitus 2 (DM-2)

O diabetes tipo 2 foi induzido através de dieta hiperlipídica por 4 semanas e, em seguida, os animais foram submetidos à uma injeção intraperitoneal de Streptozotocina (STZ, Sigma, St. Louis, MO, 30mg/kg). Os animais dos grupos DM2+IC+SED e DM2+IC+EA receberam dieta hiperlipídica durante todo estudo, preparada em laboratório composta por: banha (37,4% p/p; energia metabolizável total 22,8 MJ/kg, com 58,3% de gordura total, 24,5% de carboidrato e 17,2% de proteína). Para atender ao padrão (exceto amido e banha), as quantidades foram ajustadas para 13,7% de albumina (Naturovos®, Rio Grande do Sul, Brasil), 7,4% de aminoácidos (Aminomix®, São Paulo, Brasil) e 1,1% de osso e pó de ostra.[7]

Esta dieta foi preparada semanalmente no laboratório e conservada em refrigerador (4-8°C) durante o período do estudo. Transcorridas as 4 semanas, os animais dos grupos DM2+IC+SED e DM2+IC+EA receberam uma injeção intraperitoneal de STZ na dose 30 mg/kg. Após uma semana da administração da substância, foi realizado o teste de glicemia de jejum de 12 horas por meio da coleta de sangue da cauda dos ratos, usando tiras de teste (Performa, Roche, EUA). Os animais que apresentaram glicemia de jejum <7,8 mmol/L (<140,4 mg/dL), receberam mais uma dose de STZ (30 mg/kg) para desenvolver resistência à insulina.[8]

2.3.2 Controle glicêmico

O controle glicêmico foi realizado três vezes, ou seja, 5ª semana (basal), 10ª semana e 15ª semana do início da dieta hiperlipídica. Conforme descrito, para os testes glicêmicos, os animais permaneceram em jejum de 12 h e, a partir daí, foram coletadas amostras de sangue da ponta da cauda dos ratos por meio das tiras reagentes (Performa, Roche, EUA).

2.3.3 Teste de tolerância à glicose (TTG)

Os ratos foram submetidos a jejum de 12 a 16 h para análise da glicemia de jejum (GF). A taxa de sucesso foi calculada através do TTG, na 5ª e 13ª semana após a injeção de STZ, ou seja, antes e após 8 semanas do protocolo. Para TTG, foi administrado glicose a 40% (2,0 g/kg de massa corporal), por via intraperitoneal (IP). Amostras de sangue foram então retiradas de uma picada de agulha na ponta da cauda dos ratos em 0, 30, 60, 90 e 120 min. A resposta glicêmica durante o TTG foi avaliada pelo cálculo da área sob a curva (AUC).

2.4 Indução da IC

Quinze dias após a injeção de STZ, os animais foram submetidos à cirurgia de ligadura da coronária descendente esquerda. Os animais foram pesados e anestesiados por via inalatória com isoflurano 2% (Isoforine, 100 ml – Cristália, Brasil) em uma campânula de vidro transparente. Durante o procedimento anestésico foi ofertado oxigênio (FiO_2 = 100%) [9] com o auxílio de um vaporizador (Rotâmetro para anestesia veterinária, BR200 – Vetcare, Incontec Científica LTDA, Brasil) com fluxo de admissão de gases ajustado em um litro por minuto. Após cessarem os movimentos espontâneos, os animais foram retirados da campânula de vidro, colocados em decúbito dorsal e entubados com um cateter (Gelko-14G), por onde foi ofertado o anestésico durante o procedimento cirúrgico. Os animais foram mantidos em plano anestésico nível III de Guedel.[10] O monitoramento foi feito por meio da observação da presença de reflexos, da frequência respiratória e da coloração

das mucosas.[11] Em seguida, receberam uma dose de Cloridrato de Tramadol (0,5mg/kg) via intraperitoneal para analgesia.

O procedimento cirúrgico foi iniciado com a realização de tricotomia do hemitórax esquerdo e assepsia tópica com álcool 70% no local, utilizando-se material autoclavado. Um pequeno corte (~1,5 cm) foi realizado na pele e os músculos peitorais foram afastados. O animal foi submetido à ventilação artificial (SamWay VR15, Uruguai), com frequência respiratória de 60 movimentos por minuto, relação inspiração/expiração de 1,5/1 e fração inspirada de oxigênio de 100%. Ao nível do quarto espaço intercostal esquerdo foi realizada uma toracotomia para permitir a visualização do mediastino. O pericárdio foi seccionado e o átrio esquerdo afastado para visualização da artéria coronária esquerda, que sofrera ligadura com um fio mononylon 6.0. Após a ligadura da artéria coronária, a incisão torácica foi fechada utilizando-se fio mononylon 3.0. Um sistema de aspiração contínua foi conectado a um dreno para eliminação do pneumotórax. Os músculos afastados foram reposicionados e a pele suturada com fio mononylon 3.0. Logo após, foi interrompida a oferta de anestésico e a ventilação artificial, para que o animal, ainda entubado, iniciasse a ventilação espontânea.

Após a cirurgia foi aplicado solução fisiológica, 1 ml por via intraperitoneal em temperatura ambiente, para reposição hídrica e uma dose única de Gentamicina, 0,1 ml por via intramuscular, como profilaxia para infecções. Para o manejo da dor pós-operatória foi utilizado o analgésico Cloridrato de Tramadol, 0,5 mg/kg por via intraperitoneal, de 12/12h durante as primeiras 24 horas.

Além disso, os animais receberam água e ração à vontade e foram mantidos aquecidos através de uma fonte luminosa, pelo período de 8 horas, em suas próprias caixas. Houve monitorização quanto ao consumo hídrico e alimentar. Caso estes estivessem reduzidos, os animais seriam reavaliados para adequação das medidas analgésicas.[12,13,14]

2.4.1 Análise morfológica e coleta de tecidos

Imediatamente após a avaliação hemodinâmica, com os animais ainda anestesiados das análises anteriores, foi realizada a eutanásia por decapitação

e coletado coração, pulmões, fígado e gastrocnêmeos conforme Hentschke et al., (2017).[15]

2.5 Análise bioquímica

Ao final dos protocolos experimentais, os animais foram submetidos à análise de biomarcadores de estresse oxidativo. A atividade da enzima catalase (CAT) foi determinada em espectrofotômetro. Para avaliação da lipoperoxidação (TBARS - thiobarbituric acid reactive substance) as amostras foram precipitadas com ácido tricloroacético (TCA) a 10%, centrifugadas e incubadas com ácido tiobarbitúrico (TBA) por 60 min a 100°C. Para a análise tecidual, foi utilizada a mesma metodologia. [12]

2.6 Intervenção

2.6.1 Protocolo de exercício aeróbio (EA)

Seis semanas após a cirurgia de IAM, um grupo de animais treinados foi submetido a sessões de EA em esteira. Foi utilizada uma intensidade moderada variando de 50 a 70% do VO2max no teste de velocidade máxima. Inicialmente, nos primeiros 5 min a 50% (~10 m/min), após 5 min de aquecimento, aumentou para 60% (~15 m/min), e dentro de 15 min os animais estavam correndo a 70% (~ 20m/min). Nos últimos 5 min a velocidade foi reduzida, o que correspondeu ao período de resfriamento. Para evitar efeitos de adaptação, a intensidade foi aumentada em 10% a cada 15 dias.[16] Os animais do grupo DM+IC+SED foram colocados na esteira todos os dias durante o mesmo período do protocolo, mas a esteira foi desligada.

2.8 Análise estatística

O teste *t* foi utilizado para verificar a distribuição dos dados de amostras pareadas. As comparações entre intervenção inicial e pós-intervenção (tempo de exercício, distância, velocidade máxima) foram analisadas com o modelo linear generalizado, usando o modelo gama, e considerando os grupos (DM+IC+SED e DM+IC+AE) como um fator. A correção de Bonferroni foi usada para todas as comparações. A diferença estatística entre os grupos nas porcentagens de mudança (Δ%) do tempo de exercício, distância, velocidade máxima foi analisada com o modelo linear geral. Um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para analisar a diferença estatística obtida,

realizamos o teste de Cohen para medir o tamanho do efeito, seguido de uma análise de poder da comparação. Consideramos uma análise de poder confiável de pelo menos 80,0%. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o *software* Sigma plot versão 12.0 para Windows (San Jose, Califórnia, EUA), *software* GraphPad Prism versão 7.0 para Windows (San Diego, Califórnia, EUA) e IBM SPSS Statistic Data Editor versão 22. Todas as imagens e os gráficos foram criados usando o software GraphPad Prism versão 7.0 para Windows (San Diego, Califórnia, EUA). Os dados são apresentados como média ± desvio padrão (DP).

3. RESULTADOS

3.1 Características morfológicas, congestão pulmonar e hepática

A Tabela 1 resume os dados de massa corporal, hipertrofia cardíaca, tamanho do infarto, congestão pulmonar e hepática. Antes de iniciar os protocolos, todos os animais apresentavam FE inferior a 50% e glicemia acima de 140,4 mg/dL, comprovando o desenvolvimento de IC e DM-2. Houve aumento do peso corporal final no grupo DM+IC+SED em comparação ao grupo DM+IC+EA ($p<0,005$).

3.2 Estresse Oxidativo e atividade das enzimas antioxidantes

Houve uma diminuição nos níveis de TBARS no plasma no grupo DM-IC-EA em comparação ao grupo DM-IC-SED (31,84±14,91; 72,42±12,08; respectivamente; $p<0,001$). Entretanto, no VE e gastrocnêmio não houve diferença significativa entre os grupos experimentais (DM-IC-SED = 19,94±12,73; DM-IC-EA = 14,86±8,75; $p=0,743$ e DM-IC-SED = 31,27±10,82; DM-IC-EA= 25,09±11,49; $p=0,276$ (Figura 1).

Os níveis de GSH aumentaram no grupo DM-IC-EA em comparação ao DM-IC-SED no VE 19,53±9,37 vs 2,68±1,22, respectivamente, ($p=0,001$). No plasma, não houve um aumento significativo nos níveis de GSH no grupo DM-IC-EA em comparação ao grupo DM-IC-SED (31,58±27,84 vs 17,57±2,24 $p=0,016$). No gastrocnêmio não houve diferença significativa entre o grupo experimental ($p=0,167$), (Figura 2).

Figura 3 demonstra os níveis de CAT. Encontramos aumento significativo no grupo DM-IC-EA em comparação aos grupos DM-IC-SED tanto no VE (0,18±0,09 vs 0,02±0,01, $p<0,001$; respectivamente), quanto no plasma (9,04±2,39 vs 0,41±0,35, $p<0,001$; respectivamente). No gastrocnêmio não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,809$).

4. DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo demonstra que o EA realizado de maneira contínua 5 vezes por semana durante 2 meses, modula alterações celulares através da melhora da resposta antioxidante em ratos com IC e DM.

Os efeitos do DM sobre a função cardiovascular e imunológica vem sendo foco de estudo nos últimos anos.[17] O que se sabe é que a resistência à insulina e a hiperglicemia - principais alterações metabólicas do DM são responsáveis por várias respostas celulares adaptativas e prejudiciais, que podem desencadear mudanças específicas na estrutura e na função do miocárdio, além de manifestações sistêmicas.[18] Em nosso estudo, induzimos os animais ao IAM e após 6 semanas foram iniciados os protocolos de treinamento físico, tempo este necessário para o desenvolvimento da IC.[19] Em um estudo realizado por RODRIGUES et al., (2013) [20], foi demonstrado que quando a DM e a IC apresentam-se associadas, ocorre um prejuízo mais acentuado nas funções hemodinâmicas e tissulares. Adam et al., (2016)[21] observaram a resposta do treino aeróbio em pacientes com IC e DM sendo demonstrado que o DM pode interferir na resposta ao exercício com menor consumo máximo de oxigênio.

Possivelmente a dose e a intensidade do exercício são cruciais e precisam ser melhor definidas para esta população. No estudo de Martinelli et al. (2019)[22] os autores compararam o efeito do treinamento de alta intensidade com o moderado contínuo em ratos com IC pós IAM. Os autores observaram que o exercício físico melhorou a função cardíaca, o influxo celular de cálcio e demonstraram que o exercício de alta intensidade foi superior ao moderado nessas variáveis. Em comparação aos exercícios de baixa intensidade, o estudo de RIBEIRO-SAMORA et al., (2017)[23] demonstrou que o exercício de moderada intensidade promoveu um estímulo estressor pró-oxidativo em indivíduos com IC. Na IC, existem protocolos bem definidos e demonstram que o exercício físico de moderada intensidade induz efeitos benéficos sobre o sistema cardiovascular, muscular e inflamatório. No entanto, quando associamos a IC ao DM observamos a necessidade em se definir novos estudos que tracem a dose e intensidade ideal de exercícios para esses casos.

Demonstramos que o grupo exercício aeróbio induz melhora no sistema de defesa antioxidante diminuindo o dano celular através da redução dos níveis de TBARS no plasma. O aumento das enzimas CAT e GSH sugerem que o exercício aeróbio funciona como um sistema de proteção celular nesta população. Estudos demonstraram que o aumento de EROs está diretamente relacionado ao aumento da disfunção mitocondrial que ocorre na fisiopatologia do DM e IC e, possivelmente, esse seja um ponto chave no desenvolvimento de desordens.[24] Além disso, recentemente, foi demonstrado que pacientes com IC e DM apresentam disfunção mitocondrial grave, relacionada principalmente à redução da respiração mitocondrial.[25] O aumento de EROs possui um impacto negativo tanto no músculo periférico, induzindo atrofia de fibras do tipo II, quanto no coração pela ativação de uma ampla gama de vias de sinalização relacionadas à morte celular, dano ao DNA, proliferação de fibroblastos, ativação de metaloproteinases, hipertrofia cardíaca que influenciam no remodelamento e levam a disfunção cardíaca. As adaptações relacionadas ao equilíbrio redox (produção de radicais livres *versus* defesa antioxidante) parecem ser moduladas pela produção de radicais livres, com consequente ativação do sistema de defesa antioxidante.[23] Por isso estabelecer um equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes pode sim diminuir os comprometimentos inerentes a essas doenças e no nosso estudo supõe-se que conseguimos diminuir a disfunção mitocondrial pelo controle do aumento das enzimas antioxidantes. Evidências atuais demonstram que as mitocôndrias possuem impacto direto e indireto na fisiologia dos cardiomiócitos, regulando a bioenergética - já que os cardiomiócitos têm alta demanda por síntese de ATP e consumo de oxigênio; sinalização redox, estresse oxidativo, manipulação de cálcio, propriedades de contratilidade, necrose e apoptose.[26]

Assim, tem sido sugerido que a aplicação de estratégias de tratamento que neutralizam o acúmulo excessivo de EROs é suficiente para interromper a degeneração cardíaca sob estresse crônico, como a insuficiência cardíaca.[25] Estudos experimentais e clínicos demonstram que o exercício físico aeróbio pode melhorar a disfunção mitocondrial principalmente pelo aumento do consumo de oxigênio mitocondrial e também, pela diminuição da liberação de peróxido de hidrogênio e transição de permeabilidade mitocondrial induzida por

cálcio além do restabelecimento do número e tamanho mitocondrial em corações com insuficiência.

5. CONCLUSÃO

Este estudo experimental mostrou que o EA realizado de maneira contínua 5 vezes por semana durante 2 meses, modula alterações celulares através da melhora da resposta antioxidante em animais diabéticos e infartados. O que se percebe é que o uso isolado do EA induz maior efeito a nível sistêmico e no VE.

REFERÊNCIAS

1- Dharmarajan, K., & RICH, M. W. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. Heart Failure Clinics, v.13, n.3, p.417– 426, 2017.

2- Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 37:2129–2200, 2016.

3- Shah MS, Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. Circ Res. 2016 May 27;118(11):1808-29. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923. PMID: 27230643; PMCID: PMC4888901.

4- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, Souza MFM, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq. Bras. Cardiol. 2022;118(1):115-373

5- Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. Eur J Clin Invest. 2017 Aug;47(8):600-611. doi: 10.1111/eci.12781. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28722106.

6- MacDonald, TL, Pattamaprapanont, P., Pathak, P. et al. A hiperglicemia está associada à sinalização muscular prejudicada e à adaptação aeróbica ao exercício. Nat Metab 2, 902-917 (2020). https://doi.org/10.1038/s42255-020-0240-7

7- Goettems-Fiorin, P. B., et al. Fine particulate matter potentiates type 2 diabetes development in high-fat diet-treated mice: stress response and extracellular to intracellular HSP70 ratio analysis. J Physiol Biochem. Jun 29, 2016

8- Zhang, M., et al. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. Exp Diabetes Res, v.2008, p.704045, 2008.

9- Munkvik, M., et al. Attenuated fatigue in slow twitch skeletal muscle during isotonic exercise in rats with chronic heart failure. PLoS One, v.6, n.7, p.e22695, 2011.

10- Colman, D., et al. [Analysis of heat loss using inhalation agents in rats subjected to laparotomy and increased intra-abdominal pressure, using digital infrared thermal image]. Rev Bras Anestesiol, v.52, n.3, p.307-15. Jun, 2002.

11- Hecker, B. R., et al. The decrease of the minimum alveolar anesthetic concentration produced by sufentanil in rats. Anesth Analg, v.62, n.11, p.987-90. Nov, 1983.

12- Nunes, R. B., et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. J Appl Physiol, v.104, n.6, p.1641-7. Jun, 2008.

13- Jaenisch, R. B., et al. Respiratory muscle training improves hemodynamics, autonomic function, baroreceptor sensitivity, and respiratory mechanics in rats with heart failure. J Appl Physiol, v.111, n.6, p.1664-70. Dec, 2011.

14- Hentschke, V. S., et al. Low-level laser therapy improves the inflammatory profile of rats with heart failure. Lasers Med Sci. Aug 31, 2012.

15- Hentschke, V. S., et al. Maximal oxygen uptake and exercise tolerance are improved in rats with heart failure subjected to low-level laser therapy associated with resistance training. Lasers Med Sci, v.32, n.1, p.73-85. Jan, 2017.

16- Katz D, Blasius K, Isaak R, et al. A exposição à incivilidade prejudica o desempenho clínico em uma crise operatória simulada BMJ Qualidade e Segurança 2019; 28: 750-757.

17- Izar M, Fonseca F, Faludi A, Araújo D, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-19, ISBN: 978-65-5941-622-6.

18- Dei Cas, A., et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure. JACC Heart Fail, v.3, n.2, p.136-145. Feb, 2015.

19- Mendes, Olga Castro et al. Tolerância ao esforço em ratos com estenose aórtica e disfunção ventricular diastólica e/ou sistólica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2013, v. 100, n. 1 [Acessado 7 Novembro 2022], pp. 44-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000112>. Epub 30 Nov 2012. ISSN 1678-4170. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000112.

20- Rodrigues, B., et al. Impact of myocardial infarction on cardiac autonomic function in diabetic rats. J Diabetes Complications, v.27, n.1, p.16-22. Jan-Feb, 2013.

21- Adam, Z Banks, RJ Mentz, Stebbins, et al. Response to exercise training and outcomes in patients with heart failure and diabetes mellitus: insights from the HF-ACTION trial J Card Fail, 22 (7) (2016), pp. 485-491

22- Martinelli, BL. Impacto do Treinamento Intervalado de Alta Intensidade (HIIT) e Treinamento Continuo de Moderada Intensidade na Capacidade Funcional, Modulação do Perfil Inflamatório e Marcadores de Estresse Oxidativo em Ratos Submetidos ao Infarto Agudo do Miocárdio. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.

23- Ribeiro-Samora GA, Rabelo LA, Ferreira ACC, et al. Inflamação e estresse oxidativo na insuficiência cardíaca: efeitos da intensidade e duração do exercício. Braz J Med Biol Res. 2017;50(9):e6393. Publicado em 7 de agosto de 2017. doi:10.1590/1414-431X20176393

24- Shah A.K.;Bhullar, S.K.; Elimban, V.; Dhalla, N.S. Oxidative Stress as A Mechanism for Functional Alterations in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. Antioxidants 2021, 10, 931. https://doi.org/10.3390/ antiox10060931

25- Gargham JO, Roberts LD, Espino-Gonzalez E, et al (2019) Chronic heart failure with diabetes mellitus is characterized by a severe skeletal muscle pathology. J Cachexia Sarcopenia Muscle. https://doi.org/10.1002/jcsm.12515)

26- Kiyuna, Ligia Akemi et al. “Direcionamento da disfunção mitocondrial e estresse oxidativo na insuficiência cardíaca: desafios e oportunidades.” Biologia de radicais livres e medicina vol. 129 (2018): 155-168. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019).

Característica	DM + IC + SED (n=11)	DM + IC + EA (n=12)	*p*
Área Infartada	31,2±6,5	33,6±6,7	0,695
Massa corporal inicial (g)	94±18,2	103,67±26,9	0,064
Massa corporal final (g)	489,3±70*	432,5±55	0,006
Congestão pulmonar (%)	77,966±3,7	73,644±22,4	0,63
Congestão hepática (%)	68,108±2,4	58,97±9	0,403
Peso VE (g)	1,191±0,1	1,091±0,2	0,144
Hipertrofia VE (g)	2,364±0,1	2,489±0,3	0,705

Tabela 1 - Características morfológicas, congestão pulmonar e hepática: Os valores são média ± DP. DM: Diabetes mellitus; IC: Insuficiência cardíaca; SED: sedentário; EA: Exercício Aeróbio; VE: Ventrículo esquerdo. Teste *t* foi utilizado para análises pareadas seguido do teste de Cohen para medir o tamanho do efeito da análise de poder da comparação para análise estatística. *p < 0,05 vs. EA.

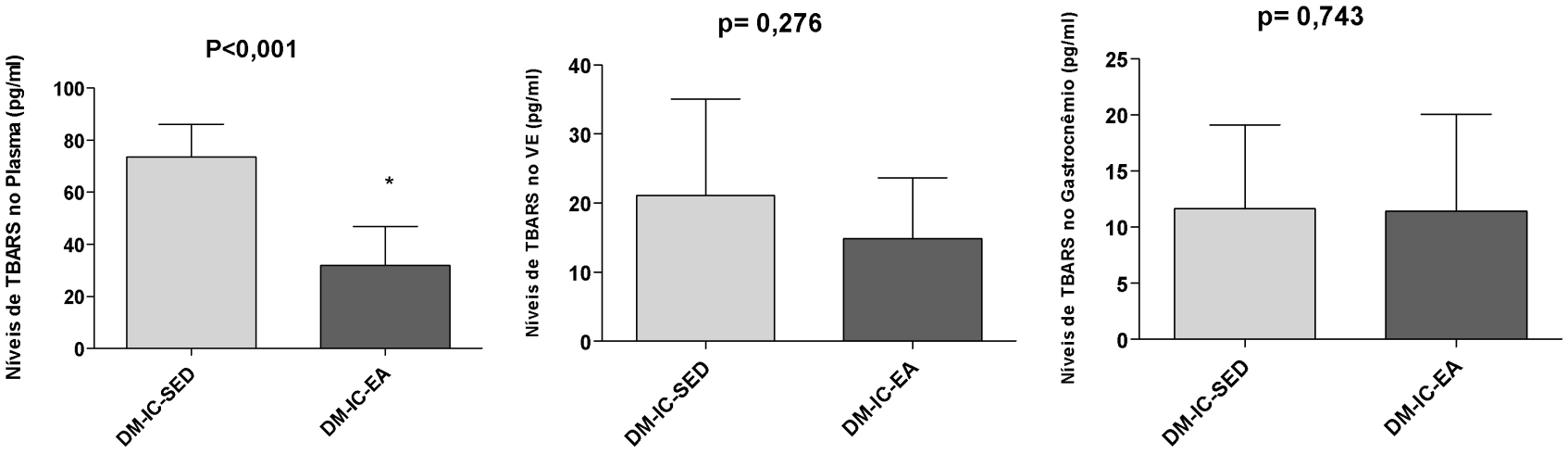

Fig. 1 - Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS): Os valores são as médias ± DP. DM: Diabetes mellitus; IC: Insuficiência cardíaca; SED: sedentário; EA: Exercício Aeróbio; VE: Ventrículo esquerdo. Teste *t* foi utilizado para análises pareadas seguido do teste post-hoc de Bonferroni foi usado para a análise.

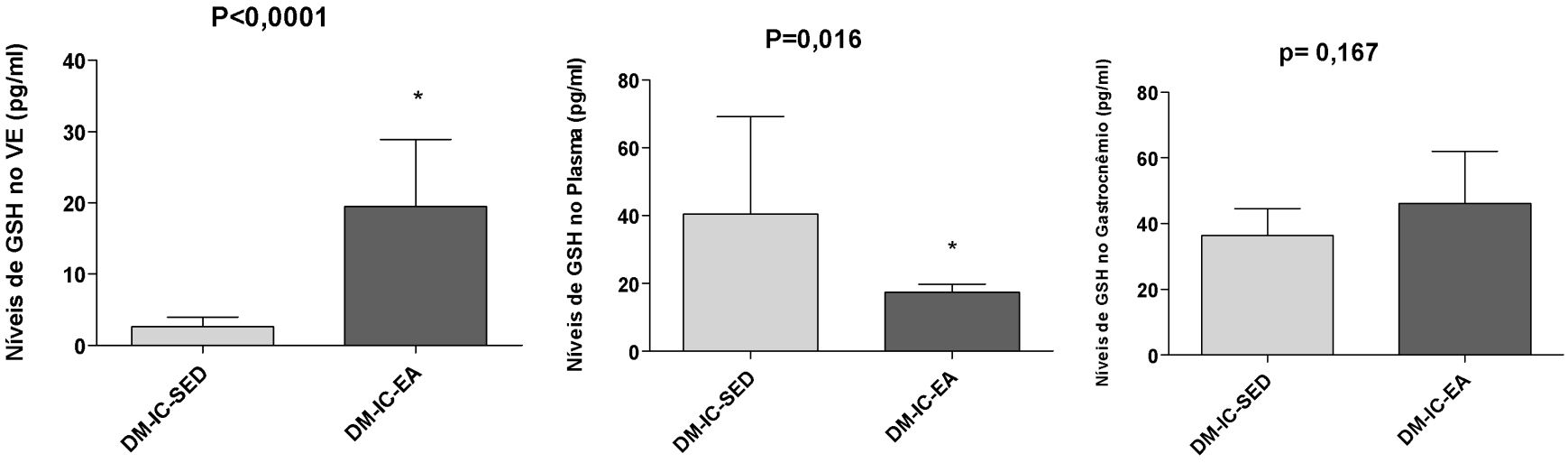

Fig. 2 - Níveis de Glutationa (GSH): Os valores são as médias ± DP. DM: Diabetes mellitus; IC: Insuficiência cardíaca; SED: sedentário; EA: Exercício Aeróbio; VE: Ventrículo esquerdo. Teste *t* foi utilizado para análises pareadas seguido do teste post-hoc de Bonferroni foi usado para a análise.

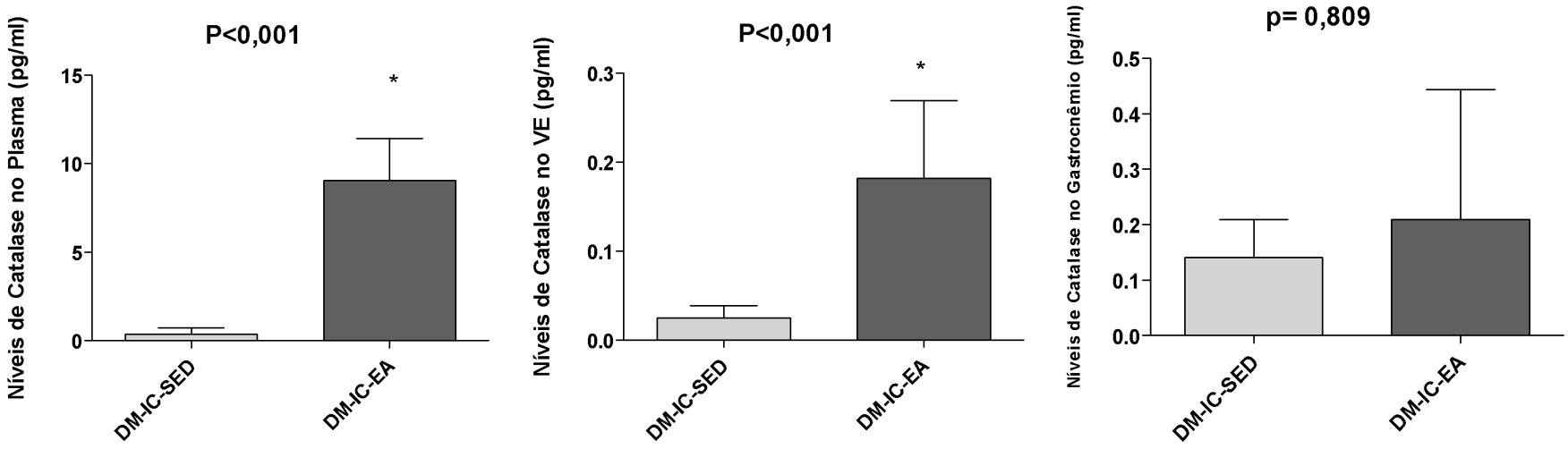

Fig. 3 - Níveis de Catalase (CAT): Os valores são as médias ± DP. DM: Diabetes mellitus; IC: Insuficiência cardíaca; SED: sedentário; EA: Exercício Aeróbio; VE: Ventrículo esquerdo. Teste *t* foi utilizado para análises pareadas seguido do teste post-hoc de Bonferroni foi usado para a análise.

ANEXO

NORMAS DA REVISTA ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA PARA SUBMISSÃO

ARTIGO ORIGINAL

1- Página de título

• Deve conter o título completo do trabalho (com até 150 caracteres, incluindo espaços) de maneira concisa e descritiva em português.
• Deve conter o título completo em inglês (com até 150 caracteres, incluindo espaços).
• Deve conter o título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo.
• Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). As palavras-chave devem ser consultadas nos sites: http://decs.bvs.br/, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.
• Deve informar o número de palavras do manuscrito (word-count).

2- Resumo

• Resumo de até 250 palavras.
• Estruturado em cinco seções:
Fundamento (racional para o estudo);
Objetivos;
Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
Resultados (apenas os principais e mais significativos);
Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

- Solicita-se não citar referências no resumo.
  • Solicita-se incluir números absolutos dos resultados juntamente com a sua significância estatística comprovada através do valor do p, % e outros métodos de análise. Não serão aceitos dados sem significância

estatística devidamente comprovada, por exemplo: “a medida aumentou, diminuiu” etc.).

3- Corpo do artigo:

Deve ser dividido em cinco seções: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

- Introdução: Sugerimos não ultrapassar 350 palavras.
  Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura e destacando a lacuna científica do qual o levou a fazer a investigação e o porquê.
  No último parágrafo, dê ênfase aos objetivos do estudo, primários e secundários, baseados na lacuna científica a ser investigada.

- Métodos: Descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.
  A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.
  Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizados de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.
  Descreva os métodos empregados em detalhes, informando para que foram usados e suas capacidades e limitações.
  Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.
  Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).
  Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa, se os pacientes assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido e se está em conformidade com o descrito na resolução 466/2012.

Descreva os métodos estatísticos utilizados para obtenção dos resultados e justifique.

- Resultados: Exibidos com clareza, devem estar apresentados subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras.
  Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.
  É de extrema importância que a sua significância estatística seja devidamente comprovada.

- Discussão: Relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. A comparação com artigos previamente publicados no mesmo campo de investigação é um ponto importante, salientando quais são as novidades trazidas pelos resultados do estudo atual e suas implicações clínicas ou translacionais. O último parágrafo deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

- Conclusões: Devem responder diretamente aos objetivos propostos no estudo e serem estritamente baseadas nos dados. Conclusões que não encontrem embasamento definitivo nos resultados apresentados no artigo podem levar à não aceitação direta do artigo no processo de revisão. Frases curtas e objetivas devem condensar os principais achados do artigo, baseados nos resultados.

- Consulte as informações sobre artigo original de pesquisas clínicas/ensaios clínicos.

4- Agradecimentos

• Devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

• Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

• Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

5- Figuras e Tabelas

• O número de tabelas e figuras indicados para este tipo de artigo pode ser encontrado ao acessar o quadro resumido.

• Tabelas: Numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //,¶, #, **, ††, etc. As tabelas devem ser editadas em Word ou programa similar.

Orientamos os autores que utilizem os padrões de tabelas e figuras adotados pela ABNT. Conforme normas, a tabela deve ter formatação aberta, ter a sua identificação pelo número e pelo título, que devem vir acima da tabela, a fonte, mesmo que seja o próprio autor, abaixo.

• Figuras: Devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. Conforme normas da ABNT, as ilustrações devem apresentar palavra designativa, o número de acordo com a ordem que aparece no texto, e o título acima da imagem. Abaixo, a fonte. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas.

É obrigatório o envio de uma figura central que resuma melhor os dados principais do artigo, ou seja, uma ilustração central dos resultados do artigo. Pode-se usar montagens de outras figuras do artigo ou criar uma nova imagem.

Exemplo de figura central: https://abccardiol.org/article/posicionamento-sobre-seguranca-cadiovascular-das-vacinas-contra-covid-19-2022/

As figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema, com extensão JPEG, PNG ou TIFF.

• Imagens e vídeos: Os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4.

6- Referências bibliográficas

• A ABC Cardiol adota as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

• As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto, e apresentadas em sobrescrito.

• Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

• Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

• As referências devem ser alinhadas à esquerda.

• Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

• Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al., se houver mais de seis autores.

• As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site http://locatorplus.gov/.

• Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number).

• Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

• O número de referências indicado para cada tipo de artigo pode ser encontrada no quadro resumido.

• Política de valorização: Os editores estimulam a citação de artigos publicados na ABC Cardiol e oriundos da comunidade científica nacional.