

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/02/2021.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Bruna Bologna Catinelli

**Análise Morfológica dos Músculos Reto Abdominal e Estriado
Uretral de Ratas Prenhes Diabéticas Submetidas a Exercício em
Ambiente Aquático**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Tocoginecologia.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Marilza Vieira Cunha Rudge
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Patrícia de Souza Rossignoli
Prof(a). Dr(a). Angélica Mércia Pascon Barbosa

**Botucatu
2020**

Bruna Bologna Catinelli

Análise Morfológica dos Músculos Reto Abdominal e Estriado Uretral
de Ratas Prenhes Diabéticas Submetidas a Exercício em Ambiente
Aquático

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Tocoginecologia.

Orientador (a): Prof(a).Dr(a). Marilza Vieira Cunha Rudge
Coorientador(a):Prof(a).Dr(a). Patrícia de Souza Rossignoli
Prof(a). Dr(a). Angélica Mércia Pascon Barbosa

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Catinelli, Bruna Bologna.

Análise morfológica dos músculos reto abdominal e estriado uretral de ratas prenhes diabéticas submetidas a exercício em ambiente aquático / Bruna Bologna Catinelli. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientador: Patrícia de Souza Rossignoli

Coorientador: Angélica Mércia Pascon Barbosa

Capes: 40101150

1. Diabetes gestacional. 2. Incontinência urinária.
3. Exercícios físicos aquáticos. 4. Músculos - Doenças.

Palavras-chave: Diabetes gestacional; Exercício;
Incontinência urinária; Miopatia.

**ANÁLISE MORFOLÓGICA DOS MÚSCULOS RETO ABDOMINAL E ESTRIADO
URETRAL DE RATAS PRENHES DIABÉTICAS SUBMETIDAS A EXERCÍCIO EM
AMBIENTE AQUÁTICO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a)
em Tocoginecologia.

Orientadora: Prof. Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge

Coorientadora: Prof. Dra. Patrícia de Souza Rossignoli

Prof. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Comissão Examinadora:

Prof.^a Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof.^a Dra. Raquel Fantin Domeniconi
Instituto de Biociências – UNESP campus Botucatu

Prof.^a Dr.^a Gabriela Marini Prata
Universidade do Sagrado Coração - USC

Botucatu, 17 de Fevereiro de 2020

Dedicatória

O caminho para atingir mais este objetivo só foi possível pela sua força, seus conselhos, seus abraços e por acreditar em mim em momentos que nem eu acreditei que conseguiria. Você é minha inspiração como mulher, meu exemplo de força, superação, honestidade e vontade. É para você, mãe, a quem dedico esta dissertação. É impossível colocar em palavras a imensidão do meu amor por você.

Agradecimientos

À **Deus**, por sempre me proteger e me guiar em cada passo.

À minha **família**. Minha mãe Luciana por sempre lutar para que pudesse investir em mim, me apoiar e acreditar que tudo daria certo. Minha avó Célia e meu avô Attilio, por todo o carinho, amor e cuidado para comigo. Aos meus tios, tias e primos, que são e sempre foram muito presentes em minha vida, me incentivando e acompanhando cada passo, cada conquista e compreendendo as minhas ausências. Vocês são meu porto seguro.

À **Profa. Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge**, um agradecimento especial por ter acreditado na minha proposta e me proporcionar esta oportunidade de crescimento pessoal e profissional. Serei eternamente grata pela oportunidade de trabalhar com a senhora, exemplo de dedicação, experiência e competência.

À **Profa. Dra. Patrícia de Souza Rossignoli**, minha eterna gratidão pela maneira como despertou em mim a paixão pela pesquisa e pela docência. A forma com que transmite o conhecimento é admirável, leve e revela o quanto você ama o que faz. Obrigada por me acompanhar e me ensinar tanto desde a graduação, por acreditar em mim em momentos que eu não acreditei, e por nunca ter saído do meu lado, acompanhando esta trajetória com muita dedicação, paciência e carinho, sempre lutando incansavelmente para que nossos sonhos tornassem realidade. Seus ensinamentos contribuíram muito para o meu crescimento científico e pessoal. Obrigada por ter sido além de coorientadora deste trabalho. Obrigada por ter sido meu ombro amigo nos momentos difíceis, pelos conselhos, por compartilhar suas experiências de vida e sua família comigo. Agradeço também seu marido Marcus e seu filho Felipe por momentos agradáveis de convivência.

À **Profa. Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa**, por ter acreditado em mim e na minha proposta e por ser fundamental para este dia chegasse. Minha eterna

admiração pela sua competência, entusiasmo e amor pelo que faz. Sua paixão pela Fisioterapia Uroginecológica é minha fonte de inspiração. Obrigada pela orientação deste trabalho, sempre com muita dedicação, objetividade, companheirismo e regada a ensinamentos.

À **Aline Medolago Carr**, minha companheira de laboratório e de casa. Muito obrigada por me ajudar tanto nessa trajetória, sem dúvidas o caminho até aqui seria mais difícil sem você ao meu lado. Obrigada por tornar os finais de semana e feriados no laboratório mais leves com o seu bom humor, companheirismo e amizade. Obrigada por ouvir minhas angústias, por sempre me apoiar e me dar forças quando tudo parecia desmoronar. Obrigada por me acompanhar em cada etapa deste trabalho e me ajudar a encontrar soluções para cada dificuldade encontrada, e por compartilhar a vida e sua família comigo.

À minha amiga-irmã **Emília**, minha eterna companheira de casa. Obrigada por ter tornado os últimos quatro anos inesquecíveis. Não tenho palavras para descrever o quanto você é especial e fundamental em minha vida. Obrigada por me ajudar a levantar e seguir em frente nos piores momentos, por celebrar cada conquista ao meu lado e por sempre me mostrar que tudo é possível quando persistimos e acreditamos nos nossos sonhos. Serei eternamente grata por nossos caminhos terem se encontrado.

À minha amiga e companheira de pós-graduação **Caroline Baldini**, um agradecimento especial por toda paciência, dedicação e por me ensinar tanto, desde a graduação. Me orgulho muito por ter a oportunidade de trabalhar e aprender com uma fisioterapeuta e pesquisadora tão competente. Sem dúvidas, você me inspira.

Aos **amigos** do Grupo de Pesquisa Diamater pelo companheirismo, ajuda e ensinamentos. Vocês foram fundamentais para meu crescimento pessoal e

profissional ao longo da pós-graduação. Quanta honra e privilégio poder trabalhar e contar com vocês.

Às minhas queridas e inseparáveis amigas **Nadine e Deborah**, que todos os dias me inspiram e me incentivam a ser uma pessoa melhor. Obrigada por permanecerem ao meu lado em cada etapa desta trajetória, celebrando cada conquista junto a mim e me confortando com suas palavras sinceras e carinhosas nos momentos ruins. Vocês são exemplo de amizade, dedicação, incentivo, afeto, coragem e resiliência. Minha eterna gratidão por ter vocês em minha vida.

Aos meus **amigos** Laís Barreto, Gabriel Oliveira, Alani Bergo, Giovanna Camilo, Gabriel Garcia e Ana Paula De Martini, que desde a graduação fazem parte dos meus dias. Obrigada por todos os momentos vividos, pelo apoio e por serem a minha família em Marília.

À minha amiga-irmã **Marina**, que há 17 anos vem me presenteando com a sua amizade. Obrigada por permanecer sempre ao meu lado, mesmo a 400 quilômetros de distância, por ser meu ombro amigo e fazer parte de todas as conquistas, incluindo esta. Não consigo imaginar minha vida sem a sua amizade. Te amo.

À **Faculdade de Filosofia e Ciências (FFC)/Unesp campus de Marília**, em especial ao **Laboratório de Ciências Fisiológicas** pela concessão das dependências para realização do trabalho.

Aos **funcionários da FFC/Unesp Marília**, em especial ao Assistente de Suporte Acadêmico, Augusto Nascimento por todo o suporte durante a coleta de materiais, padronização da imunistoquímica e por sempre nos ajudar a buscar respostas para as dúvidas que surgiram ao longo do desenvolvimento do projeto.

Ao **Laboratório de Patologia da Unidade de Pesquisa Experimental**

(Unipex) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), em especial ao **Paulo Georgete** por todo o suporte desde o início da realização deste trabalho, sempre com muito bom humor.

Aos **funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação** por todo o auxílio prestado durante o período de pós-graduação.

Ao **Centro de Microscopia Eletrônica** do Instituto de Biociências de Botucatu pelo preparo das amostras, e ao **Centro de Microscopia e Imagem** da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (UNICAMP), em especial à Flávia Sammartino Mariano Rodrigues pelo acolhimento e suporte na obtenção das imagens.

Aos **pesquisadores** do Laboratório de Matriz Extracelular pela disponibilidade, atenção e contribuições na padronização da imunistoquímica.

Ao **Laboratório de Embriologia** da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), em especial à Prof. Dra. Maria Angélica Spadella e à Rosa Maria por enriquecer este trabalho com todo o suporte nas análises e nas dúvidas que surgiram, especialmente nos últimos meses.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela concessão da bolsa de Mestrado no país (Processo nº 2018/03361-8).

À todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Επίγρafe

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”

Cora Coralina

Índice

Seção 1: Contextualização	
Relação entre Diabetes Mellitus Gestacional, Incontinência Urinária Específica da Gestação e Miopatia Diabética: Novas perspectivas de tratamento.....	18
Trajetória Acadêmica.....	32
Seção 2: Resumo da Dissertação.....	38
Seção 3: Artigo científico: “Effect of swim exercise on the myopathy of rectus abdominis muscle of long-term mild STZ-induced diabetes pregnant rats”	
Cover letter.....	41
Abstract.....	42
Introduction.....	43
Methods.....	44
Results.....	49
Discussion.....	54
Author Contribution.....	58
References.....	59
Seção 4: Artigo científico: “Effect of swim exercise on urethral striated muscle myopathy of long-term mild STZ-induced diabetes pregnant rats”	
Cover letter.....	67
Key points summary.....	68
Abstract.....	69
Introduction.....	70
Methods.....	72
Results.....	76
Discussion.....	82
References.....	85
Seção 5: Dificuldades encontradas e meios para superá-las.....	92
Seção 6: Anexos	
Anexo 1: Parecer de aprovação pela Comissão de Ética em Uso de Animais (CEUA).....	99
Anexo 2: Justificativa de alteração de título.....	100

Seção 1

Contextualização

**Relação entre Diabetes Mellitus Gestacional, Incontinência
Urinária Específica da Gestação e Miopatia Diabética:
Novas Perspectivas de Tratamento**

O grupo de pesquisa “Diabetes e Gravidez – Clínico e Experimental” realiza, há mais de 40 anos, pesquisas relacionadas à gestação complicada pelo diabetes, abordando desde repercussões materno-fetais até o tratamento dessa condição. O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), condição definida como intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento no segundo ou terceiro trimestre gestacional (1), está associado a complicações neonatais como macrossomia, malformações congênitas, alterações cardiorrespiratórias e síndrome de desconforto respiratório (2,3). Dentre as complicações maternas, destacam-se aumento do ganho de peso durante a gestação, alto risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 após a gravidez (4), aumento das taxas de aborto espontâneo (3), e também o aumento da incidência de incontinência urinária específica da gestação (IUEG), ou seja, a perda involuntária de urina que ocorre pela primeira vez durante a gestação (5).

A gravidez, por si só, mostrou ser fator de risco independente para o aumento da ocorrência de IUEG, com tendência a recorrer durante as gestações seguintes (5), porém o mecanismo exato pelo qual a IUEG acontece ainda não é bem elucidado. Ao associar a gravidez ao DMG, achados clínicos de Barbosa et al., 2011 mostraram que o DMG foi fator de risco independente e aumentou significativamente a ocorrência de IUEG, e esta foi fator de risco para a ocorrência de incontinência urinária (IU) 2 anos pós-parto (PP) cesárea e o DMG foi fator de risco para o desenvolvimento de disfunção muscular do assoalho pélvico (DMAP) 2 anos PP cesárea, evidenciando intrincada relação entre DMG, IUEG, e IU e DMAP 2 anos PP (6).

Está bem estabelecido que independentemente do tipo de diabetes, complicações crônicas podem se instalar, como a neuropatia, nefropatia, retinopatia

(7), além do aumento de risco para doenças cardiovasculares (8). Porém, o impacto do diabetes sobre a musculatura esquelética ainda é pouco estudado. Alterações morfológicas como perda de integridade e depósito de tecido não contrátil entre as fibras musculares (9,10), bem como alterações na sua capacidade metabólica têm sido reportadas (11,12), impactando diretamente na capacidade de geração de força pelo músculo e, conseqüentemente, na função muscular. A alteração muscular resultante do diabetes é denominada Miopatia Diabética (13,14).

O mecanismo pelo qual a hiperglicemia leva à danos musculares ainda é discutido, porém estudos em modelos animais têm demonstrado que a exposição ao diabetes resulta em falha na regeneração muscular por ineficiência das células satélite, provocando mecanismo catabólico (15). Além disso, o tempo de exposição ao diabetes, a severidade da doença, bem como as alterações bioquímicas, inflamatórias e moleculares influenciam a atividade das células satélite, impactando negativamente na sua função, e conseqüentemente, na saúde muscular geral (10).

É inquestionável a importância do músculo esquelético na manutenção do controle glicêmico, visto que é responsável pela captação de grande parte da glicose disponível. Dessa forma, a alteração na sua função pode contribuir para a progressão de complicações diabéticas adicionais (10, 16).

Considerando as alterações musculares resultantes do diabetes e os achados clínicos de Barbosa et al., 2011 (6), iniciou-se de forma translacional a etapa “bench to bedside” com estudos em modelos experimentais sendo realizados pelo nosso grupo de pesquisa, com o objetivo de verificar se alterações musculares já evidenciadas na clínica também estavam presentes em músculos envolvidos na continência urinária, contribuindo com o estudo do mecanismo fisiopatológico do DMG sobre a IUEG. O primeiro estudo de característica translacional foi a dissertação de

Marini que analisou morfológicamente o músculo estriado uretral de ratas prenhes com diabetes grave (glicemia acima de 300 mg/dL), sendo evidenciado adelgaçamento, atrofia, desorganização e rompimento de fibras, associado à perda da localização anatômica normal das fibras rápidas e lentas e diminuição na proporção de fibras rápidas (17). Ao analisar o músculo estriado uretral em conjunto com a Matriz Extracelular (MEC), foi demonstrado plasticidade das fibras musculares rápidas e lentas, diminuição de Keratan Sulfato e das glicosaminoglicanas totais e aumento da razão de Colágeno tipo I/ Tipo III, indicando MEC mais rígida, que pode estar relacionado a alteração no fechamento uretral (18).

Dando continuidade aos estudos experimentais acerca do impacto do diabetes na função muscular, Piculo em sua dissertação também analisou o músculo estriado uretral de ratas prenhes diabéticas, mas dessa vez, utilizando o modelo de diabetes moderado (glicemia entre 120 e 300mg/dl), demonstrando alterações similares ao diabetes grave, como atrofia, adelgaçamento, aumento de colágeno na área de músculo estriado, aumento de vasos, acúmulo de mitocôndrias, além de gotas de lipídios e grânulos de glicogênio presentes em grande quantidade, colocalização das fibras rápidas e lentas, diminuição de fibras rápidas e a presença de fibrose/deposição de fibras de colágeno, associados com atrofia muscular (19).

Os achados no músculo estriado uretral serviram de inspiração para que as investigações acerca de outros músculos envolvidos na continência urinária fossem realizadas. Vesentini em sua dissertação analisou o músculo reto abdominal de ratas prenhes com diabetes grave (glicemia acima de 300 mg/dL) e moderado (glicemia entre 120-300 mg/dl), demonstrando que em ambos os modelos experimentais de diabetes houve aumento do número de fibras de contração lenta, diminuição do número de fibras rápidas em ratas prenhes com diabetes moderado e aumento do número de

fibras rápidas em ratas prenhes com diabete grave. Ao contrário do que foi evidenciado no músculo estriado uretral, o músculo reto abdominal não apresentou diferença relacionada à área de colágeno, porém a própria adaptação da estrutura muscular observada frente à hiperglicemia pode contribuir para a disfunção muscular (20).

Com estes achados pré-clínicos retomamos de forma translacional para etapa “*bedside to bench*” em que a função dos músculos do assoalho pélvico (MAP) de gestantes com e sem DMG, foram avaliadas por eletromiografia e ultrassonografia tridimensional. Os resultados da dissertação de Baldini demonstraram pela eletromiografia que a evolução entre 24-30 e 36-40 semanas gestacionais houve diminuição do recrutamento dos músculos do assoalho pélvico no grupo DMG com diminuição da atividade em repouso ($p=0,042$) e na contração tônica ($p=0,044$) quando comparadas com o grupo não-DMG (21). As dissertações de Sartorão Filho e Pinheiro demonstraram pela ultrassonografia que o grupo DMG apresentou medidas biométricas diferentes em repouso ao longo da gestação, demonstrando menor adaptação ao processo fisiológico da gestação (22); e em relação a função dos MAP foi observado menor contratilidade, distensibilidade e mobilidade na análise entre 24-30 semanas de gestação e 36-40 semanas de gestação em gestantes com DMG (23).

Dessa forma, os resultados encontrados nos estudos pré-clínicos corroboram nossos resultados clínicos de que a IUEG em gestantes com DMG está associada à DMAP, estabelecendo a miopatia diabética como base fisiopatológica da disfunção muscular e IUEG no DMG.

Conforme mencionado, existem diferentes modelos experimentais de diabetes. É importante abordarmos, de maneira breve, quais são esses modelos, as drogas utilizadas e como elas agem para simular a hiperglicemia encontrada na

clínica. É importante ressaltar que os modelos experimentais contribuem para o avanço do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do DMG, visando o desenvolvimento de estratégias de tratamento para manter o ambiente intrauterino o mais próximo do ideal e melhorar o desenvolvimento perinatal a curto e longo prazo (24).

Para que os modelos experimentais de diabetes sejam obtidos, existem duas drogas que são mais utilizadas nos estudos: a aloxana e a streptozotocin (STZ), cujo efeito principal é a necrose das células beta pancreáticas, resultando em morte celular, e conseqüentemente, em hiperglicemia insulino-dependente. Apesar de ambas as drogas induzirem praticamente as mesmas respostas glicêmicas e insulinêmicas, o mecanismo pelo qual há necrose das células beta pancreáticas é diferente, sendo o aumento da produção das espécies reativas de oxigênio o efeito causado pela aloxana, enquanto a STZ lesa diretamente o DNA celular (25). Em decorrência dos efeitos adversos da aloxana e da pouca margem de segurança entre a dose letal e a dose eficaz para obtenção do quadro diabético, a STZ é atualmente, a droga de escolha para as pesquisas experimentais (25).

A indução do diabetes com STZ apresenta variações em relação ao tipo de animal, à dose, via e ao período de vida em que a droga é administrada, podendo gerar um quadro de diabetes grave ou diabetes moderado. Por esse motivo, é necessário a escolha de um modelo que se assemelha à hiperglicemia encontrada nos quadros de DMG. Os modelos de diabetes grave são caracterizados pela administração de STZ na vida adulta, na dose de 40-50 mg/kg de peso, via intraperitoneal ou intravenosa, resultando em hiperglicemia acima de 300 mg/dL (26). No entanto, o diabetes grave não mimetiza a condição clínica de hiperglicemia durante a gestação.

Em contrapartida, os modelos de diabetes moderado são caracterizados pela administração de STZ no período neonatal, com dose variando entre 70 mg/kg a 100 mg/kg, via intraperitoneal, intravenosa ou subcutânea (27), resultando em alterações na capacidade reprodutiva (28), no desenvolvimento embrionário (29) e na matriz extracelular (19). O modelo escolhido pelo nosso grupo de pesquisa, e que vem sendo utilizado desde então é caracterizado pela administração de STZ no primeiro dia de vida, na dose de 100 mg/kg, via subcutânea, resultando em valores de glicemia acima de 300 mg/dL após 3 dias da indução, e entre 120-300 mg/dL na vida adulta (26,27). Este fato pode ser explicado pela regeneração parcial das células beta pancreáticas no decorrer da vida do animal, ou seja, as células que não foram atingidas pela STZ podem iniciar o processo de replicação, havendo a possibilidade de os níveis glicêmicos retornarem aos valores de normalidade (30). Porém, a exposição ao diabetes no período neonatal pode causar perda parcial da massa e função celular, resultando no quadro de diabetes moderado na vida adulta (31).

Dessa forma, dentre os modelos apresentados, o diabetes moderado é o que mais se assemelha à hiperglicemia observada na clínica, sendo escolhido para o estudo da fisiopatologia do diabetes durante a prenhez. Devido a possibilidade de os níveis glicêmicos retornarem aos valores de normalidade, pode haver dificuldade na obtenção deste modelo, sendo necessário o uso de grande número de animais.

Neste sentido, diante dos achados de diversos anos de pesquisa em modelos pré-clínico e clínico no rastreamento do impacto do DMG na IUEG e o estudo desse mecanismo fisiopatológico, além do estabelecimento do modelo experimental de diabetes que mimetiza a hiperglicemia encontrada em gestantes com DMG, nosso grupo de pesquisa constatou a necessidade de continuar e aprofundar as investigações, dando origem ao Projeto Temático Diamater (Processo Fapesp nº

2016/01743-5). O projeto, de característica translacional, tem como proposta comprovar se a miopatia evidenciada em ratas prenhes diabéticas também ocorre em gestantes hiperglicêmicas, e caracterizar o perfil da miopatia hiperglicêmica gestacional por meio de análises morfológicas, bioquímicas, moleculares, funcionais e ômicas. Além disso, o acompanhamento das mulheres 6-12 meses pós-parto responderá se a hiperglicemia gestacional associada à IUEG é preditora da disfunção muscular do assoalho pélvico e IU nesse período.

Em paralelo ao rastreamento da tríade constituída por hiperglicemia gestacional, IUEG e DMAP na fase clínica, o Projeto Temático Diamater também tem como proposta testar o uso do *biodevice* desenvolvido a partir de biomembrana a base de látex de seringueira como suporte para células tronco mesenquimais (CTMs) como possibilidade alternativa de regeneração muscular. Diante da limitação para pesquisas clínicas com intervenção no período gestacional, o *biodevice* tem sido testado na fase pré-clínica no pós-parto imediato de ratas prenhes com diabetes moderado, para que posteriormente possa ser utilizado em humanos.

Com o mesmo objetivo de identificar recursos terapêuticos com potencial para regeneração da musculatura lesada pela hiperglicemia, nasceu a proposta do presente estudo, que por meio de análises morfológicas, responde qual o efeito da prática de exercício aquático durante a prenhez de ratas com diabetes moderado sobre a miopatia dos músculos reto abdominal e estriado uretral.

Vale ressaltar que o exercício físico tem potencial para prevenir e tratar o DMG, visto que a prática regular promove o controle glicêmico por meio do aumento da sensibilidade à insulina, aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético (29-31). Diferente do que se pensava até poucos anos atrás, exercícios aeróbicos podem ser praticados de maneira segura tanto por gestantes sem DMG

quanto por gestantes com DMG (35,36), sendo exercícios em solo e aquático altamente recomendados (34,37). Tendo em vista que exercícios de alto impacto, com risco de cair e com riscos de traumas abdominais devem ser evitados, o exercício aquático se torna ideal para a gestante, além de se mostrar mais eficaz na prevenção do DMG e no controle glicêmico (33,37).

Dessa forma, a fim de se obter os benefícios resultantes da prática de exercício, é recomendado que gestantes, diabéticas ou não, se exercitem por no mínimo 30 minutos todos os dias da semana, ou na maioria deles, atingindo pelo menos 150 minutos por semana de exercício físico de intensidade moderada (33,34,38).

Embora a importância do exercício físico na prevenção do DMG seja bem estabelecida, não há consenso na literatura em relação ao protocolo de exercício que apresenta maior efetividade na prevenção, minimização ou tratamento da miopatia diabética e IUEG em gestantes com DMG, o que nos motivou a concretizar o presente estudo e iniciar as investigações acerca de um recurso terapêutico não farmacológico de importância inquestionável. Inicialmente, optamos por utilizar protocolo de exercício usualmente empregado em estudos com ratas prenhes diabéticas, porque não há respostas sobre sua eficácia para as variáveis analisadas no presente estudo.

Finalmente, sabemos que este é o início de uma longa trajetória de estudos, sempre objetivando ampliar e aprofundar o conhecimento e dispor de novos e seguros recursos para melhorar a qualidade de vida das gestantes.

Referências

1. American Diabetes Association et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, v. 42, n. Supplement 1, p. S13-S28, 2019.
2. Gestantes com diabetes – orientação para pacientes (2011) Ambulatório de assistência pré-natal em diabetes. Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS.
3. Amaral CSA, Andrade PA, Dias FFP, Fortuna INR, Junior AMR, Tavares MR, Dias VF, Oliveira SBV, Capuruço BC (2012) Complicações neonatais do diabetes mellitus gestacional – DMG. *Rev Med Minas Gerais* 22 (Supl 5): S40-S42.
4. Ferrara A (2007) Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 30 Suppl 2:S141-6.
5. Hvidman L, Foldspang A, Mommsen S, Nielsen JB. Correlates of urinary incontinence in pregnancy. *International Urogynecology Journal* 2002; 13(5):278-283.
6. Barbosa AMP, Dias A, Marini G, Calderon IMP, Witkin S, Rudge MVC. Urinary incontinence and vaginal squeeze pressure two years post-cesarean delivery in primiparous women with previous gestational diabetes mellitus. *Clinics*. 2011;66(8):1341-6
7. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetesd2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S124-S138
8. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetesd2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S103-S123

9. Reske-Nielsen E, Harmsen A, Vorre P. Ultrastructure of muscle biopsies in recent, short-term and long-term juvenile diabetes. *Acta Neurol Scand* 1977; 55:345–362.
10. D'Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Frontiers in physiology* 2013; 4:379.
11. Saltin B, Houston M, Nygaard E, et al. Muscle fiber characteristics in healthy men and patients with juvenile diabetes. *Diabetes* 1979; 28:93–99.
12. Nielsen J, Mogensen M, Vind BF, Sahlin K, Højlund K, Schrøder HD, Ørtenblad N. Increased subsarcolemmal lipids in type 2 diabetes: effect of training on localization of lipids, mitochondria, and glycogen in sedentary human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2009; 298(3):706-713.
13. Hernández-Ochoa EO, Llanos P, Lanner JT. The Underlying Mechanisms of Diabetic Myopathy. *Journal of diabetes research*, v. 2017, 2017:3-6.
14. Monaco CMF, Perry CGR, Hawke, TJ. Diabetic myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder. *Current opinion in neurology*. 2017; 30(5):545-552.
15. Jeong, J., Conboy MJ., Conboy IM (2013). Pharmacological inhibition of myostatin/TGF- β receptor/pSmad3 signaling rescues muscle regenerative responses in mouse model of type 1 diabetes. *Acta. Pharmacol. Sin.* 34, 1052-1060. doi:10.1038/aps.2013.67
16. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose: results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981; 30(12):1000-1007.

17. Marini G, Barbosa AMP, Damasceno DC, Matheus SMM, de Aquino Castro R, Girão MJBC, Rudge MVC. Morphological changes in the fast vs slow fiber profiles of the urethras of diabetic pregnant rats. *Urogynaecologia* 2011; 25(1)e9
18. Marini G, Rinaldi JDC, Damasceno DC, Felisbino SL, Rudge MVC. Alterações da matriz extracelular causadas pelo diabetes: o impacto sobre a continência urinária. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2014; 328-333.
19. Piculo F, Marini G, Mércia A, Barbosa P. Urethral striated muscle and extracellular matrix morphological characteristics among mildly diabetic pregnant rats: translational approach. *International urogynecology journal* 2014; 25(3) 403-415.
20. Vesentini G, Marini G, Piculo F, Damasceno DC, Matheus SMM, Felisbino SL. Morphological changes in rat rectus abdominis muscle induced by diabetes and pregnancy. 2018;51:1–10.
21. Prudencio CB. Evolução dos achados eletromiográficos dos músculos do assoalho pélvico de gestantes com diabete melito gestacional. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017.
22. Sartorão Filho CI. Ultrassonografia tridimensional dos músculos do assoalho pélvico de gestantes com diabete melito gestacional. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017
23. Pinheiro FA. Ultrassonografia tridimensional da funcionalidade dos músculos do assoalho pélvico de gestantes com diabete melito gestacional. Dissertação

- (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017
24. Kiss AC, Lima PH, Sinzato YK, Takaku M, Takeno MA, Rudge MV et al. (2009). Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. *Diabetol Metab Syndr* 1(1):21
 25. Lenzen S (2008) The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51(2), 216-226.
 26. Damasceno DC, Netto AO, Iessi IL, Gallego FQ, Corvino SB, Dallaqua B, Rudge MVC (2014). Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed research international*.
 27. Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, Netto AO, Dallaqua B, Gallego FQ, Piculo F (2013) Mild diabetes models and their maternal-fetal repercussions. *Journal of diabetes research*
 28. I. L. Iessi, A. Bueno, Y. K. Sinzato, K. N. Taylor, M. V. Rudge, and D. C. Damasceno, "Evaluation of neonatally-induced mild diabetes in rats: maternal and fetal repercussions," *Diabetology and Metabolic Syndrome*, vol. 2, no. 1, article 37, 2010.
 29. F. H. Saito, D. C. Damasceno, W. G. Kempinas et al., "Repercussions of mild diabetes on pregnancy in Wistar rats and on the fetal development," *Diabetology and Metabolic Syndrome*, vol. 2, no. 1, article 26, 2010.
 30. Georgia S, Bhushan A. β cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal β cell mass. *The Journal of clinical investigation*, 2004. 114(7), 963-968.

31. Tsuji K, Taminato T, Usami M, Ishida H, Kitano N, Fukumoto H, Seino Y. Characteristic features of insulin secretion in the streptozotocin-induced NIDDM rat model. *Metabolism*, 1988. 37(11), 1040-1044.
32. Cordero, Y, Motolla MF, Vargas J, Blanco M, Barakat R. Exercise is associated with a reduction in gestational diabetes mellitus. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2014; 47(7):1328-1333.
33. Colberg SR, Castorino K, Jovanović L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World journal of diabetes* 2013;4(6):256–62.
34. Di Biase N, Balducci S, Lencioni C, Bertolotto A, Tumminia A, Dodesini AR et al. Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2018.
35. Barakat R, Perales M, Bacchi M, Coteron J, Refoyo I. A program of exercise throughout pregnancy. Is it safe to mother and newborn?. *American journal of health promotion* 2014; 29(1):2-8.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2015; 126(6):135-42
37. Barakat R, Perales M, Cordero Y, Bacchi M, Motolla M. Influence of Land or Water Exercise in Pregnancy on Outcomes: A Cross-sectional Study. *Medicine and science in sports and exercise* 2017; 49(7):1397-1403.
38. American Diabetes Association 5. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*, v. 42, Supplement 1, p. S46-S60.

Trajectoria Acadêmica

No ano de 2014 iniciei a formação acadêmica em Fisioterapia na Universidade Estadual Paulista (Unesp) campus de Marília. Foram quatro anos intensos, de muito crescimento pessoal e profissional até a conclusão do curso, no ano de 2017.

Em 2015, ainda no segundo ano da graduação me encantei pela Fisiologia do Exercício, o que me motivou iniciar projeto de pesquisa na área. Procurei a Profa. Patrícia Rossignoli, responsável pela disciplina, com a ideia de trabalhar com diabetes gestacional e exercício. Prontamente ela aceitou, me apresentou à Profa. Angélica Barbosa e iniciamos a caminhada de três anos desenvolvendo pesquisa experimental. Inicialmente não obtivemos sucesso com o modelo de indução do diabetes, e por esse motivo desenvolvemos estudos com prenhez e intervenção com exercício aquático, mas nunca deixamos de estudar e aprofundar nossos conhecimentos para que conseguíssemos trabalhar com o modelo desejado.

Em Dezembro de 2017, apresentei meu Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Avaliação do efeito da prática de exercício aquático sobre o estresse oxidativo em ratas prenhes”.

Ao longo desses três anos muitas pessoas me incentivaram a seguir carreira acadêmica. Tanto a Profa. Patrícia e Profa. Angélica, quanto outros professores que tiveram papel fundamental na minha formação destacaram o quanto eu tinha perfil de pesquisadora. Dividindo meu tempo entre aulas e laboratório de pesquisa, cheguei à conclusão de que meu coração batia mais forte pela área acadêmica, e no último ano da graduação já tive certeza que o Mestrado seria o próximo passo a ser dado.

Dessa forma, a Profa. Patrícia e Profa. Angélica me apresentaram à Profa.

Marilza Rudge e ao grupo de pesquisa Diamater, no qual foi possível unir as duas áreas que mais gosto: Fisiologia do Exercício e Fisioterapia em Uroginecologia e Obstetrícia, com a proposta de estudar, em modelos animais, a potencialidade do exercício aquático como recurso terapêutico não farmacológico para o tratamento da miopatia diabética.

No início de 2018, ingressei como aluna regular no Programa de Pós-Graduação, cursei disciplinas, coletei dados, me envolvi diretamente com os alunos de iniciação científica, auxiliando no delineamento de novos projetos, nas dificuldades encontradas e orientando-os na escrita quando necessário. Além disso, participei de atividades de docência no Programa de Aperfeiçoamento à Docência no Ensino Superior (PAADES), acompanhando a disciplina de Fisiologia do Exercício, e sendo a mim conferida a responsabilidade de ministrar duas aulas, cujos temas foram “Metabolismo no Exercício” e “Adaptações Neuromusculares ao Exercício”. Também participei do Estágio de Docência na disciplina de Bioquímica, ministrando os temas “Regulação do metabolismo energético” e “Estresse oxidativo”. Posso dizer que foi um dos maiores desafios enfrentados durante o Mestrado, mas transmitir o conhecimento para alunos de graduação despertou sentimentos que até então não havia vivenciado neste início de vida e experiência acadêmica.

Todas as etapas do desenvolvimento desta pesquisa trouxeram grande aprendizado, e foram fundamentais para que este momento chegasse. Esses dois anos foram intensos, com muitas responsabilidades sendo conferidas a mim, o que me levou a me dedicar ainda mais às atividades acadêmicas. Foram muitos dias, semanas e meses de dedicação exclusiva, independente de final de semana, feriado ou datas comemorativas, mas quando temos pessoas especiais ao nosso lado, estar no laboratório nessas datas se torna mais leve.

O período mais marcante no decorrer desses dois anos foram os meses de coleta de dados. Colocar em prática projeto de pesquisa com intervenção é, sem dúvida, um desafio. Utilizar um protocolo de exercício com frequência de seis dias por semana requer muita dedicação, companheirismo, trabalho em equipe e persistência. Com certeza foi o período de maior abdicção. Abdicção às vontades, aos momentos em família e amigos, aos finais de semana, feriados e férias. Mas todo o conhecimento e experiência adquiridos nesta etapa faz o esforço valer a pena.

Em paralelo a todas as atividades de laboratório, nosso grupo de pesquisa iniciou, no ano de 2018, reuniões semanais às sextas-feiras, cujo objetivo principal é analisar criticamente e discutir artigos científicos. A interação entre alunos de iniciação científica, mestrado, doutorado e pós-doutorado é muito rica, agregando muito conhecimento em termos de estrutura e redação de artigos, bem como de delineamento de novos projetos e metodologia de pesquisa. Além disso, reuniões gerais são realizadas, nas quais o grupo apresenta as dificuldades encontradas, as conquistas e propostas futuras, o que nos motiva a seguir em frente e melhorar cada vez mais a qualidade de nossos trabalhos.

Em relação à produção científica, colaborei com a elaboração de trabalhos apresentados em eventos, sendo autora principal de um pôster em evento nacional no ano de 2018, autora principal de dois pôsteres no ano de 2019, sendo um deles premiado como melhor trabalho, coautora de um pôster em evento nacional, coautora de dois trabalhos selecionados para apresentação oral em eventos nacionais, e coautora de um trabalho selecionado para apresentação oral em evento internacional.

Finalizo esta etapa grata especialmente à Prof. Patrícia Rossignoli, à Prof. Angélica Barbosa e à Prof. Marilza Rudge pela confiança em meu trabalho, e ao apoio, ensinamentos e ajuda do grupo de pesquisa Diamater, que foram fundamentais para

que meu sonho se tornasse realidade. As experiências vividas me tornaram uma pesquisadora mais experiente, criteriosa, crítica, e com a certeza que, apesar de todas as dificuldades, este é o caminho que quero trilhar.