

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/09/2023.



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

Aline Medolago Carr

**Impacto do diabetes moderado e do exercício aquático na
vasculatura do músculo reto do abdômen de ratas prenhes**

*Impact of mild hyperglycemia and swimming exercise on the vasculature of the rectus
abdominis muscle of pregnant rats*

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Patrícia de Souza Rossignoli

Botucatu
2022

Aline Medolago Carr

**Impacto do diabetes moderado e do exercício aquático na
vasculatura do músculo reto do abdômen de ratas prenhes**

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

Orientadora: Prof.^a Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Coorientadora: Prof.^a Dra. Patrícia de Souza Rossignoli

Botucatu
2022

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

Carr, Aline Medolago.

Impacto do diabetes moderado e do exercício aquático na vasculatura do músculo reto do abdômen de ratas prenhes / Aline Medolago Carr. - Botucatu, 2022

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

Orientador: Angélica Mércia Pascon Barbosa

Coorientador: Patrícia de Souza Rossignoli

Capes: 40101150

1. Diabetes. 2. Fisioterapia aquática. 3. Músculo esquelético. 4. Prenhez. 5. Neovascularização.

Palavras-chave: Angiogênese; Diabetes; Exercício; Músculo esquelético; Prenhez.

Aline Medolago Carr

**Impacto do diabetes moderado e do exercício aquático na
vasculatura do músculo reto do abdômen de ratas prenhes**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em
Tocoginecologia

Orientadora: Prof.^a Dra. Angélica Mércia Pascon Barbosa

Coorientadora: Prof^a Dr^a Patrícia de Souza Rossignoli

Comissão Examinadora para Dissertação:

Prof^a Dr^a Angélica Mércia Pascon Barbosa
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof. Dr. Sérgio Luís Felisbino
Instituto de Biociências - UNESP

Prof. Dr. Agnaldo Bruno Chies
Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA

Botucatu, 02 de setembro de 2022

Dedicatórias

Aos meus pais, **Nair** e **Eder**, por todo amor, dedicação, privação dos próprios sonhos e desejos para eu poder realizar os meus, porque sem eles não teria chegado até aqui. À minha irmã, **Iara**, por me inspirar e mostrar coragem nos momentos de medo e insegurança, por me ensinar resiliência e dar a volta por cima quando parecer não ter mais nada.

Agradecimientos

Primeiramente agradeço à **Deus** pelo dom da vida com saúde minha, dos familiares e amigos que puderam me acompanhar nessa jornada.

Aos **meus pais**, que dedicaram anos de suas vidas para minha formação, sempre incentivando os estudos e fornecendo amor, carinho e um lar.

Meus irmãos, **Iara** e **Leonardo**, tia **Neide** e a toda **família Frollini**, pelo apoio e incentivo no conhecimento.

À **Fernanda**, por estar comigo todos os dias, ser meu ombro amigo, meu porto seguro, lugar de paz, meu lar.

À **Carolina, Juliana, Beatriz, Bruno, Roberto, Bárbara, Vívian, Isabella**, minha família que construí em Marília.

À minha primeira família de Marília, **Juliana Botinhon, Barbara Mattos, Juliana Piraglia, Giovana Lopes, Amanda Kajyia** e agora nossa nova integrante, **Manuela Piraglia**, agradeço por todos os anos de companheirismo, por vibrarem comigo em todas as conquistas e pensamentos positivos quando os sonhos são frustrados. Amo vocês para sempre.

À **Bruna Bologna** por ser minha amiga, irmã, parceira de laboratório, confidente, rainha da planilha e organização, sem você esse trabalho não teria saído dessa maneira, tudo fica mais leve com você de companhia.

Aos meus filhos-pet, **Berenice** e **Jaime**, toda minha motivação para levantar todos os dias são vocês. Com vocês eu aprendi um amor diferente e trouxeram alegria no meu dia a dia.

Agradeço a todos os meus **professores e tutores** que lapidaram meu conhecimento sempre com o objetivo de ajudar o próximo, serei eternamente grata pela minha educação.

Às professoras **Patrícia Rossignoli** e **Angélica Barbosa**, pela confiança no meu trabalho e tornarem um projeto em um sonho!

Ao **Rafael Guilen** e **Nilton Santos** por toda sabedoria, paciência e ajuda durante a jornada acadêmica.

Ao Escritório de Apoio à Pesquisa, nominalmente ao **Prof. Dr. Hélio** e queridas **Cinthia** e **Cássia**. Vocês fazem a diferença! Aos funcionários do **Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu**, e ao **Departamento de Tocoginecologia**, pela orientação, solicitude e atenção em todas as questões de forma tão precisa e ágil.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** pelo apoio ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo financiamento do Projeto Temático processo 2016/01743-5, que possibilitou a execução deste mestrado.

Ao **Diamater Study Group** pela competência em realizar um trabalho tão árduo com tanta sabedoria. À **Prof.^a Titular Marilza Vieira Cunha Rudge**, pela sua competência, conhecimento e profissionalismo ao colaborar com desenvolvimento deste trabalho.

Epígrafe

*"Ao meu passado
Eu devo o meu saber e a minha ignorância
As minhas necessidades, as minhas relações
A minha cultura e o meu corpo
Que espaço o meu passado deixa para a minha
liberdade hoje?
Não sou escrava dele"*

Rita Lee

Lista de Figuras

Contextualização

Figura 1	Variáveis Preditoras, Moderadoras, Mediadoras e de Desfecho.....	23
Figura 2	Modelo conceitual do papel da integração entre DMG, IUEG e MHG como nova tríade na determinação da prevalência de IU e DMAP a longo prazo.....	24
Figura 3	Resultados que demonstram as primeiras evidências da ocorrência de miopatia diabética em músculo estriado uretral de ratas.....	25
Figura 4	Representação esquemática da arquitetura vascular do músculo esquelético.....	27

Artigo

Figura 1	Experimental sequence of groups.....	50
Figura 2	Calculated indexes on histological sections of RAM in anti-CD31 immunohistochemistry.....	54
Figura 3	Representative histological section of rat rectus abdominis (RAM) arteriole stained with H&E	55
Figura 4	Histological sections of rat rectus abdominis muscle (RAM) processed by immunohistochemistry using anti-CD31 and anti-CD105 antibodies	56
Figura 5	Capillary contacts (CC), sharing fator (SF), capillary-to-fiber ratio (C/Fi), capillary density (CD) and capillary-to-fiber perimeter exchange (CFPE) calculated in RAM samples	57
Figura 6	Histological sections of rat rectus abdominis muscle (RAM) stained with H&E total area, lumen area, tunicas area, tunica media area and tunica adventitia area of arterioles.....	58

Lista de abreviações

Português e Inglês

Lista de abreviações em Português

CIDPN	Centro de Investigação do Diabetes Perinatal
DM	Diabetes mellitus
DMAP	Disfunção dos músculos do assoalho pélvico
DMG	Diabetes mellitus gestacional
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
IU	Incontinência urinária
IUEG	Incontinência urinária específica da gestação
LACIFI	Laboratório de Ciências Fisiológicas
MAP	Músculos do assoalho pélvico
MHG	Miopatia hiperglicêmica gestacional
MRA	Músculo reto do abdômen
STZ	Streptozotocin
UNESP	Universidade Estadual Paulista
CIDPN	Centro de Investigação do Diabetes Perinatal
DM	Diabetes mellitus
DMAP	Disfunção dos músculos do assoalho pélvico
DMG	Diabetes mellitus gestacional
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
IU	Incontinência urinária
IUEG	Incontinência urinária específica da gestação
LACIFI	Laboratório de Ciências Fisiológicas
MAP	Músculos do assoalho pélvico
MHG	Miopatia hiperglicêmica gestacional
MRA	Músculo reto do abdômen
STZ	Streptozotocin

Lista de abreviações em Inglês

C/Fi	Capillary-to-fiber index
CC	Capillary contacts
CD	Capillary density
CFPE	Capillary-to-fiber perimeter exchange
CONCEA	Control of Animal Experimentation
Dex	Diabetic Exercised
DM	Diabetes mellitus
Dsed	Diabetic Sedentary
GDM	Gestational diabetes mellitus
H&E	Hematoxylin & Eosin
IHC	Immunohistochemistry
LabMEC	Laboratory of Extracellular Matrix
LabURO	Urogynecology Laboratory
LACIFI	Physiological Sciences Laboratory
MHP	Mild hyperglycemic pregnancy
Ndex	Non-Diabetic Exercised
NDsed	Non-Diabetic Sedentary
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
PS-UI	Pregnancy specific-urinary incontinence
RAM	Rectus abdominis muscle
SD	Standard deviation
SF	Sharing factor
STZ	Streptozotocin
TRL	Translational Research Laboratory
UNESP	São Paulo State University

Sumário

Seção 1	Trajatória acadêmica	18
Seção 2	Contextualização	21
	Avanços do conhecimento sobre o impacto do exercício aquático sobre a vasculatura do músculo estriado.		22
	Referências	30
Seção 3	Resumos Expandidos	36
	Resumo da Tese	37
	<i>Thesis Abstract</i>	40
Seção 4	Artigo	43
	Impact of swimming exercise on the vasculature of the rectus abdominis muscle of pregnant rats with moderate diabetes		
	Title page	45
	Abstract	45
	Introduction	47
	Method	49
	Results	56
	Discussion	58
	References	67
Seção 5	Perspectivas Acadêmicas e Científicas	77
Seção 6	Diamater Study Group	79
Seção 7	Anexos	82

Seção 1

Trajetória Acadêmica

No ano de 2015 iniciei minha formação acadêmica, ingressando no curso de Fisioterapia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), com duração de 4 anos, onde tive experiência em todas as áreas de atuação da fisioterapia. Durante o segundo ano da graduação conheci a Profª Drª Angélica Mércia Pascon Barbosa, que me apresentou a área da Saúde da Mulher e tive um amor à primeira vista.

Em 2016 integrei ao grupo de pesquisa da professora Angélica, “Ciência Gourmet”, com reuniões semanais e discussão de casos clínicos e artigos científicos. No início de 2017 ingressei no grupo de pesquisa “Diabetes e Gravidez Clínico e Experimental” (Faculdade de Medicina de Botucatu FMB – Unesp), liderado pela Profª Marilza Rudge, onde comecei a desenvolver meu trabalho de conclusão de curso na pesquisa experimental em Marília, intitulado “Efeito do modelo de indução de diabetes moderado, bem como da prática de exercício físico aquático durante a prenhez, na função reprodutiva de ratas”, sob orientação da Profª Drª Patrícia de Souza Rossignoli e coorientação da Profª Drª Angélica Barbosa no Laboratório de Ciências Fisiológicas (LACIFI) e iniciei as atividades de pesquisa financiadas pelo Projeto Temático Fapesp DIAMATER, “The Diamater Study Group”.

Conclui a graduação em Fisioterapia no ano de 2018, me tornando fisioterapeuta no início de 2019 (Anexo 1). Após a graduação, fui contemplada com Bolsa FAPESP de Treinamento Técnico 3 (TT-3) (2019/04278-0), sob orientação da Profª Drª Angélica Barbosa intitulado “Treinamento para aperfeiçoamento no preparo, instalação e monitoramento do biodevice de membrana de látex como suporte para células-tronco mesenquimais pós-prenhes de ratas diabéticas”.

Durante o ano de 2019, fui muito incentivada pela Profª Patrícia, Profª Angélica, Bruna Bologna a continuar na área acadêmica, então começamos a desenvolver o projeto de mestrado e a participação de congressos (Anexo 2) para

ampliação de conhecimento, como ALAD, II Encontro Brasileiro de Fisiologia e Bioquímica do Exercício, VIII Congresso de Fisioterapia da UNESP de Marília, XXVI Simpósio de Fisioterapia da UFSCar e também participei do Congresso Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia em Porto Alegre, onde apresentei oralmente o trabalho proveniente do TCC e premiada em 5º lugar (anexo 3).

Iniciei o Mestrado em 2020 pelo Programa de Tocoginecologia na Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, onde venho desenvolvendo a pesquisa experimental na Faculdade de Filosofia e Ciências – Unesp Marília no Laboratório de Ciências Fisiológicas. Durante esses dois anos de mestrado, participei de atividades docentes (Estágio Docência na disciplina de Fisioterapia em Uroginecologia e Obstetrícia e no Estágio Supervisionado em Saúde Coletiva na área da Saúde da Mulher), realizei coleta de dados, participei de eventos e congressos online (Anexo 5), cursei disciplinas oferecidas pelo Programa da Pós-Graduação, colaboradora em projetos desenvolvidos no laboratório e coautora de artigos em periódicos desenvolvidos juntamente ao *Diamater Study Group* (Anexo 5).

Em 2021 participei como membro de 3 bancas examinadoras de Trabalho de Conclusão de Curso (Anexo 6) de graduação em Fisioterapia da Faculdades Integradas de Bauru. Realizei o Curso de Anatomia Palpatória – Raciocínio Clínico (Anexo 7) e participei do Congresso Nacional Multidisciplinar de COVID-19 (Anexo 8). No início de 2022, mais dois artigos, cujo fui coautora, foram aceitos para publicação em periódicos com revistas de alto impacto (Anexo 9).

Estar na pós-graduação não é um trabalho fácil, principalmente em anos pandêmicos, mas com a ajuda, apoio, incentivo de professoras e amigos, dando um passo por vez, esse trabalho é recompensado no final.

Seção 2

Contextualização

Avanços do conhecimento sobre o impacto do diabetes e do exercício sobre a vasculatura do músculo estriado

O grupo de pesquisa *Diabetes e Gravidez: Clínico e Experimental* estuda as complicações da diabetes na gestação, juntamente com as repercussões materno-fetais e vias de tratamento das complicações desde 2006. O diabetes mellitus gestacional (DMG) é caracterizado pelo diagnóstico no segundo ou terceiro trimestre gestacional, desde que o diabetes não seja diagnosticado previamente à gestação (1). Dentre as complicações neonatais observadas decorrentes dessa condição estão a macrossomia fetal, hospitalização, hipoglicemia fetal, malformação congênita e síndrome do desconforto respiratório (2–4). Associadas às complicações neonatais, as complicações maternas compreendem alta taxa de cesárea (2), ganho de peso materno, aumento do risco de desenvolver diabetes tipo II pós-parto (5) e aumento da ocorrência da incontinência urinária específica da gestação (IUEG) (6).

A gestação é fator de risco independente para a incontinência urinária (IU) com predisposição a recorrência nas próximas gestações e no pós-parto (6,7), mas o mecanismo como acontece a IUEG não é bem fundamentado na literatura. O DMG é fator de risco independente para o aumento da incidência da IU até dois anos pós-parto cesárea (6,8) além de ser fator de risco para a disfunção dos músculos do assoalho pélvico (DMAP), manifestando dessa forma uma relação importante e estreita entre a IU, IUEG, DMG e DMAP (6).

O *diabetes mellitus* (DM) leva a falha na manutenção da saúde muscular e contribui com a progressão das complicações estruturais e metabólicas dos músculos esqueléticos decorrentes da exposição à hiperglicemia, sendo esta condição denominada miopatia diabética (9,10). Para elucidar os mecanismos desencadeados pelo DMG envolvidos na ocorrência de IUEG e DMAP, investigações são realizadas

pelo Grupo de pesquisa Diabetes e Gravidez: Clínico e experimental desde 2006. O DMG, mesmo quando tratado de acordo com padrões internacionais da *American Diabetes Association* (11), tratamento este institucionalizado no Centro de Investigação do Diabetes Perinatal (CIDPN), não foi suficiente para evitar o efeito deletério da hiperglicemia gestacional controlada sobre a IUEG e DMAP (6). A procura de marcadores dessa miopatia caracteriza o Projeto Temático Fapesp (2016/01743-5). O *Conceptual Model* (12) (Figura 1), estabelecido da integração entre DMG, IUEG e miopatia hiperglicêmica gestacional (MHG), tem a funcionalidade dos músculos do assoalho pélvico (MAP) e músculo reto do abdômen (MRA) como variáveis moderadoras e precisa ser investigado.

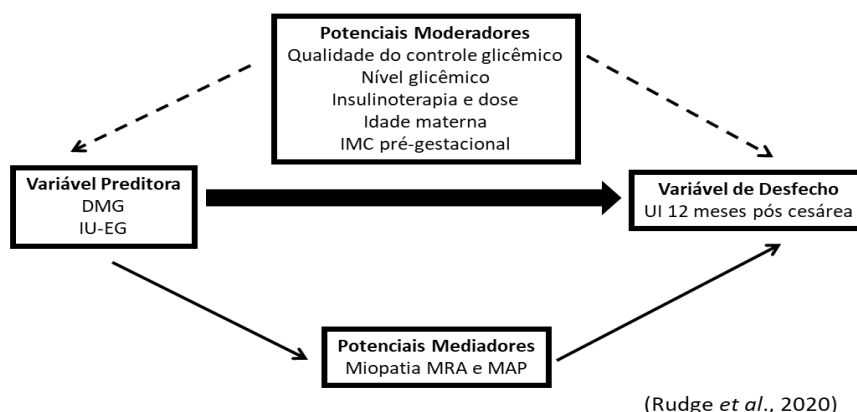


Figura 1 – Variáveis Predictoras, Moderadoras, Mediadoras e de Desfecho (12)

Na busca da consolidação da tríade DMG-IUEG-MHG e sua potencial associação com a IU pós-parto, desde 2006 subprojetos do DIAMATER vem desenvolvendo estudos baseados no “*Integrated Diamater Conceptual Model*” (Figura 2).

Modelo Conceitual Integrado do Diamater



Figura 2 – Modelo conceitual do papel da integração entre DMG, IUEG e MHG como nova tríade na determinação da prevalência de IU e DMAP a longo prazo (12).

A partir das alterações musculares evidenciadas no artigo de Barbosa et al., 2011 (6), foi iniciada de forma translacional a etapa “*bench to bedside*” com estudos pré-clínicos realizados pelo *Diamater Study Group* com objetivo de verificar as alterações musculares evidenciadas na clínica também nos músculos responsáveis pela continência urinária, favorecendo estudos capazes de clarificar o mecanismo fisiopatológico do DMG na miopatia diabética e sobre a IUEG.

Estudo translacional de Marini et al., 2011 foi o primeiro em modelo experimental com análise morfológica do músculo estriado uretral e com indução do diabetes grave (glicemia acima de 300mg/dL), no qual trouxe conhecimento sobre a conexão entre diabetes, prenhez e dano muscular. Esse estudo mostrou que o diabetes grave pode levar ao adelgaçamento, atrofia, desorganização e rompimento de fibras musculares, associado à perda da localização anatômica normal das fibras rápidas e lentas e diminuição na proporção de fibras rápidas em músculo estriado uretral de ratas prenhes diabéticas (13) (Figura 3).

Na tentativa de mimetizar os níveis glicêmicos do DMG clínico, Piculo et al., 2014 propôs indução do diabetes moderado (glicemia entre 120 a 300 mg/dL),

analisando também a morfologia do músculo estriado uretral. Foi observada redução da área do músculo, transição de fibras rápidas para fibras lentas, diminuição do número de fibras rápidas, bem como adelgaçamento, atrofia e desorganização das fibras musculares (13–15). Além disso, houve acúmulo de mitocôndrias, aumento de gotículas lipídicas e de grânulos de glicogênio, sendo observada também co-localização de fibras rápidas e lentas e aumento da deposição de colágeno no músculo estriado uretral de ratas prenhes diabéticas (14,15).

Table 1. Semi-quantitative analysis of slow and fast fibers according the presence of each type of fiber throughout circumference of the layer; thickness of the muscle fiber layer; the degree to which the layers maintained a normal anatomic localization; fast index; slow index; and fast:slow index in each group.

Groups	Virgin	Pregnant	Diabetic virgin	Diabetic pregnant
Fast throughout circumference/ thickness/ normal anatomic localization	++++/++++/++++	++++/++++/++	+++/++++/+	+++/++++/+
Slow throughout circumference/ thickness/ normal anatomic localization	++++/+/++++	++++/+/++	+++/++++/+	+++/++/+
Fast index	64	32	12	9
Slow index	16	8	9	6
Fast:Slow index	4:1	4:1	1.5:1	1.5:1

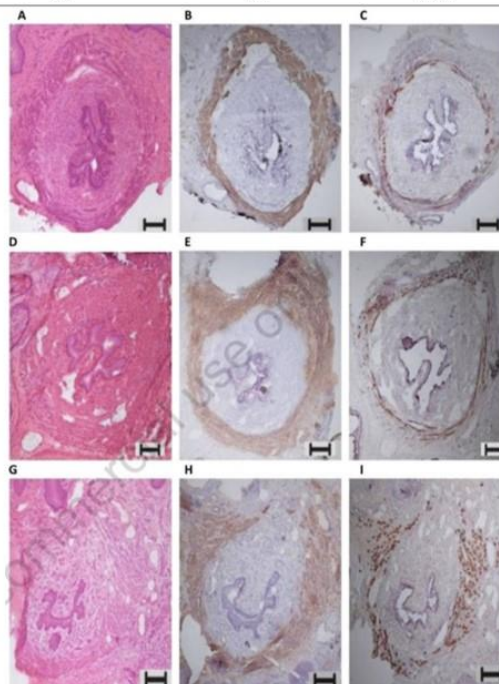


Figura 3. Resultados que demonstram as primeiras evidências da ocorrência de

miopatia diabética em músculo estriado uretral de ratas (13).

Em 2015, Vesentini G iniciou sua dissertação estudando o impacto da hiperglicemia no MRA incluindo 6 grupos de ratas: virgem, prenhe não diabético, diabetes moderado (*long-term*), diabetes moderado (*long-term*) prenhe, diabetes grave (*short-term*), diabetes grave (*short-term*) prenhe, possibilitando isolar a ação da prenhez e diabetes sobre os músculos, assim como a relação entre intensidade e tempo de exposição à hiperglicemia. Em ambos os modelos experimentais de diabetes houve aumento do número de fibras de contração lenta e diminuição do número de fibras rápidas, sugerindo que o diabetes e a prenhez induzem a transformação intramuscular e a reorganização do MRA por meio da troca de tipo de fibra, ajustando a arquitetura muscular de acordo com a intensidade e tempo de exposição ao ambiente hiperglicêmico durante a prenhez, onde a própria adaptação da estrutura muscular observada pode contribuir para a disfunção muscular (16,17).

Vale destacar que o MRA é um músculo esquelético, do tipo glicolítico com predominância de fibras rápidas (17) e estende-se por toda a extensão da parede anterior do abdome, fixando-se proximalmente na crista e sínfise púbicas e fixando-se distalmente nas cartilagens das costelas V–VII e no processo xifoide do esterno (18).

Com ação de flexão da coluna vertebral e compressão do abdômen para auxílio na defecação, na expiração forçada e na micção (18,19), o MRA desempenha ação sinérgica com os músculos do assoalho pélvico no processo da continência urinária.

Já Marini et al., 2016, com objetivo de comparar o impacto de dois diferentes modelos de diabetes induzidos pela streptozotocin (STZ) no músculo estriado uretral, estudou a relação entre intensidade da hiperglicemia e tempo de exposição do músculo estriado uretral ao ambiente hiperglicêmico em dois grupos experimentais:

diabetes moderado *long-term* (120 a 300 mg/dL) e diabetes grave *short-term* (300mg/dL). Ambos os modelos desencadearam deterioração muscular, sendo que o *long-term* induziu fibrose uretral e alterações ultraestruturais mais significantes, e o *short-term* levou à atrofia muscular (15).

Como pode ser observado, os estudos pré-clínicos que têm buscado compreender a tríade DMG-IUEG-MHG têm objetivado investigar aspectos morfológicos relacionados diretamente à contração muscular. Pouca atenção tem sido dada ao aspecto vascular dos músculos envolvidos no mecanismo de continência urinária.

Nesse sentido, cabe destacar que a vasculatura do músculo esquelético é altamente organizada e é responsável pelo fornecimento de oxigênio e demais nutrientes ao tecido (20). As arteríolas saem das artérias primárias, descendo até as arteríolas terminais, orientadas perpendicularmente às fibras musculares e irrigando-as em intervalos regulares. Cada arteríola terminal com seus capilares forma a menor unidade de controle para perfusão capilar. As vênulas são dispostas como as arteríolas e encontradas entre duas arteríolas terminais (21) (Figura 4).

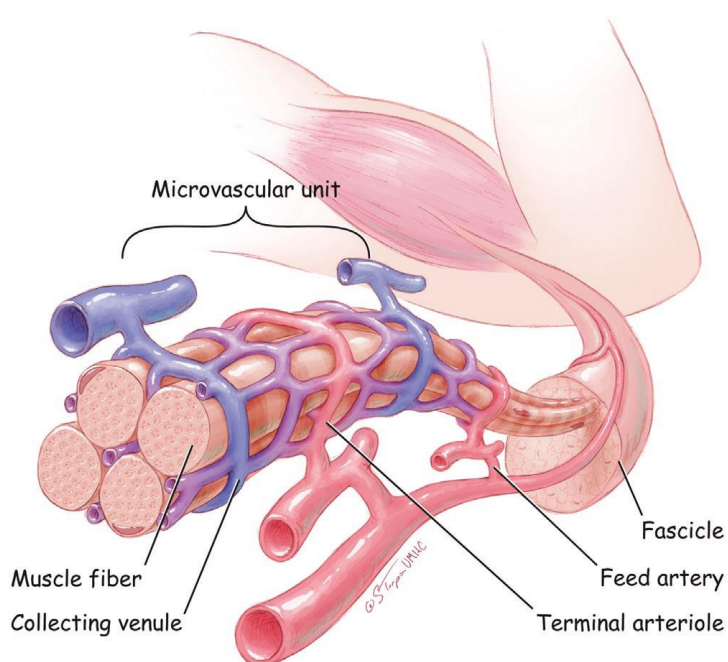


Figura 4. Representação esquemática da arquitetura vascular do músculo esquelético (21).

Os capilares que compõem a rede microvascular entre as fibras musculares, além de serem responsáveis pela coordenação da resposta vascular que controla o fluxo sanguíneo durante a contração e demais eventos celulares, também podem desempenhar um papel crítico na distribuição dos fatores de sinalização necessários para a função ideal das células satélites musculares (22). Além disso, alterações na resistência vascular do músculo esquelético e/ou nas propriedades de troca desse leito modificam a função muscular e contribuem para a fisiopatologia de doenças metabólicas (23). De fato, alterações na vasculatura que alteram a entrega de insulina e a eliminação de glicose muscular podem contribuir para a resistência à insulina no músculo esquelético durante condições como o diabetes (24,25).

Diante do exposto, é de fundamental importância a busca por recursos terapêuticos com o objetivo de prevenir ou minimizar as possíveis complicações induzidas pelo DMG. O exercício físico durante a gestação é considerado uma intervenção não-farmacológica benéfica para o manejo das complicações decorrentes do DMG (26–30) por conta da melhora da sensibilidade periférica à insulina, levando a uma captação aumentada de glicose pelo músculo, podendo assim ser capaz de controlar os níveis glicêmicos (31,32). É consenso na literatura que a prática de exercício em ambiente aquático é a que possui maiores benefícios materno-fetais (33–37).

Além de promover controle glicêmico, o exercício tem potencial para estimular a formação de novos capilares a partir de vasos sanguíneos existentes, fenômeno conhecido como angiogênese, que ocorre durante o reparo de lesão em resposta ao exercício (20). Uma das primeiras observações de angiogênese induzida pelo

exercício foi em estudo pré-clínico, que demonstrou o aumento do número de capilares no músculo gastrocnêmio de ratos exercitados (38). Posteriormente foi demonstrado em estudos pré-clínicos e clínicos a potencialidade do exercício como fator estimulante para a angiogênese não só na musculatura esquelética saudável (39–41), mas também na musculatura esquelética exposta ao diabetes (39,41,42).

As evidências demonstram que o exercício e a insulina aumentam o recrutamento microvascular muscular que expande a área de superfície disponível para a entrega de glicose e oxigênio ao músculo, sendo que o recrutamento microvascular muscular mediado pelo exercício é preservado nos estados resistentes à insulina. Além disso, o exercício melhora a disfunção endotelial, melhora as respostas metabólicas à insulina e tem sido usado como recurso chave para a prevenção e tratamento do diabetes (43,44).

Neste sentido, a proposta do presente projeto é realizar estudo pré-clínico com a finalidade de identificar e evidenciar, com análises morfológicas, possíveis alterações na vasculatura do MRA induzidas pelo diabetes em ratas prenhes, bem com a potencialidade do exercício em ambiente aquático, em prevenir ou reverter estas possíveis alterações, e desta forma subsidiar propostas de intervenção na fase clínica em gestantes com DMG.

Vale ressaltar que o presente trabalho é inédito e responderá perguntas importantes que surgiram de achados dos estudos prévios e complementarão as respostas do Projeto Temático Diamater (Processo 2016/01743-5), trazendo esta pesquisa para a fronteira do conhecimento na área de Saúde da Mulher.

Referências

1. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
2. Biri A, Korucuoglu U, Zcan P, Aksakal N, Turan O, Himmetoglu O. Effect of different degrees of glucose intolerance on maternal and perinatal outcomes. *J Matern Neonatal Med*. 2009;22(6):473–8.
3. Angela D, Reichelt J. Gestantes com Diabetes Orientações para pacientes Gestantes com Diabetes Orientações para pacientes. 56.
4. Amaral ACS, Andrade BP de, Dias PF de F, Fortuna RNI, Junior RM de A, Tavares RM, et al. Complicações neonatais do diabetes mellitus gestacional – DMG. *Rev Médica Minas Gerais*. 2012;22(5):40–2.
5. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care*. 2007;30(SUPPL. 2).
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 (Sao Paulo)*. 2011;66(8):1341–6.
7. Hvidman L, Hvidman L, Foldspang A, Mommsen S, Bugge Nielsen J. Correlates of urinary incontinence in pregnancy. *Int Urogynecol J*. 2002;13(5):278–83.
8. Chuang CM, Lin IF, Horng HC, Hsiao YH, Shyu IL, Chou P. The impact of gestational diabetes mellitus on postpartum urinary incontinence: A longitudinal cohort study on singleton pregnancies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(11):1334–43.
9. Krause MP, Riddell MC, Hawke TJ. Effects of type 1 diabetes mellitus on

- skeletal muscle: Clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(4 PART 1):345–64.
10. D’Souza DM, Al-Sajee D, Hawke TJ. Diabetic myopathy: Impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Front Physiol*. 2013;4 DEC(December):1–7.
 11. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S14–31.
 12. Rudge MVC, Souza FP, Abbade JF, Hallur RLS, Marcondes JPC, Piculo F, et al. Study protocol to investigate biomolecular muscle profile as predictors of long-term urinary incontinence in women with gestational diabetes mellitus. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb;20(1):117.
 13. Marini G, Pascon AM, Damasceno DC, Matheus SMM, Castro RDA, João M, et al. Morphological changes in the fast vs slow fiber profiles of the urethras of diabetic pregnant rats. 2011;25(668).
 14. Piculo F, Marini G, Barbosa AMP, Damasceno DC, Matheus SMM, Felisbino SL, et al. Urethral striated muscle and extracellular matrix morphological characteristics among mildly diabetic pregnant rats: Translational approach. *Int Urogynecol J*. 2014;25(3):403–15.
 15. Marini G, Barbosa P, Piculo F, Vesentini G, Damasceno DC, Maria S, et al. Effects of Short-Term Severe and Long-Term Mild STZ-Induced Diabetes in Urethral Tissue of Female Rats *lica M e*. 2017;579(November 2015):574–9.
 16. Vesentini G. Análise morfológica do músculo reto abdominal de ratas prenhes diabéticas. 2015;27–50. Available from: <http://hdl.handle.net/11449/131875>
 17. 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.
18. Tortora GJ. *Principios De Anatomia Humana*. 14th ed. Grupo GEN; 2019. 1040 p.
 19. Marieb EN, Hoehn K. *Anatomia e Fisiologia* [Internet]. Artmed Editora. 2009. p. 95–8. Available from: <http://books.google.pt/books?id=OTVuzNwZ1IAC>
 20. Hendrickse P, Degens H. The role of the microcirculation in muscle function and plasticity. *J Muscle Res Cell Motil* [Internet]. 2019;40(2):127–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10974-019-09520-2>
 21. Kusters YHAM, Barrett EJ. Muscle microvasculature's structural and functional specializations facilitate muscle metabolism. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2016;310(6):E379–87.
 22. Parise G, Murrant CL, Cocks M, Snijders T, Baum O, Plyley MJ. Capillary facilitation of skeletal muscle function in health and disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(5):453–62.
 23. Korthuis RJ. *Skeletal Muscle Circulation*. Vol. 3, Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. 2011. 1–144 p.
 24. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA, Feingold KR, Anawalt B, et al. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. 2021;(Table 1):1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279115/>
 25. Mignemi NA, McClatchey PM, Kilchrist K V., Williams IM, Millis BA, Syring KE, et al. Rapid changes in the microvascular circulation of skeletal muscle impair insulin delivery during sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(6):E1012–23.
 26. White E, Pivarnik J, Pfeiffer K. Resistance Training During Pregnancy and Perinatal Outcomes. *J Phys Act Heal*. 2014;11:1141–8.

27. ACOG. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2015;(650):1-8 (Reaffirmed 2019).
28. Harrison AL, Shields N, Taylor NF, Frawley HC. Exercise improves glycaemic control in women diagnosed with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *J Physiother* [Internet]. 2016;62(4):188–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2016.08.003>
29. Colberg SR. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes.* 2013;4(6):256.
30. Cordero Y, Mottola MF, Vargas J, Blanco M, Barakat R. Exercise is associated with a reduction in gestational diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(7):1328–33.
31. Sun Z, Liu L, Liu N, Liu Y. Muscular response and adaptation to diabetes mellitus. 2008;4765–94.
32. Care D. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care.* 2019;42(January):S46–60.
33. Matsudo VKR, Matsudo SMM. Atividade física e esportiva na gravidez. *A Grávida.* 2000;59–81.
34. Costa Batista D, Lucia Chiara V, Angela Gugelmin S, Dias Martins P. Atividade física e gestação: saúde da gestante não atleta e crescimento fetal. *Rev Bras Saúde Matern Infant, Recife.* 2003;3(2):151–8.
35. Castro DMS, Ribeiro AM, Cordeiro LDL, Cordeiro LDL, Alves AT. Exercício físico e gravidez: prescrição, benefícios e contra-indicações. *Univ Ciências da Saúde.* 2009;7(1).
36. Damasceno DC, Silva HP, Vaz GF, Vasques-Silva FA, Calderon IMP, Rudge MVC, et al. Diabetic rats exercised prior to and during pregnancy: Maternal

- reproductive outcome, biochemical profile, and frequency of fetal anomalies. *Reprod Sci.* 2012;20(7):730–8.
37. Wasinski F, Bacurau RFP, Estrela GR, Klempin F, Arakaki AM, Batista RO, et al. Exercise during pregnancy protects adult mouse offspring from diet-induced obesity. *Nutr Metab [Internet]*. 2015;12(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-015-0052-z>
 38. Carrow RE, Brown RE, Van Huss WD. Fiber sizes and capillary to fiber ratios in skeletal muscle of exercised rats. *Anat Rec.* 1967;159(1):33–9.
 39. Gustafsson T, Kraus W. EXERCISE-INDUCED ANGIOGENESIS-RELATED GROWTH AND TRANSCRIPTION FACTORS IN SKELETAL MUSCLE, AND THEIR MODIFICATION IN MUSCLE PATHOLOGY. *Front Biosci.* 2001;(6):75–89.
 40. Gavin TP, Drew JL, Kubik CJ, Pofahl WE, Hickner RC. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta Physiol.* 2007;191(2):139–46.
 41. Haas TL, Nwadozi E. Regulation of skeletal muscle capillary growth in exercise and disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(12):1221–32.
 42. Kivelä R, Silvennoinen M, Touvra A-M, Maarit Lehti T, Kainulainen H, Vihko V, et al. Effects of experimental type 1 diabetes and exercise training on angiogenic gene expression and capillarization in skeletal muscle. *FASEB J.* 2006;20(9):1570–2.
 43. Zheng C, Liu Z. Vascular Function, Insulin Action and Exercise: An Intricate Interplay. *Methods Mol Biol.* 2015;176(5):139–48.
 44. Sylow L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake-regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol.*

2016;13(3):133–48.

Seção 3

Resumos Expandidos