



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	Trajetória 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

Trajectoria 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.

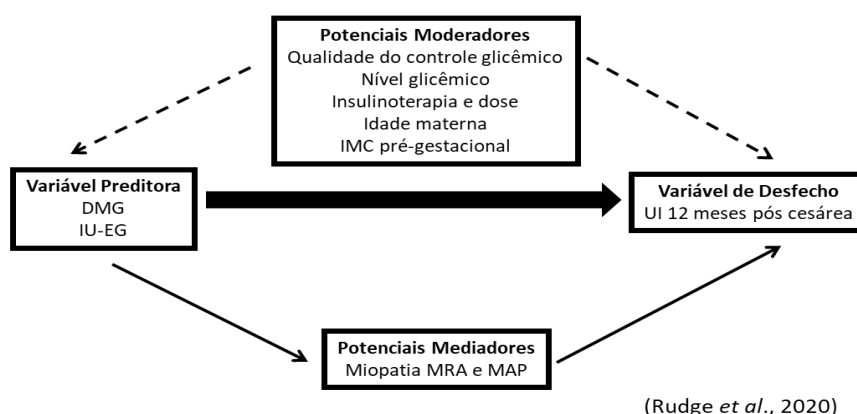


Figura 1 – Variáveis Preditoras, Moderadoras, Mediadoras e de Desfecho (12)

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

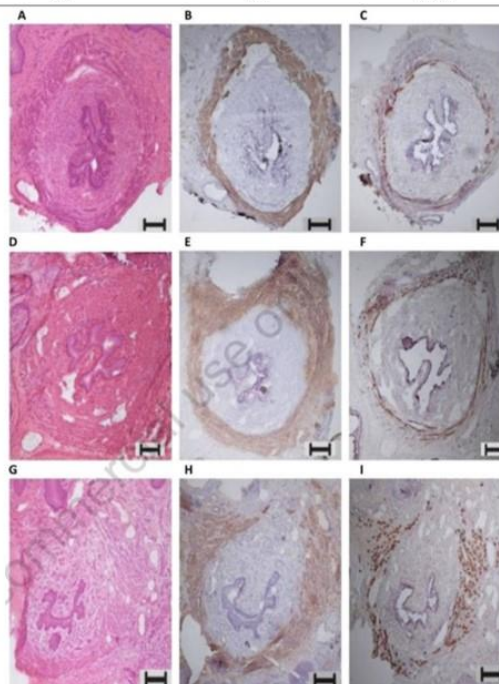


Figura 3. Resultados que demonstram as primeiras evidências da ocorrência de

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).

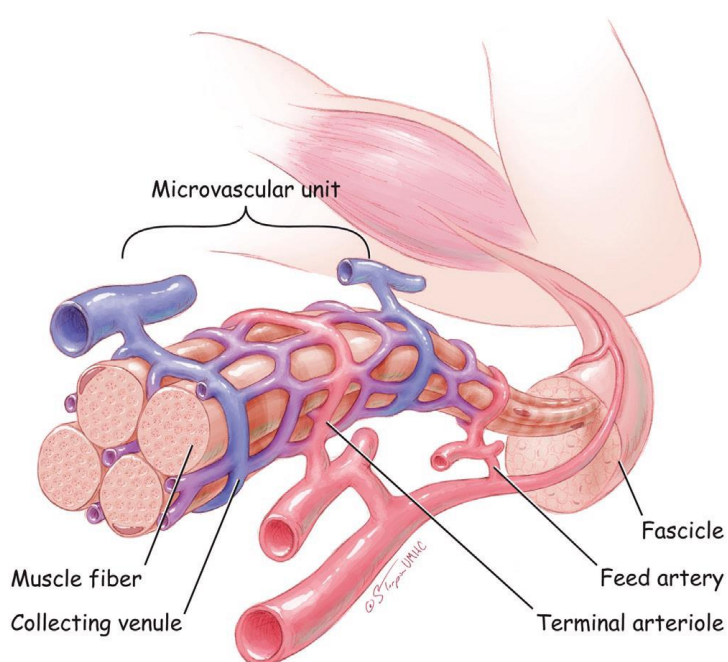


Figura 4. Representação esquemática da arquitetura vascular do músculo esquelético (21).

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

Resumo da Dissertação

Carr, A.M. Impacto do diabetes moderado e do exercício aquático na vasculatura do músculo reto do abdômen de ratas prenhes. 2022. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Brasil.

Introdução: O diabetes mellitus gestacional (DMG) leva à falha na manutenção da saúde muscular, denominada miopatia diabética. Estudos clínicos e experimentais têm se concentrado no entendimento das alterações estruturais nos músculos esqueléticos que podem resultar da hiperglicemia. No entanto, malformações ou disfunções vasculares também podem contribuir para o aparecimento, desenvolvimento e progressão das complicações diabéticas. O exercício físico durante a gravidez é considerado uma intervenção não farmacológica benéfica para o manejo das complicações decorrentes do DMG.

Objetivo: Avaliar o impacto do diabetes moderado e do exercício aquático na vasculatura do músculo reto do abdômen (MRA) de ratas prenhes.

Método: A indução do diabetes moderado no primeiro dia de vida de ratas Wistar fêmeas ocorreu pela administração de *streptozotocin* (100mg/kg, via subcutânea). Na idade adulta, após confirmação da prenhez, os grupos experimentais foram compostos: não diabético sedentário (NDsed), não diabético exercitado (NDex), diabético sedentário (Dsed) e diabético exercitado (Dex), sendo o protocolo de exercício aquático realizado do dia 0 até o dia 20º dia da prenhez (6x/semana, 60min). No 17º dia de prenhez foi realizado o Teste Oral de Tolerância à Glicose, sendo diabéticas as ratas com duas ou mais medidas >140 mg/dL. No 21º dia de prenhez, amostras de MRA foram coletadas e processadas para análise imunohistoquímica (anti-CD31 e anti-CD105) ou coradas com hematoxilina-eosina para análise morfométrica. Os dados foram expressos como média ± desvio padrão (DP) e comparações entre grupos foram feitas por ANOVA de duas vias seguida pelo pós-teste de Tukey, com $p < 0,05$ sendo considerado estatisticamente significativo.

Resultados: A contagem de vasos marcados não mostrou diferença entre os grupos. Do mesmo modo, também não foi observada diferença no número de capilares ao redor da fibra (CC), fator de compartilhamento (SF), razão capilar/fibra (C/Fi), densidade capilar (CD) e superfície de troca capilar/fibra (CFPE) entre os grupos. Além disso, a análise morfométrica não revelou diferença estatística entre os grupos nas medidas de área total, área de túnica média + lúmen, área de lúmen, área de

túnicas, área de túnica média e área de túnica adventícia realizadas nas arteríolas.

Conclusão: O diabetes moderado e o exercício aquático não promoveram alterações na vasculatura de MRA de ratas prenhes.

Palavras-Chaves: diabetes; exercício; angiogênese; músculo esquelético; prenhez.

Dissertation Abstract

Carr, A.M. Impact of mild hyperglycemia and swimming exercise on the vasculature of the rectus abdominis muscle of pregnant rats. 2022. Dissertation (Master's Degree) – Botucatu Medical School (FMB), São Paulo State University (UNESP), Brazil.

Introduction: Gestational diabetes mellitus (GDM) leads to failure to maintain muscle health, called diabetic myopathy. Clinical and experimental studies have focused on understanding the structural changes in skeletal muscles that can result from hyperglycemia. However, malformations or vascular dysfunctions can also contribute to the onset, development and progression of diabetic complications. Physical exercise during pregnancy is considered a beneficial non-pharmacological intervention for the management of complications resulting from GDM.

Aim: To evaluate the impact of mild hyperglycemia and swimming exercise on the vasculature of the rectus abdominis muscle (RAM) of pregnant rats.

Method: The induction of moderate diabetes on the first day of life of female Wistar rats occurred by the administration of streptozotocin (STZ; 100mg/kg, subcutaneous). In adulthood, after the confirmation of pregnancy, the experimental groups: sedentary non-diabetic (NDsed), exercised non-diabetic (NDex), sedentary diabetic (Dsed) and exercised diabetic (Dex) with the swimming exercise protocol performed on the day 0 until the 20th day of pregnancy (6x/week, 60 min). On the 17th day of pregnancy, the Oral Glucose Tolerance Test was performed, being diabetic the rats with two or more measurements >140 mg/dL. On the 21st day of pregnancy, RAM samples were collected and processed for immunohistochemistry analysis (anti-CD31 and anti-CD105) or stained with hematoxylin-eosin for morphometric analysis. Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and comparisons between groups were made by two-way ANOVA followed by Tukey's post-test, with $p < 0.05$ being considered statistically significant.

Results: The count of marked vessels showed no difference between the groups. Likewise, no difference was observed in the capillary contact (CC), sharing factor (SF), capillary/fiber ratio (C/Fi), capillary density (CD) and capillary-to-fiber perimeter exchange (CFPE) between groups. In addition, the morphometric analysis did not reveal any statistical difference between the groups in the measurements of total area, tunic media area + lumen, lumen area, tunic area, tunic media area and tunic adventitia

area performed on arterioles.

Conclusion: Mild hyperglycemia and swimming exercise did not promote changes in the RAM vasculature of pregnant rats.

Keywords: diabetes; exercise; angiogenesis; skeletal muscle; pregnancy.

Seção 4

Artigo

Artigo

Artigo Original redigido de acordo com as normas da revista *The Journal of Physiology*
– Qualis A2 na Medicina III – FI: 5.182
<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/journal/14697793>

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

Abstract

Introduction: Gestational diabetes mellitus (GDM) leads to failure to maintain muscle health, called diabetic myopathy. Clinical and experimental studies have focused on understanding the structural changes in skeletal muscles that can result from hyperglycemia. However, malformations or vascular dysfunctions can also contribute to the onset, development and progression of diabetic complications. Physical exercise during pregnancy is considered a beneficial non-pharmacological intervention for the management of complications resulting from GDM.

Aim: To evaluate the impact of mild hyperglycemia and swimming exercise on the vasculature of the rectus abdominis muscle (RAM) of pregnant rats.

Method: The induction of moderate diabetes on the first day of life of female Wistar rats occurred by the administration of streptozotocin (STZ; 100mg/kg, subcutaneous). In adulthood, after the confirmation of pregnancy, the experimental groups: sedentary non-diabetic (NDsed), exercised non-diabetic (NDex), sedentary diabetic (Dsed) and exercised diabetic (Dex) with the swimming exercise protocol performed on the day 0 until the 20th day of pregnancy (6x/week, 60 min). On the 17th day of pregnancy, the Oral Glucose Tolerance Test was performed, being diabetic the rats with two or more measurements >140 mg/dL. On the 21st day of pregnancy, RAM samples were collected and processed for immunohistochemistry analysis (anti-CD31 and anti-CD105) or stained with hematoxylin-eosin for morphometric analysis. Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and comparisons between groups were made by two-way ANOVA followed by Tukey's post-test, with $p < 0.05$ being considered statistically significant.

Results: The count of marked vessels showed no difference between the groups. Likewise, no difference was observed in the capillary contact (CC), sharing factor (SF), capillary/fiber ratio (C/Fi), capillary density (CD) and capillary-to-fiber perimeter exchange (CFPE) between groups. In addition, the morphometric analysis did not reveal any statistical difference between the groups in the measurements of total area, tunic media area + lumen, lumen area, tunic area, tunic media area and tunic adventitia area performed on arterioles.

Conclusion: Mild hyperglycemia and swimming exercise did not promote changes in the RAM vasculature of pregnant rats.

Keywords: diabetes; exercise; angiogenesis; skeletal muscle; pregnancy.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) leads to failure to maintain muscle health and contributes to the progression of physical and metabolic complications of skeletal muscles from hyperglycemia, being called diabetic myopathy (1,2).

Gestational diabetes mellitus (GDM), defined as glucose intolerance with onset or first recognition in the second or third trimester of pregnancy (3), is related to myopathies, especially those of the pelvic floor (4,5), rectus abdominis (6–8) and periurethral (9–11) muscles.

In an attempt to clear the mechanisms that lead to the occurrence of Diabetic Myopathy induced by GDM, several studies have focused on understanding structural changes in skeletal muscles that may result from hyperglycemia. In pregnant diabetic rats, there is a reduction in the area of the urethral striated muscle, transition from fast fibers to slow fibers and decrease in the number of fast fibers, thinning, atrophy and disorganization of muscle fibers (9–11). In addition, there is an accumulation of mitochondria, increased lipid droplets, glycogen granules associated with the co-location of fast and slow fibers and increased collagen deposition in the urethral striated muscle (10,11). There is also a decrease in the area and number of fast fibers, an increase in the area and number of slow fibers and a rupture of sarcomere in the rectus abdominis muscle of diabetic pregnant rats (6–8).

However, not only structural and metabolic alterations, but also malformation or vascular dysfunction contribute significantly to the onset, development and progression of diabetic complications (12). Accompanied by loss of muscle mass, type II diabetes causes microvascular changes in the skeletal muscle, reducing capillary density and compromising the endothelial wall function (6). Also, studies state that type I and II diabetes are associated with reduced skeletal muscle capillarization, reduction of

capillary diameter and lower capillary/fiber ratio, thus reducing capillary diffusion capacity and disrupting regional hemodynamic regulation by directly correlating with insulin resistance (13–17). As can be seen, several studies demonstrate vascular damage resulting from diabetes in skeletal muscle. However, there are no reports in the literature that indicate whether the GDM condition also impacts the muscle vasculature.

The search for therapeutic resources in order to prevent or minimize possible complications induced by GDM is a recurring objective of research. The practice of physical exercise during pregnancy is considered a non-pharmacological intervention beneficial for the management of complications resulting from GDM (18–22), due to the improvement of peripheral insulin sensitivity, leading to an increased glucose uptake by the muscle, thus being able to control glycemic levels (3,23). There is consensus in the literature that the practice of exercise in aquatic environment is the one with the greatest maternal and fetal benefits (24–28).

Evidence has shown that exercise and insulin increase muscle microvascular recruitment that expands the surface area available for glucose and oxygen delivery, and that exercise-mediated muscle microvascular recruitment is preserved in insulin-resistant states. In addition, exercise improves endothelial dysfunction, improves metabolic responses to insulin and has been used as a key factor for the prevention and treatment of diabetes (29,30).

In addition to promoting glycemic control, exercise has the potential to stimulate angiogenesis. One of the first observations of exercise-induced angiogenesis was in a pre-clinical study, which demonstrated an increase in the number of capillaries in the gastrocnemius muscle of exercised rats (31). Subsequently, in pre-clinical and clinical studies, was demonstrated the potentiality of exercise as a stimulating factor for

angiogenesis not only in healthy skeletal muscles (32,33) , but also in skeletal muscles exposed to the diabetes (32–35). As can be seen, the literature describes the vascular benefits induced by exercise in diabetic skeletal muscle, which may be an important resource to reverse or prevent the vascular damage observed in diabetic myopathy. However, there are no reports that describe the possible impact of exercise on muscle vasculature in the GDM condition.

Thus, the aim of this work was evaluate preclinically the impact of mild hyperglycemia and swimming exercise on the vasculature of the rectus abdominis muscle (RAM) in pregnant rats.

MATERIAL AND METHODS

The present pre-clinical study, with translational characteristic, was developed at the Translational Research Center in diabetes during pregnancy, involving Translational Research Laboratory (TRL), Physiological Sciences Laboratory (LACIFI/FFC Unesp Marília), Urogynecology Laboratory (LabURO/FFC Unesp Marilia), Laboratory of Extracellular Matrix (LabMEC/IB Unesp Botucatu), Embryology Laboratory (FAMEMA) and Histology Laboratory (UNIMAR/Marília). Scientific support and financial and structural resources were subsidized by the Diamater Study Group and the Fapesp Thematic Project (2016/01743-5).

Ethics and Animals

All animal experiments were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee, Faculdade de Medicina, São Paulo State University (UNESP), in accordance with the Brazilian Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) (protocol number 1366/2020). Female and male Wistar rats obtained from ANILAB were housed in a facility with constant temperature ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) and humidity ($55\pm 5\%$) on a controlled 12h light–12h dark cycle with food and water *ad libitum*, in

plastic cages, 4 animals/cage, from mating until the birth of the litter. The experimental sequence is shown in Figure 1.

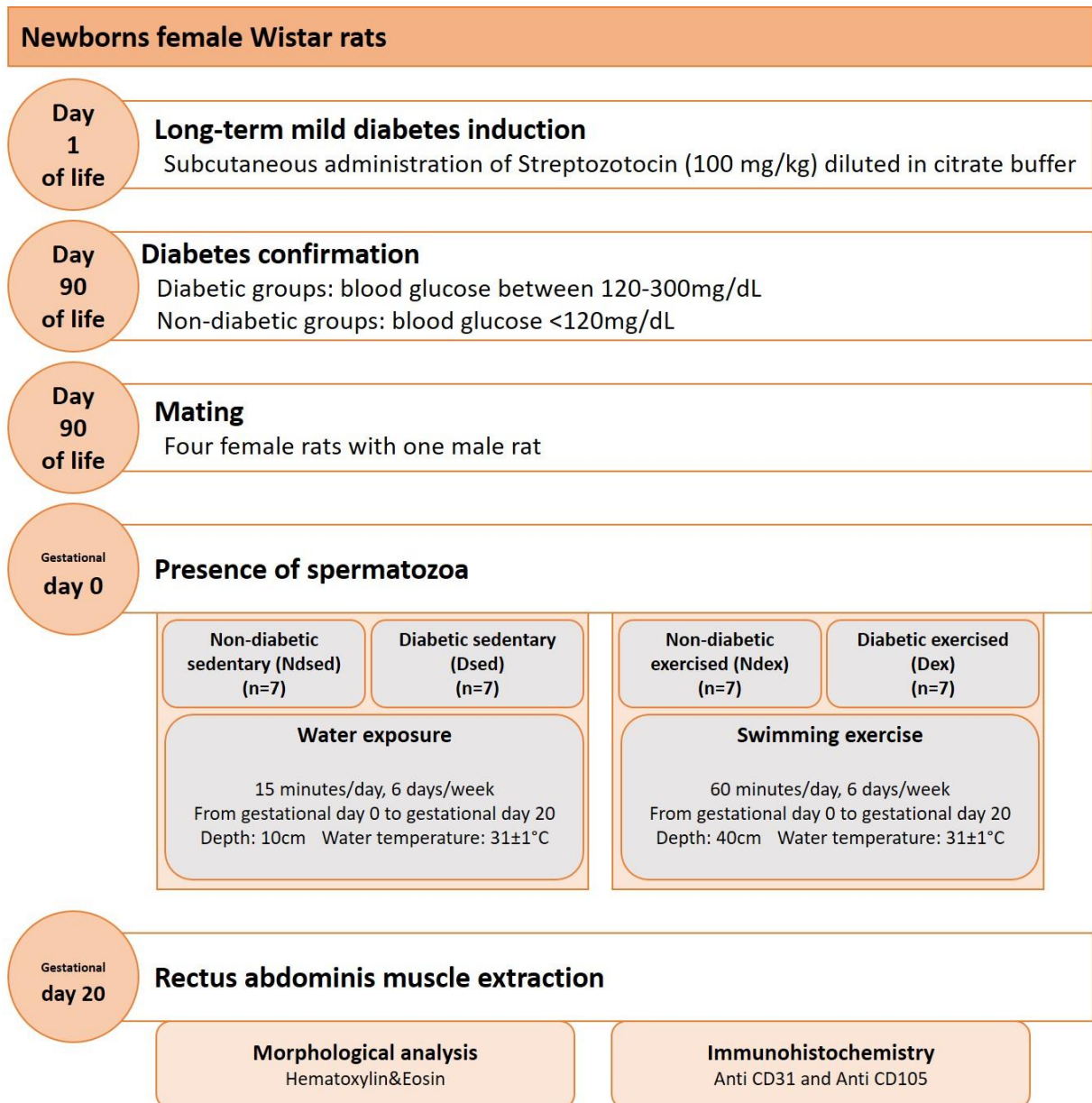


Figure 1. Experimental sequence of groups.

Generation of mild hyperglycemic gestational (MHP) rats model

To induce MHP rats model, the half of the female Wistar newborns received in the first day of life subcutaneously injection of *streptozotocin* (STZ; Sigma®) diluted in citrate buffer (0.1 mol/l pH 4.5) in a dose of 100 mg/kg. The other half of the female

newborns received subcutaneously an injection of citrate buffer (0.1 mol/l pH 4.5) (36). All female newborns were maintained with their mothers until the end of the lactation period (21 days). After this period, the mother rats were euthanized by sodium thiopental injection (Thiopentax[®] - 80 mg/kg). The MHP model was chosen for mimetizing the glycemia of the GDM (36). The female newborns were maintained until adulthood. Fasting blood glucose level was determined in adult life, and used for inclusion or exclusion criteria in the study. Diabetic animals should present blood glucose level between 120 mg/dl and 300 mg/dl, and non-diabetic animals blood glucose level <120 mg/dl (37).

Mating process

At approximately day 90 of age, four diabetic and non-diabetic female rats were housed overnight with one normoglycemic adult male rat. The presence of spermatozoa in the vaginal smear was considered gestational day 0 (38). After, rats were housed in individual cages until 21st day of pregnancy.

Experimental Groups

On gestational day 0, female rats were randomly allocated into four experimental groups according to sedentary lifestyle or swimming exercise: Non-Diabetic Sedentary (NDsed) (n=10), Non-Diabetic Exercised (NDex) (n=10), Diabetic Sedentary (Dsed) (n=10) and Diabetic Exercised (Dex) (n=10).

Swimming exercise protocol

The swimming exercise protocol was based on previous studies and considered to be a moderate intensity exercise protocol (39,40). The exercised animals were exposed to water for 6 days/week, temperature $31\pm 1^{\circ}\text{C}$, from gestational day 0 until gestational day 20 on a pool at a depth of 40 cm at the water. The first training session started with 20 minutes, progressively increasing 10 minutes/day until 60 minutes. The

sedentary rats were exposed to water for 6 days/week for 15 minutes/day, temperature $31\pm 1^{\circ}\text{C}$, from gestational day 0 until gestational day 20, at a depth of 10 cm at the water, aiming not to promote physiological adaptations from exercise practice (40).

Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)

On a gestational day 17, an OGTT was performed to confirm the glucose intolerance in diabetics (41). Fasting glycemia and at 10, 20, 30, 60 and 120 minutes after administration of an intragastric glucose solution (0.2 g/mL) in a dose of 2.0 g/kg were measured. Diabetes diagnosis was confirmed with two or more blood glucose measurements >140 mg/dL (37).

RAM tissue extraction

At the end of pregnancy (gestational day 21) the dams were euthanized by sodium thiopental injection (Thiopentax[®] - 80 mg/kg). An abdominal incision was performed for RAM sample collection. The lower third on the right side of RAM was exposed, dissected, and removed for integrative morphological analysis. The fragments had approximately 0.25 cm^2 .

Integrative morphological analysis

The samples obtained were processed according to methodological procedures. The integrative morphological analysis was composed by immunohistochemistry and morphometric analysis.

Immunohistochemistry: Immunohistochemistry analysis was used to stain capillaries and neocapillaries in RAM samples. For immunohistochemistry (n=5 samples/group), the samples were immersed for 24 hours in neutral 10% buffered formaldehyde, transferred to 70% alcohol and maintained at room temperature and then embedded in paraffin. The $4\text{-}\mu\text{m}$ -thick sections were cut in the microtome. Sections were deparaffinized, hydrated, washed in PBS (0.1 M, pH 7.4) and incubated

with antigenic recovery Dako EnVision FLEX Target Retrieval solution, High pH 1x (REF #K8004) for 30 minutes in a pressure cooker. Endogenous peroxidase was blocked using Dako EnVision FLEX Peroxidase-Blocking Reagent (ready to use) for 15 min (REF SM801). After washing with EnVision FLEX Wash Buffer (DM831 - K8007), the sections were incubated overnight at 4°C with primary antibodies against pan-endothelial cells (FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human CD31 ready-to-use (Ref. IR610) and endothelial cells associated with neocapillaries (anti-CD105 antibody [EPR19911-220] (ab252345) diluted by 1:1000). After incubation, the sections were washed with EnVision FLEX Wash Buffer (DM831 - K8007), exposed to the EnVision FLEX+ Mouse (LINKER) (Ref. DM824) and after Dako EnVision FLEX/HRP detection reagent (SM802). For staining, The EnVision FLEX DAB+ Chromogen (DM827), a concentrated diaminobenzidine (DAB) solution and EnVision FLEX Substrate Buffer (SM803) containing hydrogen peroxide were used as a chromogen, with counterstained by hematoxylin. The slides were analyzed in a light microscope (Olympus Corporation®/BX41TF coupled with DP25-4 digital camera). The photographs were obtained with cell Sens Ver 1.18 Olympus Corporation® software. The quantification of marked capillaries were made in 55 sections/group (5 animals/group, 11 sections/animal) using CellSens Dimension (Olympus Corporation®) image analysis software (100x magnification). In anti-CD31 immunohistochemistry, the following indexes were measured: the number of capillaries around a fiber (capillary contacts – CC), the capillary-to-fiber index on an individual-fiber basis (C/Fi) and the number of fibers sharing each capillary (sharing factor – SF) (42). A schematic representation of the calculated indexes can be seen in the Figure 2. In addition, capillary density (CD) was calculated by the number of capillaries marked with anti-CD31 per mm² (43), and fiber perimeter (P) were

calculated for determination of capillary-to-fiber perimeter exchange (CFPE) index according the equation $CFPE\ index = (C/F_i)/P$ (44).

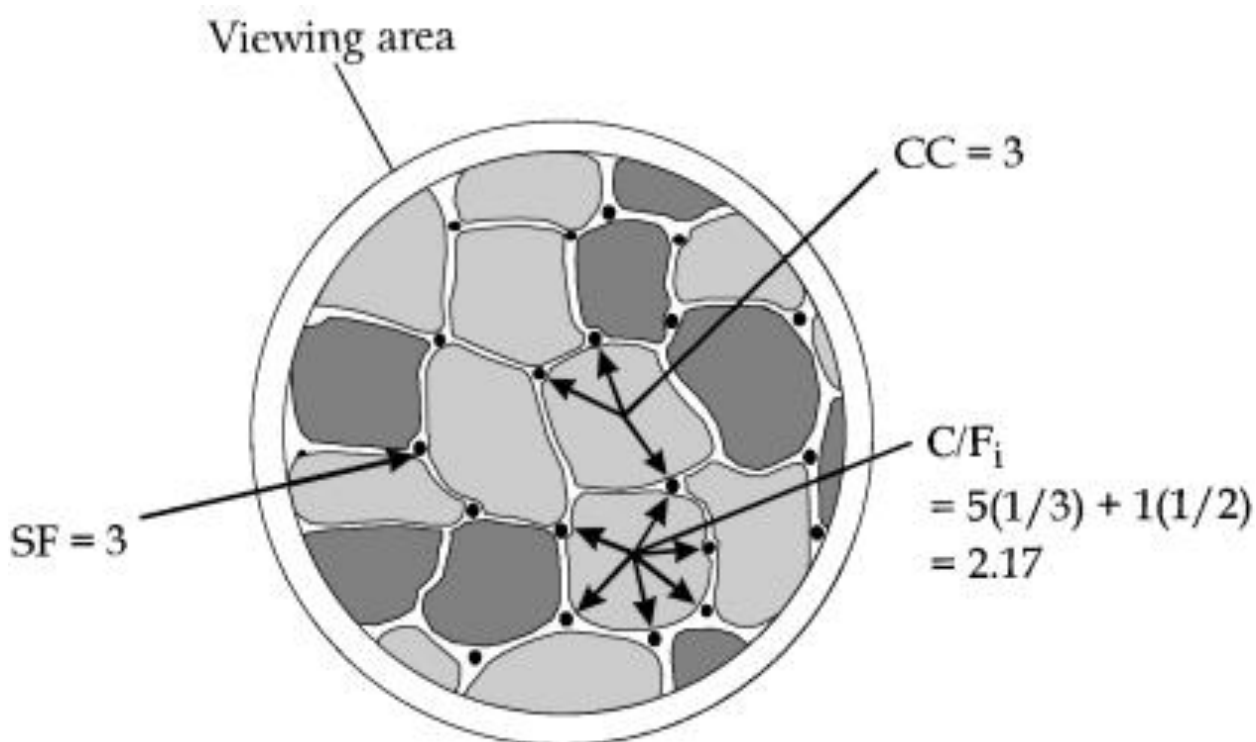


Figure 2. Calculated indexes on histological sections of RAM in anti-CD31 immunohistochemistry (44).

Morphometric analysis: For morphometric analysis, RAM samples were immersed for 24 hours in neutral 10% buffered formaldehyde, transferred to 70% alcohol and maintained at room temperature and then embedded in paraffin. The 4- μ m-thick sections were cut in microtome (Reichert-Jung model 820) and fixed on microscope glass slides stained with Hematoxylin & Eosin (H&E) used to perform the morphometry of arterioles of the RAM. 40 sections/group (10 animals/group, 4 sections/animal) were selected in the objective lens of 100x magnification. The arterioles considered for the measurements were those that had an total area from 229 μ m², and only arterioles with completely preserved structure were selected. The

measurements of the total area, lumen area, tunica area, tunica media area and tunica adventitia area was obtained. The slides were analyzed in a light microscope (Olympus Corporation®/BX41TF coupled with DP25-4 digital camera). The photographs were obtained with cell Sens Ver 1.18 Olympus Corporation® software. A representation of the measurements obtained from the arterioles on H&E slides can be seen in the Figure 3.



Figure 3. Representative histological section of rat rectus abdominis (RAM) arteriole stained with H&E, obtained from CellSens Dimension (Olympus Corporation®) Version 1.16 image analysis software — (<https://www.olympus-lifescience.com/en/software/cellsens/>). Total area, lumen area, tunica area, tunica media area and adventitia area of arteriole. Scale bar: 20 μm. Magnification: 100x.

Statistical analysis

GraphPad Prism® v.8.0 software was used to analyze the data. Data are expressed as mean ± standard deviation (SD). Comparisons of measurements among groups were performed by two-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison tests. For all statistical comparisons, $p < 0.05$ was considered statistically

significant.

RESULTS

Four groups were included in the experimental design: non-diabetic sedentary (NDsed), non-diabetic exercised (NDex), diabetic sedentary (Dsed) and diabetic exercise (Dex).

The quantification of marked capillaries by anti-CD31 antibody showed no statistical difference between groups. In the same way, the quantification of marked capillaries by anti-CD105 antibody also showed no statistical difference between groups (Figure 4).

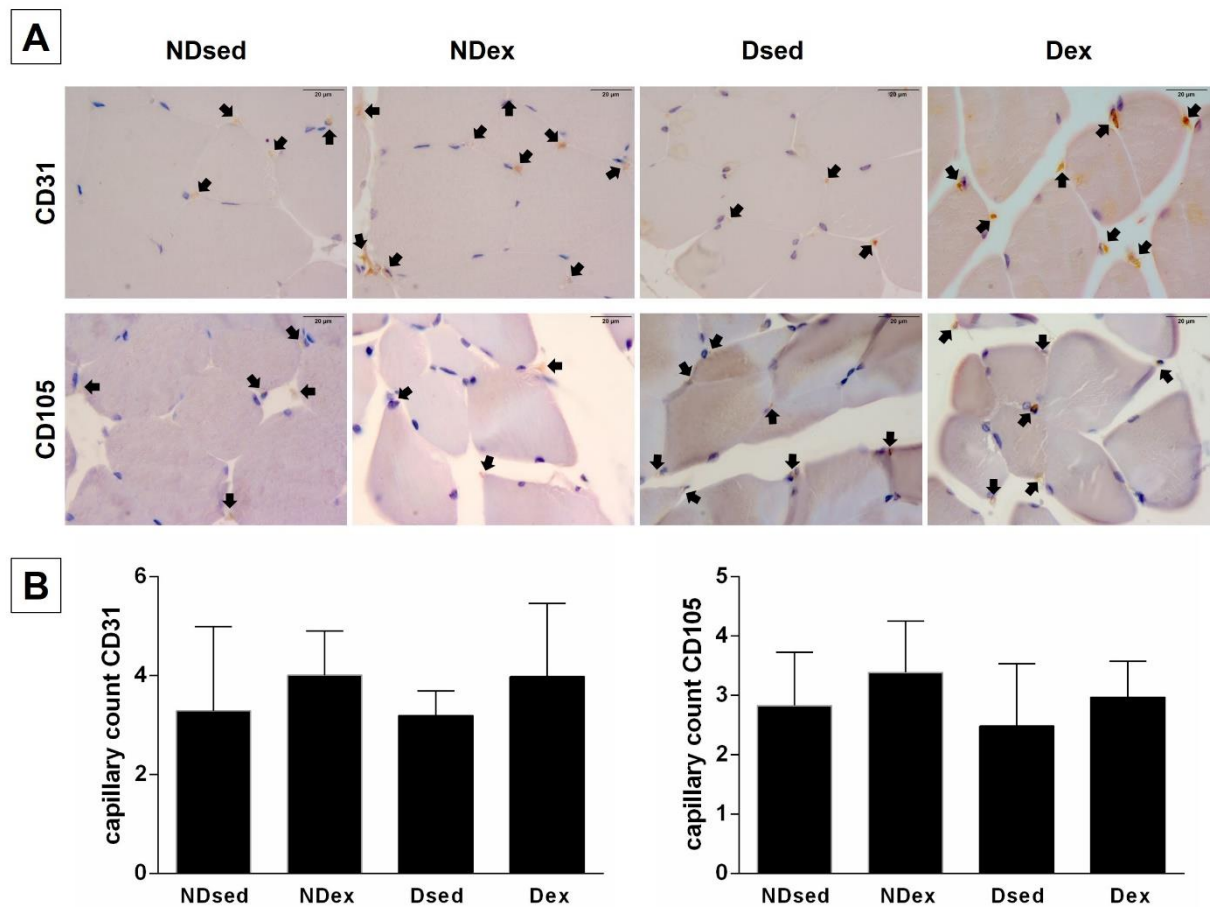


Figure 4. Histological sections of rat rectus abdominis muscle (RAM), obtained from CellSens Dimension (Olympus Corporation®) Version 1.16 image analysis software—

(<https://www.olympus-lifescience.com/en/software/cellsens/>). **(A)** RAM samples were taken from non-diabetic sedentary (NDsed), non-diabetic exercised (NDex), diabetic sedentary (Dsed) and diabetic exercised (Dex) rats as described in “Material and Methods”. RAM samples were processed by immunohistochemistry using anti-CD31 and anti-CD105 antibodies. Arrows indicate marks capillaries. **(B)** Capillary quantification by immunohistochemistry for anti-CD31 and anti-CD105 antibodies in RAM samples. Values are means \pm S.D. (n=5 animals/group). Scale bar: 20 μ m. Magnification: 100x.

Regarding indexes calculated from anti-CD31 immunohistochemistry, there was no statistical difference in the CC, SF, C/Fi, CD and CFPE between groups (Figure 5).

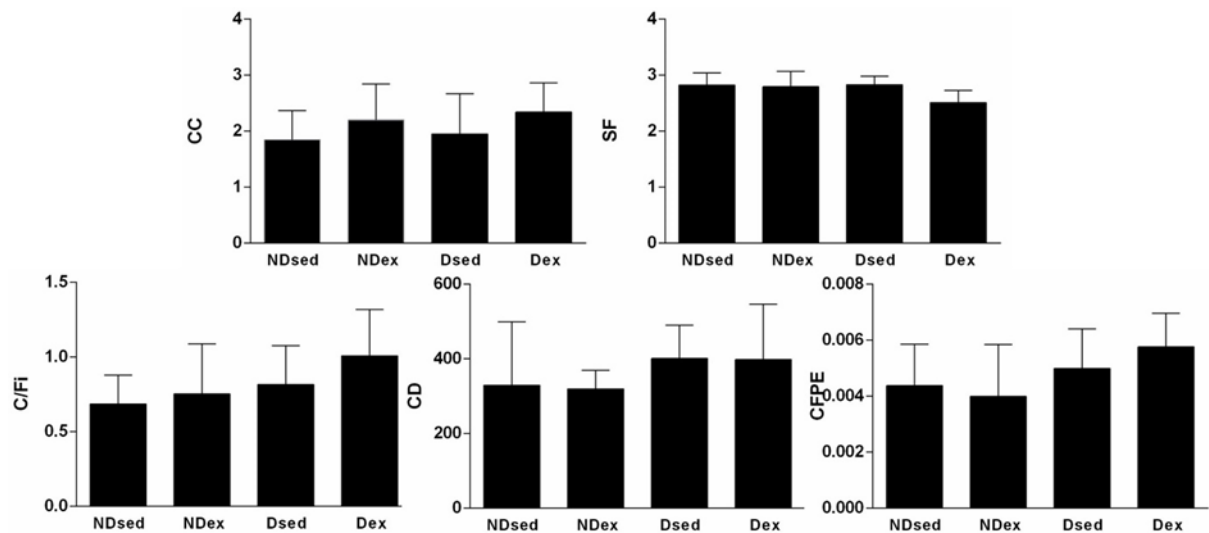


Figure 5. Capillary contacts (CC), sharing factor (SF), capillary-to-fiber ratio (C/Fi), capillary density (CD) and capillary-to-fiber perimeter exchange (CFPE) calculated in RAM samples from non-diabetic sedentary (NDsed), non-diabetic exercised (NDex), diabetic sedentary (Dsed) and diabetic exercised (Dex) rats as described in “Materials and Methods”. RAM samples were processed by immunohistochemistry using anti-CD31 antibody. Values are means \pm S.D. (n=5 animals/group).

Furthermore, the morphometric analysis showed no statistical difference in total area, lumen area, tunicas area, tunica media area and tunica adventitia areas of arterioles between groups (Figure 6).

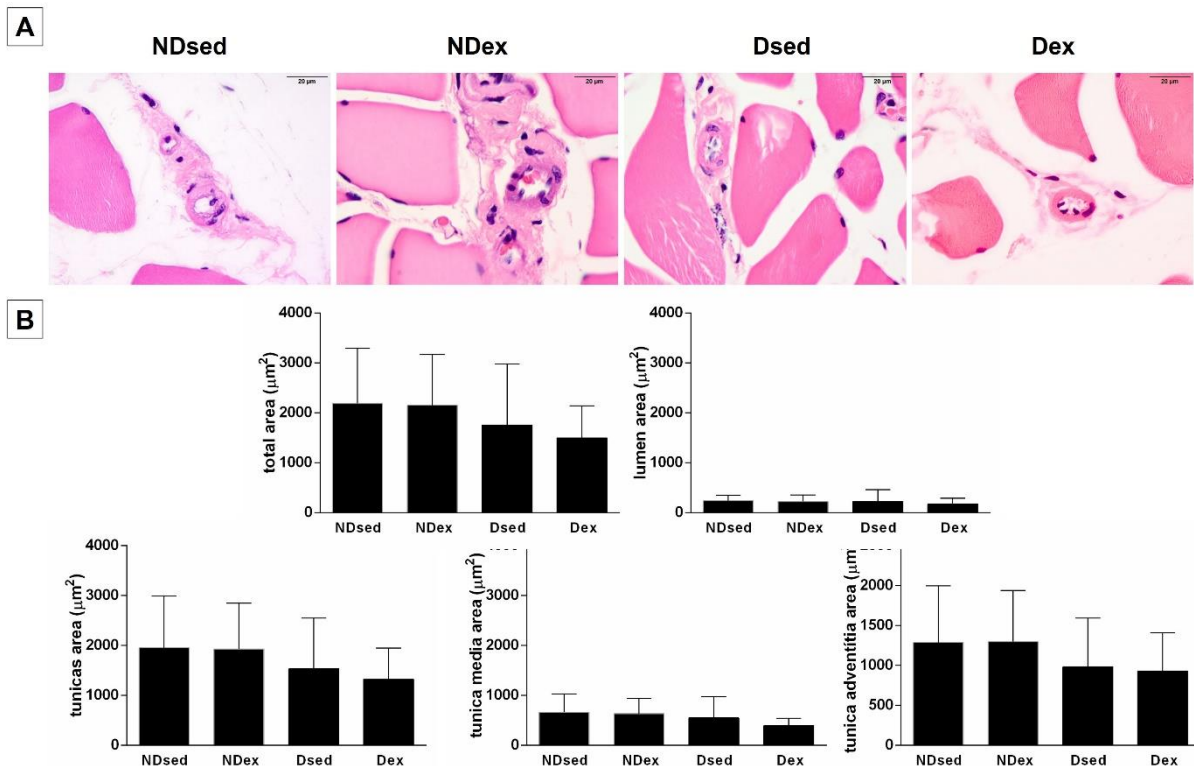


Figure 6. Histological sections of rat rectus abdominis muscle (RAM), obtained from CellSens Dimension (Olympus Corporation®) Version 1.16 image analysis software—(<https://www.olympus-lifescience.com/en/software/cellsens/>). **(A)** RAM samples were taken from non-diabetic sedentary (NDsed), non-diabetic exercised (NDex), diabetic sedentary (Dsed) and diabetic exercised (Dex) rats as described in “Material and Methods”. RAM samples were stained with H&E. **(B)** Total area, lumen area, tunicas area, tunica media area and tunica adventitia area of arterioles calculated from RAM samples stained with H&E. Values are means \pm S.D. (n=10 animals/group).

DISCUSSION

Mild hyperglycemia did not change the capillary count in the RAM of pregnant rats. Also, no mild hyperglycemia-induced changes were observed in the calculated CC, SF, C/Fi, CD and CFPE indexes. The mild hyperglycemia also did not promote changes in the measurements of total area, lumen area, tunica area, tunica media area and tunica adventitia area of the RAM arterioles. Additionally, swimming exercise also did not promote changes in capillary count, calculated vascular indexes and morphometry of RAM arterioles, either in diabetic or normoglycemic pregnant rats.

Although the literature is scarce with regard to clinical studies that demonstrate

the possible impact of diabetes on the quantification of capillaries in skeletal muscle, preclinical models of type I and II diabetes are associated with a low capillarization of skeletal muscle (13,14,17,45–47). Studies involving a type I diabetes model show a decrease in capillaries in different muscles of male rats, such as the tibialis anterior (45), spinotrapezius (14) and gastrocnemius (47). Studies involving a type II diabetes model also demonstrate a decrease in the total capillary surface area in the plantar muscle of female rats (13).

The number of capillaries is one of the parameters that can be analyzed to assess muscle vasculature. However, there are several other parameters that can be calculated in order to have a more comprehensive and thorough view of the vascular condition of the muscle. The number of capillaries around a fiber (CC), the capillary/fiber ratio (C/Fi) and the number of fibers that share each capillary (sharing factor – SF) are parameters that aim to quantify the capillary supply in skeletal muscle. (44). The capillary density (CD) and the capillary-to-fiber perimeter exchange (CFPE) are very useful parameters for the evaluation of the exchange potential between tissue and blood. The CFPE index allows estimating the size of the capillary-fiber interface, that is, the available exchange surface between muscle and blood (48), and can provide relevant information about the ability to flow oxygen and transport substances from the blood to the muscle fiber and vice versa (12). In fact, intact and organized vascular architecture is more important for adequate muscle oxygenation than the distribution of blood flow itself (49). In mammals, it is observed that an average of 3 to 4 capillaries are needed around a muscle fiber to supply the O₂ demands (42).

Clinical studies demonstrate low CD in the vastus lateralis muscle induced by both type I (17,50) and type II diabetes (46,51–53). Likewise, preclinical studies demonstrate a decrease in C/Fi, thus reducing capillary diffusion capacity and

disturbing regional hemodynamic regulation in different muscles such as the tibialis anterior (45), spinotrapezius (14) and gastrocnemius (47) of male rats, as well as in the plantaris muscle of female rats (13). Since low CD is closely correlated with insulin resistance (17), vascular dysfunctions and malformations may contribute to the onset, development and progression of complications from diabetes (12).

There is a lack of clinical studies that evaluate vascular morphology in the face of hyperglycemia. However, preclinical studies demonstrate that type I and II diabetes are associated with reduced capillary diameter in different muscles such as the tibialis anterior (45), spinotrapezius (14) and gastrocnemius (47) of male rats, as well as in the plantar muscle of female rats (13). At the same time, type I diabetes leads to increase extracellular matrix content in the tunica media, as well as decrease in the width of the tunica media and the smooth muscle cell layers of the femoral artery in rats (54).

As can be seen, the literature is rich in studies that demonstrate vascular damage in skeletal muscles exposed to hyperglycemia, whether in relation to the number of capillaries, vascular indexes or vascular morphology. However, unlike our work, these studies cited did not assess skeletal muscle in the condition of hyperglycemia associated with pregnancy, which may explain, at least partially, the discrepancy with our results. The only studies that evaluated the vasculature of the skeletal muscles in this condition are pre-clinical and showed an increase in the number of blood vessels (10) and an increase in the area of blood vessels in the striated urethral muscle of diabetic pregnant rats (11), unlike our study which aimed to evaluate the RAM, and the fact that the analyzes were performed on a different tissue may have contributed to the difference in results observed.

Regarding the practice of physical exercise, clinical and pre-clinical findings

demonstrate benefits of exercise in muscle capillarization. Type II diabetic patients showed increased capillarization of the vastus lateralis muscle both with aerobic exercise for 6 weeks, 2 days/week, 60 minutes/day (55,56) and with practice for 6 months, 3 days/week, 20min/day and later 3 days/week, 45min/day (50). In preclinical studies involving a STZ-induced type II diabetes model, aerobic exercise on a treadmill practiced for 12 weeks, 5 days/week, with sessions lasting 1 h, was able to totally reverse the capillary rarefaction of the gracilis muscle of rats (57), and treadmill aerobic exercise practiced for 6 weeks, 35 minutes/day promoted an increase in capillaries in the soleus muscle of male rats (35). In fact, increased capillarization increases capillary surface area, which results in a shorter mean diffusion distance from capillary to muscle, thus facilitating delivery of insulin and glucose to muscle (58).

Furthermore, aerobic exercise has been shown to lead to increased CD in human skeletal muscle as a chronic adaptation to exercise. (59). In the same sense, aerobic exercise on the bicycle practiced for 11 weeks, 3 days/week, 40 min/session, leads to an increase in C/Fi in the vastus lateralis muscle in individuals with type II diabetes (60). Aerobic exercise lasting 6 months (3 days/week, 20min/day and later 3 days/week, 45min/day), also promoted an increase in CD, CFPE, CC and C/Fi of the vastus lateralis muscle in patients with type I diabetes (50). In the same sense, in pre-clinical work, an increase in C/Fi in the soleus muscle induced by aerobic training for 6 weeks, 35 minutes/day in male type II diabetic rats was evidenced. (35). Furthermore, interval running training for 10 weeks, 5 days/week, 6 training sets/day, promoted remodeling of the arterioles of the soleus and gastrocnemius muscles of male rats with type II diabetes (76).

In view of the above, it is observed that the literature reveals benefits of exercise in relation to capillarization as well as vascular indexes and vascular

morphology of diabetic skeletal muscle. However, it should be noted that the studies that demonstrate such benefits, in addition to not having the RAM as an object of study, do not associate hyperglycemia with pregnancy as in our experimental model, and there are no studies in the literature that demonstrate possible vascular changes in diabetic skeletal muscle induced by exercise during pregnancy. It is also worth noting the fact that all the exercise protocols used in the previous works are protocols performed on land, unlike the exercise protocol used in the present study, which is aquatic. Although both land and swimming exercises are highly recommended during pregnancy (61,62), it is worth mentioning that the choice of the swimming exercise protocol was due to the fact that the exercises practiced in this environment are safer and more effective in the prevention of GDM and in the glycemic control of pregnant women (19,24,61,63). In addition, it is observed that the duration of the exercise protocols used in the aforementioned works is much longer when compared to the duration of the protocol used in the present study, which may have contributed to the fact that we did not observe possible exercised-induced vascular changes.

Even though diabetes and/or exercise have not induced changes in the RAM vasculature, whether in terms of the number of capillaries, vascular indexes or morphological structure of arterioles, it cannot be ruled out that there are no functional changes induced by diabetes and/or exercise in the skeletal muscle vasculature.

It is a consensus in the literature that gestational diabetes mellitus leads to endothelial damage in patients (64–66). It is described that pregnant women with preexisting type I or type II diabetes have greater impairment of endothelial function when compared to pregnant women with GDM due to prolonged exposure to hyperglycemia (66). Pregnant women with previous type I diabetes also have impaired vasodilator response when compared to healthy pregnant women (67). In addition,

preclinical studies on vascular function demonstrate that type II diabetes reduces reactivity to acetylcholine in the capillaries of the gracilis muscle of rats (68).

On the other hand, aerobic exercise performed for 4 months, 3 days/week, 40 minutes/day, led to an improvement in the endothelial function of the brachial artery in patients with type I diabetes (69). The same is observed in preclinical studies, which reveal that the intervention with aerobic exercise for 12 weeks, 5 days/week, 1 hour/day, normalized the microcirculatory responses to acetylcholine in the gracilis muscle of type II diabetic rats (57), as well as high-intensity resistance exercise, for 5 weeks, 5 days/week for 1h, was able to restore the loss of vascular response to acetylcholine in the aorta, iliac and femoral arteries in type I diabetic rats (70).

In view of the above, it is observed that hyperglycemia leads to impairment of vascular function, while exercise is able to improve this parameter. However, only one clinical study evaluated vascular function in relation to GDM, and there are no reports in the literature of studies, whether clinical or preclinical, that assess the impact of exercise on vascular function in the condition of hyperglycemia associated with pregnancy/pregnancy, which opens the possibility for future studies to be carried out aiming to deepen the knowledge on this aspect.

An important consideration about the muscle biochemical profile deserves to be made. Muscles with a predominance of fast-twitch and fatigue-sensitive fibers have a greater ability to produce energy via the glycolytic pathway and, since this metabolic profile does not require the arrival of an intense blood supply to the tissue, these are muscles that constitutively have few capillaries (71). On the other hand, muscles with a predominance of slow-twitch fibers and highly resistant to fatigue are oxidative, that is, they have a great capacity for aerobic metabolism, a metabolism that demands greater arrival of blood supply to the tissue, being muscles that constitutively have

many capillaries (72,73). The RAM is a skeletal muscle of the glycolytic type, that is, with a predominance of fast fibers (7,74). In this sense, given the findings in the literature, it is evident that it is rich in studies that assess the impact of diabetes and/or exercise, associated or not with pregnancy, on the vasculature of slow-twitch muscles, with an oxidative profile such as the vast lateral (17,46,50–53,55,56,60), tibialis anterior (45), spinotrapezius (14), gastrocnemius (47), plantaris (13) and soleus (35), with a lack of studies focused on the evaluation of glycolytic muscles such as the RAM. Thus, the absence of changes in the RAM vasculature induced by diabetes and/or exercise in pregnant rats may be due to the muscular biochemical profile itself. Since it is already characteristic of RAM to have low muscular capillarity, it may be that we are facing a muscle that does not suffer significant vascular impacts resulting from exposure to MHP and/or exercise, unlike other muscles with high muscular capillarity, for which glycemic and exercise-induced variations lead to more significant vascular changes.

Although the low constitutive capillarity of the RAM may explain, at least partially, the absence of changes in the vasculature observed in the present study, our research group has revealed through preclinical studies that the RAM of pregnant rats, when exposed to hyperglycemia, suffers transition of muscle fibers, with an increase in the number, area and diameter of slow-twitch fibers to the detriment of the number, area and diameter of fast fibers, suggesting the occurrence of an intramuscular transformation and reorganization of the RAM to adjust the muscle architecture in the face of MHP (17,18,75). In addition, we demonstrated that swimming exercise, with a protocol identical to that used in the present work, reversed the fiber type changes caused by MHP in female rats. (75). In this sense, although there was no evidence of alteration in the vasculature of the RAM, structural alterations related to muscle fibers

have been observed, which reveals the importance of studying not only different muscle tissues, but also different aspects of the skeletal musculature in order to have a broader and more detailed view of the MHP.

It is important to highlight some limitations of the present study. The MHP rats model used, although it mimics the glycemic levels clinically observed in GDM, is obtained on the 1st day of life of the rat. In this sense, the evaluated RAM is under the effects of hyperglycemia prior to pregnancy. Adjustments in the model for obtaining the MHP rats model will be important in order to obtain a pre-clinical study condition that is even more similar to that of the GDM. In addition, the swimming exercise protocol was performed only during pregnancy. In this sense, future works can explore the execution of the protocol also in the period before pregnancy, in addition to exploring changes in duration, intensity and frequency of execution in order to expand knowledge about the possible impacts of exercise on skeletal muscles in MHP condition. Another point worth mentioning is the choice of RAM as a study muscle. Although it is part of the group of muscles responsible for the urinary continence mechanism, other muscles that are directly involved in this mechanism were not evaluated in the present work. In this way, future studies that evaluate different muscles may contribute in an important way to the advancement of knowledge about the GDM, pregnancy specific-urinary incontinence (PS-UI) and MHP triad. Furthermore, the present study involved only morphological analyzes using the immunohistochemistry (IHC) and H&E staining techniques. Future works that aim to expand these analyses, such as performing ultrastructural and functional analysis, may reveal important information for understanding the impact of MHP and exercise on the RAM vasculature of rats.

In conclusion, mild hyperglycemia, as well as swimming exercise, did not

induce changes in the number of capillaries, capillary contacts, capillary-to-fiber ratio sharing factor, capillary density, capillary-to-fiber perimeter exchange, as well as in the morphology of arterioles of the RAM in pregnant rats.

References

1. 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.
2. 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.
3. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(January):S15–33.
4. Prudencio CB, Rudge MVC, Pinheiro FA, Sartorão Filho CI, Nunes SK, Pedroni CR, et al. Negative impact of gestational diabetes mellitus on progress of pelvic floor muscle electromyography activity: Cohort study. *PLoS One*. 2019;14(11):1–13.
5. Sartorão Filho CI, Pinheiro FA, Prudencio CB, Nunes SK, Takano L, Enriquez EMA, et al. Impact of gestational diabetes on pelvic floor: A prospective cohort study with three-dimensional ultrasound during two-time points in pregnancy. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(8):2329–37.
6. Vesentini G. Análise morfológica do músculo reto abdominal de ratas prenhes diabéticas. 2015;27–50. Available from: <http://hdl.handle.net/11449/131875>
7. 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.
8. 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.
9. 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).
 10. 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.
 11. 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.
 12. CAO Y. Angiogenesis and lymphangiogenesis in common diseases. *Curr Mol Med*. 2009;9(8):7596.
 13. Sexton WL, Poole DC, Mathieu-Costello O. Microcirculatory structure-function relationships in skeletal muscle of diabetic rats. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1994;266(4 35-4):1502–11.
 14. Kindig CA, Sexton WL, Fedde MR, Poole DC. Skeletal muscle microcirculatory structure and hemodynamics in diabetes. *Respir Physiol*. 1998;111(2):163–75.
 15. 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.
 16. Tahergorabi Z, Khazaei M. Imbalance of Angiogenesis in Diabetic Complications: The Mechanisms. 2012.
 17. Mårin P, Andersson B, Krotkiewski M, Björntorp P. Muscle fiber composition

- and capillary density in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17(5):382–6.
18. White E, Pivarnik J, Pfeiffer K. Resistance Training During Pregnancy and Perinatal Outcomes. *J Phys Act Heal*. 2014;11:1141–8.
 19. Colberg SR. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(6):256.
 20. 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.
 21. ACOG. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2015;(650):1-8 (Reaffirmed 2019).
 22. 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>
 23. Sun Z, Liu L, Liu N, Liu Y. Muscular response and adaptation to diabetes mellitus. 2008;4765–94.
 24. Matsudo VKR, Matsudo SMM. Atividade física e esportiva na gravidez. *A Grávida*. 2000;59–81.
 25. 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.
 26. 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).

27. 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.
28. 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>
29. Zheng C, Liu Z. Vascular Function, Insulin Action and Exercise: An Intricate Interplay. *Methods Mol Biol.* 2015;176(5):139–48.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Haas TL, Nwadozi E. Regulation of skeletal muscle capillary growth in exercise and disease. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(12):1221–32.
34. 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.
35. Son JS, Kim H-J, Son Y, Lee H, Chae SA, Seong JK, et al. Effects of exercise-

- induced apelin levels on skeletal muscle and their capillarization in type 2 diabetic rats. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Dec;56(6):1155–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.25596>
36. Damasceno DC, Netto AO, Iessi IL, Gallego FQ, Corvino SB, Dallaqua B, et al. Streptozotocin-induced diabetes models: Pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
 37. Nascimento LLS. Avaliação de diferentes modelos de indução do diabetes moderado em ratas Wistar e suas repercussões no organismo materno-fetal. 2014.
 38. Volpato GT, Damasceno DC, Rudge MVC, Padovani CR, Calderon IMP. Effect of *Bauhinia forficata* aqueous extract on the maternal-fetal outcome and oxidative stress biomarkers of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2008;116(1):131–7.
 39. Manchado FDB, Gobatto CA, Vinícius R, Contarteze L, Papoti M, Rostom A. Máxima fase estável de lactato é ergômetro-dependente em modelo experimental utilizando ratos. 2006;12(19):259–62.
 40. Volpato GT, Damasceno DC, Kempinas WG, Rudge MVC, Calderon IMP. Effect of exercise on the reproductive outcome and fetal development of diabetic rats. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2009;19(6):852–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.09.027>
 41. Sinzato YK, Damasceno DC, Rodrigues MMP, Oshiiwa M, Taylor KN, Rudge MVC. Plasma concentrations and placental immunostaining of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α as predictors of alterations in the embryo-fetal organism and the placental development of diabetic rats Plasma concentrations and placental immunostaining . 2011;43(March).

42. Plyley MJ, Groom AC. Geometrical distribution of capillaries in mammalian striated muscle. *Am J Physiol.* 1975;228(5):1376–83.
43. Duscha BD, Kraus WE, Jones WS, Robbins JL, Piner LW, Huffman KM, et al. threshold and claudication in peripheral artery disease. 2021;25(5):411–8.
44. Hepple RT, Mackinnon SLM, Goodman JM, Thomas SG, Plyley MJ. Resistance and aerobic training in older men: Effects on $\dot{V}O_2$ (peak) and the capillary supply to skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 1997;82(4):1305–10.
45. Dunford EC, Leclair E, Aiken J, Mandel ER, Haas TL, Birot O, et al. The effects of voluntary exercise and prazosin on capillary rarefaction and metabolism in streptozotocin-induced diabetic male rats. *J Appl Physiol.* 2017;122(3):492–502.
46. Mathieu-Costello O, Kong A, Ciaraldi TP, Cui L, Ju Y, Chu N, et al. Regulation of skeletal muscle morphology in type 2 diabetic subjects by troglitazone and metformin: Relationship to glucose disposal. *Metabolism.* 2003;52(5):540–6.
47. Kivelä R, Silvennoinen M, Lehti M, Jalava S, Vihko V, Kainulainen H. Exercise-induced expression of angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:1–10.
48. Hepple RT. A New Measurement of Tissue Capillarity: The Capillary-to-Fibre Perimeter Exchange Index. *Can J Appl Physiol.* 1997;22(1):11–22.
49. 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>
50. Prior SJ, Blumenthal JB, Katzell LI, Goldberg AP, Ryan AS. Increased skeletal muscle capillarization after aerobic exercise training and weight loss improves insulin sensitivity in adults with IGT. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1469–75.

51. Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WG, Zawadzki JK, et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest.* 1987;80(2):415–24.
52. Manrique C, Sowers JR. Insulin resistance and skeletal muscle vasculature: Significance, assessment and therapeutic modulators. *CardioRenal Med.* 2014;4(3–4):244–56.
53. Solomon TPJ, Haus JM, Li Y, Kirwan JP. Progressive hyperglycemia across the glucose tolerance continuum in older obese adults is related to skeletal muscle capillarization and nitric oxide bioavailability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1377–84.
54. Searls Y, Smirnova I V., Vanhooose L, Fegley B, Loganathan R, Stehno-Bittel L. Time-dependent alterations in rat macrovessels with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:1–11.
55. Nyberg M, Gliemann L, Hellsten Y. Vascular function in health, hypertension, and diabetes: Effect of physical activity on skeletal muscle microcirculation. *Scand J Med Sci Sport.* 2015;25:60–73.
56. Andersen TR, Schmidt JF, Thomassen M, Hornstrup T, Frandsen U, Randers MB, et al. A preliminary study: Effects of football training on glucose control, body composition, and performance in men with type 2 diabetes. *Scand J Med Sci Sport.* 2014;24(SUPPL.1):43–56.
57. Machado M V., Martins RL, Borges J, Antunes BR, Estado V, Vieira AB, et al. Exercise training reverses structural microvascular rarefaction and improves endothelium-Dependent microvascular reactivity in Rats with Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(6):298–304.
58. Akerstrom T, Laub L, Vedel K, Brand CL, Pedersen BK, Lindqvist AK, et al.

- Increased skeletal muscle capillarization enhances insulin sensitivity. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2014;307(12):E1105–16.
59. Olver TD, Laughlin MH. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(3):H337–50.
60. Mortensen SP, Winding KM, Iepsen UW, Munch GW, Marcussen N, Hellsten Y, et al. The effect of two exercise modalities on skeletal muscle capillary ultrastructure in individuals with type 2 diabetes. *Scand J Med Sci Sport.* 2019;29(3):360–8.
61. Barakat R, Perales M, Cordero Y, Bacchi M, Mottola MF. Influence of Land or Water Exercise in Pregnancy on Outcomes: A Cross-sectional Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(7):1397–403.
62. 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2019;29(2):115–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.10.013>
63. Katz VL. Water exercise in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1996;20(4):285–91.
64. De Resende Guimarães MFB, Brandão AHF, De Lima Rezende CA, Cabral ACV, Brum AP, Leite HV, et al. Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):441–7.
65. Anastasiou E, Leakakis JP, Alevizaki M, Papamichael CH, Megas J, Souvatzoglou A, et al. Impaired Endothelium-Dependent. *Diabetes Care.* 1998;21(12):2111–5.

66. Kornacki J, Gutaj P, Kalantarova A, Sibiak R, Jankowski M, Wender-Ozegowska E. Endothelial dysfunction in pregnancy complications. *Biomedicines*. 2021;9(12):1–24.
67. Savvidou MD, Geerts L, Nicolaidis KH. Impaired vascular reactivity in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(1):84–8.
68. Frisbee JC, Lewis MT, Kasper JD, Chantler PD, Wiseman RW. Type 2 diabetes mellitus in the Goto-Kakizaki rat impairs microvascular function and contributes to premature skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* [Internet]. 2019 Mar 1;126(3):626–37. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00751.2018>
69. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, et al. Endothelial Function in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1795–801.
70. Murias JM, Dey A, Campos OA, Estaki M, Hall KE, Melling CWJ, et al. High-Intensity Endurance Training Results in Faster Vessel-Specific Rate of Vasorelaxation in Type 1 Diabetic Rats. *PLoS One*. 2013;8(3).
71. Gorski T, Bock K De. Metabolic regulation of exercise-induced angiogenesis. 2019;1–8.
72. Boff SRi. A fibra muscular e fatores que interferem no seu fenótipo. *Acta Fisiátrica* [Internet]. 2008 Jun 9;15(2):111–6. Available from: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102923>
73. Silva E, Freitas W, Ferrão ML, Fernandes Filho J, Dantas E. Níveis de flexibilidade em função do tipo de fibra muscular. *Fit Perform J* [Internet]. 2003 May 1;2(3):157–64. Available from:

http://www.fpjournal.org.br/painel/arquivos/1917-4_Fibra_muscular_Rev3_2003_Portugues.pdf

74. Hijikata T, Wakisaka H, Yohro T. Architectural design, fiber-type composition, and innervation of the rat rectus abdominis muscle. *Anat Rec*. 1992;234(4):500–12.
75. Catinelli BB, Rossignoli PS, Floriano JF, Carr AM, de Oliveira RG, dos Santos NJ, et al. Reversal of diabetic-induced myopathy by swimming exercise in pregnant rats: a translational intervention study. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 5;12(1):7375. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-10801-z>
76. Laughlin MH. Physical activity-induced remodeling of vasculature in skeletal muscle: Role in treatment of type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2016;120(1):1–16.

Seção 5

Perspectivas Acadêmicas e Científicas

Foram tantas novas emoções vividas durante todos os anos do mestrado, que pensar nas perspectivas acadêmicas nesse momento, chega a ser desafiador.

Foi um processo de amadurecimento muito intenso, com muitas limitações, desafios e trouxe o desejo de querer finalizar essa etapa, que muitas vezes pediu um esforço até maior do que pude oferecer. Mas como tudo são fases na vida, minha maior lição foi perceber que talvez eu precise dessa sobrecarga às vezes pra dar um passo para trás e traçar o melhor caminho a ser seguido.

A Pós Graduação *stricto sensu* oferece meios de conhecimento e pesquisa para a área acadêmica que repercute a prática clínica com pacientes, e para dar função para esse conhecimento adquirido a proposta é iniciar o Programa de Especialização Clínica na área da Saúde da Mulher e depois retornar para a área acadêmica e desenvolver o Doutorado na linha de pesquisa.

Enriquecer a vida dos pacientes trazendo a bagagem científica é principal o objetivo desse novo capítulo da minha vida.

Seção 6

Diameter Study Group

Pesquisadores Nacionais

Profa. Emérita Marilza Vieira Cunha Rudge
Profa. Titular Iracema de Mattos Paranhos Calderon
Profa. Dra. Angélica Mérica Pascon Barbosa
Profa. Dra. Fátima Pereira de Souza
Prof. Titular Carlos Frederico de Oliveira Graeff
Prof. Titular Manoel João Batista Castello Girão
Profa. Dra. Cláudia Garcia Magalhães
Prof. Dr. Roberto Antonio de Araujo Costa
Profa. Adjunto Silvana Andréa Molina Lima
Profa. Dra. Meline Rossetto Kron Rodrigues
Prof. Adjunto Sérgio Luis Felisbino
Prof. Dr. Walnei Fernandes Barbosa
Profa. Dra. Grasiela Bossolan
Prof. Dr. José Eduardo Corrente
Prof. Dr. Hélio Rubens de Carvalho Nunes
Prof. Dr. Joelcio Francisco Abbade
Profa. Dra. Patrícia de Souza Rossignoli
Profa. Dra. Cristiane Rodrigues Pedroni
Prof. Titular Álvaro Nagib Atallah
Profa. Dra. Zsuzsanna Ilona K. de Jarmy Di Bella
Profa. Silvana Maria de Macêdo Uchôa
Prof. Titular Marco Antonio Hungaro Duarte
Prof. Dr. Edson Assunção Mareco
Profa. Adjunta Marna Eliana Sakalem
Profa. Dra. Natalia Miguel Martinho Fogaça
Prof. Dr. Diego Giroto Bussaneli
Profa. Titular Maeli Dal Pai
Profa. Dra. Selma Maria Michelin Matheus
Profa. Dra. Ana Karina Cristiuma De Luca
Profa. Dra. Daisy Maria Fávero Salvadori
Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Herculano
Prof. Dr. Spencer Luiz Marques Payao
Prof. Dr. Heber Lombardi de Carvalho

Pesquisadores Internacionais

PhD Adonis Hijas
PhD Luis Sobrevia Luarte
PhD Bary Berghmans
PhD Rob de Bie
PhD Costanza Emanuelli
PhD Baerbel Junginger
PhD Antonio Musàro
PhD Lehana Thabane

Pesquisadores Associados

PhD Raghavendra Hallur Lakshmana Shetty
PhD David Rafael Abreu Reyes
Dra Fernanda Cristina Bérgamo Alves
Dr João Paulo de Castro Marcondes
Dra Maíra Libertad Soligo Takemoto
Dra. Fernanda Piculo
Dra. Gabriela Marini Prata
Dra Cibele Viera Cunha Rudge
Dr. Fabio Joly Campos
Dr. Ícaro Putinhon Caruso

Prof. Dr. João Tadeu Ribeiro Paes
Dr. Lucas Trevizani Rasmussen
Dr Vinícius Krieger Costa Nogueira
Dr. Nilton José dos Santos
Dra. Caroline Baldini Prudencio
Dra Talita Costa Domingues
Dra. Fabiane Affonso Pinheiro
Ms. Carlos Izaías Sartorão Filho
Ms. Sofia Beatriz Carolina Vega Quiroz
Ms. Tawana Pascon
Ms. Sthefanie Kenickel Nunes
Ms. Bruna Bologna Catinelli
Ms. Fabiana Vieira Duarte de Souza Reis
Ms. Rafael Guilen de Oliveira
Ms. Sarah Maria Barneze Costa
Ms. Mariane de Oliveira Menezes
Ms. Isabella Otenio de Lourenço
Ms. Jéssica Maróstica de Sá
Ms. Raissa Escandiusi Avramidis
Ms Guilherme Thomaz de Aquino Nava
Ms. Luiz Takano
Ms. Adriely Bittencourt Morgenstern Magyori
Ms. Carolina Neiva Frota de Carvalho
Eusebio Mario Amador Enriquez
Jose Vitor Freitas Melo (*in memoriam*)
Aline Medolago Carr
Gabriela Azevedo Garcia
Luana Fávaro Iamundo
Caetano Mingoranci Bassin
Carolina Pascon Marques
Michele Jacomin
Ana Julia Bimbatti Silva
Maiara Isabele Gonçalves Orlandi
Tatiana Daniele Dangió
Danielle Cristina Honório França

Apoio à Pesquisa

Rita de Cássia Athanázio
Cinthia Scolastico Cecilio



Seção 7

Anexos

Anexo 1



Anexo 2

CERTIFICADO



Certificamos que

ALINE MEDOLAGO CARR

participou do evento "58º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia", realizado de 13 a 16 de novembro de 2019, no Centro de Eventos FIERGS em Porto Alegre/RS.

Carga Horária: 26h30min

Porto Alegre, 16 de novembro de 2019.


César Eduardo Fernandes
Presidente da FEBRASGO


Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico





República Federativa do Brasil
Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO



Certificado

Certificamos que

Aline Medolago Carr,

portador(a) do CPF nº 373.983.168-52, participou do evento "**II Encontro Brasileiro de Fisiologia e Bioquímica do Exercício**", coordenado por e, realizado em /, no período de 13/4/2019 a 13/4/2019, com carga horária total de 9 horas.

Baixada Santista, 09 de Setembro de 2019.

Prof.ª Dr.ª Raiane Patrícia Severino Assumpção
Pró-Reitora de Extensão e Cultura

Prof.ª Dr.ª Luciana Togni De Lima E Silva
Surjus
Coordenadora da Câmara de Extensão e Cultura

Código de Autenticação: 4L23-1ER3-Z6VX-91KD
Data: 09/09/2019
Horário: 14:05:06.


A autenticidade deste documento poderá ser confirmada no endereço
<http://www.unifesp.br/reitoria/proex/index.php/acoes/cursos-de-extensao-e-eventos/emissao-de-certificados/verificacao-de-autenticidade> com as informações acima de data, hora e código.




Certificado

Certificamos que o trabalho **ANÁLISE MORFOLÓGICA DA BEXIGA EM RATAS PRENHES COM DIABETES MODERADO** do(s) autor(es) **SUYAMA, KARINA DE SOUZA (FFC); CARR, ALINE MEDOLAGO (UNESP); CATINELLI, BRUNA BOLOGNA (UNESP); RABADAN, GABRIELE BARBARESCO (UNESP - FFC); NASCIMENTO, LÍVIA MARIA DO (UNESP - FFC); HAIBARA, DENISE (UNESP - FFC); RUDGE, MARILZA VIEIRA CUNHA (UNESP); BARBOSA, ANGÉLICA MÉRCIA PASCON (UNESP - FFC); ROSSIGNOLI, PATRÍCIA DE SOUZA (UNESP - FFC)** integra os anais do VIII Congresso de Fisioterapia da UNESP de Marília, promovido pelo Conselho de Curso de Fisioterapia e pelo Departamento de Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP, Câmpus de Marília, tendo sido realizado entre os dias 6 e 8 de novembro de 2019., na categoria Oral.

Marília, 08 de novembro de 2019.


Doutor Marcos Eduardo Scheicher
Coordenador Geral do Evento



Professor Doutor Pedro Geraldo Aparecido Novelli
Presidente da CPEU
Vice-Diretor da Faculdade de Filosofia e Ciências




Certificado

Certificamos que o trabalho **IMPACTO DO EXERCÍCIO AQUÁTICO SOBRE A MORFOLOGIA DO MÚSCULO RETO ABDOMINAL DE RATAS PRENHES DIABÉTICAS** do(s) autor(es) **CATINELLI, BRUNA BOLOGNA (FMB); CARR, ALINE MEDOLAGO (FMB); HAIBARA, DENISE (FFC); RABADAN, GABRIELE BARBARESCO (FFC); NASCIMENTO, LÍVIA MARIA DO (FFC); SUYAMA, KARINA DE SOUZA (FFC); BARBOSA, ANGELICA MERCIA PASCON (UNESP); ROSSIGNOLI, PATRICIA DE SOUZA (UNESP); RUDGE, MARILZA VIEIRA CUNHA (UNESP)** integra os anais do VIII Congresso de Fisioterapia da UNESP de Marília, promovido pelo Conselho de Curso de Fisioterapia e pelo Departamento de Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Filosofia e Ciências da UNESP, Câmpus de Marília, tendo sido realizado entre os dias 6 e 8 de novembro de 2019., na categoria Pôster.

Marília, 08 de novembro de 2019.


Doutor Marcos Eduardo Scheicher
Coordenador Geral do Evento

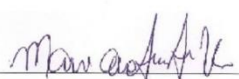

Professor Doutor Pedro Geraldo Aparecido Novelli
Presidente da CPEU
Vice-Diretor da Faculdade de Filosofia e Ciências




CERTIFICADO

Certificamos que **Bruna Bologna Catinelli, Aline Medolago Carr, Denise Haibara, Angélica Mércia Pascon Barbosa, Patrícia de Souza Rossignoli e Marilza Vieira Cunha Rudge** apresentou(aram) o trabalho intitulado **Impacto do exercício aquático sobre a morfologia do músculo estriado uretral de ratas prenhes com diabete moderado** na categoria **Pôster** no **XXVI Simpósio de Fisioterapia UFSCar**, realizado de 22/11/2019 a 24/11/2019 no Teatro Florestan Fernandes, UFSCar, Campus São Carlos-SP.

São Carlos, 24 de novembro de 2019


Profa. Dra. Mariana Arias Avilla Vera
Coordenadora - UFSCar


Prof. Dr. Luiz Fernando Approbato Selistre
Coordenador da Comissão Científica



Autenticação online em <https://simpfisio2019.faiufscar.com/certificados/autenticar>, código SIMxRFFGSXVJMEjnQ21B5w==



Certifico que

el trabajo titulado

IMPACTO DEL EJERCICIO EN AMBIENTE ACUÁTICO SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO DE LAS RATAS CON DIABETES MODERADO PREÑADAS

ha sido presentado por

Gabriele Barbaresco Rabadan
 Bruna Bologna Catineffi
 Aline Medolago Carr
 Karina de Souza Suyama
 Lívia Maria do Nascimento
 Agnaldo Bruno Chies
 Sofia Beatriz Carolina Vega Quiroz
 Marilza Vieira Cunha Rudge Vieira Cunha Rudge
 Patrícia de Souza Rossignoli

en el XVII Congreso Latinoamericano de Diabetes (ALAD 2019),
 celebrado en el Centro de Convenciones del Hotel Hard Rock, Punta Cana, República Dominicana, durante los días 29 de Octubre al 2 de Noviembre del año 2019

Dr. José Agustín Mesa Pérez
 Presidente ALAD, 2016-2019

Dr. Félix Escaño Polanco
 Presidente del Congreso ALAD 2019

Dr. Yulino Castillo Núñez
 Presidente Comité Científico Local

Dr. Juan José Gagliardino
 Presidente Comité Científico Internacional



CERTIFICADO

58 Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria

13 a 16 de novembro de 2019
Centro de Eventos FIERGS
Porto Alegre RS

Certificamos que

ALINE MEDOLAGO CARR

participou da atividade "Curso Pré-Congresso - Gestação de alto risco", durante o evento "58º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria", realizado de 13 a 16 de novembro de 2019 no Centro de Eventos FIERGS em Porto Alegre/RS.

Carga Horária: 3h40 horas.

Porto Alegre, 16 de novembro de 2019


César Eduardo Fernandes
Presidente da FEBRASGO


Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Realização
febrasgo
60 ANOS

CERTIFICADO

58 Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria

13 a 16 de novembro de 2019
Centro de Eventos FIERGS
Porto Alegre RS

Certificamos que

ALINE MEDOLAGO CARR

participou da atividade "Lunch Meeting FEBRASGO - O uso de telas em Uroginecologia - Estado atual após o alerta do FDA-USA", durante o evento "58º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria", realizado de 13 a 16 de novembro de 2019 no Centro de Eventos FIERGS em Porto Alegre/RS.

Carga Horária: 1h20 horas.

Porto Alegre, 16 de novembro de 2019


César Eduardo Fernandes
Presidente da FEBRASGO


Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Realização
febrasgo
60 ANOS

Anexo 3

CERTIFICADO

58 Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

13 a 16 de novembro de 2019
Centro de Eventos FIERGS
Porto Alegre RS

Certificamos que o trabalho

EFEITO DA PRÁTICA DE EXERCÍCIO EM AMBIENTE AQUÁTICO SOBRE A FUNÇÃO REPRODUTIVA DE RATAS COM DIABETE MODERADO

dos autores: ALINE MEDOLAGO CARR; BRUNA BOLOGNA CATINELLI; JULIANA NASCIMENTO FERNANDES; MARILZA VIEIRA CUNHA RUDGE; ANGÉLICA MÉRCIA PASCON BARBOSA; PATRÍCIA DE SOUZA ROSSIGNOLI, foi apresentado na modalidade Aprovado para Apresentação Oral - Obstetrícia, no evento 58º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia ocorrido de 13 a 16 de novembro de 2019 no Centro de Eventos FIERGS em Porto Alegre/RS.

Porto Alegre, 16 de novembro de 2019


César Eduardo Fernandes
Presidente da FEBRASGO


Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Realização
febrasgo
60
Anos

CERTIFICADO



58 Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

13 a 16 de novembro de 2019
Centro de Eventos FIERGS
Porto Alegre RS

Certificamos que o trabalho

EFEITO DA PRÁTICA DE EXERCÍCIO EM AMBIENTE AQUÁTICO SOBRE A FUNÇÃO REPRODUTIVA DE RATAS COM DIABETE MODERADO

dos autores ALINE MEDOLAGO CARR; BRUNA BOLOGNA CATINELLI; JULIANA NASCIMENTO FERNANDES; MARILZA VIEIRA CUNHA RUDGE; ANGÉLICA MÉRCIA PASCON BARBOSA; PATRÍCIA DE SOUZA ROSSIGNOLI

Foi agraciado com o Prêmio FEBRASGO, classificado em 5º lugar na categoria ESTUDO ORIGINAL: OBSTETRÍCIA, como estímulo à comunidade científica associada durante o 58º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, realizado de 13 a 16 de novembro de 2019 no Centro de Eventos FIERGS em Porto Alegre/RS.

Porto Alegre, 16 de novembro de 2019


César Eduardo Fernandes
Presidente da FEBRASGO


Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Realização
febrasgo
60
Anos

Anexo 4



SCHCF + ALACF 2020 Joint Meeting

This certificate is granted to:

Patricia Rossignoli, Aline Carr, Maria Angélica Spadella, Karina Suyama, Livia Maria Nascimento, Gabriele Rabadan, Angélica Mércia Pascon Barbosa, Bruna Catinelli, Marilza Vieira Cunha Rudge

For communicating at the SCHCF + ALACF 2020
Joint Meeting - November 16-20, Chile, the study entitled:

*Impact of swim exercise on ultrastructural changes in the rectus abdominis
muscle of long-term mild STZ-induced diabetes pregnant rats*

Mauricio Henríquez
SCHCF Secretary

Alejandro Aiello
ALACF Secretary



5° CONGRESO INTERNACIONAL ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PISO PÉLVICO

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN



CERTIFICO QUE EL TRABAJO TITULADO

IMPACTO DO EXERCÍCIO AQUÁTICO SOBRE A MIOPATIA DO MÚSCULO RETO ABDOMINAL DE RATAS PRENHES COM DIABETE MODERADO

Ha sido presentado en formato Poster por

Bruna Bolgna Ctinelli
Maria Angélica Spadella
Karina De Souza Suyama
Livia Maria do nascimento Do Nascimento
Gabriela Barbaresco Rabadan Barbaresco Rabadan
Patricia de Souza Rossignolli De Souza Rossignolli
Marilza Vieira Cunha Rudge
Angélica Mércia Pascon Barbosa
Aline Medulago Carr

5o Congreso Internacional ALAPP 2020

celebrado en

Cartagena, Colombia, del 4 al 7 de marzo de 2020

Dra. Simone Botelho
Presidenta del Comité Científico

Dr. Alejandro Tarazona
Presidente de ALAPP

Dr. Carlos Díaz Támara
Presidente del 5to Congreso
Internacional ALAPP



5º CONGRESO INTERNACIONAL ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE PISO PÉLVICO

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN



CERTIFICO QUE EL TRABAJO TITULADO

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO DE GESTANTES SOBRE A INCONTINÊNCIA URINÁRIA ESPECÍFICA DA GESTAÇÃO E MÚSCULOS DO ASSOALHO PÉLVICO

Ha sido presentado en formato Poster por

Angélica Mércia Pascon Barbosa
Cristiane Rodrigues Pedroni
Aline Medolago Carr
Bruna Bolgna Catinelli
Caroline Baldini Prudencio
Lais Regina Barreto Borba

en el

5o Congreso Internacional ALAPP 2020

celebrado en

Cartagena, Colombia, del 4 al 7 de marzo de 2020

Dra. Simone Botelho
Presidenta del Comité Científico

Dr. Alejandro Tarazona
Presidente de ALAPP

Dr. Carlos Díaz Támara
Presidente del 5to Congreso
Internacional ALAPP

Certificado

4 a 8 de Outubro de 2020



Fisiologia ainda sob estresse
e em tempos da COVID-19

EVENTOS PARALELOS:

Encontro Luso Brasileiro de Fisiologia - 2 a 8 de Outubro de 2020
Symposium Miguel Covian - 1, 9, 15 e 22 de Outubro de 2020
Latin American DOHAD - 13 a 16 de Outubro de 2020

Certificamos que o Trabalho Científico intitulado **EFFECT OF AQUATIC EXERCISE ON URETHRAL STRIATED MUSCLE MYOPATHY OF LONG-TERM MILD STZ-INDUCED DIABETES PREGNANT RATS**, dos autores BRUNA BOLOGNA CATINELLI, PATRÍCIA DE SOUZA ROSSIGNOLI, ALINE MEDOLAGO CARR, KARINA DE SOUZA SUYAMA, LÍVIA MARIA DO NASCIMENTO, GABRIELE BARBARESCO RABADAN, SÉRGIO LUIS FELISBINO, MARIA ANGÉLICA SPADELLA, ANGÉLICA MÉRCIA PASCON BARBOSA, MARILZA VIEIRA CUNHA RUDGE foi apresentado no **55º Congresso Anual SBFIS OnLine | Encontro Luso Brasileiro de Fisiologia | Symposium Miguel Covian | Latin American DOHAD Chapter**, realizado no Formato OnLine, no período de 02 a 22 de Outubro de 2020.

Ribeirão Preto/SP, 22 de Outubro de 2020.


Eduardo Colombari
Presidente da SBFIS


Gustavo R. Pedrino
Tesoureiro da SBFIS


Armenio Aguiar dos Santos
Secretário da SBFIS

REALIZAÇÃO:  SBFIS
Sociedade Brasileira de Fisiologia

PATROCÍNIO BRONZE:  ADINSTRUMENTS

APOIO:  SBFIS

 SBFIS

 SBFIS

 SBFIS

 SBFIS

 SBFIS

 SBFIS

 SBFIS

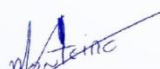
 SBFIS

ORGANIZAÇÃO:  win



CERTIFICATE

Certificamos que **Aline Medolago Carr** participou do I Simpósio Internacional de Tecnologia na Reabilitação: do Ensino à Prática, realizado em plataforma on-line, no período de 12 a 13 de dezembro de 2020, na qualidade de **Congressista**. São Paulo, SP, Brasil.


Prof. Carlos Bandeira de Mello Monteiro
Presidente do I TECHREHAB
Professor Livre docente pela Universidade de São Paulo - EAC/USP


Prof. Dr. Luiz Carlos de Abreu
Presidente de Honra do I TECHREHAB
Professor Titular
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES





numero de série
2020081819945839

A International Federation of Medical Students Associations of Brazil - Federação Internacional de Associações de Estudantes de Medicina do Brasil (IFMSA-BRAZIL) orgulhosamente certifica

Aline Medolago Carr

373.983.168-52 - Universidade Federal do Rio de Janeiro

por sua participação em ATIVIDADE desta organização:

NOME DA ATIVIDADE	I Simpósio de Saúde da Mulher
COMITÊ PERMANENTE	Comitê Permanente em Saúde Pública - SCOPH
TIPO DE ATIVIDADE	Curso
REALIZADA EM	13/07/2020
TIPO DE PARTICIPAÇÃO	Participante
CARGA HORÁRIA	15 Hrs



CNPJ 02300156/0001-13



Centro Acadêmico de Fisioterapia – 13 de outubro
Faculdade de Filosofia e Ciências – UNESP de Marília



CERTIFICADO

Conferimos o presente certificado a

Aline Medolago Carr

Portador (a) do CPF N^o 373.983.168-52, por sua participação no evento **Medidas preventivas e de segurança para COVID-19**, realizado de forma on-line e transmitido ao vivo pelo youtube, no dia 26 de junho de 2020, na qualidade de **OUVINTE**.

Carga horária: 2 Horas

Marília, 26 de junho de 2020.

Flávia Roberta Faganello Navega




Coordenadora do curso de Fisioterapia

Joyce Cordeiro Paes

Presidente do Centro Acadêmico de Fisioterapia

Anexo 5

Effectiveness of the pelvic floor muscle training on muscular dysfunction and pregnancy specific urinary incontinence in pregnant women with gestational diabetes mellitus: A systematic review protocol


Angélica Mércia Pascon Barbosa   , Eusebio Mario Amador Enriquez  , Meline Rossetto Kron Rodrigues 
 Caroline Baldini Prudencio , Álvaro Nagib Atallah , David Rafael Abreu Reyes 
 Raghavendra Lakshmana Shetty Hallur , Sthefanie Kenickel Nunes , Fabiane Afonso Pinheiro 
 Carlos Isaías Sartório Filho , Gabriela Lopes Piemonte Andrade , Bary Berghmans , Rob de Bie  [...],
 The Diamater Study Group  [view all]

BMC Pregnancy and Childbirth

[Home](#) [About](#) [Articles](#) [Submission Guidelines](#) [Join The Editorial Board](#)

Study protocol | [Open Access](#) | [Published: 19 February 2020](#)

Study protocol to investigate biomolecular muscle profile as predictors of long-term urinary incontinence in women with gestational diabetes mellitus

[Marilza V. C. Rudge](#) , [Fátima P. Souza](#), [Joelcio F. Abbade](#), [Raghavendra L. S. Hallur](#), [João Paulo C. Marcondes](#), [Fernanda Piculo](#), [Gabriela Marini](#), [Giovana Vesentini](#), [Lehana Thabane](#), [Steven S. Witkin](#), [Iracema M. P. Calderon](#), [Angélica M. P. Barbosa](#), [The Diamater Study Group](#), [M. V. Rudge](#), [A. M. P. Barbosa](#), [I. M. P. Calderon](#), [F. P. Souza](#), [J. F. Abbade](#), [L. S. R. Hallur](#), [F. Piculo](#), [G. Marini](#), [G. Vesentini](#), [L. Thabane](#), [M. S. Palma](#), [C. F. O. Graeff](#), [R. K. Arni](#), [R. D. Herculano](#), [D. F. Salvadori](#), [S. Mateus](#), [M. Dal Pai Silva](#), [C. G. Magalhães](#), [R. A. Costa](#), [S. A. M. Lima](#), [S. L. Felisbino](#), [W. Barbosa](#), [A. Atallah](#), [M. J. B. Girão](#), [Z. Di Bella](#), [S. M. Uchoa](#), [S. Payão](#), [A. Hijas](#), [B. Berghman](#), [R. De Bie](#), [L. Sobreira](#), [B. Junginger](#), [F. C. B. Alves](#), [P. S. Rossignoli](#), [C. B. Prudencio](#), [M. I. G. Orlandi](#), [M. I. Gonçalves](#), [S. K. Nunes](#), [B. B. Catinelli](#), [S. Quiroz](#), [B. V. Sarmiento](#), [F. A. Pinheiro](#), [C. I. Sartório](#), [R. R. Lucas](#), [D. R. A. Reyes](#), [S. B. C. V. Quiroz](#), [E. M. A. Enriquez](#), [R. G. Oliveira](#), [J. F. Floriano](#), [J. P. C. Marcondes](#), [S. Barneze](#), [T. D. Dangió](#), [T. Pascon](#), [P. Rossignoli](#), [J. V. Freitas](#), [L. Takano](#), [F. Reis](#), [T. D. Caldeirão](#), [J. N. Fernandes](#), [A. M. Carr](#), [M. V. C. Gaitero](#), [J. E. Corrente](#), [H. R. C. Nunes](#), [A. F. Candido](#), [S. M. B. Costa](#), [T. D. Dangió](#), [T. Pascon](#), [J. V. F. Melo](#), [L. Takano](#), [F. V. D. S. Reis](#), [T. D. Caldeirão](#), [A. M. Carr](#), [G. A. Garcia](#), [G. B. Rabadan](#), [H. C. M. Bassin](#), [K. S. Suyama](#), [L. N. Damasceno](#), [M. L. S. Takemoto](#), [M. D. Menezes](#), [D. G. Bussaneli](#), [V. K. C. Noqueira](#), [P. R. Lima](#), [I. O. Lourenço](#), [J. Marostica de Sá](#), [R. A. Meqid](#), [I. P. Caruso](#), [L. T. Rasmussen](#), [G. M. Prata](#), [F. Piculo](#), [G. Vesentini](#), [M. A. Arantes](#), [G. A. R. Ferraz](#), [L. P. Camargo](#), [M. R. Kron](#), [J. E. Corrente](#) & [H. R. C. Nunes](#) [— Show fewer authors](#)

Deleterious effects of gestational diabetes mellitus on the characteristics of the rectus abdominis muscle associated with pregnancy-specific urinary incontinence

Giovana Vesentini ¹, Angélica M P Barbosa ², Juliana F Floriano ¹, Sérgio L Felisbino ³, Sarah M B Costa ¹, Fernanda Piculo ¹, Gabriela Marini ⁴, Sthefanie K Nunes ¹, David R A Reyes ¹, João P C Marcondes ¹, Raghavendra L S Hallur ¹, Ariane L Rozza ³, Cláudia G Magalhães ¹, Roberto Costa ¹, Joelcio F Abbade ¹, José E Corrente ⁵, Iracema M P Calderon ¹, Selma M M Matheus ⁶, Marilza V C Rudge ⁷, Diamater Study Group

Affiliations + expand

Anexo 6





CERTIFICADO

Certificamos que a Profa.

Aline Medolago Carr,

Foi banca da monografia intitulada

"INTERVENÇÃO FISIOTERAPÊUTICA EM MULHERES ATLETAS COM INCONTINÊNCIA URINÁRIA E O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA"

de autoria da aluna Daiane Maria dos Santos.

Bauru, 13 de Dezembro de 2021

Cintia Zacaib Silva
Coordenadora do Curso de Fisioterapia

www.fibbauru.br



CERTIFICADO

Certificamos que a Profa.

Aline Medolago Carr,

Foi banca da monografia intitulada

"ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA NA INCONTINÊNCIA URINÁRIA DURANTE A GRAVIDEZ ASSOCIADO AO METODO PILATES: UMA REVISÃO DE LITERATURA"

de autoria da aluna Heloise Kalyne Brandão.

Bauru, 13 de Dezembro de 2021

Cintia Zacaib Silva
Coordenadora do Curso de Fisioterapia

www.fibbauru.br

Anexo 7

CERTIFICADO

Curso de Anatomia Palpatória - Raciocínio Clínico

Certificamos que **Aline Medolago Carr**, portadora do C.P.F. 373.983.168-52, concluiu o Curso de Anatomia Palpatória - Raciocínio Clínico, realizado no dia 23 de Outubro de 2021, com carga horária de 8 horas.




Prof. Dra. Deborah Habling Spinosa
Ministrante


Prof. Ms. Daniel de Carvalho Kaneshiro
Diretor de Ensino

Anexo 8

Verifique o código de autenticidade 5870285.5110657.7.3.345038899528446 em <https://www.even3.com.br//documentos>

CONGRESSO NACIONAL MULTIDISCIPLINAR DE

COVID-19

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

A FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DAS ASSOCIAÇÕES DOS ESTUDANTES DE MEDICINA DO BRASIL - IFMSA BRAZIL UNICEPLAC - NO USO DE SUAS ATRIBUIÇÕES CERTIFICA QUE

Aline Medolago Carr

PORTADOR (A) DO CPF: 373.983.168-52

PARTICIPOU COMO "OUVINTE" DO **I CONGRESSO NACIONAL MULTIDISCIPLINAR DE COVID-19**, REALIZADO ON-LINE DURANTE OS DIAS 06, 07 E 08 DE MAIO DE 2021 COM **CARGA HORÁRIA DE 30 HORAS**.


SARAH PINHEIRO TAUFFER
PRESIDENTE DA IFMSA BRAZIL
UNICEPLAC


ANA LUIZA ALVES G. FONSECA
PRESIDENTE DA AEMED-DF


JULIA DOURADO S. DOS SANTOS
PRESIDENTE DO
ICNM COVID19


IFMSA
Brazil
UNICEPLAC


ASSOCIAÇÃO DOS ESTUDANTES
DE MEDICINA DO DISTRITO FEDERAL

Anexo 9




OPEN **Reversal of diabetic-induced myopathy by swimming exercise in pregnant rats: a translational intervention study**

Bruna B. Catinelli^{1,37}, Patrícia S. Rossignoli^{2,37}, Juliana F. Floriano⁴, Aline M. Carr⁴, Rafael G. de Oliveira⁴, Nilton J. dos Santos^{3,4}, Lara C. C. Úbeda⁵, Maria Angélica Spadella⁶, Raghavendra L. S. Hallur^{4,7}, Luís Sobrevia^{4,8,9,10,11}, Sérgio L. Felisbino³, Iracema M. P. Calderon⁴, Angélica M. P. Barbosa^{1,2,30}, Marilza V. C. Rudge^{1,30} & The Diamater Study Group^{1*}



CLINICAL ARTICLE

Pelvic floor muscle dysfunction at 3D transperineal ultrasound in maternal exposure to gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study during pregnancy

Fabiane A. Pinheiro, Carlos I. Sartorão Filho, Caroline B. Prudencio, Sthefanie K. Nunes, Tawana Pascon, Ragavendra LS Hallur, Luís Takano, Eusébio MA Enriquez, Bruna B. Catinelli, Aline M. Carr, Baerbel Junginger, Marilza VC Rudge, Angélica MP Barbosa , O Grupo de Estudo do Diamater ... [See fewer authors](#) ^

First published: 14 April 2022 | <https://doi.org/10.1002/nau.24927>