

**Evento:** XV Seminário de Inovação e Tecnologia**EFEITOS DA TERAPIA TÉRMICA SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO
CARDÍACO EM RATAS COM RESISTÊNCIA INSULÍNICA¹****Vanessa dos Santos², Luã Henrique Urrutigaray³, Welerson Roberto dos Reis⁴, Mirna
Stela Ludwig⁵, Thiago Gomes Heck⁶**

¹ Pesquisa desenvolvida na Unijuí; financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Tecnológico e Inovação - PIBITI/CNPq. E CNPq proc. #307926/2022-2

² Bolsista PIBITI/CNPq; estudante do curso Biomedicina, UNIJUÍ

³ Bolsista PIBIC/CNPq; estudante do curso Psicologia, UNIJUÍ

⁴ Mestrando em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS. Grupo de Pesquisa em Fisiologia - GPeF-UNIJUÍ

⁵ PPG em Atenção Integral à Saúde.

⁶ Professor Dr. orientador do projeto Terapia Térmica de Calor Como Estratégia na Prevenção de Diabetes Tipo 2: Papel das Proteínas de Choque Térmico de 70 Kda (Hsp70), líder do Grupo de Pesquisa em Fisiologia - GPeF, docente do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS e do Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional - PPGMMC, da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ/ INCT (In)atividade Física e Exercício, CNPq, Brasil.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica caracterizada pela hiperglicemia, resultante da deficiência na produção ou na ação da insulina. Atualmente, o DM é a 7ª principal causa de morte no mundo (OMS, 2022), e deve atingir 26,4 milhões de pessoas na América Latina até 2030, com cerca de 4 milhões na América Central e do Sul (International Diabetes Federation, 2021). Ademais, essa condição é fortemente associada a complicações cardiovasculares, sendo que indivíduos com DM2 têm risco dobrado de mortalidade por Doenças Cardiovasculares (DCV), como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (Ferreira et al., 2022). Destaca-se ainda que mulheres diabéticas apresentam maior vulnerabilidade cardiovascular, especialmente após a menopausa, devido à queda nos níveis de estrogênio, hormônio com ação protetora sobre o sistema cardiovascular e o metabolismo (Oliveira et al., 2024).

Nesse contexto, a terapia térmica com calor tem ganhado destaque como abordagem complementar na prevenção e tratamento do DM2 e das DCV. Estudos demonstram que a exposição passiva e repetida ao calor, por meio de saunas e banhos em água quente, promove adaptações fisiológicas benéficas, como melhora na função vascular, sensibilidade à insulina e controle glicêmico (Ely et al., 2019; Hooper, 1999). Esses efeitos estão relacionados ao aumento da produção de óxido nítrico e à expressão da proteína de choque térmico HSP70, com impacto positivo sobre o metabolismo energético e cardiovascular (Lissarassa, 2016).



Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da terapia térmica com calor sobre parâmetros bioquímicos cardiovasculares em ratas fêmeas da linhagem *Rattus norvegicus* Wistar, considerando a escassez de estudos voltados ao sexo feminino. Esse estudo está alinhado ao Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3 (ODS 3) da Organização das Nações Unidas, que visa assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos.

METODOLOGIA

Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UNIJUÍ, parecer nº 00C5/2021). Foi aplicada a Terapia Térmica por Calor (TTC) por 2 meses em *Rattus Norvegicus* Wistar adultos (n=24, fêmeas), com diferentes frequências de sessões semanais (1 ou 3x por semana). Após este período os animais consumiram ração hiperlipídica por mais dois meses. Portanto, os animais foram divididos em 4 grupos experimentais, sendo cada grupo com 6 animais, sendo eles: Controle (4 meses sem intervenção + ração padrão); DM (2 meses sem intervenção + 2 meses de consumo de ração hiperlipídica); TT1+DM (2 meses de terapia térmica de 20 min, sendo 1 vez por semana + 2 meses de consumo de ração hiperlipídica); e, TT3+DM (2 meses de terapia térmica de 20 min, sendo 3 vezes por semana + 2 meses de consumo de ração hiperlipídica).

A TTC consistiu na disposição das ratas em recipientes de polipropileno adaptados a cada rato. Em seguida, inseridas em banho-maria com a temperatura da água controlada e mantida a 41°C, permanecendo submersos por 20 minutos. Por sua vez, os grupos Controle e DM, colocados em recipientes no banho-maria em temperatura ambiente (37°C), durante 20 minutos, com o intuito de simular o estresse ocasionado pela manipulação.

A avaliação da lipoperoxidação no músculo cardíaco, foi realizada a partir do método de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), feito através da leitura espectrofotométrica e os resultados foram expressos em nmol MDA/mg de proteína (Buege; Aust, 1978). Essa técnica é amplamente utilizada para medir a peroxidação lipídica em amostras biológicas, o que indica estresse oxidativo e dano celular. O método quantifica os subprodutos de decomposição de lipídios oxidados, principalmente malondialdeído (MDA), reagindo com o ácido tiobarbitúrico (TBA) para formar um complexo colorido (Buege; Aust, 1978). A intensidade da cor gerada é proporcional à concentração de MDA na amostra, permitindo a quantificação do dano oxidativo no músculo cardíaco dos animais.

Para análise estatística utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliação da



normalidade dos dados. Em seguida, para a comparação entre os grupos, aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis, adequado para dados não paramétricos. Para todas as análises, adotou-se um nível de significância de $P < 0,05$. A análise estatística e a apresentação dos resultados foram realizadas por meio do software GraphPad Prism, versão 8.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao avaliarmos a lipoperoxidação do músculo cardíaco, não observamos diferenças entre os grupos: (MDA nmol/mg/prot, CONT = $0,026 \pm 0,031$; DM = $0,075 \pm 0,059$; TT1+DM = $0,031 \pm 0,157$; TT3+DM = $0,116 \pm 0,146$, $P > 0,05$).

O estresse oxidativo (EO) é caracterizado por um desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a eficiência dos sistemas de defesa antioxidantes, cuja função é neutralizar ou minimizar os danos provocados por radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROs). O DM2 e o EO têm sido implicados como importantes condições envolvidas na patogênese de diversas complicações, tanto microvasculares quanto macrovasculares (Baynes; Thorpe, 1999). O aumento do estresse oxidativo estimula a produção excessiva de superóxido mitocondrial, especialmente em células endoteliais e do miocárdio, essa condição favorece processos como a peroxidação lipídica (LPO), em que os radicais livres atacam os lipídios poli-insaturados das membranas celulares, comprometendo suas funções e contribuindo para o agravamento das lesões teciduais.

Evidências na literatura indicam que dietas hipercalóricas, estão associadas ao aumento do estresse oxidativo cardíaco. Essa relação decorre da alta versatilidade metabólica do miocárdio, que mesmo utilizando os ácidos graxos como principal combustível, adapta-se ao uso de outros substratos quando estes se tornam abundantes (Gasparini, et al, 2021). No entanto, o excesso de lipídios pode exceder a capacidade oxidativa do tecido cardíaco, levando ao acúmulo de triglicerídeos e metabólitos lipídicos tóxicos, o que compromete a função cardíaca. Ademais, a resistência à insulina induzida pelo acúmulo de ácidos graxos prejudica a captação de glicose, intensificando ainda mais a oxidação lipídica e o acúmulo de EROs, como o superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Gasparini, et al, 2021). Esses mecanismos resultam em aumento de marcadores oxidativos, como malondialdeído (MDA) e proteínas carboniladas, bem como na redução da atividade de enzimas antioxidantes (Gasparini, et al, 2021).



Em nosso estudo não foi observado aumento nos níveis de LPO no tecido cardíaco e esse achado pode estar relacionado à presença de sistemas antioxidantes endógenos eficientes no coração, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), que limitam a ação dos radicais livres. Essas enzimas antioxidantes agem principalmente por mecanismos de prevenção, impedindo ou controlando a formação de radicais livres e espécies reativas envolvidas na iniciação das reações em cadeia que culminam na propagação e amplificação do estresse oxidativo e, conseqüentemente, na ocorrência de danos celulares (Barbosa et al, 2010).

O sistema de defesa antioxidante, de forma geral, tem como principal função inibir e/ou reduzir os danos provocados pela ação deletéria dos radicais livres ou das espécies reativas não-radicaais. Isso pode ser alcançado por diferentes estratégias, prevenindo a formação dessas espécies, neutralizando-as por meio de sistemas varredores ou favorecendo a reparação e reconstituição das estruturas biológicas afetadas (Barbosa et al, 2010). Dessa forma, a integridade do sistema antioxidante pode ser determinante para a resistência tecidual ao estresse oxidativo, mesmo diante de uma dieta hipercalórica, além disso, a supervisão de defesas antioxidantes pode ser importante na prática clínica, uma vez que o aumento da defesa antioxidante pode reduzir o EO (Rosa, et al, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos demonstram que a TTC não preveniu o dano oxidativo no músculo cardíaco de ratas com DM2, o que pode estar relacionado à ação de sistemas antioxidantes endógenos eficientes.

Palavras-chave: Terapia Térmica de Calor. Diabetes Mellitus tipo 2. Sistema Cardiovascular. Estresse Oxidativo.

AGRADECIMENTOS

Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica e Tecnológica (PIBIC CNPq, PIBIC UNIJUÍ, PROBIC FAPERGS, PIBIT CNPq, PIBIT UNIJUÍ, PROBIT FAPERGS) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão das bolsas. E também ao Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUÍ.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAYNES, J. W.; THORPE, S. R. **Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm.** *Diabetes*, v. 48, n. 1, p. 1–9, 1999. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.1>
- BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, v. 23, p. 629-643, 2010.
- BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**. New York, v. 52, p. 302-310, 1978.
- ELY BR, Clayton ZS, McCurdy CE, et al. **Heat therapy improves glucose tolerance and adipose tissue insulin signaling in polycystic ovary syndrome.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019;317:E172–82. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00549.2018>.
- FERREIRA, Meirielly Evaristo et al. Relação da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com os fatores de riscos cardiovasculares em adultos. **Revista Científica da Faculdade Quirinópolis**, v. 1, n. 12, p. 671-676, 2022.
- GASPARINI, Patrícia Vasconcelos Fontana et al. Influência de diferentes dietas hipercalóricas sobre o estresse oxidativo cardíaco. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 31526-31547, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-734>.
- HOOVER PL. **Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus.** *N Engl J Med* 1999;341:924–5. DOI: [10.1056/NEJM199909163411216](https://doi.org/10.1056/NEJM199909163411216).
- INTERNATIONAL, Diabetes Federation. **About diabetes.** 2021.
- LISSARASSA, Yana P. Sandri. **Efeitos da terapia de choque térmico sobre parâmetros biométricos, hematológicos, bioquímicos e de estresse celular, em ratas wistar ovariectomizadas.** Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção à Saúde. Dissertação de Mestrado, 2016.
- OLIVEIRA, Rudson Antônio Ribeiro et al. Novos biomarcadores na avaliação de risco cardiovascular em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Caderno Pedagógico**, v. 21, n. 8, p. e6991-e6991, 2024.
- OMS – Organização Mundial da Saúde. **Diabetes.** Geneva: WHO; 2022.