

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO

Alan Christhian Bahr

**Efeitos da Fotobiomodulação e do Exercício
Aeróbico na Sobrevivência Celular e nos
Mecanismos de Isquemia e Reperusão:
Estudos na Insuficiência Cardíaca Associada
ao Diabetes Experimental e em Cardiomiócitos
Isolados**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre

2024

Alan Christhian Bahr

**Efeitos da Fotobiomodulação e do Exercício
Aeróbico na Sobrevivência Celular e nos
Mecanismos de Isquemia e Reperfusão:
Estudos na Insuficiência Cardíaca Associada
ao Diabetes Experimental e em Cardiomiócitos
Isolados**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dal Lago

Coorientador: Dr. Patrick Türck

Porto Alegre

2024

Catálogo na Publicação

Bahr, Alan Christian

Efeitos da Fotobiomodulação e do Exercício Aeróbico na Sobrevivência Celular e nos Mecanismos de Isquemia e Reperfusão: Estudos na Insuficiência Cardíaca Associada ao Diabetes Experimental e em Cardiomiócitos Isolados / Alan Christian Bahr. -- 2024.

110 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, 2024.

Orientador(a): Pedro Dal Lago ; coorientador(a): Patrick Türck.

1. Cardiomiócitos. 2. Fotobiomodulação. 3. Exercício Físico . 4. Sobrevivência Celular. 5. Diabetes Mellitus. I. Título.

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

**Efeitos da Fotobiomodulação e do Exercício Aeróbico na
Sobrevivência Celular e nos Mecanismos de Isquemia e Reperusão:
Estudos na Insuficiência Cardíaca Associada ao Diabetes
Experimental e em Cardiomiócitos Isolados**

BANCA AVALIADORA

Dra. Alessandra Peres

Departamento de Ciências Básicas da Saúde
Universidade Federal de Ciência da Saúde de Porto Alegre

Dr. Thiago Gomes Heck

Departamento de Ciências da Vida
Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul

Dr. Ernesto Cesar Pinto Leal Junior

Departamento de Ciências da Reabilitação
Universidade Nove de Julho

Porto Alegre

2024

RESUMO EXPANDIDO

Introdução: As doenças cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca (IC) e a doença arterial coronariana (DAC), estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade global. A IC, tem um processo fisiopatológico resultante de estressores celulares como hipóxia e interrupção da síntese proteica, afeta cerca de 2% da população nos países ocidentais e é exacerbada pelo *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) através do aumento do estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. Essas condições induzem alterações celulares adversas, como atrofia de miócitos e autofagia deficiente. A fotobiomodulação (FBM) com luz não térmica de lasers ou LEDs minimiza a inflamação e melhora a defesa antioxidante, crucial para o reparo celular. As intervenções de revascularização para DAC, embora necessárias, carregam riscos significativos de lesão por reperfusão, marcada por dano celular agudo. A FBM tem potencial para mitigar esses efeitos, melhorando a função mitocondrial e a produção de ATP. Paralelamente, o exercício aeróbico (EA) melhora as funções cardíacas e músculo esqueléticas, modulando vias como Akt/mTOR, cruciais para a síntese proteica e hipertrofia muscular, além de promover a renovação celular. A combinação de FBM e EA promete melhorar os resultados das intervenções na reabilitação cardiopulmonar, com pesquisas contínuas sendo vitais para desenvolver tratamentos inovadores e não invasivos que maximizem esses benefícios. **Objetivos:** Investigar os efeitos terapêuticos isolados e combinados da fotobiomodulação e do exercício aeróbico sobre os mecanismos de estresse oxidativo, autofagia e apoptose em miócitos e cardiomiócitos, bem como suas implicações na melhora da função cardíaca e muscular em modelos de isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca associada com diabetes mellitus tipo 2. **Metodologia do Artigo 1:** Foram utilizados dezoito ratos machos distribuídos em quatro grupos: Controle (CT), IC+DM (modelo de doença), Exercício+IC+DM (EX+IC+DM), e EX+IC+DM+FBM. DM2 foi induzido por dieta hiperlipídica (todo o experimento) e por estreptozotocina (0,25 ml/kg, i.p.), e a IC por ligadura coronária. Uma semana após a indução, iniciou-se um protocolo de oito semanas de FBM e EA. Avaliamos por western blot a expressão de proteínas relacionadas à apoptose (BAX, CASPASE-3, CASPASE-9, Anexina-V, P-ASK) e proteínas relacionadas à autofagia (mTOR, BECLIN-1, P62, LC3-I, LC3- II, Nrf2, P-AKT). **Resultados do Artigo 1:** Não houve diferença significativa na expressão de apoptose e na maioria das proteínas de autofagia entre os grupos. No entanto, o grupo

EX+IC+DM+PBM apresentou um aumento no Nrf2 ($p=0,04$), p-AKT ($p=0,03$) e LC3-I ($p=0,005$) em comparação ao grupo IC+DM, indicando melhora na sinalização de sobrevivência celular. **Metodologia do Artigo 2:** Cardiomiócitos H9C2 foram induzidos à hipóxia por 24h com 300 μM de CoCl_2 , seguida de 16h de reoxigenação em meio normóxico. As células foram tratadas com Laser GaAIs (850nm, 1J/cm²) pós-hipóxia. Os grupos incluíram células em condições normóxicas (C), hipóxia e reperfusão sem tratamento (HR), e hipóxia e reperfusão com FBM (HR+FBM). A viabilidade celular e a expressão proteica foram avaliadas via MTT e *Western blot*, respectivamente. **Resultados do Artigo 2:** A FBM atenuou as alterações induzidas pela hipóxia/reoxigenação, aumentando significativamente a expressão de proteínas Nrf2, HSP70, mTOR, LC3II, LC3III/I, Caspase-9 e reduzindo a expressão de PGC-1 α , SOD2, xantina oxidase, Beclin-1, LC3I e Bax, indicando uma redução no estresse oxidativo e modulação na autofagia e apoptose. **Conclusão:** Os estudos confirmam que tanto a FBM quanto a combinação de EA com FBM atuam como intervenções terapêuticas eficazes para melhorar a sobrevivência e funcionalidade celular em condições de doenças cardíacas e diabetes. As sinergias observadas entre estas modalidades sugerem a possibilidade de uma nova direção para tratamentos não farmacológicos, contribuindo para o manejo de doenças cardiovasculares como IC, DAC e diabetes.

Palavras-chave: Fotobiomodulação; Hipóxia/Reoxigenação; Diabetes Mellitus; Insuficiência Cardíaca; Exercício Aeróbico.

EXPANDED ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases such as heart failure (HF) and coronary artery disease (CAD) are among the leading causes of mortality and morbidity worldwide. HF, has a pathophysiological process cellular stress including hypoxia and interruptions in protein synthesis, affects 2% of the population in eastern countries and is exacerbated by type 2 diabetes mellitus (DM2) through increased oxidative stress and mitochondrial dysfunction. These conditions induce adverse cellular changes, such as myocyte atrophy and deficient autophagy. Photobiomodulation (PBM) with non-thermal lasers or LEDs minimizes inflammation and improves antioxidant defense, which is crucial for cellular repair. Revascularization interventions for CAD, although necessary, carry significant risks of reperfusion injury, marked by acute cellular damage. PBM has the potential to mitigate these effects by improving mitochondrial function and ATP production. In parallel, aerobic exercise (AE) improves cardiac and skeletal muscle functions by modulating pathways such as Akt/mTOR, which are crucial for protein synthesis and muscular hypertrophy, in addition to promoting cellular renewal. The combination of PBM and AE promises to improve intervention results in cardiopulmonary rehabilitation, although continuous research remains vital to develop innovative and non-invasive treatments that maximize these benefits. **Objectives:** Investigate the isolated and combined therapeutic effects of photobiomodulation and aerobic exercise on the mechanisms of oxidative stress, autophagy and apoptosis in myocytes and cardiomyocytes, as well as their implications for improving cardiac and muscular function in models of cardiac ischemia, heart failure associated with diabetes mellitus type 2. **Methods - Article 1:** Eighteen male rats were assigned to one of four groups: Control (CT), HF+DM (disease model), Exercise+HF+DM (EX+HF+DM), and EX+HF+DM+Photobiomodulation (EX+HF+DM+PBM). DM2 was induced by a high-fat diet (the entire experiment) and streptozotocin (0.25 ml/kg, i.p.) was administered. HF was induced via coronary ligation. One week post-induction, an eight-week protocol of aerobic exercise and PBM began. We evaluated by western blot the expression of apoptosis-related proteins (BAX, CASPASE-3, CASPASE-9, Annexin-V, P-ASK) and autophagy-related proteins (mTOR, BECLIN-1, P62, LC3-I, LC3-II, Nrf2, P-AKT). **Results - Article 1:** There was no significant difference in the expression of apoptosis and most autophagy proteins among the groups. However, the EX+HF+DM+PBM group showed a increase in Nrf2 ($p=0.04$), p-AKT ($p=0.03$), and LC3-I ($p=0.005$) compared to

the HF+DM group, indicating enhanced cell survival signaling. **Methods - Article 2:** H9C2 cardiomyocytes were exposed to hypoxia with concentrations of 300 μM CoCl_2 for 24 hours, followed by 16 hours of reoxygenation in a normoxic medium. Treatment was conducted using a GaAlAs Laser (850nm, 1J/cm²) after hypoxia. The groups included cells in normoxic conditions (C), hypoxia and reperfusion without treatment (HR), and hypoxia and reperfusion with PBM (HR+PBM). Cell viability was analyzed using MTT, and Western Blot assessed protein expression. **Results - Article 2:** PBM attenuated changes induced by hypoxia/reperfusion by significantly increasing the expression of Nrf2, HSP70, mTOR, LC3II, LC3III/I, Caspase-9 and by reducing the expression of PGC-1 α , SOD2, xanthine oxidase, Beclin-1, LC3I, and Bax, indicating a reduction in oxidative stress and modulation of autophagy and apoptosis. **Conclusion:** The studies confirm that both PBM alone and the combination of PBM and AE are effective therapeutic interventions to improve cellular survival and function in conditions of heart disease and diabetes. The synergies observed with these modalities suggest the possibility of a new direction in non-pharmacological treatments, contributing to the management of cardiovascular diseases such as HF, CAD, and diabetes.

Keywords: Photobiomodulation; Hypoxia/Reoxygenation; Diabetes Mellitus; Heart Failure; Physical Exercise.

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figure 1 – Protocolo experimental do artigo 1	63
Figura 2 – Avaliação das proteínas de autofagia do artigo 1.....	64
Figura 3 – Avaliação das proteínas de sobrevivência celular do artigo 1	65
Figura 4 –Evaluation of apoptosis in the gastrocnemius of rats with HF and DM after a protocol of physical exercise and/or photobiomodulation.....	66

ARTIGO 2

Figura 1: Experimental design.....	86
Figura 2: Evaluation of H9c2 cell survival subjected to H/R and different treatment intensities.....	87
Figura 3: A–I: Representative phase contrast microscopy of H9c2 cells.....	88
Figura 4: Evaluation of the expression of proteins related to oxidative stress of H9c2 subjected to H/R and treated with PBM at an intensity of 1J/cm ²	89
Figura 5: Evaluation of the expression of proteins related to autophagy of H9c2 subjected to H/R and treated with PBM at an intensity of 1J/cm ²	90
Figura 6: Evaluation of the expression of proteins related to apoptosis of H9c2 cells to H/R and treated with PBM at an intensity of 1J/cm ²	91
Figura 7: Representation illustrative of the results found.....	92

ARTIGO 3

Figura 1. Quantification of the nucleus area (μm^2) in a glioblastoma culture treated with different intensities of PBM at different experimental times.....	105
Figura 2. Quantification of the cell proliferation (doubling/day) in glioblastoma cultures treated with different intensities of PBM after three days (0h and 72h).....	106
Figura 3. Representative image of the number of cell nuclei in glioblastoma culture subjected to different intensities of PBM at timepoints 0h and 72h.....	107

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 2

Table 1: Protocol table of laser radiation.....	60
Table 2. Result of the expression of proteins involved in autophagy.....	61
Table 3. Result of the expression of proteins involved in cell survival.....	62
Table 4. Result of the expression of proteins involved in process apoptosis.....	63

ARTIGO 3

Table 1. Protocol table of laser radiation.....	105
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP - Adenosina trifosfato

Ca²⁺ - Cálcio

COX - Citocromo c oxidase

CRVM - Cirurgia de revascularização miocárdica

DAC - Doença arterial coronariana

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DIC - Doença isquêmica coronariana

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EROs - Espécies reativas de oxigênio

FBM - Fotobiomodulação

H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IC - Insuficiência cardíaca

ICP - Intervenção coronária percutânea

IL-6 - Interleucina 6

IL-10 - Interleucina 10

LED - Diodo emissor de luz

mTOR - Alvo da rapamicina em mamíferos

ON - Óxido nítrico

O₂ - Oxigênio molecular

pH - Potencial hidrogeniônico

SCASSST - Síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento de segmento ST

SUS - Sistema Único de Saúde

TNF alfa - Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

PREFÁCIO	12
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	22
1.1. <i>DIABETES MELLITUS</i> E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	22
1.2. VIAS DE SOBREVIVENCIA E MORTE CELULAR	23
1.2.1 MODULAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO	24
1.2.2 MODULAÇÃO DA AUTOFAGIA.....	25
1.2.3 MODULAÇÃO DA APOPTOSE.....	26
1.3 FOTOBIMODULAÇÃO E EXERCÍCIO AERÓBICO	27
1.4 FBM E EA NA ISQUEMIA CARDÍACA, IC e NO DIABETES	29
2. OBJETIVO	33
2.1 GERAL	33
2.2 ESPECÍFICOS	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

PREFÁCIO

Linha de pesquisa no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação: Fundamentos da Reabilitação Cardiovascular, Pulmonar e Metabólica.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dal Lago, Prof. Titular do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Coordenador do Grupo de Pesquisa em Interação e Reabilitação Cardiopulmonar.

Coorientador: Prof. Dr. Patrick Türck, Prof. do curso de medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), e Pós-doc no Laboratório de Fisiologia Cardiovascular na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Parcerias nacionais que envolvem a presente Tese de Doutorado

Profa. Dra. Márcia Rosângela Wink, Profa. Titular do Departamento de Ciências Básicas da Saúde - Bioquímica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e Coordenadora do Laboratório de Biologia Celular.

Profa. Dra. Aparecida Maria Catai, Profa. Titular do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) e Coordenadora do Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular. Durante o doutorado tive o prazer de poder visitar as instalações do laboratório orientado pela Profa. Dra. Aparecida, onde observei os experimentos em humanos em análise da função ventilatória, cardíaca e do balanço simpátovagal. Além disso, participei como ouvinte da disciplina de Tópicos de Fisioterapia Cardiovascular e apresentei resultados parciais dos artigos realizados no período do doutorado para o laboratório durante reuniões do grupo de pesquisa. Isso ocorreu devido a parceria entre UFSCar e UFCSPA a partir da bolsa fornecida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) número 141194/2020-0 - Chamada Pública Nº 01/2019 - APOIO À FORMAÇÃO DE DOUTORES EM ÁREAS ESTRATÉGICAS.

Prof. Dr. Alex Sander da Rosa Araujo, Professor Associado no Departamento de Fisiologia - Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia.

Prof. Dr. Alexandre Luz de Castro, Professor adjunto da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia da UFRGS.

Prof. Dr. Guido Lenz, professor titular do Departamento de Biofísica da UFRGS, membro do CA em Ciências Biológicas da FAPERGS e sócio fundador da Fusiona Biotecnologia Ltda.

Originalidade

Esta tese de doutorado apresenta dois estudos inovadores que exploram modificações em quadros de altas taxas de mortalidade global: a insuficiência cardíaca associada ao *diabetes mellitus* tipo 2 e a hipóxia/reoxigenação em cardiomiócitos, e um estudo complementar focado no efeito da FBM na proliferação celular.

O primeiro estudo é um artigo original que avaliou os efeitos combinados da fotobiomodulação e do exercício físico nas vias de sinalização envolvidas na sobrevivência celular, apoptose e autofagia no músculo esquelético de ratos com insuficiência cardíaca e *diabetes mellitus* do tipo 2. Essa investigação oferece conhecimentos valiosos sobre como essas intervenções podem ser integradas para melhorar resultados clínicos em pacientes com múltiplas condições crônicas.

O segundo estudo detalha uma análise rigorosa dos impactos da fotobiomodulação sobre estresse oxidativo, apoptose e autofagia em cardiomiócitos isolados submetidos a hipóxia/reoxigenação. Este trabalho contribui para o entendimento de como a fotobiomodulação pode mitigar danos celulares em situações de estresse agudo, como as observadas em eventos isquêmicos cardíacos.

Por fim, o terceiro estudo, apresentado no Apêndice 1, é uma comunicação breve que explora os efeitos da fotobiomodulação na proliferação de células de glioblastoma envelhecidas. Este visa identificar intensidades ótimas de tratamento que possam reverter alterações senescentes em células cancerígenas, abrindo caminho para novas abordagens terapêuticas no tratamento de cânceres altamente agressivos.

Cada estudo nesta tese não apenas avança no conhecimento científico em suas respectivas áreas, mas também sugere possíveis e potenciais aplicações clínicas que podem influenciar futuras pesquisas e tratamentos. Através desta pesquisa, contribuições significativas foram feitas para a compreensão e o manejo de condições patológicas complexas, destacando a interdisciplinaridade e a inovação no coração desta tese de doutorado.

Contribuição dos resultados da pesquisa para o avanço científico

Os estudos realizados nesta Tese de Doutorado oferecem contribuições valiosas para o avanço científico à medida que abordam lacunas importantes existentes na literatura na compreensão de doenças cardiovasculares associadas ao diabetes e aprimoram métodos de tratamento em modelos experimentais dessas doenças.

A tese explora o impacto da insuficiência cardíaca associada ao *diabetes mellitus* tipo 2 na função do músculo esquelético. Esta condição frequentemente acelera a degeneração do miócito, levando à morte celular e ao declínio funcional. Através da investigação dos efeitos da fotobiomodulação associada ao exercício aeróbico, os resultados desta tese demonstram novas vias para mitigar esses danos, oferecendo perspectivas promissoras para o tratamento clínico não farmacológico dessas interações patológicas complexas.

Nos casos de pacientes submetidos à revascularização miocárdica, a literatura já discute os efeitos adversos do processo de reperfusão cardíaca, especialmente em termos da sobrecarga de oxigênio que ativa espécies reativas de oxigênio, induzindo caminhos de autofagia e apoptose celular. Nesse contexto, este estudo contribui significativamente ao elucidar os efeitos potencialmente terapêuticos da fotobiomodulação no reparo do tecido cardíaco após lesões induzidas por hipóxia e reoxigenação. Esta descoberta pode

fornecer bases para intervenções menos invasivas em situações pós-isquêmicas, preenchendo uma lacuna crítica na literatura atual.

Em resumo, os resultados apresentados nesta tese ampliam a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de doenças cardiovasculares e diabetes e introduzem abordagens terapêuticas não farmacológicas inovadoras com potencial para melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Tais contribuições são fundamentais para o desenvolvimento futuro de estratégias de tratamento mais eficazes e personalizadas.

Relevância social

A relevância social da tese é um aspecto fundamental que sublinha seu impacto prático e o potencial para avançar no conhecimento tanto na prática clínica quanto na qualidade de vida dos pacientes. Esta tese de doutorado foca em explorar e ampliar o entendimento sobre a aplicação da FBM e do EA no tratamento de duas condições com alta prevalência global: a IC associada a DM2 e a hipóxia/reoxigenação cardíaca na doença isquêmica. Investigando os efeitos da FBM e do EA nas vias de sobrevivência e morte celular, este estudo contribui de forma significativa para um possível refinamento das estratégias de intervenção clínica, introduzindo uma nova ferramenta terapêutica baseada em evidências que pode melhorar substancialmente o manejo dessas doenças crônicas.

Nesse sentido, os resultados observados podem oferecer implicações práticas, capacitando profissionais de saúde, membros da equipe multidisciplinar, na reabilitação cardiopulmonar, a intervir de forma mais eficaz e assertiva. A implementação da FBM combinada ao EA, ou, seus usos isolados, pode ter um potencial de melhorar a capacidade funcional, reduzir a frequência de exacerbações, diminuir as taxas de hospitalização e, por consequência, reduzir a mortalidade associada a essas condições crônicas. Esses benefícios diretos na vida dos pacientes enfatizam a importância social e o impacto dos resultados desta tese.

Adicionalmente, esta tese lança luz sobre as intensidades ótimas de FBM, abrindo caminho para futuras investigações clínicas destinadas a expandir o uso dessa tecnologia para uma gama mais ampla de condições patológicas. Ao

estabelecer parâmetros claros de tratamento, esta tese serve como um recurso valioso para pesquisas subsequentes, encorajando a incorporação da FBM em uma variedade mais ampla de contextos clínicos e contribuindo para a fundamentação de práticas clínicas mais robustas e baseadas em evidências.

Portanto, a relevância social deste trabalho transcende as fronteiras acadêmicas e avança na esfera da saúde pública, promovendo uma abordagem inovadora que tem o potencial de melhorar a reabilitação de doenças cardiovasculares e diabetes, desafios persistentes para os profissionais da saúde em todo o mundo.

Artigos Submetidos e em Processo de Revisão por Pares:

BAHR, A.C.; NAASANI, L.I.S.; GREGORIO, E.; WINK, M.R.; ARAUJO, A.S.R.; KIELING, L.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. Photobiomodulation Improves Cell Survival and Death Parameters in Cardiomyocytes Exposed to Hypoxia/Reoxygenation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2024.

BAHR, A.C.; SCHERER, N.B.; GREGORIO, E.; KIELING, L.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. Physical Exercise and Photobiomodulation Increase Nrf2 Expression in the Skeletal Muscle of Rats with Heart Failure and Diabetes Mellitus. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*. 2024.

Apresentações de Trabalho em Eventos

BAHR, A.C.; NAASANI, L.I.S.; GREGORIO, E.; WINK, M.R.; ARAUJO, A.S.R.; KIELING, L.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. Resposta da fotobiomodulação nos parâmetros de estresse oxidativo em cardiomiócitos submetidos a Hipoxia/reoxigenação. 2023. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

BAHR, A.C.; LENZ, L.S.; GREGORIO, E.; LENZ, G.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. A fotobiomodulação pode reverter a senescência celular induzindo a proliferação celular e preservando o tamanho nuclear. 2023. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

BAHR, A.C.; SCHERER, N.B.; GREGORIO, E.; KIELING, L.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. Exercício físico e a fotobiomodulação promovem aumento da sobrevivência celular de miócitos de ratos com insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. 2023. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).

SCHERER, N.B.; BAHR, A.C.; KIELING, L.; GREGORIO, E.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. O tratamento com fotobiomodulação a laser de baixa potência associado ao exercício físico não altera as vias de sinalização de apoptose celular no músculo periférico de ratos com insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

SCHERER, N.B.; BAHR, A.C.; CAPALONGA, L.; DORNELES, G.P.; MINOZZO, W.D.; DAL LAGO, P. O exercício físico aeróbico melhora a resposta antioxidante e a combinação à fotobiomodulação não promove benefícios adicionais em ratos com insuficiência cardíaca e diabetes. 2022. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Resumos Publicados em Anais de Eventos

BAHR, A.C.; SCHERER, N.B.; GREGORIO, E.; KIELING, L.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. Physical exercise and photobiomodulation increase nrf2 expression in the skeletal muscle of rats with heart failure and diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 28, p. 100599, 2024.

BAHR, A.C.; LENZ, L.S.; GREGORIO, E.; LENZ, G.; TURCK, P.; DAL LAGO, P. Photobiomodulation may reverse cellular senescence by inducing cell proliferation and preserving nuclear size. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 28, p. 100598, 2024.

Participação de Bancas de TCC

BAHR, A.C.; FABRIS, V.C.; DADALT, M.L.R. Participação em banca de Antônio Silvestre dos Santos e Lucas Molena. Risco Cardiovascular Associado À Depressão em Mulheres Atendidas em uma Unidade Básica De Saúde No Meio-

Oeste Catarinense. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

BAHR, A.C.; DADALT, M.L.R.; ARAUJO, F.M.V. Participação em banca de Valéria Cristina Menin. Diferenças entre sexos nos desfechos clínicos após infarto agudo do miocárdio com supradesnível de st de um hospital do meio-oeste catarinense. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

BAHR, A.C.; DADALT, M.L.R.; SPAUTZ, M. Participação em banca de Beatriz Bianchi. Síndrome de Marfan. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

BAHR, A.C.; DADALT, M.L.R.; RODRIGUES, G.D.P. Participação em banca de Gabriela Luiza Nicareta E Míriam Gonçalves De Castro. O impacto da adesão ao tratamento contínuo após Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do Segmento st (scassst). 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

BAHR, A.C.; DADALT, M.L.R.; BEAL, S.B. Participação em banca de Ridiger Gertz Clauss. Perfil dos motoristas de aplicativo de mobilidade na Cidade de Caçador-SC. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

BAHR, A.C.; DADALT, M.L.R.; FABRIS, V.C. Participação em banca de VICTORIA PIAIA. Relação da disjunção do anel mitral com morte súbita em pacientes Jovens. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

MACHADO, T.P.; SANTOS, D.; BAHR, A.C. Participação em banca de Sidnei Victor Pires. Efeito da bandagem funcional e massagem desportiva em um grupo de atletas da cidade de Lebon Régis. 2022.

MAZZOTTI, J.; BAHR, A.C.; SANTOS, D. Participação em banca de Gizele Locatelli. Shantala: o toque na melhora da qualidade de vida em bebês que frequentam uma escola no meio oeste-catarinense. 2022. Trabalho de

Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

BAHR, A.C.; SANTOS, D.; MACHADO, T.P. Participação em banca de Melissa de Andrade Santos. A eficácia das técnicas fisioterapêuticas no alívio da cólica menstrual - Revisão de literatura. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

BAHR, A.C.; COSTA, L.B.D.; CASTRO, V.M. Participação em banca de Gabrielle Aparecida Chaves. Uso da ginástica hipopressiva em pacientes com incontinência urinária: Revisão de literatura. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Alto Vale do Rio do Peixe.

SOUZA, R.L.P.; LOVATEL, G.A.; BAHHR, A.C.. Participação em banca de Paula Fernanda Felisiak. Efeito da equoterapia na reabilitação neurológica: Revisão sistemática. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade Federal de Santa Catarina.

BAHR, A. C.; BRANCO, M. P.; CUNHA, N. V.; WALTRICK, T. Participação em banca de Andressa Vieira Sartor e Gisele Souza Kwistchal. Influência da training Mask sobre os parâmetros cardiorrespiratórios em praticantes de exercício aeróbicos. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

GHIZONI, A.C.; VIEIRA, D.C.; BAHHR, A.C. Participação em banca de Nathalia Passos Bogo. Perfil epidemiológico de pacientes atendidos no setor de fisioterapia traumato-ortopédica e reumatológica da clínica escola UNIPLAC. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

CUNHA, N.V.; LISBOA, N.; BAHHR, A.C. Participação em banca de Karine Cordova Moraes. Efeitos da reabilitação cardiovascular nos parâmetros antropométricos de indivíduos com fatores de risco metabólico. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

WALTRICK, T.; BAHR, A.C.; CORREA, A.P.M. Participação em banca de Karla Zanella e Mirela de Fatima Reich. Efeitos da reabilitação cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

LISBOA, N.; BAHR, A.C.; BERTUOL, C. Participação em banca de Alana Moraes. Avaliação de marcha e função de membro inferior em pacientes acometidos por acidente vascular cerebral. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

WALTRICK, T.; BAHR, A.C.; FRAGA, L.A.C. Participação em banca de Amanda Lyssa de Oliveira Crisóstomo e Ruchelen de Barros. Prevalência de lesões em atletas de futsal feminino profissional das Leas da Serra. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

MORETTO, L.C.; FRAGA, L.A.C.; BAHR, A.C. Participação em banca de João Guilherme Caraca Schemes. A prevalência de lesões osteomusculares em praticantes de Crossfit. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

JUSTINA, L.B.D.; BORGES, E.D.; BAHR, A.C. Participação em banca de Cintia de Oliveira Silva e Luana Moraes da Silva Santos. Funcionalidade de membro superior de mulheres em tratamento para o câncer de mama. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

JUSTINA, L.B.D.; FURLAN, L.; BAHR, A.C. Participação em banca de Josyane Branco. Efeitos de exercícios do método pilates no desempenho funcional de idosas institucionalizadas. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Universidade do Planalto Catarinense.

Participação em Eventos e Formação Complementar

I Encontro de Fisiologia Clínica. 2021.

II Brazilian South Symposium on Neuroscience. 2021.

XXV Simpósio Brasileiro de Fisiologia Cardiovascular. 2021.

III Simpósio de Fisioterapia Cardiovascular. 2020.

LFIP 25 ANOS: Simpósio Online de Fisioterapia e Pesquisa em Reabilitação Pulmonar. 2020.

VI Jornada de Fisioterapia HCPA/UFRGS. 2020.

VI Simpósio de Fisioterapia. Avaliador de Resumos. 2018.

VI Simpósio de Fisioterapia. Fisioterapia Cardiovascular: do paciente crítico ao atleta. 2018.

Minicurso de Eletrocardiograma. Fundação de Apoio à Educação, Pesquisa e Extensão da UNISUL, FAEPESUL, Brasil.

Links do Currículo Lattes e ORCID do aluno:

<http://lattes.cnpq.br/8669637770088704>

<https://orcid.org/0000-0001-6938-4928>

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

1.1. DIABETES MELLITUS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e as doenças cardiovasculares são condições crônicas, prevalentes, que frequentemente coexistem, influenciando a fisiopatologia, o manejo e os desfechos clínicos dos pacientes. A interação entre doença arterial coronariana (DAC) e DM2 é complexa e multifacetada, abrangendo vários aspectos da epidemiologia, fisiopatologia e manejo clínico.

A DM2 continua a aumentar globalmente. Em 2017, cerca de 60 milhões de europeus foram acometidos pela doença, e na China e Índia estima-se que 10% da população possui a doença. Em 2045, esses números podem chegar a 600 milhões de pessoas em todo o mundo (COSENTINO et al., 2019). Atualmente, mais de 460 milhões de pessoas são afetadas pelo DM2, que corresponde à maioria dos pacientes diabéticos (KANALEY et al., 2022). Essas estatísticas são alarmantes devido às múltiplas comorbidades e alta mortalidade prematura por doenças cardiovasculares e/ou renais (LIM et al., 2022; MA et al., 2022).

Enquanto doença, a DM2 é uma condição crônica, caracterizada por hiperglicemia e hiperinsulinemia, afetando diretamente o metabolismo do músculo cardíaco e esquelético. A disfunção mitocondrial nos cardiomiócitos pode levar à limitação na produção de energia, aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs), redução das proteínas de sobrevivência celular e indução de apoptose (GARCÍA-PEÑA; ABEL; PEREIRA, 2024; HO, et al. 2022).

A inflamação sistêmica pode causar a DM2, essa pode resultar em disfunção do tecido adiposo e resistência à insulina, produzindo mais citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6 (SHARIF et al., 2021). Esta inflamação, juntamente com a disfunção mitocondrial, propicia a formação de placas ateroscleróticas (GARCÍA-PEÑA; ABEL; PEREIRA, 2024). Essa placa aterosclerótica associada a DM2 pode ocasionar a doença cardíaca isquêmica, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca (IC) (MA et al., 2022).

A IC é uma das principais complicações derivadas da DM2 e da DAC, está relacionada ao aumento no índice de mortalidade e morbidade no mundo, com uma prevalência global estimada de 64 milhões de pessoas (SAVARESE et al.,

2023). No Brasil, a prevalência é de aproximadamente 2 milhões de pessoas (CESTARI et al., 2021). As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, com a DAC sendo responsável por mais de 9 milhões de mortes globais em 2021 e mais de 170 mil mortes no Brasil em 2019 (VADUGANATHAN et al., 2022; OLIVEIRA et al., 2022).

Em pacientes que tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM), a perfusão deve ser reestabelecida rapidamente para evitar danos celulares aos cardiomiócitos. O tratamento inclui trombolíticos, nitratos, betabloqueadores e estratégias invasivas como intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (NICOLAU et al., 2021). Embora a reperfusão seja essencial, pode causar danos adicionais às células cardíacas devido aos paradoxos do oxigênio, cálcio e pH (NERI et al., 2017; NAITO et al., 2020).

Estresses como lesão isquêmica desencadeiam uma reprogramação genética dos cardiomiócitos, resultando em disfunção contrátil e remodelamento ventricular que pode levar à IC (MORCIANO et al., 2022). A síndrome cardiometabólica, composta por obesidade, resistência insulínica, dislipidemia, hipertensão e estado pró-inflamatório, contribui para o desenvolvimento de doença cardiovascular e DM2 (AHAMAD; SHAPIRO, 2021).

Devido às modificações bioquímicas, moleculares e estruturais, a associação entre IC e DM2 pode levar a um quadro exacerbado de atrofia muscular, correlacionada com alta mortalidade (WOOD et al., 2021). Intervenções como exercício aeróbico e fotobiomodulação podem melhorar a capacidade funcional e tolerância ao exercício, atuando nas vias bioquímicas e moleculares que envolvem a sobrevivência e morte celular.

1.2. VIAS DE SOBREVIVENCIA E MORTE CELULAR

O estresse causado no tecido cardíaco devido a privação de oxigênio ou nutrientes após o processo de isquemia é caracterizado por hipercontratura por sobrecarga de Ca^{2+} dos cardiomiócitos. Várias formas de morte celular no coração são iniciadas a partir da ativação das vias de sinalização intracelular, incluindo proteínas redox sensíveis, autofagia e apoptose. Esses processos são fundamentais na resposta ao dano isquêmico, contribuindo para a disfunção e morte das células cardíacas (WANG, et al. 2020; HAIKEL DRIDI, et al. 2023).

1.2.1 MODULAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO

O termo EROs é utilizado para incluir não apenas radicais livres de oxigênio (O_2), mas também alguns não radicais derivados de oxigênio capazes de gerar radical livre, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (SHIELDS, et al. 2021). A maior parte do oxigênio consumido é reduzido a dióxido de carbono e água nas mitocôndrias como resultado da geração de energia. Entretanto, aproximadamente 1-2% do oxigênio presente na mitocôndria não é reduzido completamente e acaba resultando na formação de EROs (DHAR, et al. 2022).

As EROs podem ser produzidas por fontes endógenas ou exógenas. As principais fontes endógenas são: mitocôndria (metabolismo oxidativo), peroxissomos, citocromo P-450 e fagocitose. Independente da fonte, elas acabam danificando a fluidez e seletividade das membranas celulares, além de danificar funções nucleares, por oxidar fosfolipídios e proteínas da membrana (SHIELDS, et al. 2021).

A produção contínua de EROs ativa um mecanismo de defesa antioxidante contrarregulatório na tentativa de manter o sistema estável para que os danos estruturais sejam mínimos (SIES, et al. 2020). Os antioxidantes estão presentes tanto no meio intracelular como no meio extracelular, sendo classificados em enzimáticos (por exemplo, glutathione peroxidase, catalase e superóxido dismutase) e não enzimáticos (por exemplo, vitamina A, vitamina E) (SALEHI, et al. 2018).

O desequilíbrio no estado redox, ou seja, o estresse oxidativo, é caracterizado pela diminuição dos níveis de enzimas antioxidantes, uma vasta produção de EROs, ou uma combinação de ambas as condições (PIZZINO, et al. 2017). Para manter uma condição normal de vida aeróbia, é preciso ter um equilíbrio entre os antioxidantes e pró-oxidantes (SHARIFI-RAD, et al. 2020). Em estado de equilíbrio, os radicais livres formam-se para manter as condições fisiológicas (PHANIENDRA, et al. 2015). Por outro lado, um desequilíbrio associado ao aumento de pró-oxidantes desencadeia o processo de estresse oxidativo, podendo ocasionar danos as estruturas celulares, aos lipídios, proteínas e DNA (ENGWA, et al. 2018).

O estresse oxidativo está associado ao desenvolvimento de diversas doenças cardíacas (KIBEL, et al. 2020). A diminuição do fluxo coronariano, ocasionado pela isquemia, dificulta a função contrátil das células que agora estão hipoperfundidas, favorecendo a formação de EROs que possuem papel chave sobre a indução do estresse oxidativo, participando não apenas dos papéis patológicos nas doenças cardiovasculares, mas também na função fisiológica, regulando a sobrevivência e a morte dos cardiomiócitos (ZHOU, et al. 2018, BUGGER; PFEIL, 2020).

No musculo esquelético, a DM2 e a IC podem ocasionar disfunção mitocondrial, que por consequência leva à produção excessiva de EROs, com efeitos adversos na constituição estrutural das fibrilas. Além disso, a resistência à insulina e a inflamação promovida pelas EROs podem ainda exacerbar a atrofia do musculo esquelético (WOOD, et al. 2021).

1.2.2 MODULAÇÃO DA AUTOFAGIA

A autofagia está envolvida na formação de energia para atender as demandas metabólicas nos miócitos. A redução da autofagia leva a morte dos cardiomiócitos, enquanto intervenções que aumentam a autofagia preservam a função e prolongam a vida útil em vários organismos. Entretanto, em condições excessivas e prolongadas, pode haver a destruição de proteínas e organelas essenciais, resultando assim em morte celular (LAMPERT; GUSTAFSSON, 2018).

A inibição da proteína mTOR, e consequentemente, ativador do processo de autofagia, resulta no aumento da hipertrofia cardíaca e o declínio da função cardíaca em camundongos (LAMPERT; GUSTAFSSON, 2018). O complexo mTOR é uma serina/treonina quinase responsável pelo controle do crescimento celular regulando processos como biogênese de ribossomos, síntese protéica, metabolismo mitocondrial e autofagia (ZOU, et al. 2020). A via da mTOR desempenha função reguladora chave na fisiologia e patologia cardiovascular. O complexo mTOR, regula a síntese de proteínas, o crescimento e a proliferação celular, a autofagia, o metabolismo celular e as respostas ao estresse (SCIARRETTA, et al. 2018; SCIARRETTA, et al. 2014; SILVA, 2015). Vários estudos evidenciam que a mTOR está intimamente envolvida no processo de

modulação da hipertrofia compensatória à sobrecarga hemodinâmica e outros processos decorrentes de determinadas patologias (AMEMIYA et al. 2023; SCIARRETTA, et al. 2018; XU; BRINK, et al. 2016).

Na DM2, o processo inflamatório gerado a partir das EROs pode estimular a via de autofagia, promovendo uma redução acentuada do músculo esquelético. Entretanto, quando se observa na IC, os dados ainda são inconsistentes quanto a ativação dessa via (WOOD, et al. 2021). O estudo de CALLAHAN e TOTH, (2013) evidenciou não haver diferença nas rotas de autofagia em biopsia muscular de pacientes com IC. Já Jiang, et al. (2023) descreveram que a autofagia está presente na IC, no início tem um papel adaptativo, podendo modular e proteger os cardiomiócitos, mas, a longo prazo, a autofagia pode remover excessivamente as células lesadas.

1.2.3 MODULAÇÃO DA APOPTOSE

A apoptose celular pode ocorrer em situações fisiológicas e condições patológicas (OBENG, et al. 2020). A apoptose dos cardiomiócitos é caracterizada por uma série de eventos morfofisiológicos, como o encolhimento da célula e do núcleo, a fragmentação de corpos celulares contendo organelas celulares e fragmentos nucleares, e a fagocitose rápida ou degradação das células vizinhas (HEUSCH, 2020; LODRINI, et al. 2021).

A apoptose celular pode ser regulada e ativada de duas formas diferentes pelas vias de sinalização, entretanto, resultam na ativação das caspases (família de proteases) (OBENG, et al. 2020). A via extrínseca é ativada pela interação entre os ligantes e os receptores de membrana, enquanto a via intrínseca, é ativada a partir da mitocôndria ou do retículo sarcoplasmático, tendo a via intrínseca maior responsabilidade de transmitir os estímulos para a ativação da apoptose celular. Esta via está intimamente ligada com a ativação por estresse oxidativo, dano oxidativo ao DNA, membranas e proteínas, toxinas, inadequação de nutrientes, e fatores de sobrevivência (SHANMUGAM; SETHI, 2022).

Em casos de dano a membrana mitocondrial, a proteína pró-apoptótica Bax pode ocasionar a liberação do Citocromo C. Este é um fator apoptótico, que quando liberado ativam as caspases, e conseqüentemente ocorre a apoptose (ASSALY, et al. 2012). As caspases-2, 8, 9 e 10, são inicialmente ativadas,

resultando posteriormente na ativação das caspases efetoras do processo de morte, que são as caspases-3, 6 e 7 (SUN, 2024).

A doença isquêmica cardíaca é caracterizada principalmente por disfunção mitocondrial, levando os cardiomiócitos à exacerbação da apoptose, principalmente da região peri-infarto. A alta taxa de apoptose a curto prazo pós-IAM, se correlaciona com remodelamento ventricular mal-adaptado, resultado em IC. Assim, a apoptose desempenha um papel no tamanho do infarto, na extensão da remodelação do ventrículo esquerdo e no desenvolvimento de insuficiência cardíaca após IAM (TERINGOVA; TOUSEK, 2017).

As alterações metabólicas geradas pela DM2 podem ocasionar modificações na estrutura dos miócitos. Nos cardiomiócitos pode levar a hipertrofia cardíaca, alterações na estrutura ventricular, e disfunção diastólica e sistólica. Enquanto a atrofia do musculo esquelético acontece duas vezes mais rápido que em indivíduos saudáveis. Essas alterações ocorrem principalmente pela ativação do processo de apoptose, mecanismo ativado pela grande produção de EROs, e pela redução na capacidade antioxidante (REN, et al. 2020; LOPEZ-PEDROSA, et al. 2024).

Apesar da importância do processo de apoptose nas alterações celulares, existem poucos agentes terapêuticos para doenças cardíacas capazes de atuar sobre o processo de morte programada em cardiomiócitos e miócitos. Neste contexto, diversos trabalhos demonstram um papel positivo da terapia de fotobiomodulação (FBM) como agente terapêutico nos distúrbios cardiovasculares.

1.3 FOTOBIMODULAÇÃO E EXERCÍCIO AERÓBICO

A FBM é a utilização de doses baixa de luz como forma de tratamento. É caracterizada pelo seu uso na forma de luz, como lasers ou LEDs. O comprimento de onda varia de luz vermelha (600-700 nanômetros [nm]) ao infravermelho (700-1000 nm), e a densidade de energia representa a forma terapêutica, essa energia é medida em Joules (J/cm^2) (SYED, et al. 2023; KLAUSNER, et al. 2021). Além disso, é uma ferramenta simples, de alta segurança e de alto impacto biológico, com efeitos fotofísicos e fotoquímicos não ionizantes e atérmicos (SYED, et al. 2023; DOMPE, et al. 2020).

Os resultados da FBM estão associados à sua absorção nas células através de fotorreceptores, facilitando o transporte de cálcio e a respiração mitocondrial, o que resulta em reparo e regeneração tecidual mais acelerado (DE MATOS, et al. 2021). Além disso, provoca redução do processo inflamatório e alívio do quadro algico (DOMPE, et al. 2020). Pode também aumentar a expressão de citocinas anti-inflamatórias e diminuir as pró-inflamatórias, principalmente por estimular as células imunológicas no local da lesão (DE MATOS, et al. 2021).

A eficácia do FBM no tecido alvo depende dos parâmetros utilizados, como fonte de luz, comprimento de onda, densidade de energia, estrutura do pulso de luz e duração da aplicação do laser (DOMPE, et al. 2020). Essas respostas terapêuticas da FBM foram amplamente atribuídas a três principais vias fotorresponsivas: homeostase de energia mitocondrial, receptores ou transportadores de membrana celular e ativação do fator de crescimento extracelular (TGF- β 1) (SYED, et al. 2023).

A principal via que destaca os efeitos da FBM é a homeostase mitocondrial. As mitocôndrias contêm cromóforos que absorvem fótons da FBM, sendo a enzima Citocromo C oxidase o principal componente celular que absorve a luz vermelha. Localizada na unidade IV da cadeia respiratória mitocondrial, essa absorção resulta na atividade de diversas moléculas como óxido nítrico (NO), ATP, íons cálcio (Ca^{2+}), EROs e outras moléculas sinalizadoras. A FBM estimula os elétrons nos cromóforos, promovendo a glicólise e a produção de ATP. Além disso, ativa vários fatores de transcrição e incentiva a produção de espécies reativas de oxigênio (DOMPE, et al. 2020).

Outra modalidade terapêutica para DM2 e IC, bastante discutida na literatura é o exercício aeróbico. A recomendação de exercício físico é de pelo menos 150 minutos, em intensidade moderada, ou 75 minutos de intensidade vigorosa para a redução de fatores de risco para DCV, destacando-se a obesidade e diabetes mellitus (PIERCY, et al.2018). É descrito na literatura que o exercício físico tem a capacidade de aumentar a produção de EROs através dos mecanismos envolvidos com a fosfolipase A2 (PLA2), da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase e da xantina oxidase (XO). Entretanto, essas modificações também propiciam elevação nos níveis de antioxidantes. Ainda é discutido na literatura, mas há evidências que ocorre

maior produção de antioxidantes no EA, quando comparado ao exercício anaeróbico (AMMAR, et al. 2020).

As EROs produzidas a partir de um quadro patológico como na DAC, IC, DM2 podem levar o tecido cardíaco e musculoesquelético a apoptose celular. O EA pode regular positivamente a expressão de Bcl-2 e a proteína de choque térmico - HSP70 (um potente inibidor da apoptose), enquanto regula negativamente a expressão de Bax no músculo esquelético e cardíaco, podendo assim reduzir o mecanismo de apoptose provocado pelo aumento de EROs (REZAEI, et al. 2021).

O EA ainda pode modular a função autonômica, melhorando o desequilíbrio no balanço simpátovagal. Além disso, provoca alterações induzidas pela sensibilidade barorreflexa, conseqüentemente pode melhorar a pressão arterial (LEE, et al. 2022).

A partir do exposto, podemos perceber que a associação do EA e da FBM poderia ter um papel extremamente importante e significativo nas vias envolvidas com o estresse oxidativo, autofagia e apoptose nos miócitos e cardiomiócitos na isquemia cardíaca, IC e DM2.

1.4 FBM E EA NA ISQUEMIA CARDÍACA, IC e NO DIABETES

Dentre as alternativas terapêuticas para melhorar as conseqüências promovidas pela isquemia cardíaca, podemos destacar a utilização do laser de baixa potência em que foi verificado seu potencial efeito benéfico em relação à inflamação e à formação de EROs no período pós-IAM em modelo animal (HENTSCHE, et al. 2013; YANG, et al. 2013). Estudos em modelos animais mostraram que a aplicação de laser após reperfusão de IAM foi capaz de reduzir a expansão da isquemia no tecido cardíaco, o que resultou em uma menor dilatação ventricular em ratos (MANCHINI, et al. 2014; MANCHINI, et al. 2017). Além disso, estudos concluíram que o tratamento com laser (1 J/cm²) logo após o infarto pode causar redução da área infartada, atenuação da disfunção sistólica, diminuição de células inflamatórias, reforçando a participação protetora do laser no miocárdio em coração de ratos três dias pós-IAM. Em ratos submetidos à IAM sem reperfusão posterior, a FBM foi capaz de promover aumento da multiplicação celular e angiogênese, além de redução da fibrose no

músculo cardíaco (GAO, et al. 2022). Revisões sistemáticas mostraram melhora em redução de colágeno, redução de espessamento ventricular e aumento de células-tronco mesenquimais (LIEBERT, et al. 2017; CARLOS, et al. 2016).

Além de contribuir para a redução da extensão de músculo cardíaco infartado (MANCHINI, et al. 2014; MANCHINI, et al. 2017; GAO, et al. 2022), a FBM também se mostrou eficaz em modelos animais na atenuação da disfunção ventricular esquerda pós-IAM, bem como demonstrou ser capaz de aumentar a geração de NO pelas células epiteliais dos vasos cardíacos (MANCHINI, et al. 2014; ZHANG, et al. 2021). Esses efeitos revelam o potencial da FBM de (i) reduzir o estresse físico sobre as células cardíacas, (ii) ter os efeitos celulares traduzidos em efeitos clínicos, e (iii) aumentar a oferta de O₂ para o tecido cardíaco por meio da dilatação arteriolar causada pelo NO. A FBM se mostrou capaz de reduzir o estresse oxidativo da desregulação metabólica gerada pelo DM2 através da absorção do laser pela enzima citocromo C oxidase, o que permite o aumento da oxigenação e redução da hipóxia, produção de EROs e do aumento da produção de moléculas antioxidantes (TONETTO, et al. 2023).

Dentre esses aspectos da lesão de isquêmica/reperfusão, a proteção da membrana mitocondrial se estabelece como um dos principais parâmetros para a redução da lesão celular. Já se sabe que a aplicação de FBM é capaz de regular a citocromo C oxidase e também se acredita que seja capaz de melhorar a capacidade de respiração mitocondrial, bem como de sinalização mitocondrial retrógrada, o que favorece a proteção contra a morte celular. Além disso, a FBM também atua em diferentes vias de sinalização celular que atuam principalmente modificando EROs e produção de NO, importante molécula reguladora da resposta ao estresse e da homeostase do cálcio (LIEBERT, et al. 2017).

O estudo realizado por Yang et al. (2013), verificou redução na área de infarto e no acúmulo de EROs utilizando laser de baixa potência em ratos 7 dias após a indução do IAM. O estudo de Oron et al. 2001, mostrou que os ratos tratados com as doses de 2,5 e 20 mW/cm² apresentaram redução na área de infarto de até 62% 14 dias após o IAM. Já o estudo de Hentschke et al. (2013), em que trataram os ratos com IC, a partir da aplicação de laser durante 10 dias consecutivos, com intensidade de tratamento de 3 e 21 J/cm² no gastrocnêmio dos animais, concluíram que o tratamento é capaz de causar a diminuição de

TNF alfa/IL 10, IL6, IL6/IL10 no grupo 21 J/cm², sendo assim mostrando efeitos anti-inflamatórios musculares sistêmicos e esqueléticos em ratos com IC.

Exercício físico regular, particularmente o EA, é uma das principais formas de prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares (ALHUMAID et al., 2022). O EA está relacionado com um risco reduzido de mortalidade, de IC, menor incidência de doença coronariana e IAM, além de aliviar as consequências de arritmias e auxiliar no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (MANNAKKARA; FINOCCHIARO, 2023). Ademais, a atividade física isolada melhora a sensibilidade à insulina e melhora o metabolismo dos ácidos graxos (RATAJCZAK et al., 2024).

O exercício físico aeróbico se mostrou eficaz em pacientes com IC com melhora da função ventricular e circulação coronariana (STØLEN et al., 2019), além de melhora da capacidade funcional, capacidade de exercício e qualidade de vida (COPS et al., 2019). Em pacientes com DM2, o exercício aeróbico melhora a glicose plasmática, função endotelial, reduz adiposidade visceral, aumenta massa magra e aumenta a disponibilidade do transportador GLUT-4, o que resulta em melhora do controle glicêmico (PARADA FLORES et al., 2023; BENNASAR-VENY et al., 2023).

Desse modo, é possível determinarmos diversos resultados benéficos da FBM, e da FBM associada ao exercício aeróbico. Entretanto, a literatura é escassa quando se analisa as vias para tais efeitos positivos. Neste contexto, entender os efeitos da FBM nos mecanismos de proliferação, estresse oxidativo, senescência e morte celular de miócitos de ratos com IC e DM2 e de cardiomiócitos expostos a hipóxia/reoxigenação, é extremamente relevante e inovador.

A interação entre DAC e DM2 representa um desafio significativo devido à fisiopatologia entrelaçada e aos riscos agravados. As modificações metabólicas propiciam o tecido cardíaco e esquelético a prejuízos bioquímicos e funcionais. Dessa forma, exigem uma abordagem de tratamento que contemple tanto os aspectos musculares quanto metabólicos. Compreender e gerir esta associação é crucial para melhorar os resultados e a qualidade de vida dessa população de pacientes. Pesquisas sobre tratamentos personalizados que envolvam exercício aeróbico e a fotobiomodulação e seus efeitos sobre as alterações celulares e bioquímicas tanto no músculo periférico quanto nos

cardiomiócitos são essenciais para intervenções terapêuticas mais apropriadas e benéficas para esta população.

2. OBJETIVO

2.1 GERAL

Investigar se a fotobiomodulação isolada ou combinada com exercício aeróbico possui efeitos terapêuticos relacionados às vias celulares de mecanismos de estresse oxidativo, autofagia e apoptose em miócitos e cardiomiócitos, com melhora da função cardíaca e muscular em modelos de isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca associada com diabetes mellitus tipo 2.

2.2 ESPECÍFICOS

Artigo 1: Verificar se a influência do exercício aeróbico e sua associação com a fotobiomodulação na sobrevivência celular, autofagia e vias de sinalização de apoptose no músculo esquelético de ratos com IC e DM.

Artigo 2: Verificar se os efeitos da fotobiomodulação no estresse oxidativo, autofagia e apoptose de cardiomiócitos isolados expostos a hipóxia/reoxigenação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, M. I.; SHAPIRO, M. D. Preventing Diabetes and Atherosclerosis in the Cardiometabolic Syndrome. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 23, n. 4, p. 1–14, 9 Mar 2021.
- ALHUMAID, W. et al. A Contemporary Review of the Effects of Exercise Training on Cardiac Structure and Function and Cardiovascular Risk Profile: Insights From Imaging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, 21 fev. 2022.
- AMEMIYA, Y. et al. New Insights into the Regulation of mTOR Signaling via Ca²⁺-Binding Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 4, 15 Fev 2023.
- AMMAR, A. et al. Effects of Aerobic-, Anaerobic- and Combined-Based Exercises on Plasma Oxidative Stress Biomarkers in Healthy Untrained Young Adults. *International journal of environmental research and public health*, v. 17, n. 7, p. 2601, 10 Abr 2020.
- ANUPAMA, N.; SINDHU, G.; RAGHU, K. G. Significance of mitochondria on cardiometabolic syndromes. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 32, n. 4, p. 346–356, 3 maio 2018.
- ASSALY, R. et al. Oxidative stress, mitochondrial permeability transition pore opening and cell death during hypoxia-reoxygenation in adult cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* 2012 Jan 30;675(1-3):6-14.
- BENNASAR-VENY, M. et al. Effect of physical activity and different exercise modalities on glycemic control in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, 28 set. 2023.
- BRANT, L. C. C.; PASSAGLIA, L. G. Alta Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio na América Latina e Caribe: Defendendo a Implementação de Linha de Cuidado no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, n. 6, p. 979–980, 2022.
- BUGGER, H.; PFEIL K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1866, n. 7, 2020.
- CESTARI, V. R. F. et al. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 17 nov. 2021.
- Chapter 3 - Molecular mechanisms of cell death: a brief overview. In: SHANMUGAM, MK; SETHI, G. *Mechanisms of Cell Death and Opportunities for Therapeutic Development. Perspectives in Translational Cell Biology: Academic Press*, 2022. p. 65-92.
- CALLAHAN, D.M; TOTH, I. J. Skeletal muscle protein metabolism in human heart failure. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 16, n. 1, p. 66–71, Jan 2013.
- COPS, J. et al. Exercise intervention in hospitalized heart failure patients, with emphasis on congestion-related complications: a review. *Heart Failure Reviews*, v. 25, n. 2, p. 257–268, 25 jul. 2019.
- CARLOS, F. et al. Role of low-level laser therapy on the cardiac remodeling after myocardial infarction: A systematic review of experimental studies. v. 151, p. 109–114, 1 abr. 2016.
- CATURANO, A. et al. Cardiac Hypertrophy: from Pathophysiological Mechanisms to Heart Failure Development. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 23, n. 5, p. 165, 6 maio 2022.

- COSENTINO, F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*, v. 41, n. 2, p. 255–323, 31 Ago 2019.
- DOS SANTOS, V. C. et al. Diabetes Mellitus Tipo 2 - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 3, p. 9737–9749, 7 mar. 2023.
- EMMONS-BELL, Sophia e JOHNSON, Catherine e ROTH, Gregory. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*, v. 108, n. 17, p. 1351–1360, 11 Ago 2022.
- ENGWA, G. A. Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases. *Phytochemicals - Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention*, 7 nov. 2018.
- DE MATOS, B. T. L. et al. Photobiomodulation Therapy as a Possible New Approach in COVID-19: A Systematic Review. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 11, n. 6, p. 580, 18 Jun 2021.
- DHAR, S. K. et al. Mitochondrial superoxide targets energy metabolism to modulate epigenetic regulation of NRF2-mediated transcription. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 179, p. 181–189, 1 fev. 2022.
- DOMPE, C., et al. Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications. *Journal of clinical medicine*, v. 9, n. 6, p. 1724, 3 Jun 2020.
- GAO, X. et al. Photobiomodulation Drives MiR-136-5p Expression to Promote Injury Repair after Myocardial Infarction. *International journal of biological sciences*, v. 18, n. 7, p. 2980–2993, 1 jan. 2022.
- HAIKEL D. et al. Mitochondrial Calcium Overload Plays a Causal Role in Oxidative Stress in the Failing Heart. *Biomolecules*, v. 13, n. 9, p. 1409–1409, 19 set. 2023.
- HENTSCHKE V. S. et al. Low-level laser therapy improves the inflammatory profile of rats with heart failure. *Lasers Med Sci*. 2013(3):1007-16.
- HEUSCH, G. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nature Reviews Cardiology*, v. 17, n. 12, p. 773–789, 3 jul. 2020.
- HO, Kim L. et al. Metabolic, structural and biochemical changes in diabetes and the development of heart failure. *Diabetologia*, v. 65, n. 3, p. 411–423, 7 Jan 2022.
- JIANG, B. et al. The role of autophagy in cardiovascular disease: Cross-interference of signaling pathways and underlying therapeutic targets. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 10, 29 Mar 2023.
- KANALEY, J. A. et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 54, n. 2, p. 353–368, fev. 2022.
- KHAN, A. R. et al. The Promising Frontier of Cardiometabolic Syndrome: A New Paradigm in Cardiology. *Cureus*, 19 set. 2023.
- KIBEL, A. et al. Oxidative Stress in Ischemic Heart Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, p. 1–30, 29 dez. 2020.
- KLAUSNER, G. et al. État de l'art de la photobiomodulation dans la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie: indications et niveaux de preuve. *Cancer/Radiothérapie*, v. 25, n. 6–7, p. 584–592, 2021.

- LAMPERT M, GUSTAFSSON Å. Balancing autophagy for a healthy heart. *Current Opinion in Physiology*. 2018;1:21-26.
- LEANCĂ, S. A. et al. Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 12, n. 8, p. 1111, 24 Jul 2022.
- LEE, C. K. et al. Comparison of the Effects of Aerobic versus Resistance Exercise on the Autonomic Nervous System in Middle-Aged Women: A Randomized Controlled Study. *International journal of environmental research and public health*, v. 19, n. 15, p. 9156, 27 Jul 2022.
- LIEBERT, A. et al. A Role for Photobiomodulation in the Prevention of Myocardial Ischemic Reperfusion Injury: A Systematic Review and Potential Molecular Mechanisms. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, 9 fev. 2017.
- LIM, L.; CHOW, E.; CHAN, J. C. N. Cardiorenal diseases in type 2 diabetes mellitus: clinical trials and real-world practice. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 19, n. 3, p. 151–163, 29 Nov 2022.
- LODRINI, A. M.; GOUMANS, M.-J. Cardiomyocytes Cellular Phenotypes After Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 8, 8 nov. 2021.
- LOPEZ-PEDROSA, J. M. et al. The Vicious Cycle of Type 2 Diabetes Mellitus and Skeletal Muscle Atrophy: Clinical, Biochemical, and Nutritional Bases. *Nutrients*, v. 16, n. 1, p. 172, 4 Jan 2024.
- MA, C. et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular diabetology*, v. 21, n. 1, p. 74, 14 Maio 2022.
- MANCHINI, M.T. et al. Amelioration of Cardiac Function and Activation of Anti-Inflammatory Vasoactive Peptides Expression in the Rat Myocardium by Low Level Laser Therapy. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101270.
- MANCHINI, M.T. et al. Low-Level Laser Application in the Early Myocardial Infarction Stage Has No Beneficial Role in Heart Failure. *Front Physiol*. 2017; 8: 23.
- MANNAKKARA, N. N.; FINOCCHIARO, G. Exercise and the Heart: Benefits, Risks and Adverse Effects of Exercise Training. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 24, n. 3, p. 94, 23 mar. 2023.
- MORCIANO, G. et al. Calcium dysregulation in heart diseases: Targeting calcium channels to achieve a correct calcium homeostasis. *Pharmacological Research*, v. 177, p. 106119, mar. 2022.
- NAITO, H. et al. Therapeutic strategies for ischemia reperfusion injury in emergency medicine. *Acute Medicine & Surgery*, v. 7, n. 1, jan. 2020.
- NAKAMURA, M.; SADOSHIMA, J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n. 7, p. 387–407, 19 abr. 2018.
- NERI M, et al. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators of Inflammation*. 2017:1-14.
- NICOLAU, J. C. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 117, n. 1, p. 181-264, jul. 2021.
- OBENG, E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review. *Brazilian Journal of Biology*, v. 81, n. 4, 23 out. 2020.
- OLIVEIRA G.M.M. et al. Nascimento BR, Souza MFM, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq. Bras. Cardiol*. 2022;118(1):115-373

- ORON U, et al. Attenuation of infarct size in rats and dogs after myocardial infarction by low-energy laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2001;28(3):204-11.
- PARADA FLORES, B. et al. Physical Exercise Methods and Their Effects on Glycemic Control and Body Composition in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Systematic Review. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, v. 13, n. 11, p. 2529–2545, 1 nov. 2023.
- PIERCY, K. et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*, v. 320, n. 19, p. 2020–2028, 20 Nov 2018.
- PIZZINO, G. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2017, n. 8416763, p. 1–13, 27 jul. 2017.
- PHANIENDRA, A.; JESTADI, D. B.; PERIYASAMY, L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, v. 30, n. 1, p. 11–26, 15 jul. 2014.
- RATAJCZAK, M. et al. Effects of 12-Week Combined Strength and Endurance Circuit Training Program on Insulin Sensitivity and Retinol-Binding Protein 4 in Women with Insulin-Resistance and Overweight or Mild Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity*, v. Volume 17, p. 93–106, 1 jan. 2024.
- REN, B. et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways. *Journal of cellular and molecular medicine*, v. 24, n. 21, p. 12355–12367, Nov 2020.
- REZAEI, N. et al. Exercise training and probiotic supplementation effects on skeletal muscle apoptosis prevention in type-I diabetic rats. *Life Sciences*, v. 285, p. 119973, Nov 2021.
- SALEHI, B. et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? *Biomolecules*, v. 8, n. 4, p. 124, 25 out. 2018.
- SAVARESE, Gianluigi e colab. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research*, v. 118, n. 17, p. 3272–3287, 18 Jan 2023.
- SCHWINGER, R. H. G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, v. 11, n. 1, p. 263–276, 2021.
- SCIARRETTA, S. et al. mTOR Signaling in Cardiac Physiology and Disease. *Circ Res.*; 114 (3): 549-564. 2014.
- SCIARRETTA, S. et al. New Insights Into the Role of mTOR Signaling in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, v. 122, n. 3, p. 489–505, 2 fev. 2018.
- SHARIFI-RAD, M. et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, v. 11, n. 694, 2 jul. 2020.
- SHARIF, S. et al. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, v. 20, n. 1, p. 220, 9 Nov 2021.
- SHIELDS, H. J.; TRAA, A.; VAN RAAMSDONK, J. M. Beneficial and Detrimental Effects of Reactive Oxygen Species on Lifespan: A Comprehensive Review of Comparative and Experimental Studies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, 11 fev. 2021.
- SHYAMALADEVI, B. et al. An update on diagnosis and therapeutics for type-2 diabetes mellitus. *Bioinformatics*, v. 19, n. 3, p. 295–298, 31 Mar 2023.

- GARCÍA-PEÑA, L. M.; ABEL, E.; PEREIRA, R. O. Mitochondrial Dynamics, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Diabetes*, v. 73, n. 2, p. 151–161, 19 Jan 2024.
- SIES, H.; JONES, D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 21, 30 mar. 2020.
- STØLEN, T. et al. Effect of exercise training on cardiac metabolism in rats with heart failure. *Scandinavian cardiovascular journal*, v. 54, n. 2, p. 84–91, 10 set. 2019.
- SUN, G. Death and survival from executioner caspase activation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, v. 156, p. 66–73, 15 mar. 2024.
- SWIFT, D. L. et al. The Effect of Aerobic Training and Increasing Nonexercise Physical Activity on Cardiometabolic Risk Factors. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 53(10):p 2152-2163, October 2021.
- SYED, S. B. et al. Photobiomodulation therapy mitigates cardiovascular aging and improves survival. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 55, n. 3, p. 278–293, 2023.
- TASOULIS, M.; DOUZINAS, E. E. Hypoxemic reperfusion of ischemic states: an alternative approach for the attenuation of oxidative stress mediated reperfusion injury. *Journal of Biomedical Science*, v. 23, p. 7, 19 jan. 2016.
- TERINGOVA, E. TOUSEK, P. Apoptosis in ischemic heart disease. *Journal of translational medicine*, v. 15, n. 1, p. 87, 1 Maio 2017.
- TONETTO, L. S. et al. Effects of photobiomodulation on oxidative stress in rats with type 2 diabetes mellitus. *Lasers in medical science*, v. 38, n. 1, 22 mar. 2023.
- TSUDA, T. Clinical Assessment of Ventricular Wall Stress in Understanding Compensatory Hypertrophic Response and Maladaptive Ventricular Remodeling. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, v. 8, n. 10, p. 122, 29 set. 2021.
- VADUGANATHAN, M. et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 80, n. 25, nov. 2022.
- XU, L. BRINK, M. mTOR, cardiomyocytes and inflammation in cardiac hypertrophy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2016.
- WANG, R. et al. Targeting Calcium Homeostasis in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: An Overview of Regulatory Mechanisms and Therapeutic Reagents. *Frontiers in Pharmacology*, v. 11, 9 jun. 2020.
- WOOD, N., et al. Skeletal muscle atrophy in heart failure with diabetes: from molecular mechanisms to clinical evidence. *ESC heart failure*, v. 8, n. 1, p. 3–15, Fev 2021.
- YANG J, et al. Effect of low-level laser irradiation on oxygen free radicals and ventricular remodeling in the infarcted rat heart. *Photomed Laser Surg*. 2013 Sep;31(9):447-52.
- ZHANG, W. et al. Light Emitting Diodes Photobiomodulation Improves Cardiac Function by Promoting ATP Synthesis in Mice With Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*, v. 8, 2 dez. 2021.
- ZHOU, T. et al. Interplay between ROS and Antioxidants during Ischemia-Reperfusion Injuries in Cardiac and Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 2, p. 417, 31 jan. 2018.

ZOU, Z. et al. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell & Bioscience*, v. 10, n. 1, 10 mar. 2020.