**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

RONALDO ANDRÉ CASTELO DOS SANTOS DE ALMEIDA

# INFLUÊNCIA DA ADAPTAÇÃO PRÉVIA A AMBIENTES COM ALTAS TEMPERATURAS NA RESPOSTA ADAPTATIVA CARDÍACA E VASCULAR À EXPOSIÇÕES SUBSEQUENTES AO CALOR

Seropédica – RJ

2026

RONALDO ANDRÉ CASTELO DOS SANTOS DE ALMEIDA

# INFLUÊNCIA DA ADAPTAÇÃO PRÉVIA A AMBIENTES COM ALTAS TEMPERATURAS NA RESPOSTA ADAPTATIVA CARDÍACA E VASCULAR À EXPOSIÇÕES SUBSEQUENTES AO CALOR

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Fisiológicas. Área de concentração: Fisiologia Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Emerson Lopes Olivares

Coorientador 1: Prof. Dr. Anderson Luiz Bezerra da Silveira

Coorientador 2: Prof. Dr. Marcelo Abrahão Strauch

Seropédica – RJ

2026

Almeida, Ronaldo André Castelo dos Santos de , 1982-
AA447i INFLUÊNCIA DA ADAPTAÇÃO PRÉVIA A AMBIENTES COM ALTAS TEMPERATURAS NA RESPOSTA ADAPTATIVA CARDÍACA E VASCULAR À EXPOSIÇÕES SUBSEQUENTES AO CALOR / Ronaldo André Castelo dos Santos de Almeida. - Rio de Janeiro, 2026.
115 f.: il.

Orientador: Emerson Lopes Olivares.
Coorientador: Anderson Luiz Bezerra da Silveira.
Coorientador: Marcelo Abrahão Strauch.
Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, PPGMCCF, 2026.

1. Fisiologia. 2. Fisiologia Cardiovascular. 3. Terapia Térmica. I. Olivares, Emerson Lopes, 1972-, orient. II. Silveira, Anderson Luiz Bezerra da, 1978-, coorient. III. Strauch, Marcelo Abrahão, 1976-, coorient. IV Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. PPGMCCF. V. Título.

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

**TERMO Nº 502/2026 - PPGMCF (12.28.01.00.00.00.41)**

**Nº do Protocolo: 23083.035708/2026-51**

**Seropédica-RJ, 31 de julho de 2026.**

# INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLOGICAS E DA SAÚDE
# PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

RONALDO ANDRÉ CASTELO DOS SANTOS DE ALMEIDA

Tese submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas, no Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, área de Concentração em Fisiologia.

TESE APROVADA EM 25/02/2026

Prof Dr Emerson Lopes Olivares (Presidente – UFRRJ),

Prof Dr Wellington da Silva Cortes (Membro Interno - UFRRJ),

Profa Dra Ana Cláudia Ferreira de Souza (Membro Interno - UFRRJ),

Prof Dr David do Carmo Malvar (Membro Interno - UFRRJ),

Profa Dra Danielli Braga de Mello (Membro Externo – EsEFEx – EB),

Profa Dra Sabrina Graziani Veloso Dutra Malvar (Membro Externo – UFRJ).

***Documento não acessível publicamente***

***(Assinado digitalmente em 31/07/2026 17:41)***
ANA CLAUDIA FERREIRA SOUZA
*PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR*
*ICBS (12.28.01.22)*
*Matrícula: ###925#9*

***(Assinado digitalmente em 18/08/2026 10:30)***
DAVID DO CARMO MALVAR
*PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR*
*DeptCF (12.28.01.00.00.00.48)*
*Matrícula: ###006#3*

***(Assinado digitalmente em 04/08/2026 22:39)***
EMERSON LOPES OLIVARES
*PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR*
*DeptCF (12.28.01.00.00.00.48)*
*Matrícula: ###255#6*

***(Assinado digitalmente em 31/07/2026 17:55)***
WELLINGTON DA SILVA CORTES
*PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR*
*PPGMCF (12.28.01.00.00.00.41)*
*Matrícula: ###69#0*

***(Assinado digitalmente em 31/07/2026 15:04)***
SABRINA GRAZIANI VELOSO DUTRA MALVAR
*USUÁRIO EXTERNO*
*CPF: ###.###.177-##*

***(Assinado digitalmente em 03/08/2026 10:47)***
DANIELLI BRAGA DE MELLO
*USUÁRIO EXTERNO*
*CPF: ###.###.977-##*

Visualize o documento original em https://sipac.ufrrj.br/public/documentos/index.jsp informando seu número: **502**, ano: **2026**, tipo: **TERMO**, data de emissão: **31/07/2026** e o código de verificação: **9b9e5cab67**

# DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe e ao meu pai.

# AGRADECIMENTOS

Chegar à defesa do doutorado é uma etapa muito importante na formação de quem deseja trilhar o caminho da docência. Para que eu pudesse estar em condições de cumprir esta etapa, tive ajuda de muitas pessoas ao longo do caminho e não poderia deixar de agradecer a todos que estiveram envolvidos neste processo.

Na área operacional do DCFis, agradeço aqui ao Vicente e ao Oscar, duas peças fundamentais no dia a dia do biotério, secretaria e sala 30, nosso "campo de batalha". São pessoas sempre disponíveis para ajudar na transposição dos obstáculos logísticos e prover o que fosse necessário para a realização das minhas tarefas.

Aos alunos de IC do LFFC e do LFDH, Jéssica, Ayron, Letícia e João, que colaboraram com o andamento dos experimentos nos momentos em que eu cumpria outra etapa importante na formação, a atuação como Professor Substituto na UFRJ.

Ao amigo Gabriel Souza de Jesus que a poucos anos era IC na UFRRJ e agora é um amigo que está no doutorado na UFRJ, sempre apoiando no andamento e melhoramento das análises.

Aos mestres Anderson Silveira e Emerson Olivares, responsáveis pelo meu engajamento nas tarefas de organizar e orientar as atividades dos alunos de iniciação científica e principalmente pela confiança em me permitir trilhar o "meu caminho". Jamais esquecerei as orientações que me levaram a tomar minhas decisões neste período tão importante.

Aos professores que sempre incentivaram com calma e preocupação na minha formação e fizeram o possível para ajudar. Um agradecimento especial aos mestres Fernando Seara, David Malvar, Diego Viana, Luiz Carlos Reis e Wellington Cortes. Algumas de suas ações foram decisivas para minha evolução e pontuais em cada momento da formação. Desde o primeiro contato lá na pandemia com o mestre Fernando, a minha entrada no PPGMCF sem bolsa que logo se tornou um ingresso com bolsa através de busca de informações pelo mestre Wellington, o que ajudou sobremaneira na dedicação aos estudos. Passando pelas orientações cirúrgicas quanto à preparação para concursos e do currículo, pelos mestres David Malvar e Diego Viana. Ao longo de todo o processo com aquela "conversa" experiente do mestre Luiz, uma presença marcante que se faz até os dias de hoje, já na aposentadoria, mas nunca longe da fisiologia.

Obviamente, agradeço à minha família que esteve sempre comigo para dar conta daquelas tarefas que vão muito além das 24h do dia “normal”, aquelas preocupações e tarefas que parecem não ser possíveis de serem cumpridas ao longo do dia. A família é sempre a mais importante e também a primeira a sentir a falta daquele que está constantemente fora, viajando, estudando, trabalhando... mas tudo isso, no final, é exatamente para retornar para dentro de casa os frutos das batalhas “lá fora”.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - 140562/2023-0).

# EPÍGRAFE

\

*“A vitória é reservada àqueles que estão dispostos a pagar o preço.”*

(Sun Tzu)

# RESUMO

O aumento da temperatura ambiental e da frequência e intensidade das ondas de calor representa um crescente desafio à saúde cardiovascular, tornando relevante a identificação de estratégias não farmacológicas capazes de aumentar a tolerância do organismo a exposições térmicas extremas. Neste contexto, o presente estudo investigou se a terapia térmica (TT) por imersão passiva em água aquecida induz adaptações cardíacas e vasculares capazes de persistir após a retirada do estímulo e de serem recuperadas mais rapidamente após uma nova exposição, caracterizando um possível fenômeno de memória adaptativa cardiovascular. Foram utilizados ratos Wistar adultos, com 60 dias de idade e massa corporal de 250–300 g, submetidos a diferentes protocolos de exposição térmica. Os experimentos de termotolerância compararam animais controle (CTR), submetidos a 5 dias de TT ($TT_5$) e a 10 dias de TT ($TT_{10}$; n = 10/grupo), enquanto o experimento principal de memória adaptativa compreendeu CTR, $TT_{10}$, $TT_{10}$ seguido de 10 dias de decaimento ($TT_{10}$+$Decaimento_{10}$) e readaptação após o decaimento (RAC; n = 15/grupo). A variabilidade da frequência cardíaca também foi avaliada (n = 8). Adicionalmente, a possível transferência por algum fator através efluente coronariano da cardioproteção foi investigada em animais controle (n = 5), adaptados por imersão em água quente (IAQ; n = 5) e animais sedentários que receberam efluente coronariano proveniente de corações condicionados (EFF; n = 10). Foram avaliadas temperatura colônica (Tcol), eletrocardiografia e variabilidade da frequência cardíaca, suscetibilidade a arritmias, função ventricular em coração isolado pelo método de Langendorff, hematócrito, volume plasmático, área de infarto e reatividade vascular.

A exposição repetida ao calor promoveu adaptações termorregulatórias dependentes da duração do estímulo. No experimento de memória adaptativa, a Tcol apresentou diferença global significativa ($H(7) = 36,09$; $p < 0,0001$); após a intervenção, TT10 apresentou menor Tcol que CTR ($p < 0,01$) e redução em relação ao próprio período basal ($p < 0,001$). A interrupção da TT por 10 dias atenuou essa resposta, enquanto em animais reaclimatados (RAC) voltou a apresentar redução da Tcol após a readaptação ($p < 0,05$). No experimento de termotolerância, também foi observada diferença entre CTR, $TT_5$ e $TT_{10}$ ($F(2,27) = 5,83$; $p = 0,0076$), sendo a Tcol menor após 10 dias de TT em comparação ao CTR ($p = 0,01$). A análise da variabilidade da frequência cardíaca demonstrou aumento da modulação parassimpática, com maior componente HF, redução de LF e menor razão LF/HF em $TT_{10}$ em comparação ao CTR e $TT_{10}$+$Decaimento_{10}$; após 10 dias sem

estímulo térmico, a razão LF/HF retornou a valores semelhantes aos controles, indicando perda parcial da adaptação autonômica.

A TT também promoveu importante proteção elétrica cardíaca. Durante o desafio térmico, os grupos CTR e $TT_{10}$+Decaimento$_{10}$ apresentaram maior suscetibilidade a episódios arrítmicos do que TT10 e RAC ($H(3) = 45,55$; $p < 0,0001$), demonstrando que a exposição por 10 dias reduziu a vulnerabilidade elétrica ao calor e que parte desse fenótipo protetor foi recuperada após apenas 5 dias de readaptação. Na avaliação funcional em coração isolado, a elevação progressiva da temperatura de 37 para 40 °C produziu deterioração da função ventricular nos animais não adaptados. O $TT_{10}$ manteve maior pressão sistólica ventricular esquerda que CTR ($p = 0,0219$) e $TT_5$ ($p = 0,0086$), apresentou melhor preservação da pressão diastólica final em comparação ao CTR ($p = 0,0186$) e $TT_5$ ($p = 0,0475$) e manteve maior estabilidade da pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (PDVE) em comparação ao CTR ($p = 0,0485$) e $TT_5$ ($p = 0,0426$). Assim, 5 dias de exposição foram insuficientes para reproduzir integralmente o fenótipo observado após 10 dias, demonstrando uma relação temporal para o desenvolvimento da termotolerância cardíaca.

No experimento de decaimento e readaptação, o desafio térmico de elevação da temperatura de perfusão a 40 °C e retorno aos 37 °C, demonstrou maior preservação da PDVE em $TT_{10}$ durante a hipertermia e recuperação da função contrátil após o retorno a 37 °C. A retirada do estímulo por 10 dias promoveu perda parcial dessa proteção, enquanto RAC apresentou recuperação intermediária da função ventricular mesmo tendo recebido somente 5 dias de readaptação, isto é, metade do período originalmente necessário para produzir o fenótipo adaptado. Paralelamente, observou-se aumento do volume plasmático em $TT_{10}$ após a intervenção ($F(7,84) = 2,180$; $p = 0,044$), sem alterações significativas do hematócrito.

A magnitude da cardioproteção foi particularmente evidente na análise da lesão miocárdica. O grupo CTR apresentou 57,9 ± 1,7% de área de infarto (IC95%: 54,2–61,6%), enquanto $TT_{10}$ apresentou apenas 18,1 ± 1,8% (IC95%: 14,31–21,96%), correspondendo a uma redução de aproximadamente 69% da área infartada. Após 10 dias de decaimento, a área de infarto aumentou para 51,0 ± 1,6% (IC95%: 47,6–54,4%), embora permanecesse menor que CTR ($p = 0,03$). Notavelmente, somente 5 dias de readaptação reduziram novamente a lesão: RAC apresentou 36,8 ± 1,8% de área de infarto (IC95%: 32,9–40,7%), significativamente inferior ao CTR ($p < 0,0001$),

demonstrando recuperação parcial da cardioproteção com uma carga térmica menor que a utilizada para produzir a adaptação inicial.

A resposta vascular também foi modulada pela TT. O relaxamento dependente do endotélio induzido por acetilcolina diferiu entre os grupos ($F(3,19) = 5,1$; $p = 0,009$), enquanto a resposta ao nitroprussiato de sódio não apresentou diferenças significativas ($p > 0,05$), indicando preservação da capacidade de relaxamento do músculo liso e sugerindo que as modificações induzidas pela TT ocorreram predominantemente no componente endotelial. A readaptação promoveu retorno da resposta vascular em direção ao padrão basal, reforçando o caráter reversível e plástico das adaptações cardiovasculares ao calor.

Os resultados demonstram que a terapia térmica repetida induz termotolerância cardiovascular caracterizada por menor temperatura corporal, modulação autonômica favorável, maior estabilidade elétrica, preservação da função ventricular, expressiva redução da lesão miocárdica e modulação da função vascular. O achado mais inovador desta tese é a demonstração de uma possível memória adaptativa cardiovascular ao calor: após a perda parcial das adaptações durante 10 dias sem exposição, apenas 5 dias de readaptação foram suficientes para recuperar parte relevante do fenótipo cardioprotetor, incluindo redução das arritmias, recuperação funcional e diminuição da área de infarto de aproximadamente 51% para 36,8%. Esses resultados indicam que um coração previamente condicionado responde mais rapidamente à reexposição térmica, fornecendo evidência funcional de que a terapia térmica pode estabelecer uma memória cardioprotetora capaz de ser reativada por uma carga térmica inferior àquela necessária para produzir a adaptação inicial.

Palavras-chave: Estresse térmico; Termotolerância cardíaca; Terapia térmica; Função cardiovascular.

# ABSTRACT

The increase in environmental temperature and in the frequency and intensity of heat waves represents a growing challenge to cardiovascular health, highlighting the need to identify non-pharmacological strategies capable of increasing physiological tolerance to extreme thermal exposure. In this context, the present study investigated whether heat therapy (HT) through passive hot-water immersion induces cardiac and vascular adaptations that persist after withdrawal of the thermal stimulus and can be recovered more rapidly upon subsequent exposure, thereby characterizing a potential phenomenon of cardiovascular adaptive memory. Adult Wistar rats, 60 days old and weighing 250–300 g, were subjected to different heat-exposure protocols. The thermotolerance experiments compared control animals (CTR), animals subjected to 5 days of HT ($HT_5$), and animals subjected to 10 days of HT ($HT_{10}$; n = 10/group), whereas the main adaptive-memory experiment comprised CTR, $HT_{10}$, $HT_{10}$ followed by a 10-day decay period ($HT_{10}$+$Decay_{10}$), and heat readaptation after the decay period (HRA; n = 15/group). Heart rate variability was also assessed (n = 8). Additionally, the potential transfer of cardioprotection through a factor present in the coronary effluent was investigated in control animals (n = 5), animals adapted by hot-water immersion (HWI; n = 5), and sedentary animals receiving coronary effluent collected from conditioned hearts (EFF; n = 10). Colonic temperature (Tcol), electrocardiography and heart rate variability, susceptibility to arrhythmias, ventricular function in isolated hearts using the Langendorff technique, hematocrit, plasma volume, infarct size, and vascular reactivity were assessed.

Repeated heat exposure induced thermoregulatory adaptations that were dependent on the duration of the stimulus. In the adaptive-memory experiment, Tcol showed a significant overall difference ($H(7) = 36.09$; $p < 0.0001$); after the intervention, $HT_{10}$ exhibited a lower Tcol than CTR ($p < 0.01$) and a reduction relative to its own baseline values ($p < 0.001$). Discontinuation of HT for 10 days attenuated this response, whereas heat-readapted animals (HRA) again exhibited a reduction in Tcol after readaptation ($p < 0.05$). In the thermotolerance experiment, a significant difference was also observed among CTR, $HT_5$, and $HT_{10}$ ($F(2,27) = 5.83$; $p = 0.0076$), with Tcol being lower after 10 days of HT compared with CTR ($p = 0.01$). Heart rate variability analysis demonstrated increased parasympathetic modulation, characterized by a higher HF component, lower LF component, and lower LF/HF ratio in $HT_{10}$ compared with CTR and $HT_{10}$+$Decay_{10}$. After

10 days without thermal stimulation, the LF/HF ratio returned to values similar to those observed in controls, indicating a partial loss of autonomic adaptation.

HT also induced marked cardiac electrical protection. During the thermal challenge, the CTR and $HT_{10}$+$Decay_{10}$ groups exhibited greater susceptibility to arrhythmic episodes than $HT_{10}$ and HRA ($H(3) = 45.55$; $p < 0.0001$), demonstrating that 10 days of heat exposure reduced cardiac electrical vulnerability to heat and that part of this protective phenotype was restored after only 5 days of readaptation. During functional assessment of isolated hearts, the progressive increase in temperature from 37 to 40 °C resulted in deterioration of ventricular function in non-adapted animals. $HT_{10}$ maintained higher left ventricular systolic pressure than CTR ($p = 0.0219$) and $HT_5$ ($p = 0.0086$), showed better preservation of left ventricular end-diastolic pressure compared with CTR ($p = 0.0186$) and $HT_5$ ($p = 0.0475$), and maintained greater stability of left ventricular developed pressure (LVDP) compared with CTR ($p = 0.0485$) and HT5 ($p = 0.0426$). Thus, 5 days of exposure were insufficient to fully reproduce the phenotype observed after 10 days, demonstrating a time-dependent relationship in the development of cardiac thermotolerance.

In the decay and readaptation experiment, the thermal challenge involving an increase in perfusate temperature to 40 °C followed by a return to 37 °C demonstrated greater preservation of LVDP in $HT_{10}$ during hyperthermia and recovery of contractile function after the temperature returned to 37 °C. Withdrawal of the thermal stimulus for 10 days resulted in a partial loss of this protection, whereas HRA showed an intermediate recovery of ventricular function despite receiving only 5 days of readaptation, i.e., half the duration originally required to induce the adapted phenotype. In parallel, an increase in plasma volume was observed in $HT_{10}$ after the intervention ($F(7,84) = 2.180$; $p = 0.044$), without significant changes in hematocrit.

The magnitude of cardioprotection was particularly evident in the analysis of myocardial injury. The CTR group exhibited an infarct size of 57.9 ± 1.7% (95% CI: 54.2–61.6%), whereas $HT_{10}$ exhibited only 18.1 ± 1.8% (95% CI: 14.31–21.96%), corresponding to an approximately 69% reduction in infarct size. After the 10-day decay period, infarct size increased to 51.0 ± 1.6% (95% CI: 47.6–54.4%), although it remained lower than in CTR ($p = 0.03$). Notably, only 5 days of readaptation again reduced myocardial injury: HRA exhibited an infarct size of 36.8 ± 1.8% (95% CI: 32.9–40.7%), which was significantly lower than CTR ($p < 0.0001$), demonstrating

partial recovery of cardioprotection with a lower thermal load than that required to induce the initial adaptation.

Vascular responses were also modulated by HT. Acetylcholine-induced endothelium-dependent relaxation differed among groups ($F(3,19) = 5.1$; $p = 0.009$), whereas the response to sodium nitroprusside showed no significant differences ($p > 0.05$), indicating preserved vascular smooth muscle relaxation capacity and suggesting that HT-induced modifications occurred predominantly at the endothelial level. Readaptation shifted the vascular response back toward the adapted pattern, further supporting the reversible and plastic nature of cardiovascular adaptations to heat.

The results demonstrate that repeated heat therapy induces cardiovascular thermotolerance characterized by lower body temperature, favorable autonomic modulation, greater cardiac electrical stability, preservation of ventricular function, a marked reduction in myocardial injury, and modulation of vascular function. The most innovative finding of this thesis is the demonstration of a potential cardiovascular adaptive memory to heat: after partial loss of the adaptations during 10 days without thermal exposure, only 5 days of readaptation were sufficient to restore a substantial part of the cardioprotective phenotype, including reduced susceptibility to arrhythmias, functional recovery, and a reduction in infarct size from approximately 51% to 36.8%. These findings indicate that a previously heat-conditioned heart responds more rapidly to thermal re-exposure, providing functional evidence that heat therapy may establish a cardioprotective memory that can be reactivated by a lower thermal load than that required to induce the initial adaptation.

Keywords: Heat stress; Cardiac thermotolerance; Heat therapy; Cardiovascular function.

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Séries históricas e reconstruções de anomalias de temperatura do Hemisfério Norte ao longo do último milênio. Adaptado de https://www.climate.gov/maps-data/climate-data-primer/past-climate. ..... 2
**Figura 2** - Concentração atmosférica de dióxido de carbono ao longo dos últimos 800.000 anos. Adaptado de https://science.nasa.gov/climate-change/evidence/. ..... 3
Figura 3. Impacto do calor extremo sobre o sistema cardiovascular. Fonte: Adaptado de Ebi et al, 2021, The Lancet. ..... 5
Figura 4. A: Conceito anterior de set point. B: Estrutura de conceito de ponto de equilíbrio com base nos dados de Romanovsky, 2007. ..... 7
Figura 5. Principais vias neurais centrais para termorregulação (Morrison & Nakamura, 2011). .. 8
Figura 6. Efeito do estresse térmico por calor intenso e adaptações desejadas da terapia térmica. Fonte: Almeida RACS *et al. Int Phys Med Rehab J.* 2025;10(2):64-71. DOI: 10.15406/ipmrj.2025.10.00402. ..... 14
Figura 7. Tanque de água aquecida para roedores. ..... 26
Figura 8. Termômetro para aferição da temperatura colônica. ..... 27
Figura 9 - Posicionamento dos eletrodos na face abdominal dos animais. EP, eletrodo positivo. EN, eletrodo negativo. T, terra. ..... 28
Figura 10 - Procedimento de coleta sanguínea na cauda. ..... 30
Figura 11. Montagem do aparato de Langendorff para corações isolados de ratos. ..... 32
Figura 12 - Centrífuga para microcubos. Fonte: Acervo LFFC. ..... 33
**Figura 13** - Determinação do hematócrito pelo método de centrifugação de microhematócrito. 33
Figura 14. Modelo esquemático do processamento para a realização da reatividade vascular. .... 35
Figura 15 - Esquema de montagem no software ImageJ para quantificação de área infartada. A área branca circulada em amarelo corresponde a área infartada. Os valores foram expressos em % da área total. ..... 36
Figura 16. Desenho experimental de avaliação da termotolerância em coração isolado. Protocolo de carga incremental. ..... 37
Figura 17 - Desenho experimental de avaliação da termotolerância em coração isolado. Protocolo de carga constante. ..... 38
Figura 18. Desenho experimental e esquema de montagem do aparato de Langendorff para coleta, reoxigenação e reperfusão por efluente coronariano em um segundo coração. ..... 39
Figura 19 - Cronologia dos eventos do experimento de análise da TT, decaimento e retomada das adaptações. ..... 40
Figura 20 – Temperatura colônica aferida nos quatro grupos experimentais antes (A, n = 15) e após (B, n = 15) exposição ao calor (n = 15). ((H(7)= 36.09, $p < 0.0001$). *$p < 0.05$. **$p < 0.01$.***$p < 0.001$. ..... 43
Figura 21 – Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência no período pré-experimental (n = 8). ..... 45

Figura 22 - Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência no período pós-experimental (n = 8)..... 47
Figura 23 - Susceptibilidade à ocorrência de episódios arrítmicos durante o período de elevação da temperatura do perfusato. (H(3)=45.55, p < 0.0001). ***p < 0.001. ****p < 0.0001. ..... 49
Figura 24 – Temperatura colônica. ..... 51
Figura 25. Termotolerância – Protocolo de carga incremental. Desenvolvimento da pressão ventricular esquerda (PDVE) no protocolo experimental de termotolerância em coração isolado. ..... 53
Figura 26 - Frequência cardíaca expressa como porcentagem do valor basal em corações isolados submetidos a um protocolo de aquecimento controlado de 37°C a 40°C. ..... 56
Figura 27 - Termotolerância – Protocolo de carga constante. Desenvolvimento da pressão ventricular esquerda (PDVE) no protocolo experimental de termotolerância em coração isolado. ..... 58
Figura 28. Pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (LVDP) em corações isolados pelo método de Langendorff submetidos a protocolo de aquecimento progressivo (37 °C a 40 °C) seguido de reperfusão. (A) CTR *vs* IAQ. (B) CTR *vs* EFF. (C) IAQ *vs* EFF. ..... 61
Figura 29 - Avaliação da função ventricular do experimento de TT, decaimento e readaptação. 61
Figura 30 - Valores de hematócrito medidos nos quatro grupos experimentais comparados entre si antes (A, n = 8), após (B, n = 15) e intragrupos (C). ..... 64
Figura 31 - Valores do volume plasmático medidos nos quatro grupos experimentais comparados entre si antes (A, n = 8), após (B, n = 15) e intragrupos (C). F (7, 84) = 2.180, P=0.044, $IC_{95\%}$ -0.162 a -0.0002). ns, não significativo. * p < 0.05. ..... 65
Figura 32 - Área de infarto do experimento de TT, decaimento e readaptação. ..... 67
Figura 33 - Resposta vascular a Ach, PHE e NPS nas concentrações crescentes de 1 nM, 3 nM, 10 nM, 30 nM, 100 nM, 300 nM, 3 µM, 10 µM e 30 µM..... 70

# LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo de resultados em estudos relevantes com diferentes propósitos na utilização da terapia térmica. ..... 19
Tabela 2. Resumo das principais abordagens de terapia de calor com base na profundidade e no propósito clínico. ..... 20
Tabela 3 - Protocolo de TT para os três grupos experimentais. ..... 40

# LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| Ach | Acetilcolina |
| Akt | Proteína quinase B |
| ATP | Trifosfato de adenosina |
| $CO_2$ | Dióxido de carbono |
| CTR | Grupo controle |
| CVC | Centro vasomotor cutâneo |
| DH | Corno dorsal da medula |
| DMH | Hipotálamo dorsomedial |
| DNMT | DNA metiltransferase |
| DNMT3A | DNA metiltransferase 3A |
| DRG | Gânglio da raiz dorsal |
| ECG | Eletrocardiograma |
| EFF | Grupo efluente coronariano |
| EN | Eletrodo negativo |
| eNOS | Óxido nítrico sintase endotelial |
| EP | Eletrodo positivo |
| EPC | Exposição passiva ao calor |
| ERK | Quinase regulada por sinal extracelular |
| EROs | Espécies reativas de oxigênio |
| FC | Frequência cardíaca |
| GABA | Ácido gama-aminobutírico |
| HET | Grupo heterólogo |
| HIF-1 | Fator induzido por hipóxia 1 |

| | |
|---|---|
| HIP | Hipertensão arterial |
| HSP | Proteína de choque térmico |
| HSF1 | Fator de choque térmico 1 |
| ICBS | Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| IML | Núcleo intermediolateral |
| JNK | Quinase N-terminal c-Jun |
| KHS | Solução Krebs-Henseleit |
| LPS | Lipopolissacarídeo |
| MAPK | Proteína quinase ativada por mitógeno |
| MnPO | Núcleo pré-óptico mediano |
| MPO | Núcleo pré-óptico medial |
| NF-κB | Fator nuclear kappa B |
| NGF | Fator de crescimento neural |
| NO | Óxido nítrico |
| OC | Ondas de calor |
| PDVE | Pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo |
| PDFVE | Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo |
| PG | Prostaglandina |
| POA | Área pré-óptica |
| PSVE | Pressão sistólica do ventrículo esquerdo |
| ROS | Espécies reativas de oxigênio |
| SHR | Rato espontaneamente hipertenso |
| SNC | Sistema nervoso central |

| | |
|---|---|
| TAM | Tecido adiposo marrom |
| TC | Temperatura central |
| Tcol | Temperatura colônica |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral alfa |
| TRPV1 | Receptor potencial transitório vaniloide 1 |
| TT | Terapia térmica |
| VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular |
| VFC | Variabilidade da frequência cardíaca |
| VGLUT3 | Transportador vesicular de glutamato 3 |
| VLF | Componente de muito baixa frequência |
| VOP | Velocidade da onda de pulso |
| WHO | Organização Mundial da Saúde |

Sumário

*1. INTRODUÇÃO* ____ *1*

**1.1 Elevação da temperatura global e impacto sobre a saúde** ____ **1**

**1.2 Fisiologia da termorregulação e sistema cardiovascular** ____ **6**

**1.3 Formas de adaptação ao calor** ____ **10**

1.3.1 Aclimatação ____ 10

1.3.2 Aclimatização ____ 11

1.3.3 Terapia térmica ____ 11

1.3.4 Adaptações cardíacas descritas até o momento ____ 11

**1.4 Estresse térmico celular** ____ **13**

**1.5 Terapia térmica como estratégia de intervenção não farmacológica** ____ **19**

**1.6 Estudos prévios em animais e humanos** ____ **21**

*2 HIPÓTESE* ____ *23*

*3 OBJETIVOS* ____ *24*

**3.1 Objetivo geral** ____ **24**

**3.2 Objetivos específicos** ____ **24**

*4 MATERIAIS E MÉTODOS* ____ *25*

**4.1 Aspectos éticos** ____ **25**

**4.2 Animais** ____ **25**

**4.3 Controle das Variáveis Ambientais** ____ **25**

**4.4 Meio de aclimatação** ____ **26**

**4.5 Temperatura colônica** ____ **26**

**4.6 Eletrocardiografia (ECG)** ____ **27**

**4.7 Coleta sanguínea pré-intervenção e pós-intervenção** ____ **29**

**4.8 Índice de severidade de arritmias** ____ **31**

**4.9 Avaliação Morfofuncional Cardíaca** ____ **31**

**4.10 Hematócrito** ____ **32**

**4.11 Reatividade vascular** ____ **34**

**4.12 Área de infarto** ____ **35**

**4.13 Ensaios** ____ **36**

4.13.1 Termotolerância – Protocolo de carga incremental ____ 37

4.13.2 Termotolerância – Protocolo de carga constante ____ 37

4.13.3 Efluente coronariano ____ 38

4.13.4 Terapia térmica, decaimento e readaptação 39
**4.14 Análise Estatística 40**
***5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 41***
**5.1 Temperatura colônica 41**
**5.2 Eletrocardiografia 44**
**5.3 Arritmias cardíacas 49**
**5.4 Avaliação morfofuncional cardíaca 50**
**5.5 Hematócrito 63**
**5.6 Área de infarto 66**
**5.7 Reatividade vascular 68**
***6 CONSIDERAÇÕES FINAIS 71***
***7 DIREÇÕES FUTURAS 71***
***8 REFERÊNCIAS 71***
***ANEXO I – CEUA 93***

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Elevação da temperatura global e impacto sobre a saúde

Em consonância com o aumento da temperatura global (GEIRINHAS, RUSSO, et al., 2020), a mortalidade global tem aumentado, e parte desse aumento se deve a eventos cardiovasculares causados pelas altas temperaturas (LIU, Jingwen, VARGHESE, et al., 2022). Em diferentes regiões do mundo, sejam quentes ou mais amenas, muitos eventos climáticos caracterizam o aumento da temperatura global a níveis nunca registrados (MORA, DOUSSET, et al., 2017). Locais quentes como América do Sul (FERON, CORDERO, et al., 2019), África (VARELA, RODRÍGUEZ-DÍAZ, et al., 2020) e Austrália (MARX, HAUNSCHILD, et al., 2021) foram severamente impactados pelo aumento das temperaturas ao longo dos anos. Além disso, países localizados em regiões de clima ameno têm sofrido ondas de calor (OC) com temperaturas acima de 40 graus Celsius (WARD, LAUF, et al., 2016). Os efeitos no meio ambiente têm afetado diretamente o modo de vida das pessoas em relação ao comportamento (BAN, SHI, et al., 2019), ao consumo de líquidos (LIN, ZHANG, et al., 2024), à tolerância ao calor (HANNA, TAIT, 2015), ao funcionamento dos sistemas biológicos e à capacidade do organismo de se defender contra esse tipo de estresse (SKEVAKI, NADEAU, et al., 2024). Em resposta a esse fenômeno, a comunidade científica tem buscado respostas para melhorar a qualidade de vida da população. Numerosos estudos sobre termorregulação (ROMANOVSKY, A. A., 2014, ROMANOVSKY, Andrej A., 2018, TAN, KNIGHT, 2018) e termorregulação durante o exercício físico (PÉRIARD, TRAVERS, et al., 2016, RACINAIS, WILSON, et al., 2017, SAWKA, LEON, et al., 2011, WILSON, PÉRIARD, et al., 2020) esclareceram algumas questões sobre a capacidade orgânica de adaptação a um ambiente climático extremo, incluindo sob calor intenso. As doenças cardiovasculares e a mortalidade por doenças cardiovasculares são de grande preocupação, pois representam a principal causa de morte no mundo (KIM, Stephanie J., MESQUITA, et al., 2023), bem como no Brasil (GEIRINHAS, RUSSO, et al., 2020).

A figura 1 demonstra que a variabilidade natural da temperatura ocorreu ao longo dos séculos, mas o aquecimento observado no período moderno se destaca por sua magnitude e rapidez quando comparado aos séculos anteriores. As reconstruções paleoclimáticas mostram flutuações associadas a fatores naturais, enquanto os registros instrumentais evidenciam um aumento acentuado da temperatura a partir do século XX.

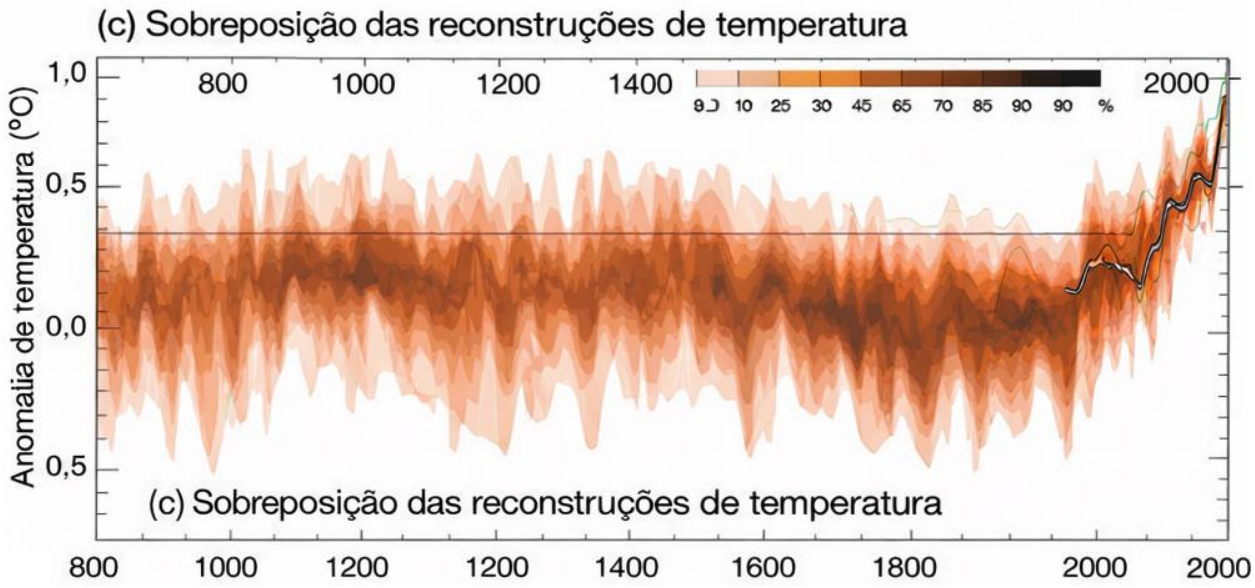



**Figura 1** - Séries históricas e reconstruções de anomalias de temperatura do Hemisfério Norte ao longo do último milênio. Adaptado de https://www.climate.gov/maps-data/climate-data-primer/past-climate.

O gráfico na figura 2 apresenta a variação dos níveis de dióxido de carbono atmosférico expressos em partes por milhão, obtidos a partir de dados de testemunhos de gelo para o período paleoclimático e de medições instrumentais modernas para o período recente. Observa-se que, durante centenas de milhares de anos, os valores oscilaram naturalmente entre aproximadamente 180 e 300 ppm, associados aos ciclos glaciais e interglaciais. Entretanto, no período industrial recente, os níveis de $CO_2$ ultrapassaram o limite superior observado no registro paleoclimático, atingindo valores superiores a 400 ppm. As marcações de 1911, 1958 e “Today” indicam momentos-chave da era de medições instrumentais, evidenciando a rápida elevação contemporânea das concentrações atmosféricas.

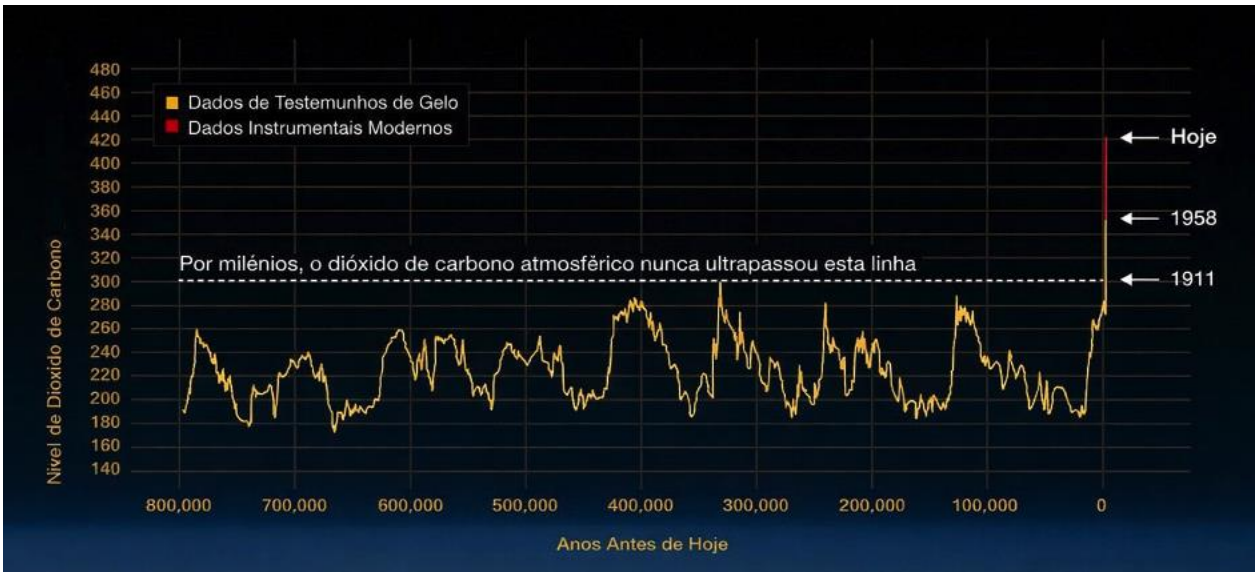



**Figura 2** - Concentração atmosférica de dióxido de carbono ao longo dos últimos 800.000 anos. Adaptado de https://science.nasa.gov/climate-change/evidence/.

OC são registradas em todo o mundo (BARNETT, HAJAT, et al., 2012, FERON, CORDERO, et al., 2019, HOROWITZ, Michal, KENNY, et al., 2015, KALHOFF, SINNINGEN, et al., 2023, LIU, Wenbin, SUN, et al., 2021, MARX, HAUNSCHILD, et al., 2021, MORA, DOUSSET, et al., 2017, SILVEIRA, CORTES, et al., 2023, SKEVAKI, NADEAU, et al., 2024, VARELA, RODRÍGUEZ-DÍAZ, et al., 2020, WARD, LAUF, et al., 2016) e não são exclusivamente relacionadas ao aumento de eventos cardiovasculares, mas também tem sido relacionadas ao diabetes (GEIRINHAS, RUSSO, et al., 2020) e doenças respiratórias (SILVEIRA, CORTES, et al., 2023). Essas observações impactaram a mortalidade em países como os EUA (BARNETT, HAJAT, et al., 2012), bem como em regiões como Europa (RELVAS, MONJO, et al., 2025), Ásia (DONG, WANG, et al., 2021) e Oceania (AMOATEY, XU, et al., 2025). Na América do Sul (FERON, CORDERO, et al., 2019), as regiões mais quentes estão no Brasil, pois representa 47,3% do território total (IBGE, 2010, MRE - MINISTÉRIO DAS RELAÇÕES EXTERIORES DO BRASIL, 2022). Eventos cardiovasculares e respiratórios são responsáveis pelo aumento da mortalidade entre idosos em 5,7% (DOS SANTOS, Djacinto Monteiro, LIBONATI, et al., 2024).

A figura 3 ilustra a cascata fisiopatológica desencadeada pelo estresse térmico sistêmico, na qual a elevação da temperatura corporal ativa inicialmente mecanismos termorregulatórios

como vasodilatação periférica e sudorese, promovendo aumento do fluxo sanguíneo cutâneo e dissipação de calor por evaporação (EBI, CAPON, et al., 2021). Entretanto, a sudorese excessiva leva à perda significativa de fluidos, resultando em desidratação, redução do volume plasmático e hipovolemia central, o que compromete o retorno venoso ao coração (DESHAYES, SODABI, *et al.*, 2024). Para compensar essa queda no volume circulante, ocorrem aumento da frequência cardíaca, elevação da contratilidade miocárdica e redução do volume sistólico efetivo, ao mesmo tempo em que a vasodilatação periférica contribui para a diminuição da pressão arterial, configurando um estado de estresse cardiovascular progressivo (GONZÁLEZ-ALONSO, 2012). A combinação de hipovolemia, vasodilatação e hipotensão leva à hipoperfusão tecidual, incluindo isquemia esplâncnica e redução da perfusão renal, promovendo estresse renal e disfunção de órgãos (EBI, CAPON, et al., 2021). À medida que esses processos se perpetuam, pode ocorrer falência de órgãos críticos, como os rins e o sistema cardiovascular, culminando em falência multissistêmica. Assim, o estresse térmico severo configura não apenas um distúrbio térmico, mas uma síndrome cardiovascular e inflamatória sistêmica, na qual as adaptações iniciais para dissipação de calor evoluem para instabilidade hemodinâmica, hipoperfusão e disfunção orgânica.

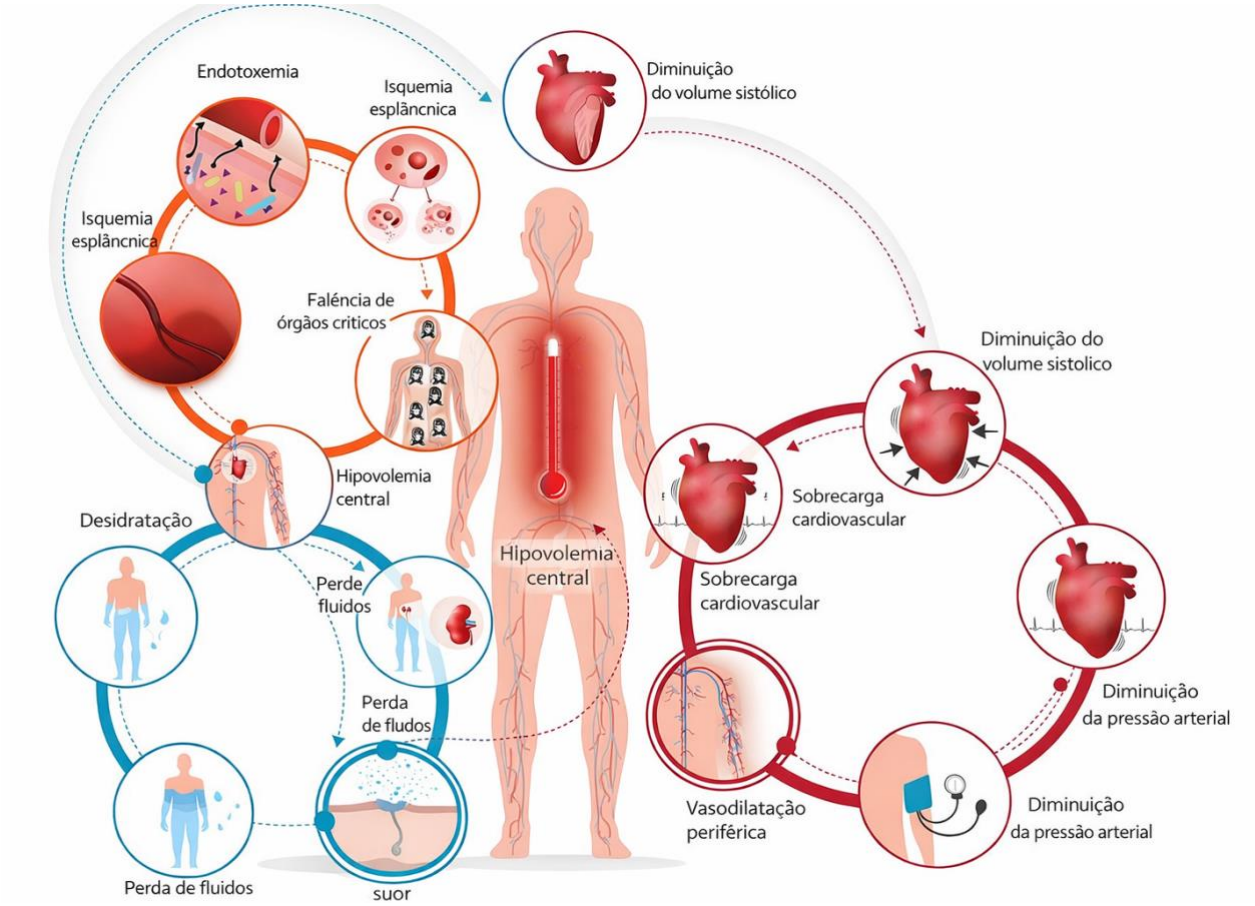



**Figura 3.** Impacto do calor extremo sobre o sistema cardiovascular. Fonte: Adaptado de Ebi et al, 2021, The Lancet.

A adaptação orgânica aos eventos climáticos nada mais é do que o estado de adaptação em que o indivíduo enfrenta o estresse causado pelo OC, com o menor impacto possível em sua saúde. Estratégias de adaptação e aclimatação são amplamente utilizadas no ambiente esportivo em busca de desempenho (GARRETT, CREASY, et al., 2012a, b, GARRETT, REHRER, et al., 2011a, b, JAMES, RICHARDSON, et al., 2017, PÉRIARD, TRAVERS, et al., 2016, TRAVERS, Gavin, GONZÁLEZ-ALONSO, et al., 2020, WILSON, PÉRIARD, et al., 2020), mas também têm sido amplamente debatidas como estratégia para promover qualidade de vida (HOROWITZ, M, 2010, 2016, HOROWITZ, M, ASSADI, 2010a, b, HOROWITZ, Michal, 2014, MALOYAN, A, ELI-BERCHOER, *et al.*, 2005a, TETIEVSKY, COHEN, *et al.*, 2008).

As mudanças climáticas globais têm provocado aumento progressivo da temperatura média e maior frequência de OC configurando um fator de risco significativo para a saúde cardiovascular. Evidências internacionais e nacionais demonstram que mesmo pequenas elevações na temperatura

média estão associadas ao aumento da mortalidade cardiovascular, especialmente por hipertensão arterial e doenças isquêmicas do coração. Desta forma, a relevância científica deste estudo reside em ampliar o entendimento do fenômeno no contexto tropical e urbano brasileiro, fornecendo evidências dos efeitos benéficos do condicionamento térmico como estratégia não farmacológica de proteção da função cardíaca e da saúde cardiovascular.

Do ponto de vista social, os resultados possuem implicações diretas na formulação de políticas públicas de saúde e de adaptação climática. Grupos vulneráveis — como idosos, crianças, gestantes e pessoas com doenças crônicas — são os mais afetados pelas OC, devido à menor reserva fisiológica para lidar com o estresse térmico. Portanto, sua contribuição transcende o campo acadêmico, pois oferece subsídios práticos para melhorar a qualidade de vida da população frente ao avanço das mudanças climáticas.

## 1.2 Fisiologia da termorregulação e sistema cardiovascular

A termorregulação é um processo vital para a homeostase, permitindo a manutenção da temperatura corporal central em condições ambientais adversas. O sistema é composto por sensores periféricos e centrais, centros hipotalâmicos de integração e vias neurais que coordenam respostas autonômicas, comportamentais e metabólicas (TANSEY, JOHNSON, *et al.*, 2015).

O modelo de Hammel propôs que neurônios hipotalâmicos sensíveis ao calor e insensíveis à temperatura formam redes sinápticas responsáveis por definir pontos funcionais de ativação de respostas termorreguladoras. Estudos posteriores confirmaram a existência de neurônios pré-ópticos com diferentes padrões de disparo, reforçando a base do modelo (BOULANT, BOULANT, 2006).

O conceito clássico de um centro único de controle (Fig. 4A) A deu lugar à noção de arquitetura funcional distribuída (Fig. 4B), na qual múltiplos loops efetores, com aferências e eferências específicas, são ativados conforme a demanda térmica. Cada loop regula um termo efetor, como vasoconstrição cutânea, sudorese ou termogênese no tecido adiposo marrom (ROMANOVSKY, 2007).

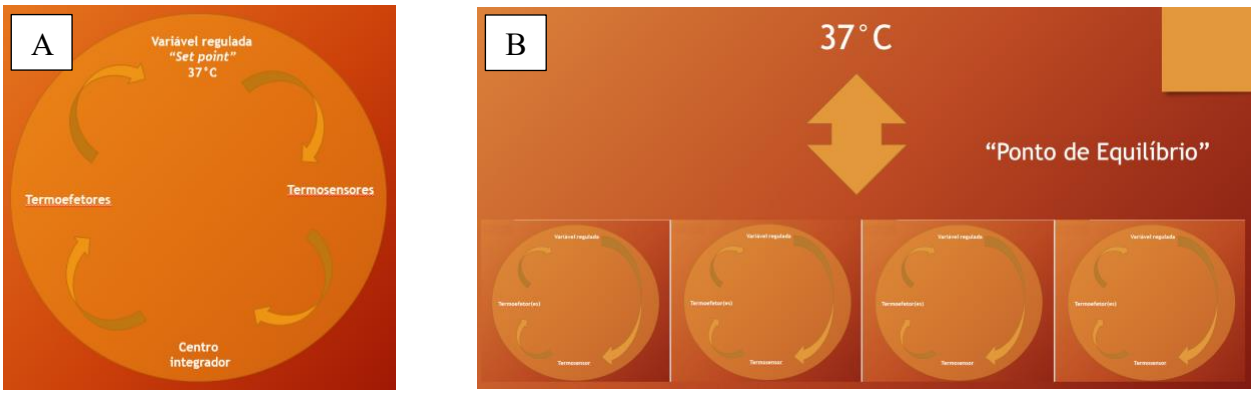



**Figura 4.** A: Conceito anterior de set point. B: Estrutura de conceito de ponto de equilíbrio com base nos dados de Romanovsky, 2007.

O núcleo pré-óptico hipotalâmico atua como integrador das aferências térmicas periféricas e centrais, modulando respostas autonômicas de defesa contra o frio e o calor. As projeções para o tronco encefálico e medula coordenam mecanismos como a termogênese no tecido adiposo marrom, tremores musculares, vasodilatação e sudorese (MORRISON, NAKAMURA, 2011).

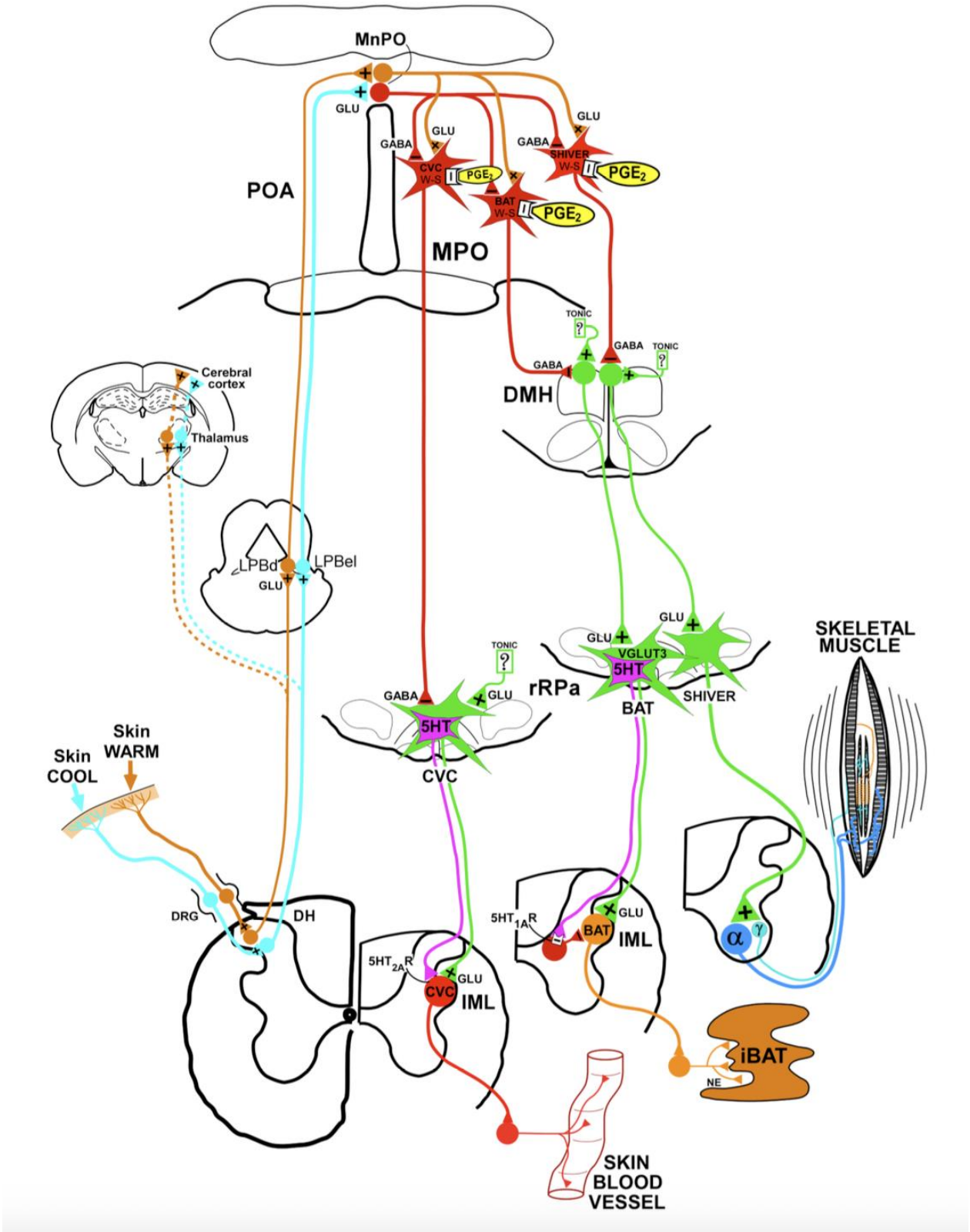



**Figura 5.** Principais vias neurais centrais para termorregulação (Morrison & Nakamura, 2011).

A figura 5 representa o modelo neuroanatômico funcional e neurotransmissor de Morrison & Nakamura (2011) para as vias fundamentais que fornecem o controle termorregulatório e a ativação pirogênica do centro vasomotor cutâneo (CVC), tecido adiposo marrom (TAM) e termogênese por tremor. Receptores sensoriais térmicos cutâneos frios e quentes transmitem sinais para os respectivos neurônios sensoriais primários nos gânglios da raiz dorsal (DRG), que retransmitem essas informações para neurônios sensoriais térmicos de segunda ordem no corno dorsal (DH).

Neurônios sensoriais frios do DH ativam glutamatérgicamente neurônios sensoriais de terceira ordem no subnúcleo lateral externo do núcleo parabraquial lateral (LPBel), enquanto neurônios sensoriais quentes do DH projetam-se para neurônios sensoriais de terceira ordem no subnúcleo dorsal do núcleo parabraquial lateral (LPBd). Sinais termossensoriais de neurônios do DH também são retransmitidos para o tálamo e, em seguida, para o córtex para percepção e localização térmica consciente. Sinais termossensoriais para respostas termorreguladoras são transmitidos do LPB para a área pré-óptica (POA), onde interneurônios GABAérgicos no subnúcleo pré-óptico mediano (MnPO) são ativados por estímulos glutamatérgicos de neurônios ativados pelo frio no LPBel e inibem as populações distintas de neurônios sensíveis ao calor (W-S) no subnúcleo pré-óptico medial (MPO) que controlam o CVC, o TAM e os tremores.

Em contraste, os interneurônios glutamatérgicos no MnPO, que se acredita serem excitados por estímulos glutamatérgicos de neurônios ativados pelo calor no LPBd, excitam os neurônios W-S no MPO. A prostaglandina (PG) E2 liga-se aos receptores EP3 nos neurônios W-S no POA para inibir sua atividade. Os neurônios W-S pré-ópticos fornecem controle termorregulador do CVC, inibindo os neurônios pré-motores simpáticos do CVC na medula ventromedial rostral, incluindo a rafe pálida rostral (rRPa), que se projetam para os neurônios pré-ganglionares simpáticos do CVC no núcleo intermediolateral (IML).

Os neurônios pré-motores do CVC podem aumentar o tônus simpático do CVC pela liberação de glutamato e/ou serotonina (5-HT) dentro do IML. Neurônios pré-ópticos W-S, que fornecem controle termorregulatório da termogênese do TAM, inibem os neurônios simpatoexcitatórios do TAM no hipotálamo dorsomedial (DMH), que, quando desinibidos durante o resfriamento da pele, excitam os neurônios pré-motores simpáticos do TAM no rRPa, que se projetam para os neurônios pré-ganglionares simpáticos do TAM no IML.

Alguns neurônios pré-motores do TAM, contendo o transportador vesicular de glutamato 3 (VGLUT3), podem liberar glutamato para excitar os neurônios pré-ganglionares simpáticos do TAM e aumentar a atividade nervosa simpática do TAM pela liberação de glutamato, enquanto outros podem liberar 5-HT para interagir com os receptores 5-HT1A, potencialmente em interneurônios inibitórios no IML, para aumentar o fluxo simpático do TAM e a termogênese.

Os neurônios W-S pré-ópticos fornecem controle termorregulatório das respostas de tremores ao inibir os neurônios promotores de tremores no DMH, que supostamente fornecem excitação aos pré-motoneurônios de tremores medulares mediais no rRPa, que se projetam para o corno ventral para excitar os motoneurônios alfa e gama durante tremores nos músculos esqueléticos.

O sistema termorregulatório deve ser compreendido como uma rede distribuída, composta por sensores térmicos periféricos, integradores hipotalâmicos e múltiplos loops efetores especializados. A atuação coordenada desses elementos permite a sobrevivência humana em ambientes térmicos extremos.

## 1.3 Formas de adaptação ao calor

A exposição ao calor desencadeia respostas fisiológicas destinadas a preservar a homeostase térmica e cardiovascular. Essas respostas podem se manifestar em diferentes formas de adaptação, cuja distinção conceitual é fundamental para a interpretação de estudos experimentais e aplicações clínicas.

### 1.3.1 Aclimatação

Aclimatação ao calor refere-se ao conjunto de adaptações fisiológicas obtidas em condições controladas, geralmente por meio de protocolos programados de exposição ao calor em câmaras climáticas ou exercícios supervisionados em ambiente quente. Esse processo permite padronizar variáveis como temperatura, umidade, duração e intensidade da exposição, assegurando maior reprodutibilidade científica (PÉRIARD, Julien D., TRAVERS, *et al.*, 2016, RACINAIS, WILSON, *et al.*, 2017, TRAVERS, G, GONZÁLEZ-ALONSO, *et al.*, 2020).

### 1.3.2 Aclimatização

Aclimatização corresponde às adaptações adquiridas em ambientes naturais, onde os indivíduos são expostos a condições de calor do cotidiano, como mudanças sazonais, regiões tropicais ou OC. Diferente da aclimatação, a aclimatização envolve múltiplos fatores ambientais (radiação solar, poluição, hidratação, condições socioeconômicas) e comportamentais, o que gera maior variabilidade nas respostas. Apesar disso, compartilha mecanismos fisiológicos semelhantes, como ajustes no sistema cardiovascular, melhora da termorregulação por sudorese e maior tolerância ao estresse térmico (DUNN, FRY, *et al.*, 2024, SENAY, MITCHELL, *et al.*, 1976, SHAPIRO, MORAN, *et al.*, 1998).

### 1.3.3 Terapia térmica

A terapia térmica (TT) de calor refere-se à aplicação controlada de estímulos térmicos externos ao corpo — como imersão em água quente, sauna, câmaras aquecidas ou dispositivos de aquecimento local (LAUKKANEN, Jari A., LAUKKANEN, et al., 2018, LAUKKANEN, Tanjaniina, KHAN, et al., 2015, LEACH, STRONG, et al., 2024) — com o objetivo de induzir respostas fisiológicas sistêmicas ou regionais que promovam benefícios cardiovasculares, metabólicos e celulares. Esse estímulo térmico eleva a temperatura corporal central e periférica, ativando mecanismos termorreguladores, como vasodilatação cutânea, aumento do fluxo sanguíneo, sudorese e maior débito cardíaco, além de desencadear respostas moleculares adaptativas, incluindo expressão de proteínas de choque térmico, melhora da função endotelial e modulação autonômica (HOROWITZ, M, ASSADI, 2010b, MALOYAN, Alina, PALMON, *et al.*, 1999). Diferentemente do exercício, a terapia térmica de calor produz um estresse cardiovascular passivo, podendo servir como estratégia não farmacológica para melhorar a função vascular (BRUNT, HOWARD, *et al.*, 2016, RODRIGUES, ORSSATTO, *et al.*, 2024), a tolerância ao calor e a saúde cardiometabólica, especialmente em indivíduos com limitações ao exercício físico.

### 1.3.4 Adaptações cardíacas descritas até o momento

As adaptações cardiovasculares são cruciais para melhorar a tolerância ao exercício em condições de calor. O aumento do débito cardíaco, frequentemente mediado por um aumento da

frequência cardíaca, é uma resposta típica ao estresse térmico (TRACHSEL, BARRY, *et al.*, 2020). Embora algumas evidências mostrem que o débito cardíaco pode ser mantido ou mesmo aumentado em certas circunstâncias, o volume sistólico tende a ser preservado mesmo com a redução do volume sanguíneo central (RIZZO, THOMPSON, 2018). Assim, a aclimatação promove ajustes que permitem que o coração funcione de forma mais eficiente sob estresse térmico, resultando em uma frequência cardíaca mais baixa durante o exercício, um importante marcador de aclimatação (SAWKA, LEON, *et al.*, 2011, TRAVERS, Gavin, GONZÁLEZ-ALONSO, *et al.*, 2020).

Diferentes protocolos de aclimatação demonstram diferenças funcionais entre corações aclimatados e controle em modelos animais, especialmente em protocolos de longo prazo. Em humanos, a função cardíaca apresentou resultados mais moderados (TRAVERS, Gavin, GONZÁLEZ-ALONSO, *et al.*, 2020). Apesar dos avanços tecnológicos, limitações ainda dificultam os estudos em humanos. Alterações significativas na função cardíaca e os mecanismos envolvidos em cada uma delas ainda não são totalmente compreendidos.

Uma aclimatação de 12 dias induziu alterações modestas no volume sanguíneo e plasmático em atletas masculinos bem treinados e induziu aumentos nos volumes diastólicos finais do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo em repouso (MIRIT, GROSS, *et al.*, 2000). No entanto, este foi um estudo sem grupo controle, portanto, extrapolações a partir desses resultados devem ser cautelosas, embora a expansão do volume plasmático tenha sido relatada em outros estudos (CONVERTINO, GREENLEAF, *et al.*, 1980, HOROWITZ, M, KASPLER, *et al.*, 1996, ZAPPE, BELL, *et al.*, 1996). Corvetino (1980) demonstrou um aumento no volume sanguíneo em seu estudo. 10 dias de exercício com aclimatação tiveram efeitos mínimos nos volumes ventriculares esquerdos, na função cardíaca intrínseca e na hemodinâmica sistêmica durante exercícios prolongados e repetidos em calor moderado, onde a frequência cardíaca (TRACHSEL, BARRY, *et al.*, 2020) e o volume sanguíneo estavam semelhantes aos níveis pré-aclimatação (MREISAT, KANAANI, *et al.*, 2020).

A longo prazo, a aclimatação induz uma redistribuição de isoenzimas de miosina cardíaca, que está intimamente relacionada a alterações observadas nos níveis circulantes de hormônio tireoidiano (HOROWITZ, M, PEYSER, *et al.*, 1986), aumenta a complacência (HOROWITZ, M, ASSADI, 2010b, HOROWITZ, M, SHIMONI, *et al.*, 1986) e reduz a rigidez (HOROWITZ, M, ASSADI, 2010b) do coração aclimatado. HIF-1 mostrou níveis aumentados após longo período de

aclimatação, e sua expressão foi regulada positivamente transitoriamente após o estresse térmico pelo calor. O HIF-1 ativa genes-alvo após a isquemia miocárdica com maior magnitude no fenótipo aclimatado ao calor (MALOYAN, A, ELI-BERCHOER, *et al.*, 2005b). Um maior pool de glicogênio pré-isquêmico, combinado com um aumento da glicólise em ritmo mais lento, é provavelmente um fator importante na melhora da tolerância isquêmica exibida por corações aclimatados (EYNAN, KNUBUVETZ, *et al.*, 2002).

## 1.4 Estresse térmico celular

Entre os estressores ambientais, a exposição a altas temperaturas, seja por meio de mudanças climáticas ou condições ocupacionais, tem ganhado destaque por seu impacto na regulação vascular e autonômica (ASHE, WOZNIAK, *et al.*, 2025). O estresse térmico induz uma cascata de respostas fisiológicas que, no nível celular, ativa HSPs, promove estresse oxidativo e altera a função endotelial, todos os fatores que contribuem para a desregulação cardiovascular (HOROWITZ, M, 2016). Esses efeitos podem ser mais pronunciados em indivíduos com disfunção vascular latente ou em desenvolvimento, como indivíduos jovens com alterações precoces da pressão arterial (LEACH, STRONG, *et al.*, 2024).

Um crescente corpo de evidências indica que mecanismos epigenéticos — incluindo metilação do DNA, modificação de histonas e RNAs não codificantes (especialmente microRNAs) — desempenham um papel crítico na programação do desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (PANDEY, 2024). A epigenética é o campo da ciência que investiga alterações moleculares capazes de controlar a atividade genética sem modificar o próprio código genético (SOUZA, DE OLIVEIRA, *et al.*, 2023). Essas mudanças alteram a forma como o DNA é organizado dentro das células, influenciando diretamente quais genes se tornam ativos e quais permanecem inativos. Assim, a epigenética tem um impacto direto nos processos fisiológicos e comportamentais do organismo (FARSETTI, ILLI, *et al.*, 2023, SOUZA, DE OLIVEIRA, *et al.*, 2023). Marcas epigenéticas respondem a estímulos ambientais, incluindo exposição ao calor, e podem mediar alterações de longo prazo na expressão gênica associadas ao tônus vascular, inflamação e regulação do sódio (LIANG, 2018, MENGOZZI, COSTANTINO, *et al.*, 2023, PANDEY, 2024).

Diante desses achados, a terapia térmica tem sido proposta como uma intervenção não farmacológica capaz de promover adaptações cardiovasculares favoráveis. Intervenções como banhos de sauna e exposição passiva ao calor (por exemplo, imersão em água quente ou aquecimento infravermelho) têm demonstrado resultados promissores, incluindo melhora da função endotelial, complacência arterial e redução da pressão arterial (LACAGNINA, 2020, NEFF, KUHLENHOELTER, *et al.*, 2016, TIAN, MARSIT, 2018). Em adultos jovens, a exposição repetida ao calor também foi associada a mudanças benéficas na estrutura vascular e no equilíbrio autonômico, com algumas evidências apontando para o envolvimento epigenético nessas adaptações (BRUNT, WEIDENFELD-NEEDHAM, *et al.*, 2019, LIU, ZHU, *et al.*, 2017).

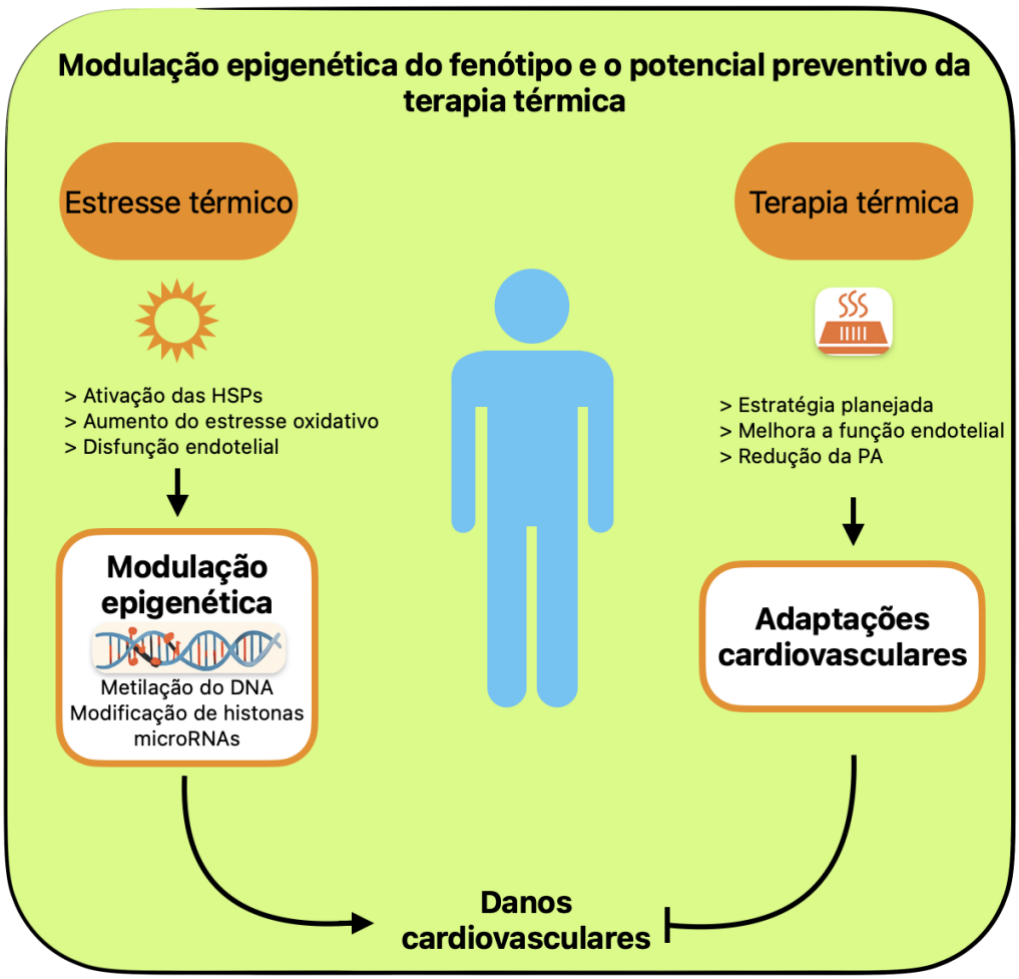



**Figura 6.** Efeito do estresse térmico por calor intenso e adaptações desejadas da terapia térmica. Fonte: Almeida RACS *et al. Int Phys Med Rehab J.* 2025;10(2):64-71. DOI: 10.15406/ipmrj.2025.10.00402.

A plasticidade fenotípica térmica representa um mecanismo crucial de resposta fenotípica a estímulos ambientais, permitindo que os organismos expressem diferentes características com base na temperatura (SALACHAN, SØRENSEN, 2022). Plasticidade fenotípica é a capacidade de um organismo modificar suas características físicas, fisiológicas ou comportamentais em resposta a variações ambientais, mantendo seu genótipo (LEUNG, GRULOIS, *et al.*, 2023). Nesse contexto, alterações epigenéticas podem ser definidas como modificações mitóticas e/ou meióticas hereditárias que ocorrem na estrutura do DNA, em vez da sequência de nucleotídeos, resultando em alterações no fenótipo na ausência de alterações no genótipo (BUDD, ROBINS, *et al.*, 2022). Recentemente, foi estabelecido que estímulos ambientais, como o estresse térmico, afetam as funções celulares por meio de mecanismos epigenéticos (SAJJANAR, SIENGDEE, *et al.*, 2019).

Em modelos animais, como ratos e culturas de mioblastos de músculo esquelético, intervenções térmicas demonstraram influenciar a expressão gênica por meio da modulação epigenética (SAJJANAR, SIENGDEE, *et al.*, 2019). Um exemplo disso é o aumento da acetilação da histona H4 e da expressão de DNMTs, particularmente DNMT3A, quando expostas ao calor. DNMTs (DNA metiltransferases) são enzimas responsáveis por adicionar grupos metil ao DNA, regulando sua expressão. DNMT3A, especificamente, está envolvida na metilação de novo, sendo crucial para ajustes epigenéticos a novos estímulos ambientais (OKANO, BELL, *et al.*, 1999). O aumento de sua atividade a 39 °C, em comparação a 35 °C, levou a alterações no metabolismo celular, incluindo disfunção mitocondrial, demonstrando como o ambiente térmico altera o fenótipo celular epigeneticamente (SAJJANAR, SIENGDEE, *et al.*, 2019).

Em camundongos, episódios de insolação causaram alterações epigenéticas, como alterações nos padrões de metilação do DNA em monócitos derivados do músculo cardíaco ventricular e da medula óssea e na estrutura da cromatina (MURRAY, BRANT, *et al.*, 2024), bem como modificações na expressão de genes envolvidos na resposta imune (MURRAY, BRANT, *et al.*, 2024). Essas alterações resultaram em imunossupressão e redução das respostas térmicas, sugerindo a formação de uma memória epigenética associada ao estresse térmico. Esse tipo de memória promove fenótipos imunológicos acentuados, com redução da resposta do sistema imunológico e produção alterada de proteínas de choque térmico (MURRAY, BRANT, *et al.*, 2024). Esses exemplos ilustram como o ambiente, particularmente o calor, pode influenciar o fenótipo por meio de mecanismos epigenéticos. Esses mecanismos incluem metilação do DNA, modificações de histonas e até mesmo a ativação de elementos transponíveis, que juntos podem

regular redes inteiras de expressão gênica. Quando essas mudanças persistem além do ciclo de vida de um organismo, elas constituem plasticidade transgeracional, influenciando descendentes mesmo sem alterar a sequência genética (NOROUZITALLAB, BARUAH, *et al.*, 2014).

As respostas resultantes da modulação ambiental incluem alterações no metabolismo energético (MURRAY, BRANT, *et al.*, 2024), conforme demonstrado em diversos modelos biológicos. O ambiente atua como um modulador dinâmico da expressão genotípica. Assim, a plasticidade térmica epigenética funciona como um elo fundamental entre genótipo e fenótipo, moldando características observáveis dos organismos em resposta a pressões ambientais que podem ser vantajosas ou não (WU, Jiong, ZHANG, *et al.*, 2020), reversíveis ou hereditárias (NOROUZITALLAB, BARUAH, *et al.*, 2014), dependendo da intensidade e frequência da exposição (SAJJANAR, SIENGDEE, *et al.*, 2019).

O estresse térmico intenso ou prolongado induz o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), tanto da cadeia respiratória mitocondrial quanto de enzimas como a NADPH oxidase (Clique ou toque aqui para inserir o texto.. Esse aumento de EROs interrompe o equilíbrio redox e desencadeia sinais de estresse oxidativo em células vasculares e cardíacas Clique ou toque aqui para inserir o texto.. As EROs ativam vias de sinalização, incluindo MAPKs (como p38, ERK e JNK), que, associadas ao NFκB, promovem a transcrição de genes pró-inflamatórios e desencadeiam necroptose em células endoteliais sob calor extremo (HUANG, XIE, *et al.*, 2020, LI, TAN, *et al.*, [S.d.]). Além disso, níveis descontrolados de EROs podem induzir a oxidação de DNA, lipídios, carboidratos e proteínas, promovendo danos celulares significativos e causando morte celular por apoptose ou necrose (CHECA, ARAN, 2020).

Ao mesmo tempo, o canal TRPV1 atua como um sensor térmico que participa da regulação inflamatória cardiovascular (YANG, LUO, *et al.*, 2010). A ativação do TRPV1, especialmente por capsaicina ou estímulos térmicos, modula a inflamação vascular por meio do aumento da produção de óxido nítrico (NO), reduzindo o acúmulo de citocinas como TNFα e IL6 (WANG, CUI, *et al.*, 2017). Em cardiomiócitos estimulados por LPS, o TRPV1 também contribui para a ativação inflamatória, com possível internalização que amplifica a sinalização pró-inflamatória (MUNJULURI, WILKERSON, *et al.*, 2022).

A exposição ao calor passivo, como sauna ou imersão em água quente, tem efeitos diretos na vasodilatação, no fluxo sanguíneo periférico e na resistência vascular (GAYDA, BOSQUET, *et al.*, 2012, LAUKKANEN, Jari A., LAUKKANEN, *et al.*, 2018, LEACH, STRONG, *et al.*, 2024, ZACCARDI, LAUKKANEN, *et al.*, 2017). No nível endotelial, essas alterações são mediadas pela ativação da eNOS e pela liberação de NO, elementos-chave na regulação do tônus vascular e na manutenção da pressão arterial (CHAN, FISH, *et al.*, 2004, STRATTON, FARINA, *et al.*, 2019).

Estudos recentes demonstraram que a terapia de calor passivo por várias semanas pode melhorar a dilatação mediada pelo fluxo, reduzir a rigidez arterial (medida pela velocidade da onda de pulso, VOP) e diminuir a pressão arterial média, tanto sistólica quanto diastólica, em populações saudáveis e clínicas (CHAN, FISH, *et al.*, 2004, STRATTON, FARINA, *et al.*, 2019). Esses ganhos são particularmente relevantes para indivíduos com HIP ou função endotelial comprometida (CHAN, FISH, *et al.*, 2004).

Os mecanismos moleculares subjacentes incluem a indução de proteínas de choque térmico (HSPs), que ativam a via Akt/eNOS, aumentando a biodisponibilidade do NO e promovendo a vasodilatação endotelial (AMOUR, BRZEZINSKA, *et al.*, 2009, BALLIGAND, 2002, BRENNAN HARRIS, BLACKSTONE, *et al.*, 2003). Além disso, o estresse térmico parece modular positivamente a angiotensina (CHAN, FISH, *et al.*, 2004, KOSUNEN, PAKARINEN, *et al.*, 1976), preservando sua capacidade vasodilatadora mesmo em condições de resistência à insulina associada à HIP (KARPE, TIKOO, 2014).

Modelos celulares demonstraram que tanto a elevação moderada da temperatura (≈39°C) quanto os fatores circulantes induzidos pelo calor protegem as células endoteliais contra o estresse oxidativo e a inflamação associados à hipóxia-reoxigenação, sugerindo um efeito protetor direto sobre o endotélio (BRUNT, WIEDENFELD-NEEDHAM, *et al.*, 2018).

A exposição aguda ou repetida ao calor promove um aumento robusto na expressão de proteínas de choque térmico (HSPs), especialmente HSP70/HSP72 e HSP90, atuando como mecanismos citoprotetores essenciais contra o estresse térmico (CHAN, FISH, *et al.*, 2004, KOSUNEN, PAKARINEN, *et al.*, 1976). Essas chaperonas são tipicamente ativadas pelo fator de transcrição HSF 1, que direciona a transcrição dos genes HSPA1A/B em resposta ao calor celular (MENDILLO, SANTAGATA, *et al.*, 2012).

A HSP70/HSP72 atua prevenindo a agregação proteica ligando-se a regiões hidrofóbicas expostas durante o estresse, facilitando o dobramento correto ou direcionando proteínas danificadas para degradação via proteassoma ou autofagia (REEG, JUNG, *et al.*, 2016). Além disso, a HSP70 bloqueia diretamente a via apoptótica, impedindo a formação do apoptosoma (procaspase 9/Apaf 1), conferindo resistência celular ao estresse térmico e oxidativo (BEERE, WOLF, *et al.*, 2000, STRATTON, FARINA, *et al.*, 2019).

As HSP90s, por sua vez, contribuem para o fechamento preciso do proteoma, estabilizando receptores e proteínas de sinalização envolvidas na via Akt/eNOS e na angiogênese via VEGF. Isso contribui para a preservação da função endotelial e do tônus vascular em condições de calor (BROUET, SONVEAUX, *et al.*, 2001, DESJARDINS, DELISLE, *et al.*, 2012). Outras isoformas, como HSP27 e HSP22, também se destacam: a HSP27 regula a integridade do citoesqueleto, exerce efeitos anti-inflamatórios e pode proteger contra o estresse oxidativo, aumentando os níveis de glutationa, reduzindo os níveis de ferro intracelular e reduzindo as concentrações de EROs nos tecidos (VIDYASAGAR, WILSON, *et al.*, 2012); a HSP22 atua na proteção mitocondrial e na ativação da iNOS em cardiomiócitos sob estresse (CHAN, FISH, *et al.*, 2004, WU, Wenqian, LAI, *et al.*, 2020, YOU, MIN, *et al.*, 2009).

Evidências sugerem que a indução de HSP70 e HSP90 por intervenções térmicas, como sauna ou terapia de calor localizada, melhora a tolerância ao calor, promove a adaptação celular e beneficia a função cardiovascular, reduzindo potencialmente o risco de hipertensão arterial sistêmica e eventos relacionados. (CHAN, FISH, *et al.*, 2004, SANTOS, ALMEIDA, *et al.*, 2025).

Mais recentemente, o conceito de herança epigenética transgeracional ganhou relevância. Estudos em roedores demonstraram que alterações epigenéticas adquiridas por meio da exposição ao calor ou ao estresse alimentar podem ser transmitidas às gerações futuras, mesmo na ausência de exposição direta, perpetuando o risco cardiovascular (SKINNER, 2014). Essas evidências desafiam a visão clássica da herança genética e apontam para um modelo no qual fatores ambientais podem "imprimir" funcionalmente o genoma, influenciando a saúde cardiovascular dos descendentes.

**Tabela 1.** Resumo de resultados em estudos relevantes com diferentes propósitos na utilização da terapia térmica.

| Autor (ano) | População / Modelo | Intervenção / Exposição | Desfecho principal | Achados relevantes |
|---|---|---|---|---|
| Brunstrom et al. (2022) | Humanos com hipertensão de início precoce | Histórico de hipertensão de início precoce | Risco cardiovascular ao longo da vida | Hipertensão de início precoce associada a maior risco cardiovascular |
| Teixeira et al. (2021) | Humanos obesos | Termoterapia com sauna infravermelha | Perfil lipídico, inflamação | Redução da inflamação e melhora no perfil lipídico |
| Iguchi et al. (2012) | Jovens saudáveis | Sessão de sauna | Pressão arterial, frequência cardíaca | Redução transitória da PA e aumento das HSPs |
| Faulkner et al. (2017) | Humanos ativos | Exercício em ambiente quente | Expressão de HSPs | Hipertermia induziu HSP70 com efeito cardioprotetor |
| Kampmann et al. (2020) | Humanos | Exercício em calor intenso | Biomarcadores epigenéticos | Alterações epigenéticas decorrentes do estresse térmico |
| Marongiu et al. (2014) | Humanos com insuficiência cardíaca | Treinamento físico + calor passivo | Capacidade funcional e hemodinâmica | Melhorias semelhantes às do exercício ativo |
| Gayda et al. (2012) | Humanos idosos | Imersão quente + exercício | Capacidade funcional cardíaca | Melhora da tolerância ao exercício e dos parâmetros hemodinâmicos |
| Périard et al. (2021) | Atletas humanos | Aclimatação ao calor | Termorregulação | Melhor adaptação cardiovascular e redução do estresse térmico |
| Zuhl et al. (2014) | Humanos ativos | Sauna pós-exercício | HSP70, estresse oxidativo | Aumento de HSP70 com possível efeito protetor |

## 1.5 Terapia térmica como estratégia de intervenção não farmacológica

Atualmente, as terapias medicamentosas lideram o controle da hipertensão, alternativas não farmacológicas surgem com um papel coadjuvante em casos mais graves e com potencial de tratamento em casos clínicos mais leves (SANTOS, ALMEIDA, *et al.*, 2025). A terapia de calor, também conhecida como termoterapia, envolve a transferência de calor para o corpo para aumentar o fluxo sanguíneo e promover a cicatrização (CHINYERE CELINE, UGOCHUKWU CLIFFORD, 2020). A aplicação de calor pode induzir vasodilatação, facilitando a remoção de metabólitos

tóxicos e aumentando o fluxo de oxigênio nos tecidos afetados (SHAHPASAND, MOHAMMADPOUR, *et al.*, 2023). Diferentes métodos foram desenvolvidos para estudar os efeitos e mecanismos envolvidos na termoterapia, em que a seleção de um método de aquecimento adequado depende da questão de pesquisa, do cenário clínico e da complexidade necessária (PRIESTER, CURTO, *et al.*, 2021). Temperaturas mais baixas ou mais altas do que a temperatura corporal normal de 37°C podem provocar efeitos positivos ou negativos, que diversas terapias minimamente invasivas exploram para manipular a perfusão, facilitar a destruição celular ou remover tecido (FRIEBE, SERWATKA, *et al.*, 2025). Avanços em tecnologias como lasers e micro-ondas impulsionaram o desenvolvimento de tratamentos térmicos, e o gerenciamento direcionado da temperatura vem ganhando reconhecimento por sua importância nos resultados dos pacientes em diversos cenários clínicos.

Tradicionalmente utilizada na reabilitação musculoesquelética, a termoterapia expandiu seu uso para o controle de condições cardiovasculares, metabólicas e neurológicas, impulsionada pelos avanços tecnológicos e pela elucidação de seus mecanismos celulares (BRUNT, MINSON, 2021a). Diversas modalidades de aplicação de calor foram desenvolvidas, variando em profundidade de penetração térmica, tempo de exposição e especificidade do alvo tecidual. A Tabela 2 descreve os métodos disponíveis, bem como a profundidade relativa de cada um.

**Tabela 2.** Resumo das principais abordagens de terapia de calor com base na profundidade e no propósito clínico.

| Nº | Método | Profundidade | Comentários |
|---|---|---|---|
| 1 | Compressas quentes | Superficial | Usadas comumente para analgesia local e aumento do fluxo sanguíneo superficial (Nakagawa, Hiraga et al., 2018). |
| 2 | Banhos de parafina | Superficial | Indicados para rigidez articular e processos inflamatórios crônicos nas extremidades (Kim, Kang et al., 2023). |
| 3 | Imersão em água quente | Superficial | Diferentemente de outros métodos de aquecimento passivo, aplica pressão hidrostática, promovendo retorno venoso e enchimento cardíaco (Brunt, Minson, 2021b). |
| 4 | Ultrassom terapêutico | Profunda | Gera calor por vibração mecânica de alta frequência, promovendo efeitos locais em tecidos profundos (Rigby, Taggart et al., 2015). |
| 5 | Diatermia por ondas curtas ou micro-ondas | Profunda | Utilizada para aquecer músculos ou articulações profundas, com aplicações em ortopedia e reabilitação (Rabini, 2012; Milano, Specchia et al., 2012). |
| 6 | Sauna | Profunda | Promove respostas vasculares sistêmicas, como melhora do perfil pressórico e aumento da disponibilidade de NO (Brunt, Minson, 2021b). |

Além dos benefícios termorregulatórios, estudos recentes buscam explicar efeitos adicionais, como melhora da função endotelial, aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, redução da pressão arterial e possível modulação epigenética de fenótipos cardiovasculares (AKERMAN, Ashley P, THOMAS, *et al.*, 2019, BRUNT, MINSON, 2021b, MILANO, SPECCHIA, *et al.*, 2012, RODRIGUES, ORSSATTO, *et al.*, 2024, SANTOS, ALMEIDA, *et al.*, 2025).

## 1.6 Estudos prévios em animais e humanos

O estudo do impacto da exposição a ambientes quentes nas respostas fisiológicas durante o exercício ganha importância em resposta às mudanças climáticas e ao aumento contínuo das temperaturas globais (MEEHL, WASHINGTON, *et al.*, 2005, ROMANELLO, NAPOLI, *et al.*, 2023). Embora os humanos sejam adaptáveis a uma ampla variedade de estresses (DESHAYES, SODABI, *et al.*, 2024), a exposição a ambientes quentes é responsável por mais de 46.000 mortes anualmente em todo o mundo (ZHAO, GUO, *et al.*, 2021). Nos esportes, os atletas são diretamente afetados pelo ambiente predominante (MASON, KING, *et al.*, 2024). O exercício em altas temperaturas impacta diretamente o sistema cardiovascular, pois é responsável por atender às demandas do exercício ao mesmo tempo que a demanda por maior fluxo do centro para a periferia, possibilitando assim a dissipação de calor (FEBBRAIO, [S.d.], ROWELL, 1974). O estresse térmico causado pelo calor impõe demandas significativas ao sistema cardiovascular (TRACHSEL, BARRY, *et al.*, 2020). Essa demanda cardiovascular pode exceder a capacidade de bombeamento do coração (ROWELL DONAL S O, DEAN KELLOGG, 1996).

O impacto do calor no desempenho é crucial. A interação do estresse térmico ambiental com o exercício prejudica significativamente o desempenho e aumenta o risco de doenças causadas pelo calor (TRAVERS, G, GONZÁLEZ-ALONSO, *et al.*, 2020). Alterações no metabolismo muscular, como o aumento do consumo de carboidratos e a redução do trifosfato de adenosina intracelular, impactam diretamente a capacidade de contração muscular. Além disso, quanto maior a temperatura ambiente e maior o tempo de exposição, maior a perda de suor e, consequentemente, a redução do volume sanguíneo (HARRISON, 1986). Essa redução do volume sanguíneo aumenta o estresse cardiovascular (AKERMAN, Ashley Paul, TIPTON, *et al.*, 2016, BOLTER,

ATKINSON, *et al.*, 1988, HARRISON, 1986, JOSE, ST, *et al.*, 1970). Além do aumento da temperatura central resultante do exercício, o aumento da frequência cardíaca induzido pelo calor pode ser causado pela temperatura cardíaca em si (BOLTER, ATKINSON, *et al.*, 1988, JOSE, ST, *et al.*, 1970), seja em humanos ou em um modelo animal. Essa alta demanda metabólica, somada à maior demanda do próprio miocárdio, impõe um desafio extremo ao coração.

O corpo humano responde sistemicamente a diferentes tipos de estresse. Os humanos, sendo animais tropicais, podem tolerar altas temperaturas ambientais se tiverem acesso à sombra e água adequada (SAWKA, LEON, *et al.*, 2011). Os níveis individuais de adaptação ao estresse térmico ambiental determinam a magnitude de seu impacto no corpo. Apesar disso, algumas estratégias para mitigar o impacto do calor podem ser usadas e preservar a função cardíaca durante o exercício, como hidratação (KENEFICK, 2018, PÉRIARD, Julien D., EIJSVOGELS, *et al.*, 2021), resfriamento (BONGERS, HOPMAN, *et al.*, 2017, TYLER, SUNDERLAND, *et al.*, 2015) e aclimatação (GONZÁLEZ-ALONSO, 2012, RACINAIS, WILSON, *et al.*, 2017, TRAVERS, G, GONZÁLEZ-ALONSO, *et al.*, 2020). Dentre as citadas, a que promove adaptações que duram dias é a aclimatação (GARRETT, A T, GOOSENS, *et al.*, 2009, GREENFIELD, PEREIRA, *et al.*, 2021, NIELSEN, HALES, *et al.*, 1993, PÉRIARD, Julien D., TRAVERS, *et al.*, 2016). A aclimatação ao calor diminui a frequência cardíaca (FC) e a perda de eletrólitos (ARMSTRONG, MARESH, 1991), promove melhor perfusão tecidual (PÉRIARD, Julien D., TRAVERS, *et al.*, 2016), melhora o volume sanguíneo (ARMSTRONG, MARESH, 1991, PÉRIARD, Julien D., EIJSVOGELS, *et al.*, 2021), reduz a produção metabólica de lactato (KLOUS, DE RUITER, *et al.*, 2020, PÉRIARD, Julien D., TRAVERS, *et al.*, 2016) e melhora o enchimento cardíaco e a regulação da pressão arterial.

Conforme exposto, existem muitos estudos envolvendo modelos animais e seres humanos para responder a questões sobre como o organismo se prepara para enfrentar essa condição específica desfavorável à homeostase, seja de forma planejada ou espontânea. Em relação à função cardíaca, nosso conhecimento ainda é limitado devido à impossibilidade de acesso direto ao coração humano in vivo, de modo que as medidas obtidas são realizadas por métodos indiretos. Poucos estudos fornecem informações por meio de adaptações limitadas dos métodos.

Usando modelos animais em estudos científicos, a pesquisa permite a realização de intervenções proibidas em humanos. Os ratos apresentam semelhanças na morfologia e fisiologia

cardíacas que os tornam um bom modelo animal para aproximação da fisiologia humana, como a mesma estrutura do plexo nervoso cardíaco intrínseco (BATULEVIČIUS, PAUŽIENĖ, *et al.*, 2004, PRAKASH, INCE, 1953), estrutura celular (STENGER & SPIRO, 1961), morfologia que demonstra as mesmas cavidades com mecânica semelhante à dos humanos (CARVALHO, THOMAZINI, *et al.*, 2014, PRAKASH, INCE, 1953) e padrão de desenvolvimento (CARVALHO, THOMAZINI, *et al.*, 2014). Por esse motivo, os ratos são a espécie mais estudada (ELLENBROEK, YOUN, 2016).

# 2 HIPÓTESE

Hipotetiza-se que a exposição repetida à terapia térmica por imersão passiva em água aquecida induza adaptações cardiovasculares dependentes da duração e da repetição do estímulo térmico, promovendo maior termotolerância cardíaca e vascular. Adicionalmente, espera-se que essas adaptações apresentem decaimento após a interrupção da exposição ao calor e recuperação mais rápida após a reexposição, mesmo quando aplicada uma carga térmica menor do que aquela inicialmente necessária para estabelecer o fenótipo adaptado, caracterizando um fenômeno de memória adaptativa cardiovascular ao calor.

Nesse modelo, a variável independente principal é a exposição à terapia térmica, manipulada em função da presença, duração e histórico de exposição ao estímulo térmico, compreendendo animais não expostos, submetidos à exposição de curta duração, submetidos à exposição prolongada, submetidos a um período de decaimento após a adaptação e submetidos à readaptação térmica. Nos experimentos ex-vivo, a temperatura de perfusão cardíaca constitui uma variável independente adicional, permitindo avaliar a resposta dos corações ao aumento controlado da temperatura e ao posterior retorno à condição basal.

As variáveis dependentes representam as respostas termorregulatórias, autonômicas, elétricas, funcionais, hemodinâmicas, estruturais e vasculares decorrentes da manipulação da exposição térmica. Compreendem essas variáveis: temperatura colônica; parâmetros eletrocardiográficos e de variabilidade da frequência cardíaca, incluindo os componentes LF, HF e a razão LF/HF; suscetibilidade e severidade das arritmias cardíacas durante o desafio térmico; função ventricular do coração isolado, incluindo pressão sistólica ventricular esquerda, pressão diastólica final ventricular esquerda, pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo e frequência cardíaca;

hematócrito e volume plasmático; área de infarto do miocárdio após isquemia-reperfusão; e reatividade vascular, avaliada pelas respostas à acetilcolina, fenilefrina e nitroprussiato de sódio.

Espera-se, portanto, que uma exposição térmica suficientemente prolongada resulte em menor temperatura corporal, modulação autonômica favorável, menor suscetibilidade a arritmias, maior preservação da função ventricular durante o estresse térmico, expansão do volume plasmático, menor área de infarto e modulação favorável da função vascular. Espera-se ainda que a interrupção da terapia térmica produza perda parcial dessas adaptações, enquanto a reexposição por período mais curto promova sua recuperação parcial ou total.

A hipótese central é, portanto, que o sistema cardiovascular previamente condicionado ao calor mantém uma capacidade adaptativa residual após o período de decaimento, permitindo que o fenótipo cardioprotetor seja restabelecido com menor volume de exposição térmica do que aquele necessário para sua aquisição inicial. Essa resposta constituiria evidência funcional de memória adaptativa cardiovascular induzida pela terapia térmica.

# 3 OBJETIVOS

## 3.1 Objetivo geral

Investigar se a terapia térmica por exposição passiva e repetida ao calor induz adaptações cardiovasculares dependentes da duração do estímulo e determinar se essas adaptações persistem após a interrupção da exposição e são recuperadas mais rapidamente após a readaptação térmica, caracterizando um possível fenômeno de memória adaptativa cardiovascular, por meio da avaliação das respostas termorregulatórias, autonômicas, elétricas, funcionais, hemodinâmicas e vasculares em modelo experimental.

## 3.2 Objetivos específicos

Caracterizar as respostas hemodinâmicas em ratos Wistar previamente adaptados ao calor e submetidos a um novo período de exposição térmica.

Investigar adaptações funcionais cardíacas e vasculares.

Comparar a magnitude e a durabilidade da resposta adaptativa, verificando se a pré-exposição ao calor promove proteção prolongada frente a insultos térmicos repetidos.

Avaliar a capacidade de retomada das adaptações após período de decaimento.

Avaliar a resposta da temperatura central nos períodos experimentais propostos.

# 4 MATERIAIS E MÉTODOS

## 4.1 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi submetido à comissão de uso de animais do ICBS-UFRRJ e autorizado sob registro CEUA 11/2023. Os experimentos foram divididos em etapas onde foram obtidos os resultados igualmente em etapas e apresentados cronologicamente na sessão de resultados.

## 4.2 Animais

Utilizou-se ratos wistar adultos com idade de 60 dias (250-300G), distribuídos aleatoriamente nos grupos propostos. Com exceção do período de aplicação protocolo experimental, os animais foram mantidos em ambiente controlado, biotério de experimentação animal do DCFis-IBCS/UFRRJ, com temperatura entre 23°C ($\pm$ 1°C), em gaiolas coletivas em ciclo claro-escuro de 12h (claro de 06:00h – 17:59h, escuro de 18:00h – 05:59h). Os animais tiveram acesso à ração granulada e água *ad libtum*.

## 4.3 Controle das Variáveis Ambientais

Temperatura ambiente foi mantida e controlada a 23°C com condicionador de ar, pois sob esta temperatura considera-se o limite inferior da zona termoneutra para ratos em repouso (TEIXEIRA-COELHO *et al*., 2021 *apud* LIMA *et al*., 2013; MALHEIROS-LIMA *et al*., 2018; WANNER *et al*., 2015, 2015).

## 4.4 Meio de aclimatação

Quando os experimentos foram executados sob condição de estresse térmico, um tanque (Altura = 100 cm, largura = 50 cm, profundidade = 50 cm) com água aquecida foi utilizado (Piscina para roedores, modelo personalizado, Grupo AVS, São Paulo, Brasil) e a temperatura da água regulada a 40 ºC (± 0.1 ºC). Em ambas as situações, temperatura do ar e umidade relativa foram monitoradas para assegurar uma situação de igualdade entre os animais. Quando sob intervenção, os animais eram mantidos com 70% do corpos submerso. A temperatura ambiente da sala foi mantida em 24 ºC (± 1 ºC).



**Figura 7.** Tanque de água aquecida para roedores.

## 4.5 Temperatura colônica

Foi utilizado um termômetro (Modelo 2018, fabricante Lumiscope, Estados Unidos da América) com precisão de 0,01 °C e com display para leitura da temperatura em °C ou °F. A escala utilizada foi Celsius. O sensor foi inserido 4 cm no ânus do animal e alguns segundos após a inserção era realizada a leitura a partir de um sinal sonoro emitido pelo equipamento.

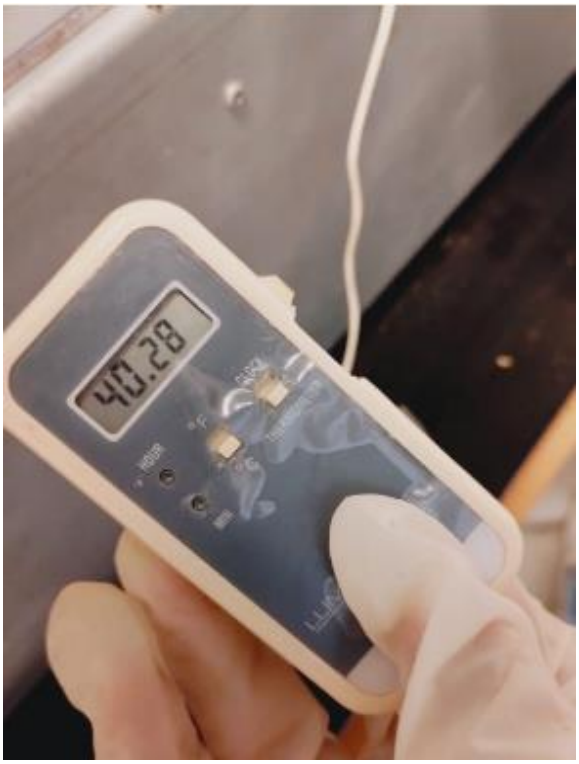



**Figura 8.** Termômetro para aferição da temperatura colônica.

## 4.6 Eletrocardiografia (ECG)

A análise da atividade elétrica dos corações *in-vivo* foi realizada antes e depois do protocolo experimental. Os eletrodos foram implantados 2 dias antes da leitura por anestesia a 4% de isoflurano. A adaptação ao ECG consistiu em manter os animais por 10 minutos com os eletrodos conectados aos piercings colocados ventralmente no dia anterior à leitura, para que pudessem se adaptar ao equipamento e, assim, evitar possíveis ruídos no sinal durante o ECG. Para a aquisição dos dados, foi utilizada uma interface analógico-digital (PowerLab 400, ADInstruments, EUA) e os dados foram armazenados em um computador para análise offline com o software LabChart 8 Pro (ADInstruments, EUA). Para a análise do ECG e da VFC, foram utilizados os módulos ECG Analysis (ADInstruments, EUA) e Heart Rate Variability 2.0 (AD Instruments, EUA), ambos complementares ao LabChart 8 Pro.




**Figura 9** - Posicionamento dos eletrodos na face abdominal dos animais. EP, eletrodo positivo. EN, eletrodo negativo. T, terra.

A partir do ECG, conduzimos a análise da variabilidade da FC (VFC). A VCF corresponde às oscilações temporais entre intervalos cardíacos consecutivos e constitui uma ferramenta não invasiva para avaliação da modulação autonômica cardíaca. Embora a frequência cardíaca possa permanecer relativamente estável ao longo de determinado período, os intervalos entre batimentos sucessivos apresentam variações contínuas decorrentes, entre outros fatores, da interação dinâmica entre os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo.

A VFC pode ser analisada principalmente por métodos no domínio do tempo e no domínio da frequência. As análises no domínio do tempo quantificam diretamente a magnitude das variações entre intervalos cardíacos consecutivos por meio de índices estatísticos, como SDNN e RMSSD. Embora sejam amplamente utilizadas, essas medidas fornecem predominantemente informações sobre a magnitude global ou de curto prazo da variabilidade dos intervalos cardíacos, sem separar diretamente as oscilações de acordo com suas diferentes faixas de frequência.

Neste estudo, optou-se pela análise da VFC no domínio da frequência, por meio da decomposição espectral das oscilações dos intervalos cardíacos. Essa abordagem permitiu quantificar a distribuição da potência espectral nas bandas de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF), bem como avaliar a razão LF/HF. Em roedores, as faixas espectrais utilizadas devem ser ajustadas às características fisiológicas da espécie e à frequência cardíaca substancialmente mais elevada em comparação aos humanos. Portanto, a interpretação dos componentes espectrais foi realizada considerando os parâmetros estabelecidos para ratos e as condições experimentais empregadas nesta tese.

A escolha do domínio da frequência foi determinada principalmente pelo objetivo fisiológico do experimento, que consistiu em investigar alterações no padrão de modulação autonômica associadas à terapia térmica, ao decaimento das adaptações e à readaptação ao calor.

A análise no domínio do tempo não foi utilizada porque não constituía o desfecho previamente selecionado para responder à questão experimental desta etapa da tese. O propósito não foi realizar uma caracterização abrangente de todos os componentes da VFC, mas avaliar especificamente a distribuição espectral das oscilações cardíacas associadas às diferentes fases da adaptação térmica.

É importante ressaltar, entretanto, que a análise espectral não deve ser interpretada como uma medida direta e exclusiva das atividades simpática e parassimpática. Particularmente, a interpretação de LF como marcador isolado da atividade simpática e da razão LF/HF como representação quantitativa do balanço simpatovagal apresenta limitações fisiológicas. Assim, nesta tese, as alterações de LF, HF e LF/HF devem ser interpretadas como indicadores do padrão de modulação autonômica cardíaca, em conjunto com os demais resultados cardiovasculares, e não como medidas absolutas da atividade de cada ramo autonômico.

## 4.7 Coleta sanguínea pré-intervenção e pós-intervenção

As amostras de sangue pré-terapia ocorreram de acordo com o método descrito anteriormente (ZOU, YANG, *et al.*, 2017) adaptado para este experimento, pois a amostra necessária foi bem inferior ao objetivado pelo método original. Basicamente, os animais foram contidos em restritor plástico apropriado, e a cauda foi higienizada com água morna (20–30 °C)

para remoção de sujidades visíveis. Em seguida, a cauda foi desinfetada com etanol a 70% e seca com gaze, de modo a facilitar a visualização da veia lateral.

A punção foi realizada em uma das veias laterais da cauda, a aproximadamente 2–3 cm da extremidade distal, inserindo-se a agulha a cerca de 5 mm de profundidade em ângulo aproximado de 20°. O sangue foi coletado por meio de seringa de 1 mL. O volume máximo de coleta foi aproximadamente 0,1 mL. Após a coleta, a agulha foi removida e aplicou-se pressão suave com gaze no local da punção por 15–30 segundos para hemostasia.



**Figura 10** - Procedimento de coleta sanguínea na cauda.

Imediatamente após a eutanásia por decapitação, foi realizada a coleta de sangue total diretamente da região cervical. Uma alíquota do sangue total foi utilizada para a determinação do hematócrito pelo método de micro-hematócrito, descrito no item 4.10.

## 4.8 Índice de severidade de arritmias

A avaliação da presença de arritmias baseou-se em método utilizado previamente (FERREIRA, SANTOS, *et al.*, 2001). Basicamente, para obtermos uma medida quantitativa, as arritmias foram classificadas arbitrariamente por sua duração, sendo considerada irreversível uma duração de 30 minutos. Portanto, a ocorrência de arritmias cardíacas por até 3 minutos recebeu o fator 2; de 3 a 6 minutos, o fator 4; de 6 a 10 minutos, o fator 6; de 10 a 15 minutos, o fator 8; de 15 a 20 minutos, o fator 10; de 20 a 25 minutos, o fator 11; e de 25 a 30 minutos, o fator 12. Um valor de 0 a 12 foi obtido em cada experimento e é denominado índice de gravidade da arritmia (ASI).

## 4.9 Avaliação Morfofuncional Cardíaca

A análise morfofuncional foi realizada após a eutanásia por decapitação seguida de remoção imediata dos corações. Os corações foram colocados em uma placa de Petri com perfusato suficiente para cobrir o coração e a uma temperatura próxima a 0ºC, logo em seguida foram submetidos à limpeza, retirando as maiores estruturas circunvizinhas que permanecem junto à amostra e logo em seguida conectados no aparato de Langendorff (modelo Panlab, fabricante ADinstruments, Estados Unidos da América), através da inserção de uma cânula na aorta. Logo após conectado à cânula de perfusão uma nova limpeza era feita. A cânula foi inserida e fixada até próximo aos óstios coronários. O fluxo de perfusão do momento da canulação aórtica até o primeiro minuto foi de 5ml/min e foi aumentado até 10ml/min no segundo minuto. A solução de perfusão artificial utilizada foi a de *Krebs-Henseleit* (KHB) modificada, contendo (em mM): 118 NaCl, 4,7 KCl, 1,2 MgSO4, 1,2 KH2PO4, 25 NaHCO3, 10 glicose, 1,8 CaCl2, saturada com mistura carbogênica com 95% O2 e 5% CO2. A solução foi preparada sem CaCl2 e este foi adicionado de forma fracionada com a solução mãe já gaseificada. A solução foi ajustada para o pH 7,4 e mantida aquecida em 37 ºC, sendo bombeada pelo circuito através da bomba de perfusão.

O passo seguinte foi inserir, através de uma incisão no átrio esquerdo, um balão de látex no VE conectado a uma cânula e essa a um transdutor de pressão. O balão foi previamente preenchido com água destilada e ajustado para manter a pressão diastólica final (PDF) em 10 mmHg. O transdutor de pressão foi conectado a um amplificador ML110, para registro da pressão intraventricular desenvolvida pelo ventrículo esquerdo. Os registros de pressão foram digitalizados

por uma interface analógico-digital (PowerLab 400, ADinstruments, Estados Unidos da América) e armazenados em um computador para análise off-line com o software Lab Chart 8 Pro (ADinstruments, Estados Unidos da América).

A figura 4 representa a montagem do aparato. Em paralelo, o sistema de registro é conectado ao aparato e os dados são armazenados em um computador.

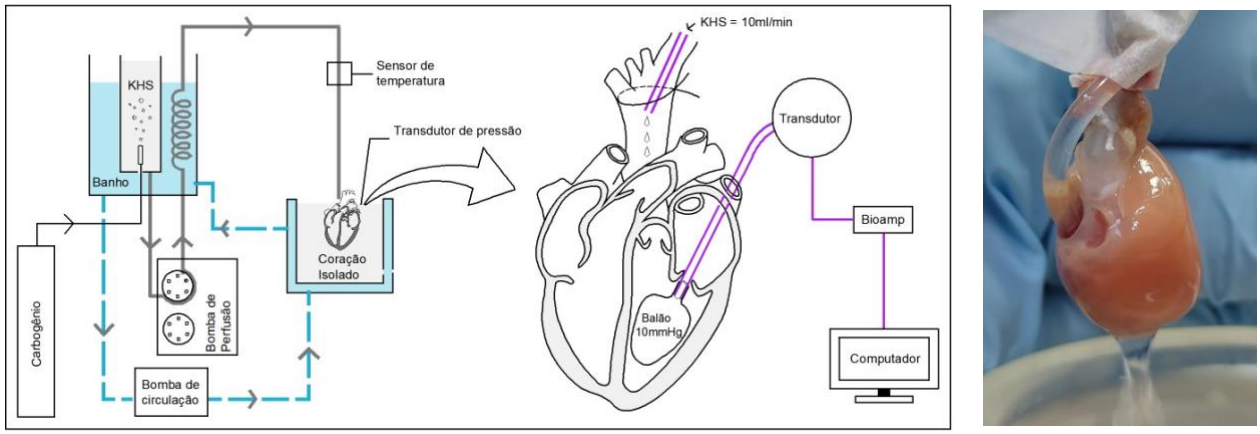



**Figura 11.** Montagem do aparato de Langendorff para corações isolados de ratos.

## 4.10 Hematócrito

A análise do hematócrito foi realizada com o objetivo de verificar possíveis alterações hematológicas decorrentes da terapia térmica, considerando que exposições repetidas ao calor podem promover ajustes nos compartimentos líquidos corporais, especialmente relacionados ao volume plasmático.

Tubos capilares preenchidos com sangue total foram selados, 3 amostras por indivíduo, colocados na centrífuga de microhematócrito (Modelo H-240, CENTRIBIO, China), a 12000 RPM, por 4 min. A média dos valores encontrados compôs o valor utilizado para a análise. Após a centrifugação, o volume globular foi determinado pela medição do comprimento da coluna de eritrócitos em relação ao comprimento total da coluna sanguínea (eritrócitos + plasma), utilizando régua. Este método promove a rápida separação das hemácias do plasma, permitindo a quantificação do hematócrito como índice da fração volumétrica celular do sangue.




**Figura 12** - Centrífuga para microcubos. Fonte: Acervo LFFC.

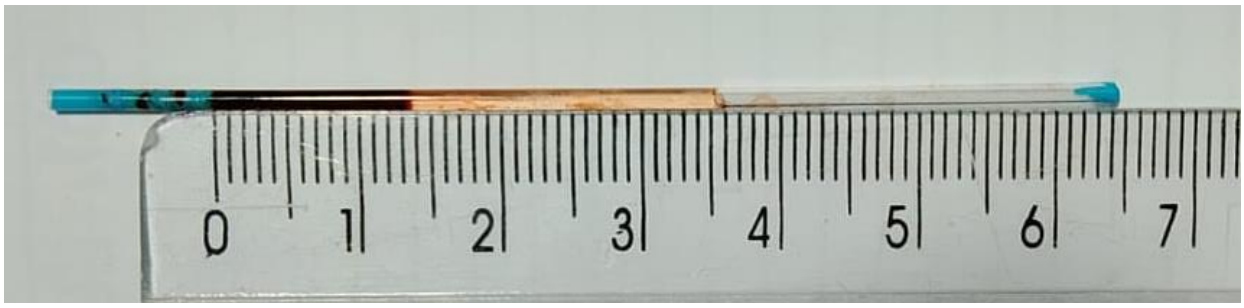



**Figura 13** - Determinação do hematócrito pelo método de centrifugação de microhematócrito.

## 4.11 Reatividade vascular

A função vascular foi aferida em modelo ex vivo por meio da medição da tensão isométrica de anéis de aorta. As artérias dos pares parabióticos foram removidas e colocadas sobre uma placa de Petri contendo solução de Krebs-Henseleit (KHS) modificada e resfriada, composta por (em mM): 120 NaCl, 5 KCl, 3 MgCl, 1,2 $NaH_2PO_4$, 15 $NaHCO_3$, 10 HEPES, 11 glicose, 2,5 $CaCl_2$, saturada com uma mistura carbogênica (95% $O_2$ + 5% $CO_2$), pH 7,4, a 37 ºC. Uma vez que a aorta foi retirada do animal, o tecido adiposo foi retirado e a aorta cortada em anéis de 2mm para ser fixada ao miógrafo. Após esse procedimento, os segmentos vasculares foram transferidos para a cuba do miógrafo horizontal (multi wire myograph 620M) contendo solução de KHS aquecida, onde foram fixados com fios de arame de 40 micrômetros e mantidos sob tensão de 0,62 gramas (figura 8).

Com os vasos estabilizados, foi realizada uma pré-contração utilizando três curvas de KHS com alta concentração de $K^+$, contendo (em mM): 45 NaCl, 80 KCl, 3 MgCl, 1,2 $NaH_2PO_4$, 15 $NaHCO_3$, 10 HEPES, 11 glicose e 2,5 $CaCl_2$. Ao término da pré-contração, realizou-se o teste de integridade endotelial, a fim de verificar a viabilidade dos vasos. Esse teste consistiu na perfusão de fenilefrina (PHE) a 3 μM, promovendo a contração dos vasos até atingirem o platô, seguida da aplicação de acetilcolina (ACH) a 10 μM para estimular o relaxamento dependente do endotélio. Foram considerados válidos apenas os vasos que apresentaram, no mínimo, 80% de relaxamento.

Para o experimento, foram conduzidos dois protocolos de relaxamento e um de contração. Visando o relaxamento, o primeiro teve como objetivo avaliar o relaxamento vascular dependente do endotélio, por meio da perfusão de concentrações crescentes de ACH: 1 nM, 3 nM, 10 nM, 30 nM, 100 nM, 300 nM, 3 μM, 10 μM e 30 μM. O segundo protocolo visou avaliar o relaxamento vascular independente do endotélio, utilizando a perfusão de concentrações crescentes de nitroprussiato de sódio (SNP): 0,01 nM, 0,03 nM, 0,1 nM, 0,3 nM, 1 nM, 3 nM, 10 nM, 30 nM, 100 nM e 300 nM. Para ambos os protocolos, os vasos foram previamente contraídos com PHE a 1 μM, em que a alteração percentual de tensão foi calculada a partir desta. Para a realizar o protocolo de contação foram utilizadas concentrações crescentes de PHE: 1 nM, 3 nM, 10 nM, 30 nM, 100 nM, 300 nM, 3 μM, 10 μM e 30 μM, em que o percentual de tensão foi estabelecido com base em KCl 80mM.

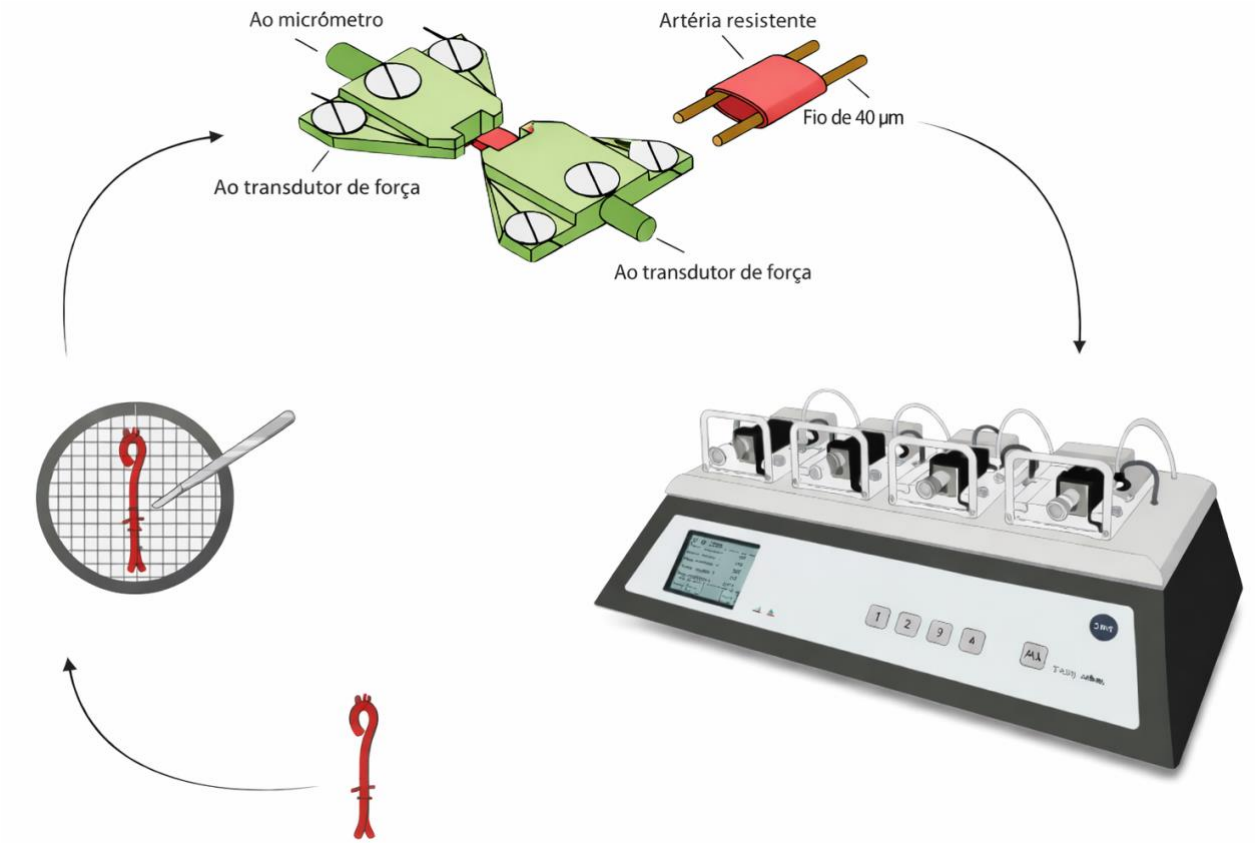



**Figura 14.** Modelo esquemático do processamento para a realização da reatividade vascular.

## 4.12 Área de infarto

Ao final do protocolo de coração isolado, a porção ventricular dos corações foi segmentada a cada 3 mm e incubada em cloreto 2,3,5-trifenil tetrazólio 1% (TTC), a 37 °C, por 5 min. Em seguida, os fragmentos foram mantidos durante 24 h em formaldeído 10% (v/v), no intuito de melhorar o contraste colorimétrico entre a área de infarto e o miocárdio viável. Assim sendo, os cortes inerentes aos ventrículos foram alocados entre duas placas de vidro e, então, suas imagens foram digitalizadas em escâner. A área de infarto foi determinada através de morfometria, utilizando-se o software ImageJ (Software de domínio público, versão 1.54, Wayne Rasband and contributors, National Institutes of Health, USA).



**Figura 15** - Esquema de montagem no software ImageJ para quantificação de área infartada. A área branca circulada em amarelo corresponde a área infartada. Os valores foram expressos em % da área total.

## 4.13 Ensaios

Com objetivo de aprimorar as técnicas e garantir uma boa extração de dados no experimento principal, conduzimos alguns experimentos preliminares. A realização de experimentos preliminares foi fundamental para garantir a qualidade e a reprodutibilidade do estudo, pois permitiu testar e ajustar a metodologia empregada, identificar possíveis falhas técnicas, calibrar equipamentos e assegurar condições adequadas de perfusão, registro e controle experimental. Esses ensaios possibilitaram ainda a definição de parâmetros críticos, como tempos de isquemia e reperfusão ou limites de variabilidade fisiológica. Além disso, confirmaram a viabilidade do modelo experimental, garantindo que a preparação mantenha respostas fisiológicas estáveis e compatíveis com os objetivos da pesquisa, além de reduzirem riscos de falhas no experimento principal, em conformidade com os princípios dos 3Rs. Os experimentos preliminares são descritos a seguir. Em ambos, os animais foram divididos em três grupos experimentais compuseram o experimento, CTR (animais controle, n = 10), $TT_5$ (animais que passaram por TT de 5 dias por

imersão em água aquecida a 40°C, n = 10) e $TT_{10}$ (animais que passaram por TT de 10 dias por imersão em água aquecida a 40°C, n = 10).

### 4.13.1 Termotolerância – Protocolo de carga incremental

Neste primeiro experimento, realizamos a avaliação da função cardíaca pelo método de coração isolado (Langendorff), no qual, após uma fase inicial de estabilização de 20 minutos sob perfusão retrógrada com KHS a 37 °C, o coração é submetido a incrementos graduais de temperatura. Cada etapa consiste em períodos de 10 minutos de perfusão e registro, iniciando-se em 37 °C e progredindo sequencialmente para 38 °C, 39 °C e 40 °C, permitindo a avaliação contínua das respostas funcionais frente ao estresse térmico progressivo. Esse desenho experimental possibilita a análise da termotolerância cardíaca, da modulação de parâmetros contráteis, bem como da ativação de mecanismos celulares adaptativos, em condições controladas e reprodutíveis.

- Desenho experimental de carga incremental

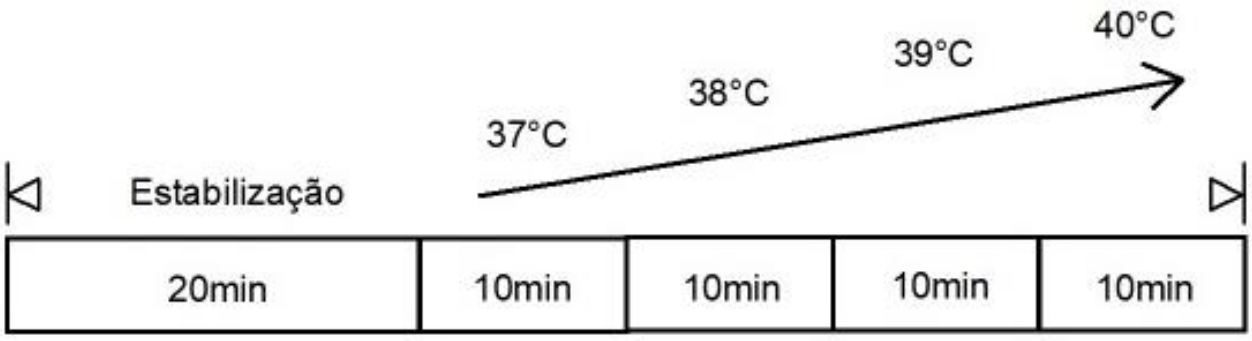



**Figura 16.** Desenho experimental de avaliação da termotolerância em coração isolado. Protocolo de carga incremental.

### 4.13.2 Termotolerância – Protocolo de carga constante

Neste segundo experimento, repetimos a metodologia de análise funcional cardíaca, porém o desafio térmico consistiu na elevação direta de 37 °C para 40 °C, o que permaneceu por 30 min. Esta avaliação baseia-se na ampliação da investigação de mecanismos de proteção em distintas faixas de temperatura.

- Desenho experimental de carga constante

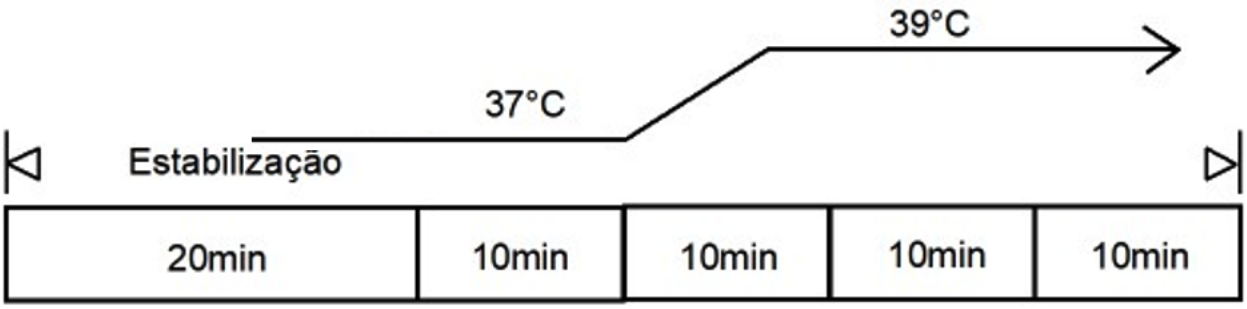



**Figura 17** - Desenho experimental de avaliação da termotolerância em coração isolado. Protocolo de carga constante.

### 4.13.3 Efluente coronariano

Após verificarmos benefícios da TT na promoção da termotolerância cardíaca, nos interessamos em investigar se corações condicionados poderiam liberar fatores benéficos que pudessem mimetizar o efeito do pré-condicionamento em corações sedentários (CTR). A utilização do efluente coronariano de um coração previamente condicionado em outro coração isolado tem como justificativa científica a investigação dos fatores parácrinos e humorais liberados durante o pré-condicionamento cardíaco. Em nossos estudos anteriores de indução da lesão de isquemia e reperfusão (LIR), observamos que o pré-condicionamento induz a liberação de mediadores solúveis que podem ser carreados pelo efluente. Quando o efluente é transferido para outro coração não condicionado, ele pode reproduzir efeitos protetores semelhantes, reduzindo o tamanho do infarto, preservando a função contrátil e atenuando arritmias. Tomados em conjunto, esses dados sugerem cardioproteção.

Portanto, através do uso do efluente coronariano, tivemos como objetivo utilizar um modelo experimental para investigar uma possível cardioproteção de origem humoral, distinguindo-a de mecanismos exclusivamente intracelulares ou dependentes da integridade neural. Esse procedimento permite ainda fornecer evidências para potenciais estratégias terapêuticas baseadas na aplicação de mediadores derivados do coração condicionado. Os animais foram divididos em três grupos experimentais: CTR (animais controle, n = 5), IAQ (animais que passaram por 7 dias

consecutivos de terapia térmica por banho aquecido, n = 5) e EFF (animais sedentários que receberam o efluente do grupo IAQ, n = 10).

- Desenho experimental do experimento com efluente coronariano

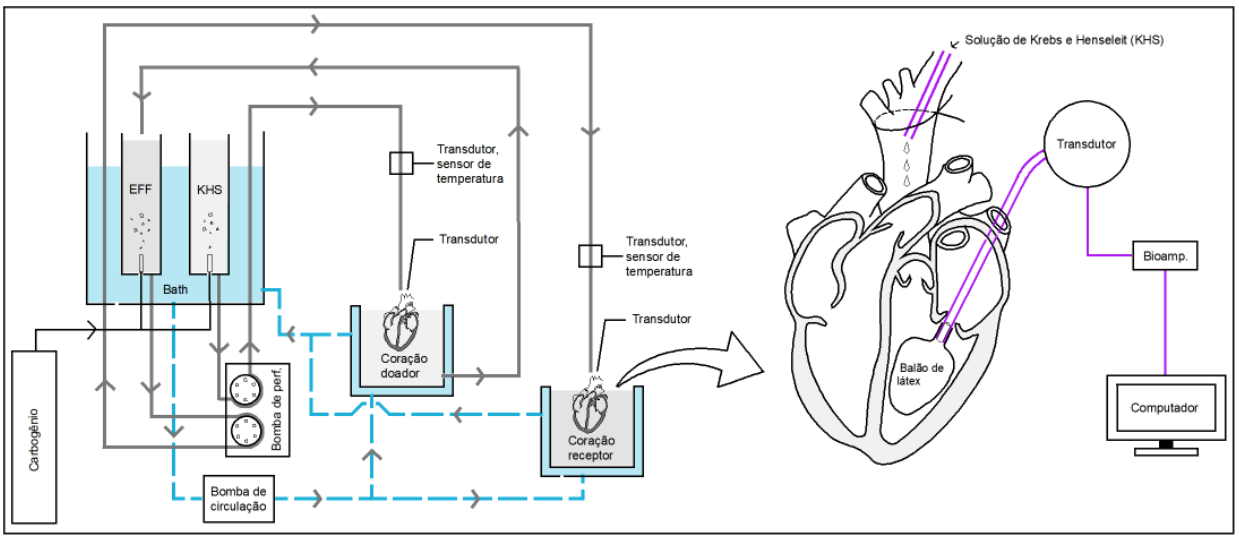



**Figura 18.** Desenho experimental e esquema de montagem do aparato de Langendorff para coleta, reoxigenação e reperfusão por efluente coronariano em um segundo coração.

### 4.13.4 Terapia térmica, decaimento e readaptação

Neste experimento foram testadas as hipóteses previstas no início deste estudo. Portanto, o objetivo principal foi investigado nesta última etapa de avaliação da função cardíaca, pois foram considerados 4 grupos experimentais necessários para verificar a possibilidade de alguma forma de memória cardioprotetora ou vasomotora (CTR, animais controle sedentários; $TT_{10}$, terapia térmica por 10 dias; $TT_{10 + \text{decaimento } 10}$, animais que passaram por 10 dias de TT seguidos de 10 dias sem intervenção; RAC, animais que passaram por 10 dias d eTT seguido de 10 dias de decaimento e por fim, 5 dias de readaptação).

- Desenho experimental da terapia térmica, decaimento e readaptação.

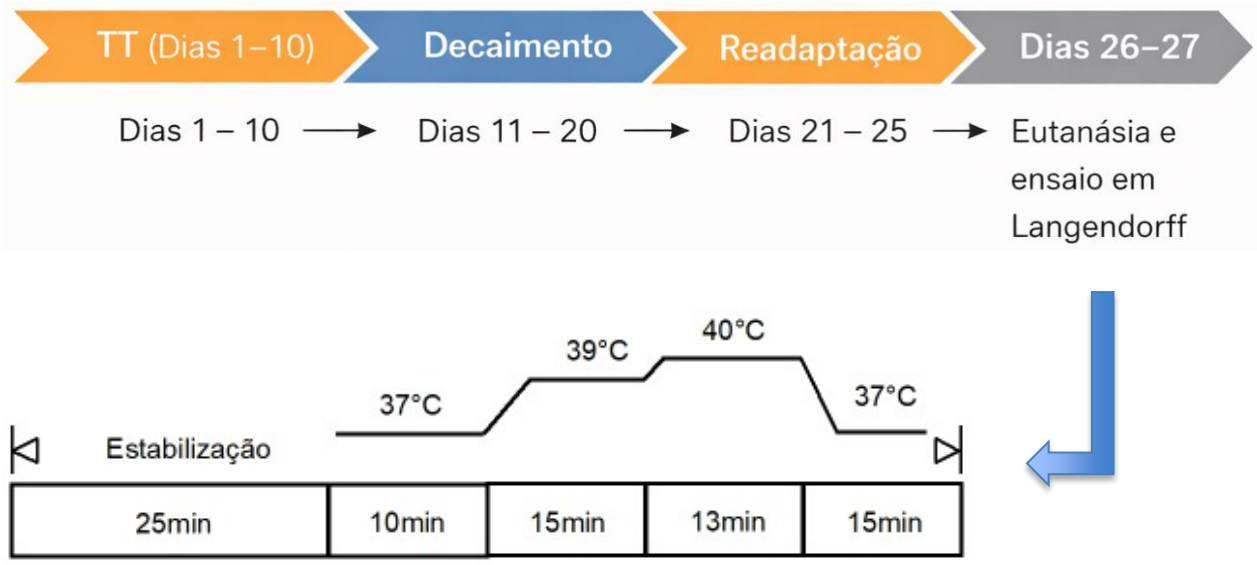



**Figura 19 -** Cronologia dos eventos do experimento de análise da TT, decaimento e retomada das adaptações.

**Tabela 3** - Protocolo de TT para os três grupos experimentais.

| Dia | Intervenção |
|---|---|
| 1 | 25 min |
| 2 | 35 min |
| 3 | 40 min |
| 4 | 50 min |
| 5 - 10 | 60 min |
| 11 - 20 | Decaimento |
| 1 | 25 min |
| 2 | 35 min |
| 3 | 40 min |
| 4 | 50 min |
| 5 - 10 | 60 min |

$TT_{10}$ | $TT_{10 + decaimento\ 10}$ | RAC

## 4.14 Análise Estatística

Todos os dados coletados foram submetidos a testes estatísticos para verificação de normalidade. Quanto aos dados não temporais, quando constatada a normalidade das amostras, foi utilizada a ANOVA de 1 fator, porém quando não foi constatada normalidade, utilizamos o teste

de Kruskal-Wallis. Para os dados temporais e de reatividade vascular, foi utilizada a ANOVA de dois fatores, com pós-teste de *Tukey*. Na análise de dados da reatividade, utilizou-se a escala logarítmica para não subestimar os dados, no caso de existir redução da expressão do alvo, visto que, em escala linear, essa diminuição gera valores entre 0 e 1, enquanto o aumento da expressão pode gerar valores de 1 a $\infty$. Os dados foram expressos em média ± erro padrão da média. Os testes foram executados através do software GraphPad Prism (versão 10.1.0, San Diego, CA, USA).

# 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 5.1 Temperatura colônica

A análise de temperatura colônica ($T_{col}$) em ratos antes (*pré*) e após (*pós*) a TT revelou respostas fisiológicas distintas entre os grupos experimentais (Figura 20). No estado pré-intervenção, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, indicando homogeneidade das medidas antes da exposição ao protocolo experimental ($p > 0.05$).

Na condição pós-TT, foram detectadas diferenças significativas entre grupos. O grupo $TT_{10}$ apresentou uma redução significativa da $T_{col}$ em comparação ao grupo CTR ($p < 0.01$), enquanto o grupo $TT_{10 + Decaimento10}$ mostrou elevação significativa em relação ao $TT_{10}$ ($p < 0.05$). Não foram observadas diferenças significativas entre os outros pares de comparação, indicando que o efeito térmico foi mais pronunciado em $TT_{10}$, com atenuação do efeito no período de decaimento (Figura 20 B).

Já na avaliação intragrupo (Fig. 20 C), observou-se que a $T_{col}$ apresentou respostas distintas entre os grupos experimentais quando comparadas às condições basal (barras sólidas) e pós-intervenção (barras hachuradas), evidenciando que o efeito do protocolo térmico não foi uniforme entre os animais. No grupo CTR, a temperatura central manteve-se estável, com ampla sobreposição dos valores individuais, indicando preservação do equilíbrio térmico e ausência de modulação termorregulatória relevante. Em contraste, $TT_{10}$ exibiu redução consistente da $T_{col}$ após TT ($p < 0.001$), com deslocamento da média e da maioria dos valores individuais para níveis inferiores, sugerindo adaptação termorregulatória caracterizada por maior eficiência de dissipação de calor e possível estabelecimento de economia térmica. $TT_{10 + Decaimento10}$ manteve valores semelhantes entre as condições ($p > 0.05$). O grupo RAC apresentou também redução da $T_{col}$ na

condição pós ($p < 0.05$), porém com maior dispersão dos dados, indicando resposta presente, mas com variabilidade interindividual mais pronunciada.

Os dados sugerem que o protocolo experimental induziu modulação da temperatura central apenas em grupos com maior carga de exposição ao calor, enquanto os grupos CTR e $TT_{10}$ + $Decaimento_{10}$ que não foram tratados ou passaram por decaimento de igual período ao de TT, apresentaram manutenção da $T_{col}$.

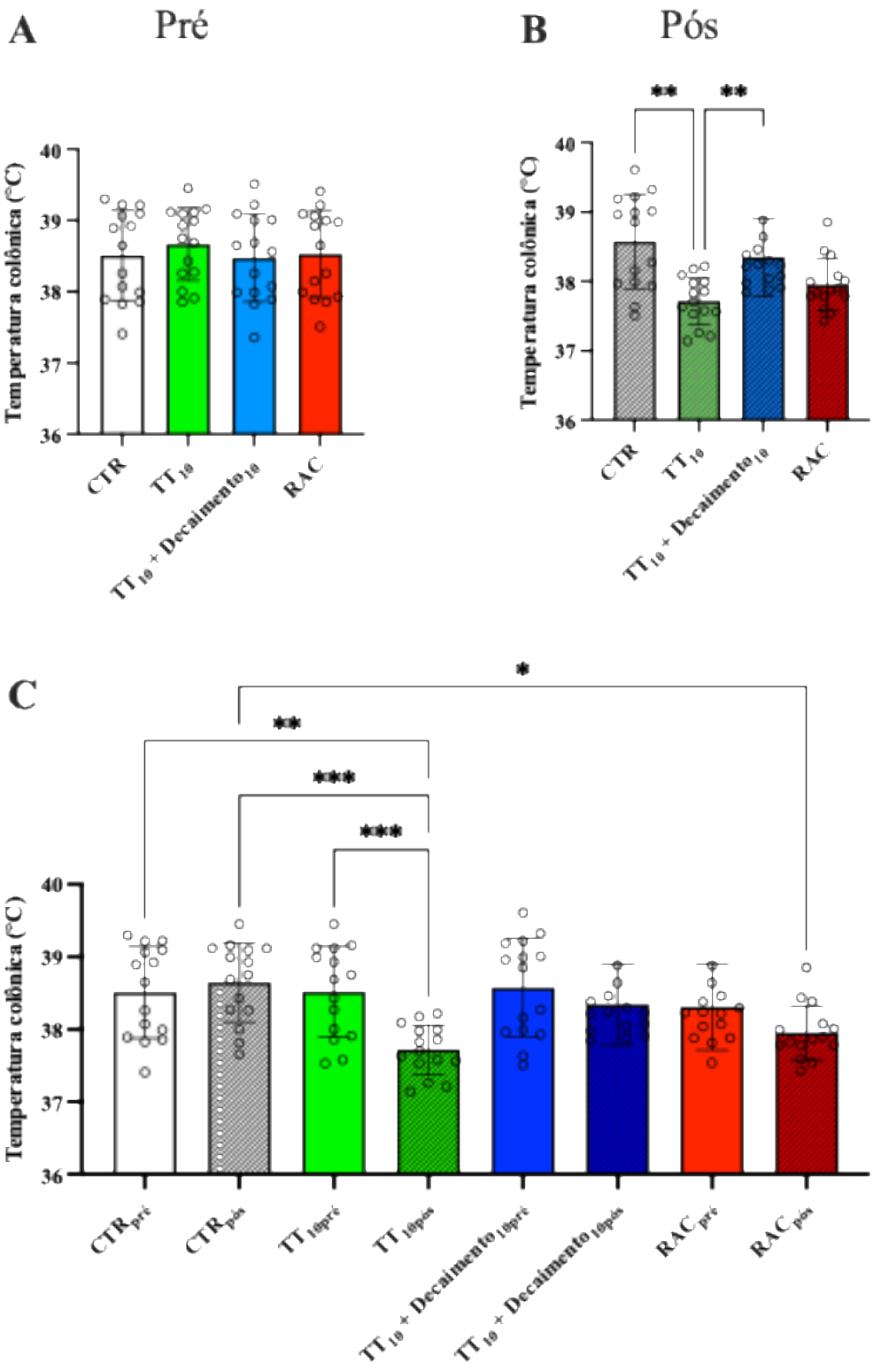



**Figura 20** – Temperatura colônica aferida nos quatro grupos experimentais antes (A, n = 15) e após (B, n = 15) exposição ao calor (n = 15). ((H(7)= 36.09, p < 0.0001). *p < 0.05. **p < 0.01.***p < 0.001.

Esses achados estão de acordo com a literatura sobre adaptações térmicas e alterações fisiológicas de temperatura corporal em animais após aclimatação ao calor. Estudos anteriores demonstraram que exposições repetidas a ambientes quentes podem resultar em ajustes térmicos incluindo redução na temperatura central (BUONO, HEANEY, *et al.*, 1998, LORENZO, HALLIWILL, *et al.*, 2010). De forma semelhante, estudos com roedores relataram variações na temperatura interna como parte da resposta adaptativa à exposição contínua à temperatura elevada (BITTENCOURT, WANNER, *et al.*, 2020).

O padrão observado — uma tendência de diminuição da $T_{col}$ pós-estímulo em grupos submetidos ao estresse térmico — sugere uma modulação adaptativa da termorregulação mediada pela exposição crônica ao calor, possivelmente refletindo alterações na termólise, no controle autonômico e na redistribuição de fluxo sanguíneo.

## 5.2 Eletrocardiografia

No momento pré-experimental (Fig. 21), não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos componentes espectrais da variabilidade da frequência cardíaca (VFC: LF, HF, LF/HF e VLF), indicando condição autonômica basal semelhante entre os grupos antes da intervenção.

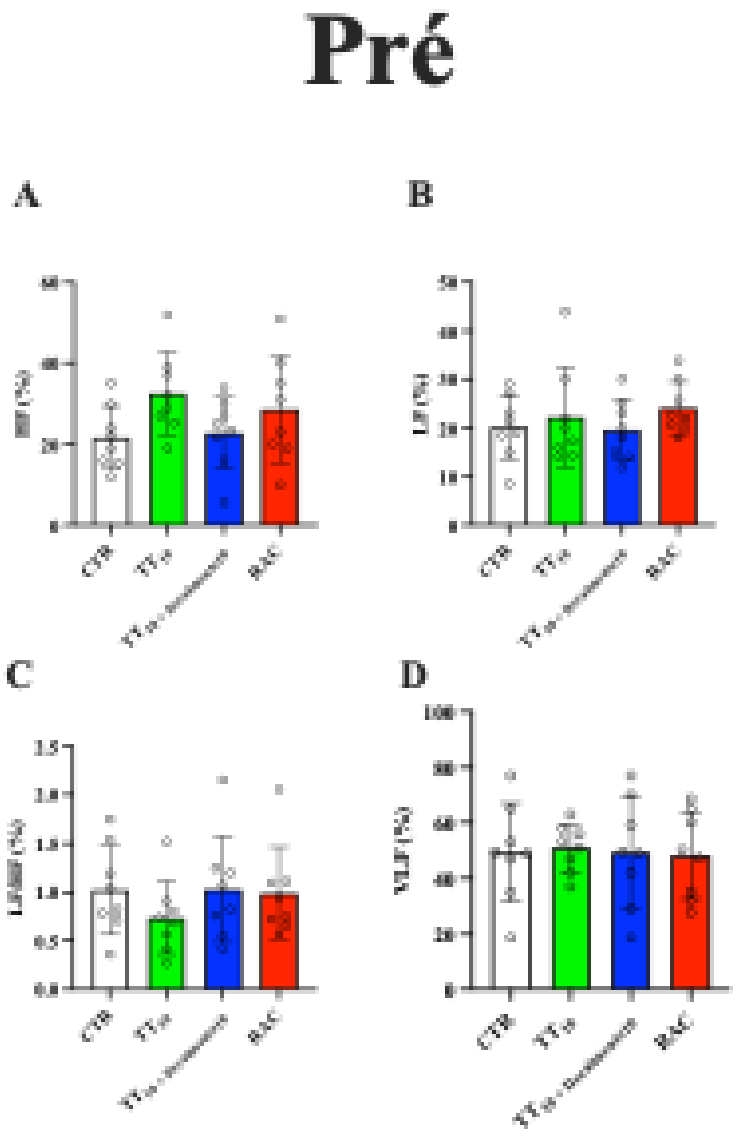



**Figura 21 –** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência no período pré-experimental (n = 8).

A figura 22 apresenta os dados de VFC. Os parâmetros espectrais da variabilidade da frequência cardíaca revelaram modificações autonômicas significativas entre os grupos, evidenciando que a TT modulou de forma consistente a resposta cardiovascular ao estresse térmico subsequente. O componente de alta frequência (HF), marcador da modulação parassimpática, apresentou valores significativamente mais elevados no grupo $TT_{10}$ em comparação ao grupo CTR e $TT_{10\ +\ decaimento10}$. Paralelamente, o componente de baixa frequência (LF) mostrou redução significativa no $TT_{10}$ em relação ao CTR e a $TT_{10\ +\ decaimento10}$. Contudo, a análise isolada do LF não

refletiu predominância simpática, pois o aumento concomitante de HF no $TT_{10}$ alterou o balanço autonômico. Esse efeito é corroborado pela razão LF/HF, que se apresentou significativamente reduzida no grupo $TT_{10}$ quando comparado ao CTR e a $TT_{10\ +\ decaimento10}$, caracterizando predominância vagal relativa, decaimento simpático e resultando em melhor equilíbrio simpatovagal após a TT. O grupo $TT_{10\ +\ decaimento10}$ apresentou razão LF/HF próxima aos valores do grupo CTR. Além disso, o componente de muito baixa frequência (VLF) mostrou elevação expressiva no $TT_{10}$ em relação ao CTR e a $TT_{10\ +\ decaimento10}$, o que sugere o aprimoramento de mecanismos regulatórios semelhantes ao de longo período, associados também à modulação vascular, ajustes humorais e termorregulatórios. Esses achados indicam que a TT promoveu a modulação vagal e melhor equilíbrio autonômico, caracterizando um perfil autonômico compatível com maior estabilidade cardiovascular e sugerindo a presença de memória adaptativa autonômica induzida pelo calor.

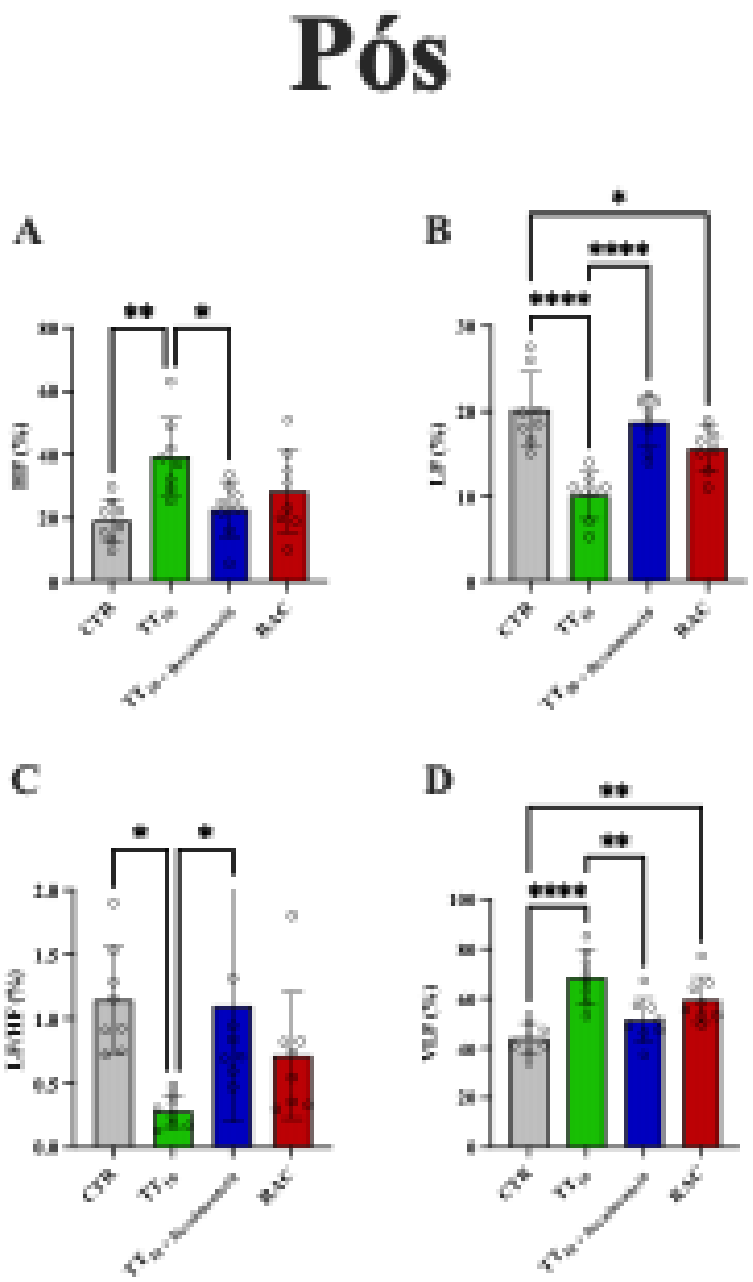



**Figura 22 -** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência no período pós-experimental (n = 8).

A elevação de HF observada no grupo $TT_{10}$ é coerente com a interpretação de maior modulação parassimpática vagal após estresse térmico, visto que HF é amplamente reconhecido como reflexo da atividade vagal cardíaca (MATTHEW, BASTILLE, *et al.*, 2004). Em condições de estresse térmico agudo, estudos prévios em humanos e modelos animais demonstraram

supressão vagal e aumento da carga simpática, resultando em redução de HF e aumento de razão LF/HF (PÉRIARD, Julien D., TRAVERS, *et al.*, 2016, TIWARI, KUMAR, *et al.*, 2021). Portanto, o aumento de HF no grupo $TT_{10}$ sugere que TT pode melhorar o tônus vagal após um desafio térmico.

De forma complementar, o componente de baixa frequência (LF) apresentou redução significativa no $TT_{10}$ em relação aos demais grupos, assim como a razão LF/HF, indicando um melhor equilíbrio simpato-vagal (MATTHEW, BASTILLE, *et al.*, 2004). A razão LF/HF foi utilizada como um índice espectral da variabilidade da frequência cardíaca, representando a relação entre as oscilações de baixa e alta frequência e permitindo avaliar alterações relativas no padrão de modulação autonômica cardíaca entre os grupos experimentais. Esses achados refletem um padrão autonômico mais favorável, no qual a modulação parassimpática não é suprimida de forma desproporcional em relação à modulação simpática, o que tem sido associado a maior flexibilidade autonômica e resiliência cardiovascular (SHAFFER, GINSBERG, 2017). Embora LF isoladamente não represente exclusivamente a atividade simpática, a razão LF/HF é frequentemente utilizada na literatura como um índice de equilíbrio simpato-vagal, particularmente em contextos experimentais controlados (ROUTLEDGE, CAMPBELL, *et al.*, 2010).

O componente de muito baixa frequência (VLF), que se mostrou significativamente elevado no grupo $TT_{10}$, também encontrou respaldo na literatura, onde VLF tem sido associado a mecanismos regulatórios de prazo mais longo, incluindo influências humorais, vasomotoras e termorregulatórias (BERNTSON, THOMAS BIGGER, *et al.*, 1997, TAYLOR, CARR, *et al.*, 1998). A modulação desse componente sugere que adaptações induzidas pela TT podem alterar não apenas respostas rápidas autonômicas, mas também elementos de controle que operam em escalas de tempo maiores e que integrariam ajustes vasculares e termorregulatórios mais amplos.

Importante também considerar o achado de que o grupo $TT_{10}$ + $decaimento_{10}$ apresentou valores de razão LF/HF semelhantes ao grupo controle, o que demonstra a perda dos efeitos adaptativos com a ausência de estímulo térmico por 10 dias. Esse padrão está em consonância com estudos de aclimatação ao calor que demonstram que adaptações adquiridas podem declinar com a interrupção da exposição, especialmente quando a exposição é relativamente breve (FLOURIS, POIRIER, *et al.*, 2014).

## 5.3 Arritmias cardíacas

Em nosso estudo, as arritmias observadas não ultrapassaram o tempo de 3 min. Na figura 23, observou-se no grupo CTR e no grupo $TT_{10 + decaimento10}$ presença de arritmias significativamente maior comparada a $TT_{10}$ e RAC.

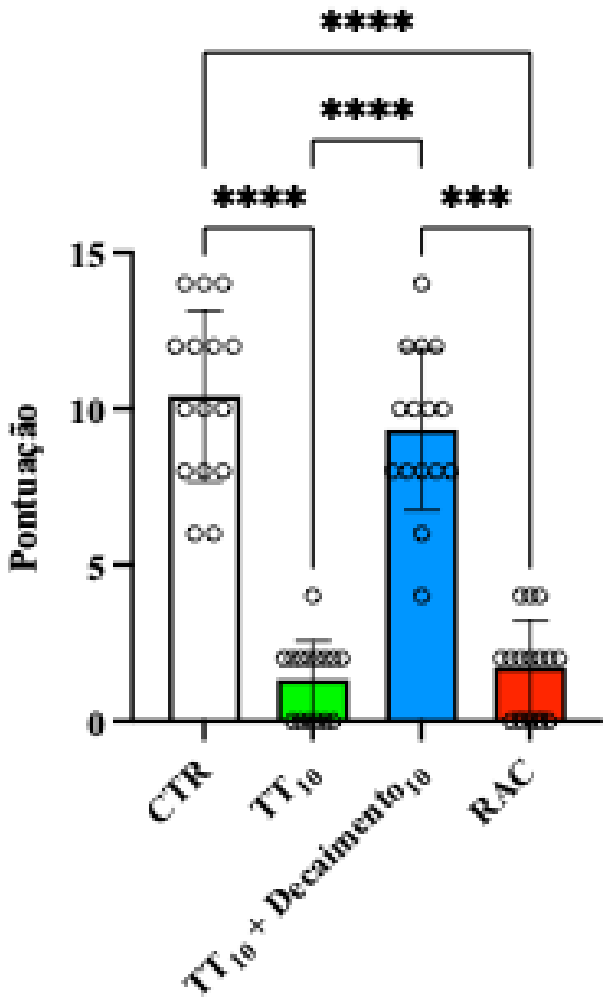



**Figura 23 -** Susceptibilidade à ocorrência de episódios arrítmicos durante o período de elevação da temperatura do perfusato. (H(3)=45.55, p < 0.0001). ***p < 0.001. ****p < 0.0001.

O estresse térmico significativo, especialmente quando combinado a um quadro de desidratação, aumenta a atividade simpática e reduz a atividade parassimpática, o que é um mecanismo fisiológico que *predisporia a arritmias* em situações de hipertermia extrema (MATTHEW, BASTILLE, *et al.*, 2004). Em outro estudo que investigou se a aclimatação reduziu

a incidência e duração das arritmias, demonstrou que o calor altera a suscetibilidade cardíaca a arritmias em um modelo experimental de isquemia-reperfusão (STEARE, YELLON, 1993). Em humanos também foi observada a maior incidência de arritmias em pacientes com marcapasso (ALAHMAD, OYEKUNLE, *et al.*, 2025), assim como aumento no atendimento de pacientes com taquicardia em condições ambientais de altas temperaturas e humidade relativa do ar (JALALI, ROMASZKO, *et al.*, 2024).

## 5.4 Avaliação morfofuncional cardíaca

No primeiro experimento buscando avaliar a termotolerância cardíaca, desenvolvemos um protocolo para verificar se dois diferentes períodos de terapia térmica por imersão em água aquecida ($TT_5$, terapia térmica por 5 dias consecutivos; $TT_{10}$, terapia térmica por 10 dias consecutivos, ambos de acordo com a sequência de aclimatação descrita na Tabela 3, promoveriam termotolerância cardíaca no modelo de coração isolado frente ao desafio térmico que consistiu em elevar em 1°C a cada 10 min até 40°C.

Em relação à $T_{col}$, observou-se um padrão claro de adaptação térmica no grupo $TT_{10}$ em comparação com os grupos CTR e $TT_5$ (Fig. 24. $F(2,27) = 5,83$, $p = 0,0076$). O grupo $TT_5$ apresentou valores semelhantes ao CTR, sem diferenças estatisticamente significativas. No entanto, o grupo $TT_{10}$ exibiu uma redução significativa na Tcol em comparação com o CTR ($p = 0,01$), indicando maior capacidade de termorregulação após 10 dias de TT. A comparação entre os grupos $TT_{10}$ e $TT_5$ também apresentou diferença significativa ($p = 0,2$) com TT10 apresentando valores menores.

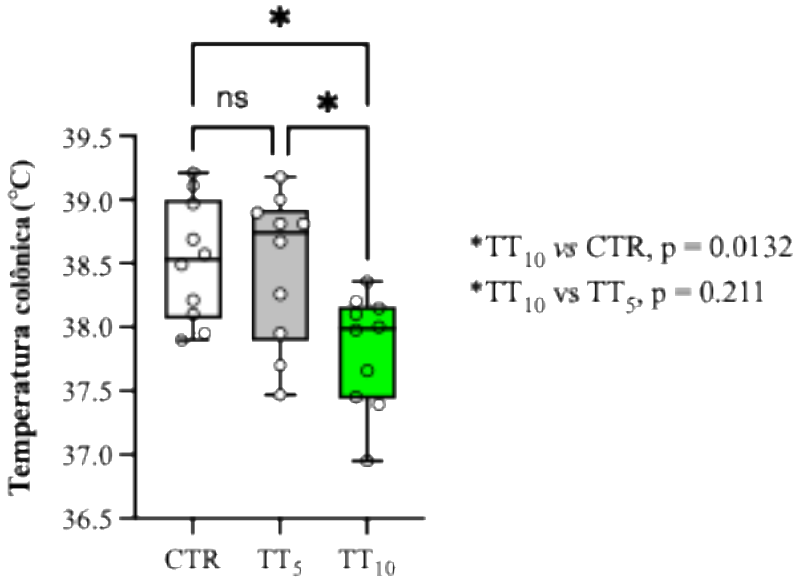



**Figura 24 –** Temperatura colônica.

A temperatura colônica foi menor no grupo $TT_{10}$, refletindo mecanismos termorregulatórios aprimorados. Essa descoberta está em consonância com a literatura recente que descreve como protocolos de aclimatação de 7 a 14 dias são capazes de reduzir a temperatura corporal central em repouso e aumentar a eficiência da dissipação de calor, um fenômeno clássico observado em estudos de aclimatação ao calor (HOROWITZ, Michal, 2017, PÉRIARD, J. D., RACINAIS, *et al.*, 2015). A ausência de alterações após cinco dias também é consistente com o padrão temporal descrito por estudos que mostram que as adaptações iniciais ocorrem rapidamente de 2 a 5 dias (GARRETT, Andrew T., CREASY, *et al.*, 2012), mas que reduções significativas na temperatura corporal basal tendem a aparecer somente após estágios mais avançados do processo, a partir de 10 a 14 dias (HOROWITZ, Michal, 2017).

A queda na Tcol em $TT_{10}$ indica maior economia térmica, caracterizada por menor ativação dos mecanismos efetores de dissipação de calor em repouso (COLLIER, BAUMGARD, *et al.*, 2019). Trabalhos recentes mostram que esse fenômeno está relacionado a ajustes centrais (redução da temperatura de ativação dos centros hipotalâmicos) (BARRY, CHASELING, *et al.*, 2020) e ajustes periféricos (melhora da vasodilatação cutânea e sudorese em humanos; aumento do fluxo sanguíneo periférico em roedores) (HOROWITZ, M, 2003, PÉRIARD, J. D., RACINAIS, *et al.*, 2015). Paralelamente, a redução sustentada da temperatura corporal é considerada um marcador

indireto de maior termotolerância (GIBSON, TAYLOR, *et al.*, 2017), levando a menor sobrecarga cardíaca durante exposições subsequentes ao calor.

Durante o desafio térmico progressivo (37–40 °C), observou-se que os corações do grupo $TT_{10}$ apresentaram desempenho hemodinâmico superior em comparação com os grupos CTR e $TT_5$ (Fig. 25). A pressão sistólica do ventrículo esquerdo (PSVE) apresentou uma diminuição progressiva com o aumento da temperatura nos grupos CTR e $TT_5$, enquanto o grupo $TT_{10}$ manteve valores superiores ao longo de todo o protocolo ($TT_{10}$ vs CTR, $p = 0,0219$; $TT_{10}$ vs $TT_5$, $p = 0,0086$).

Da mesma forma, a PDFVE apresentou um aumento substancial no grupo $TT_5$, indicando deterioração da complacência ventricular sob estresse térmico. Em contraste, o grupo $TT_{10}$ apresentou uma manutenção na PDFVE, sugerindo preservação da função diastólica ($TT_{10}$ vs CTR, $p = 0,0186$; $TT_{10}$ vs HT5, $p = 0,0475$). Além disso, o grupo $TT_5$ apresentou um aumento tardio acentuado na PDFVE, diferindo significativamente do controle (TT5 vs CTR, $p = 0,0022$). Essa elevação da PDFVE em $TT_5$, divergindo de CTR e $TT_{10}$ pode refletir as adaptações em andamento nesta fase de aclimatação, incompletas aos 5 dias.

A pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (PDVE) seguiu o mesmo padrão da PSVE: CTR e $TT_5$ exibiram declínio progressivo, enquanto o TT10 manteve maior estabilidade contrátil durante todo o aquecimento ($TT_{10}$ vs CTR, $p = 0,0485$; $TT_{10}$ vs $TT_5$, $p = 0,0426$).

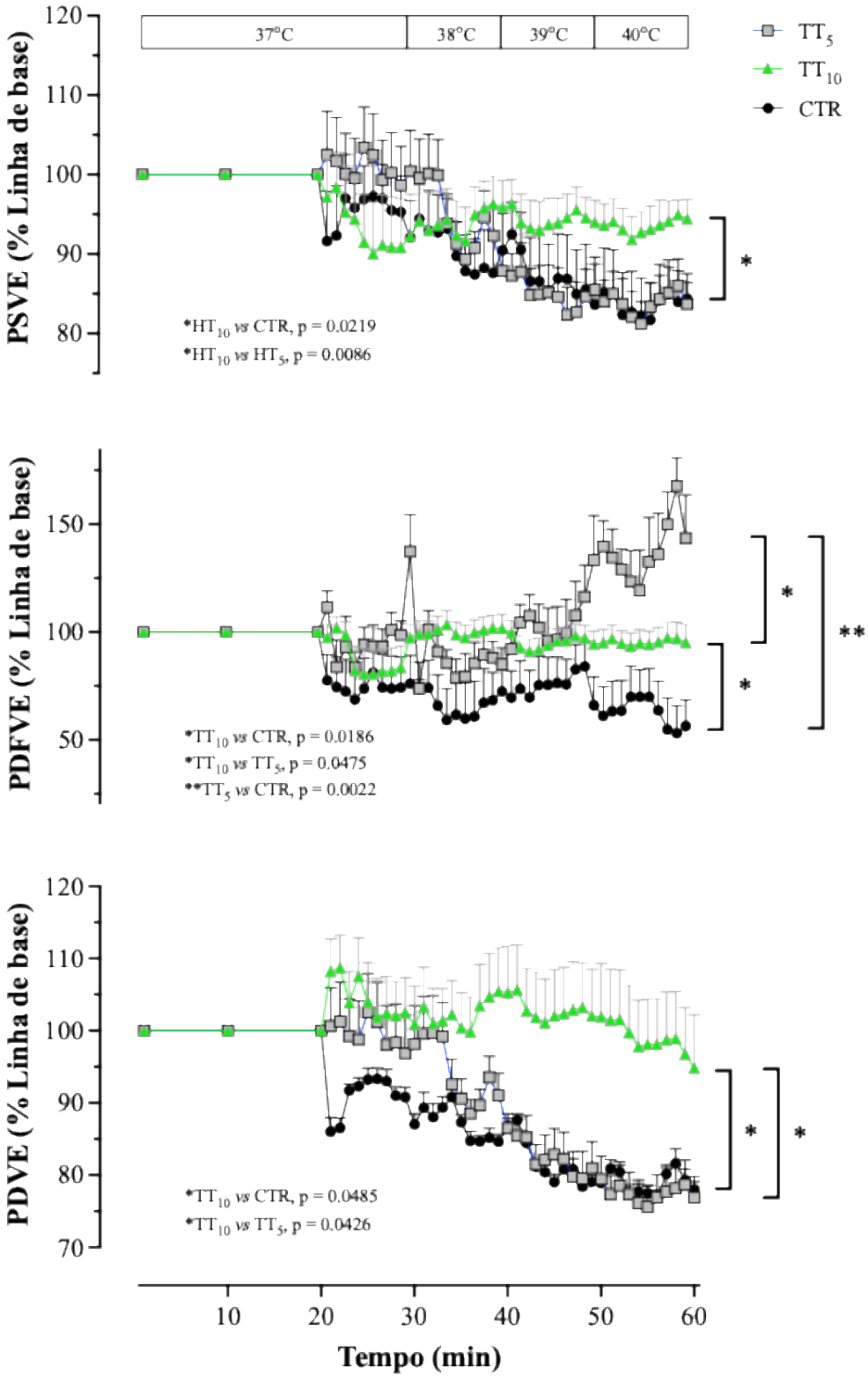



**Figura 25.** Termotolerância – Protocolo de carga incremental. Desenvolvimento da pressão ventricular esquerda (PDVE) no protocolo experimental de termotolerância em coração isolado.

A figura 25 demonstra que a elevação progressiva da temperatura de 37 °C a 40 °C promoveu queda acentuada da função contrátil nos corações do grupo controle (CTR), evidenciando maior suscetibilidade ao estresse térmico. Nos animais submetidos à terapia térmica por 5 dias (HT5), o declínio da pressão desenvolvida foi semelhante ao grupo controle. Por outro lado, os corações do grupo submetido a 10 dias de terapia térmica (HT10) apresentaram manutenção significativamente superior da função contrátil ao longo de todo o protocolo, com diferença estatística em relação ao CTR ($p < 0,05$), indicando maior tolerância ao calor. Esses achados corroboram a hipótese de que a repetida exposição ao calor induz adaptações cumulativas no miocárdio, as quais podem estar relacionadas ao aumento da expressão de proteínas de choque térmico, que atuam como chaperonas moleculares na preservação da integridade proteica, à melhora do controle do cálcio intracelular e à maior eficiência bioenergética mitocondrial (HOROWITZ, M, 2016, HOROWITZ, Michal, 2014). Estudos prévios já demonstraram que o condicionamento térmico é capaz de reduzir o dano oxidativo e aumentar a resistência à isquemia-reperfusão, reforçando o potencial da terapia térmica planejada como estratégia não farmacológica de cardioproteção (MALOYAN, Alina, PALMON, *et al.*, 1999, SANTOS, ALMEIDA, *et al.*, 2025). Assim, nossos resultados indicam que o efeito protetor cardíaco é dependente da duração da intervenção, sendo mais evidente após 10 dias de exposição ao calor.

A exposição cíclica repetida ao calor, como a utilizada em protocolos de imersão em água quente, desencadeia a ativação precoce do HSF1, a indução do HSP70, o aumento das defesas antioxidantes e a redução da apoptose durante o período de estresse (Barna et al. 2018; Szyller & Bil-Lula 2021; Yang et al. 2017). Assim, nosso protocolo reflete conceitualmente a estrutura mecanística subjacente à termotolerância cardíaca: uma linha de base estável que permite uma comparação fisiológica precisa, seguida por uma fase de estresse bem definida, durante a qual as vias protetoras, possivelmente induzidas por aclimatação de curto prazo, se manifestam como melhor desempenho miocárdico e menor vulnerabilidade a lesões térmicas ou oxidativas.

A primeira explicação fisiológica plausível para a superioridade funcional observada em $TT_{10}$ é a ativação mais robusta da via HSF1–HSP70, amplamente reconhecida como o eixo central da termotolerância (HOROWITZ, Michal, 2014). Estudos em diferentes modelos – incluindo coração isolado, tecido esquelético e sistemas in vivo – demonstram que a indução sustentada de HSP70 aumenta a estabilidade das proteínas contráteis, reduz o acúmulo de proteínas desnaturadas

e fortalece a capacidade de reparo celular (HOROWITZ, Michal, 2017, KREGEL, 2002). O perfil de PSVE e PDVE estáveis em $TT_{10}$ é consistente com esse mecanismo.

Outro aspecto crítico envolve a proteção mitocondrial. Estudos recentes mostram que ciclos repetidos de estresse térmico aumentam a resistência mitocondrial à abertura do poro de transição de permeabilidade, reduzem a produção de espécies reativas de oxigênio e aumentam a eficiência metabólica (ASSAYAG, Miri, SAADA, *et al.*, 2012, BRUNT, MINSON, 2021a, MARCHANT, NELSON, *et al.*, 2023). A menor elevação da PDFVE observada no grupo $TT_{10}$ sugere a manutenção da homeostase energética e a prevenção da disfunção diastólica dependente de cálcio, frequentemente precipitada por falência mitocondrial.

Além disso, estudos em roedores submetidos à aclimatação térmica mostram que regimes de curta duração (< 14 dias) podem desencadear o pré-condicionamento térmico, modulando vias antiapoptóticas como p53, Bcl-2 e caspase-3 (ASSAYAG, M, GERSTENBLITH, *et al.*, 2010, CHIEN, CHIEN, *et al.*, 2014, HOROWITZ, Michal, 2017). Esses achados corroboram o desempenho superior dos corações $TT_{10}$ mesmo em temperaturas de 39–40 °C, quando os grupos CTR e $TT_5$ apresentaram uma queda acentuada na pressão desenvolvida.

O grupo $TT_5$ apresentou desempenho intermediário em diversas variáveis, indicando que a resposta adaptativa depende da acumulação temporal de estímulos térmicos. Isso está de acordo com o conceito de "carga térmica" descrito por Horowitz (2020), segundo o qual o organismo requer um limiar mínimo de ciclos térmicos para consolidar respostas citoprotetoras duradouras. Nossos resultados convergem fortemente com estudos recentes que demonstram que curtos períodos de terapia térmica podem melhorar a tolerância ao calor e reduzir a lesão cardíaca por isquemia/reperfusão (BRUNT, HOWARD, *et al.*, 2016). O padrão observado no grupo $TT_{10}$ — maior estabilidade sistólica e menor acúmulo de pressão diastólica — demonstra que breves períodos de aquecimento podem gerar efeitos cardioprotetores comparáveis aos obtidos por protocolos de aclimatação mais longos.

Durante a fase basal a 37 °C, ambos os grupos apresentaram valores de frequência cardíaca estabilizados em aproximadamente 100% do valor basal, sem diferenças significativas entre eles (Fig. 26). Com o início do aquecimento para 38 °C, observou-se uma queda transitória na frequência cardíaca em ambos os grupos e, em seguida, à medida que a temperatura aumentou para 39 °C e posteriormente para 40 °C, ocorreu um aumento progressivo na frequência cardíaca (FC)

em ambos os grupos. O grupo $TT_5$ apresentou um aumento semelhante, porém com maior variabilidade entre os momentos de avaliação e uma tendência a maior dispersão dos valores. De modo geral, ambos os grupos demonstraram um padrão adaptativo caracterizado por um aumento gradual da frequência cardíaca em resposta ao aumento térmico.

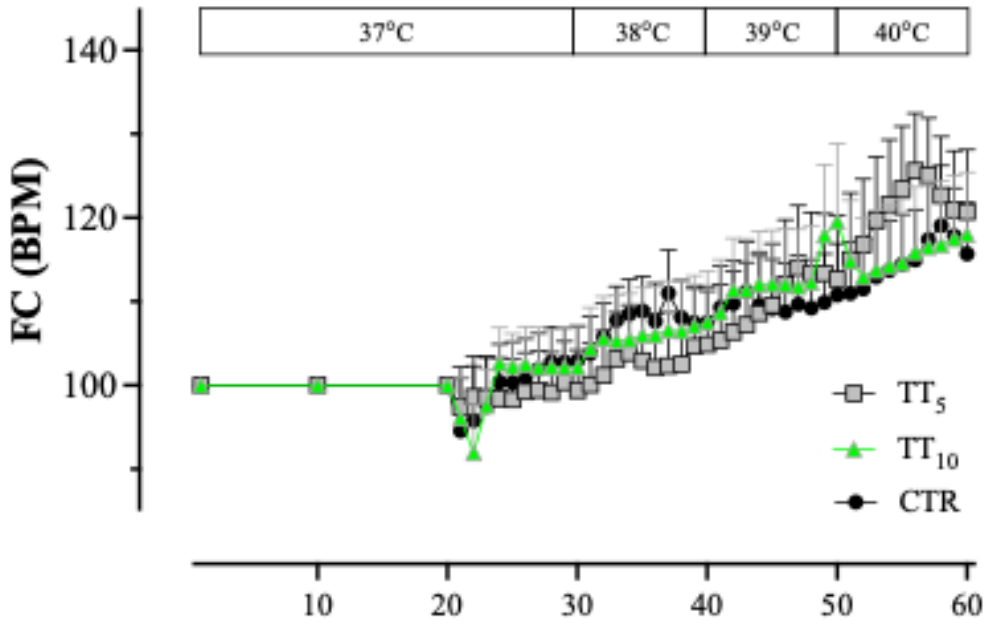



**Figura 26 -** Frequência cardíaca expressa como porcentagem do valor basal em corações isolados submetidos a um protocolo de aquecimento controlado de 37°C a 40°C.

A análise da FC durante o desafio térmico progressivo revelou aspectos importantes da resposta cronotrópica de corações previamente expostos à terapia térmica. Logo após o início do aquecimento, ambos os grupos — $TT_5$ e $TT_{10}$ — apresentaram uma queda transitória na FC ao atingirem 38 °C, possivelmente refletindo um efeito inicial da instabilidade térmica sobre os mecanismos de despolarização rítmica. Contudo, à medida que a temperatura aumentou para 39 °C e, posteriormente, para 40 °C, ambos os grupos demonstraram um aumento gradual na FC, caracterizando um processo adaptativo ao estresse térmico (HOROWITZ, M, 2016, SIQUIER-COLL, BARTOLOMÉ, *et al.*, 2023). O grupo $TT_{10}$ apresentou menor variabilidade em comparação ao grupo $TT_5$. Esses achados sugerem que a exposição ao calor por 10 dias favorece uma reorganização mais eficiente dos mecanismos cronotrópicos intrínsecos, possivelmente envolvendo melhor preservação do automatismo cardíaco (STECYK, PAAJANEN, *et al.*, 2007),

maior estabilidade eletrofisiológica e maior capacidade de compensação para temperaturas elevadas (TRACHSEL, BARRY, *et al.*, 2020). Por outro lado, o padrão mais disperso observado no grupo $TT_5$ indica adaptação parcial, consistente com uma resposta incompleta aos efeitos do estresse térmico cíclico por apenas 5 dias (ASSAYAG, M, GERSTENBLITH, *et al.*, 2010)

O passo seguinte em nosso estudo foi verificar a termotolerância cardíaca frente a um estímulo contínuo de temperatura elevada e constante. A Figura 27 demonstra a variação da PVDE expressa como porcentagem da linha de base ao longo do tempo, o que representa a resposta funcional cardíaca frente a um desafio térmico de temperatura constante. Durante o período inicial (0 – 20 min), observa-se estabilidade hemodinâmica em todos os grupos, com valores próximos a 100% da linha de base, confirmando adequada estabilização do preparo em Langendorff e integridade contrátil basal.

A partir de aproximadamente 20 – 25 minutos ocorre uma elevação transitória da PVDE nos grupos frente ao desafio térmico, sugerindo um efeito inotrópico compensatório inicial. Esse comportamento é compatível com uma fase de hiperativação metabólica e aumento da cinética de pontes cruzadas induzido pelo aquecimento moderado, fenômeno já descrito em corações isolados submetidos a incrementos graduais de temperatura, nos quais há aceleração da atividade enzimática e maior sensibilidade miofibrilar ao $Ca^{2+}$ (DE TOMBE, STIENEN, 2007).

Com a progressão do estresse térmico (≅ 30 – 40 min), torna-se evidente a divergência entre os grupos. O grupo controle apresenta queda precoce e acentuada da PVDE, indicando comprometimento da capacidade contrátil sob hipertermia. Em contraste, os grupos $TT_5$ e $TT_{10}$ mantêm valores superiores por mais tempo, evidenciando maior estabilidade mecânica. Essa preservação funcional é coerente com o conceito de termotolerância cardíaca, conforme demonstramos no experimento anterior (Fig. 25). Fenômeno este relacionado com adaptações celulares protetoras.

Na fase final (≅ 50 – 60 min), quando o estresse térmico atinge níveis mais elevados, todos os grupos demonstram declínio contrátil, porém o grupo $TT_{10}$ apresenta queda mais tardia e menos abrupta, com diferenças estatisticamente significativas em comparação ao CTR ($p < 0,05$) e ao $TT_5$. Esse padrão indica que a TT não impede totalmente a disfunção térmica, mas eleva o limiar para falência mecânica, retardando a perda da função cardíaca. Tal comportamento pode estar relacionado ao pré-condicionamento térmico, que, por meio da ativação de vias citoprotetoras,

pode gerar maior resistência à abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial, conforme demonstrado anteriormente em outros estudos de pré-condicionamento cardíaco (CLARKE, KHALIULIN, *et al.*, 2008).

Além disso, o padrão temporal sugere manutenção mais prolongada do acoplamento excitação-contração nos grupos adaptados, possivelmente associada à melhor preservação do automatismo miocárdico e da integridade das proteínas contráteis sob estresse térmico. A literatura demonstra que a hipertermia isoladamente promove disfunção mitocondrial, acidose intracelular e sobrecarga de $Ca^{2+}$, culminando em redução da força de contração (QIAN, SONG, *et al.*, 2004) — efeitos que parecem estar sendo atenuados após protocolos de aclimatação térmica.

Os resultados encontrados nesta fase, indicam que a exposição prévia ao calor promoveu um estado funcional cardioprotetor caracterizado por maior resistência à depressão contrátil induzida pela hipertermia, sustentando mais uma vez o conceito de que adaptações térmicas sistêmicas repercutem diretamente na economia energética e na estabilidade mecânica do miocárdio.

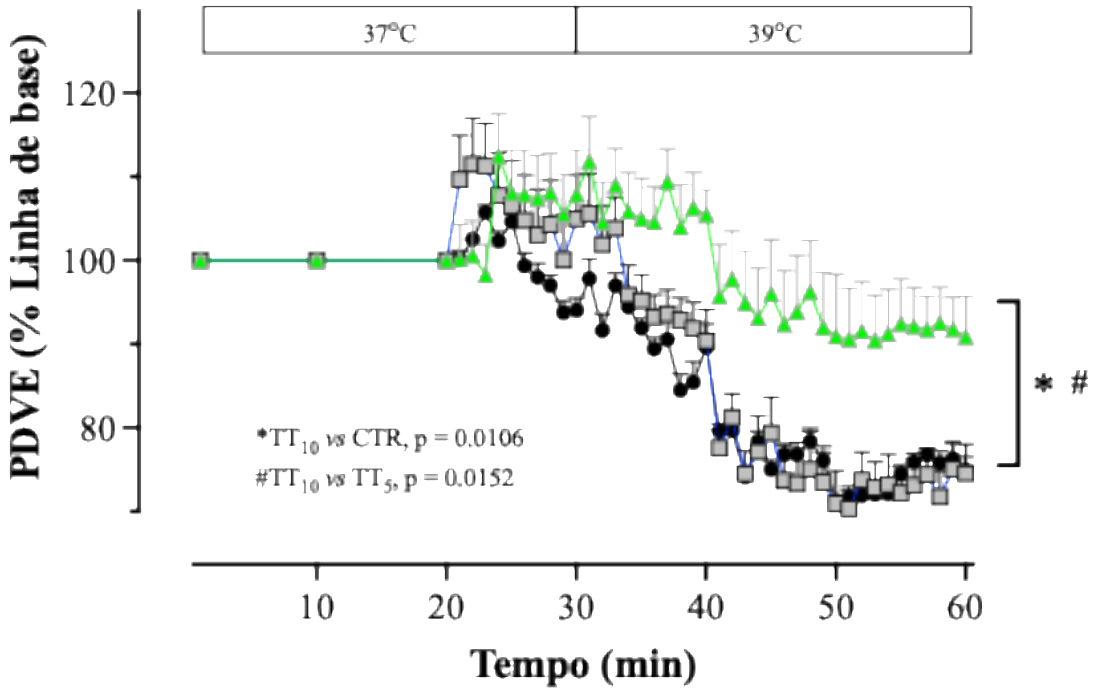
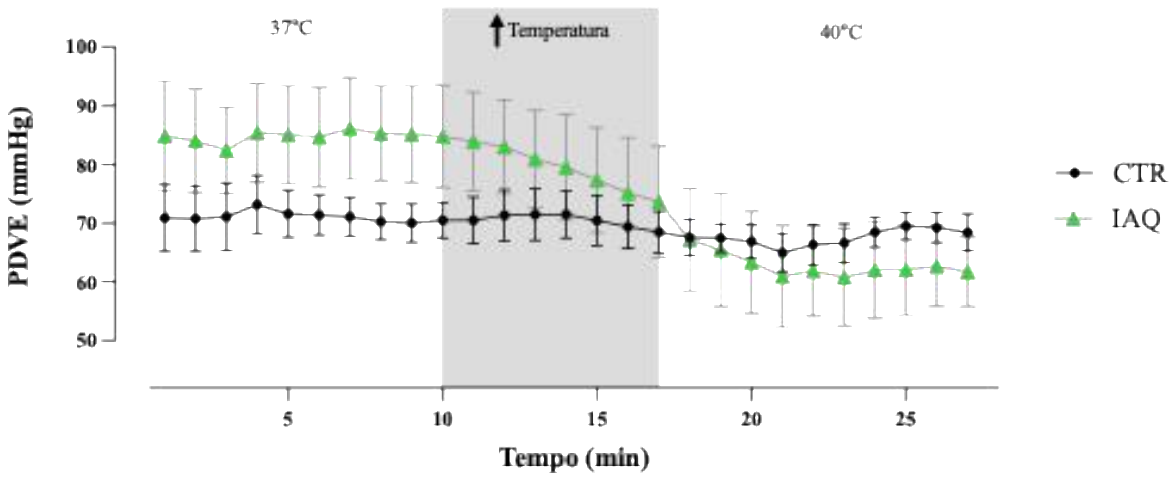



**Figura 27** - Termotolerância – Protocolo de carga constante. Desenvolvimento da pressão ventricular esquerda (PDVE) no protocolo experimental de termotolerância em coração isolado.

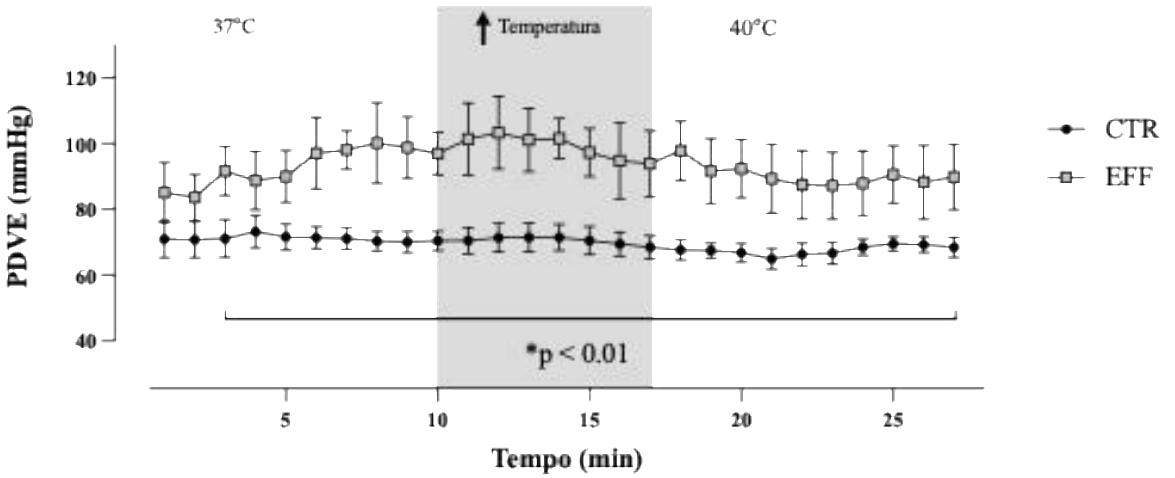
Em um terceiro experimento, a proposta foi testar o efluente de corações exclusivamente adaptados ao calor. O método escolhido foi o de imersão em água aquecida. Os resultados apresentados demonstram que tanto a exposição prévia ao calor in vivo quanto a perfusão com o efluente coronariano de corações condicionados (IAQ) no grupo sedentário (EFF) conferiram proteção significativa à função contrátil miocárdica durante o protocolo de aquecimento progressivo de 37 °C a 40 °C e subsequente reperfusão, quando comparados ao grupo controle (CTR). Observa-se na Figura 28 que o grupo IAQ apresentou preservação mais acentuada da PDVE, confirmando que a aclimatação térmica promove adaptações cardíacas que aumentam a tolerância ao estresse. De forma semelhante, o grupo EFF também manteve LVDP superior ao grupo CTR, sugerindo que fatores humorais liberados pelo coração previamente condicionado podem transmitir a cardioproteção, resultado compatível com a hipótese de sinalização parácrina associada ao pré-condicionamento térmico.

Esses achados estão em consonância com a literatura de Horowitz, que descreve a aclimatação ao calor como um processo que gera memória citoprotetora sustentada pela indução HSPs, pela modulação do estado redox celular e por ajustes epigenéticos que regulam a expressão de genes relacionados à defesa cardiovascular (HOROWITZ, M, 2016, HOROWITZ, Michal, 2014). De acordo com esse modelo, a proteção cardíaca não depende apenas de mecanismos intracelulares, mas também de mediadores extracelulares capazes de atuar de forma sistêmica, o que justifica a eficácia do efluente coronariano em reproduzir parte dos efeitos adaptativos da aclimatação. Dessa forma, o protocolo de Langendorff evidencia que tanto a exposição repetida ao calor quanto a transferência de fatores humorais derivados dessa condição podem induzir termotolerância cardíaca, reforçando o potencial translacional da terapia térmica planejada como estratégia não farmacológica de cardioproteção.

A


37°C
Temperatura
40°C
PDVE (mmHg)
100
90
80
70
60
50
5
10
15
20
25
Tempo (min)
CTR
IAQ

B


37°C
Temperatura
40°C
PDVE (mmHg)
120
100
80
60
40
*p < 0.01
5
10
15
20
25
Tempo (min)
CTR
EFF

C

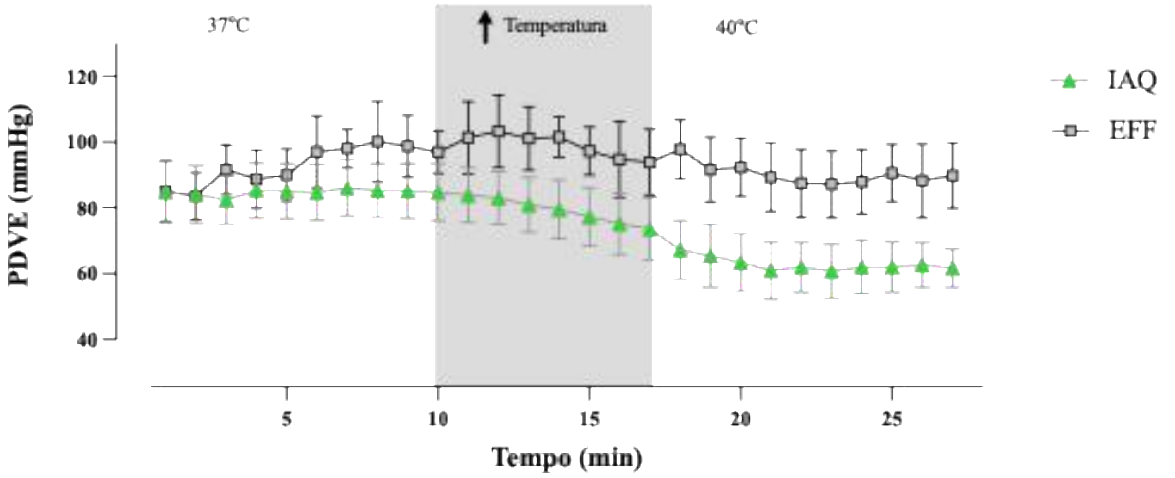

37°C
Temperatura
40°C
PDVE (mmHg)
120
100
80
60
40
5
10
15
20
25
Tempo (min)
IAQ
EFF

**Figura 28.** Pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (LVDP) em corações isolados pelo método de Langendorff submetidos a protocolo de aquecimento progressivo (37 °C a 40 °C) seguido de reperfusão. (A) CTR *vs* IAQ. (B) CTR *vs* EFF. (C) IAQ *vs* EFF.

Com base nos resultados anteriores, procedemos com o experimento para avaliar a capacidade de permanência das adaptações após período de decaimento sem intervenção, seguido de um período mais curto, com menor carga térmica, para avaliar se a retomada é mais rápida para indivíduos pré-condicionados.

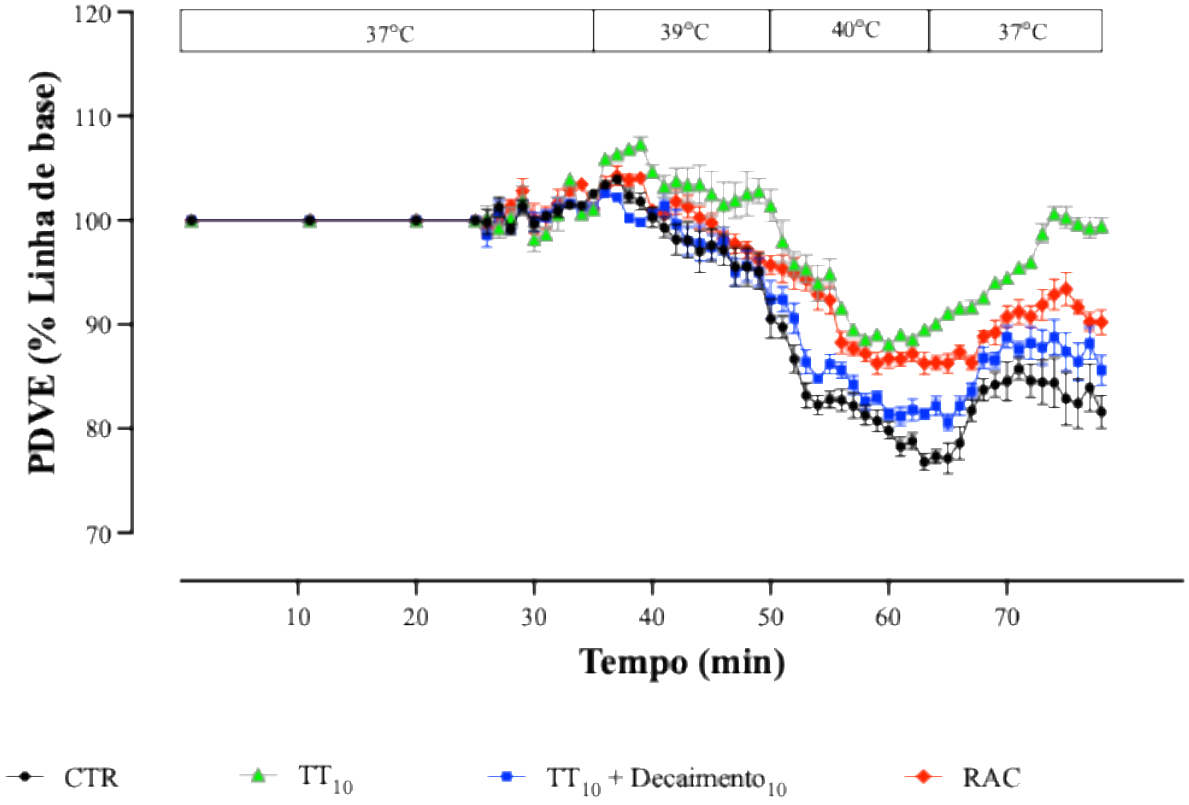



**Figura 29** - Avaliação da função ventricular do experimento de TT, decaimento e readaptação.

A Figura 29 mostra a variação da PVDE, expressa como porcentagem da linha de base, ao longo de um protocolo de desafio térmico progressivo com retorno a linha de base (37 °C → 39 °C → 40 °C → retorno a 37 °C). No período inicial a 37 °C, todos os grupos apresentaram valores estáveis próximos, sem diferença significativa para a linha de base ($p > 0.05$) ou entre os grupos ($p > 0.05$), garantindo a estabilidade funcional do ensaio.

Com o aumento da temperatura para 39 °C, observa-se um incremento transitório da PVDE em ambos os grupos, semelhante ao observado nos ensaios que precederam esta fase. Essa elevação

é mais evidente no grupo $TT_{10}$. Entre os grupos CTR, $TT_{10}$ + decaimento$_{10}$ e RAC, não observamos diferenças significativas ($p > 0.05$).

Quando a temperatura atinge 40 °C, ocorre declínio progressivo da PVDE em todos os grupos, caracterizando depressão contrátil induzida pela hipertermia. Contudo, a magnitude da queda difere entre eles: o grupo CTR apresenta a redução mais acentuada, atingindo os menores valores de PVDE. O grupo $TT_{10}$ demonstra maior preservação da função contrátil, com queda mais tardia e menos intensa. O grupo $TT_{10}$ + decaimento$_{10}$ mostra perda parcial dessa proteção, com valores inferiores ao $TT_{10}$, semelhante ao que ocorre com o CTR. O grupo RAC apresenta comportamento intermediário, demonstrando recuperação parcial das adaptações pós-TT e sugerindo uma memória funcional, pois durante a readaptação a carga térmica foi significativamente inferior (5 dias iniciais do protocolo) ao protocolo completo de 10 dias.

Após o retorno à normotermia (37 °C final), há recuperação parcial da PVDE, novamente mais evidente no grupo $TT_{10}$, que por sinal retornou a valores estatisticamente iguais aos valores de PDVE da fase basal. Os demais grupos recuperaram parcialmente a capacidade contrátil, indicando comprometimento funcional residual. O grupo RAC apresentou recuperação intermediária, compatível com preservação funcional parcial. A recuperação de $TT_{10}$ aos valores pré-desafio térmico demonstra que, além de atenuar a queda na capacidade contrátil do miocárdio, a TT também foi eficaz na conservação celular. Este resultado sugere que, neste período de exposição ao calor agudo deste experimento, não houve prejuízo permanente na função cardíaca.

Se considerados em conjunto com os resultados de área de infarto (Fig. 31), os dados funcionais indicam que a TT promoveu um estado cardioprotetor no grupo $TT_{10}$, caracterizado por maior preservação da função contrátil sob estresse térmico. O grupo RAC também apresenta evidências de proteção, embora de menor magnitude em comparação ao $TT_{10}$, sugerindo recuperação parcial do fenótipo adaptativo após o período de readaptação (dias 21 a 25). Esse padrão indica que as adaptações induzidas pela aclimatação térmica não são completamente transitórias, mas deixam alterações fisiológicas persistentes, por pelo menos 10 dias, que modulam a resposta cardíaca a desafios térmicos subsequentes, configurando um potencial alvo de investigação futura.

## 5.5 Hematócrito

Em estudos anteriores, a aclimatação de longo período (5 semanas ou mais), associada ao treinamento aeróbio, promoveu aumento do hematócrito (JENKINS, KILLICK, *et al.*, 2025, OBERHOLZER, SIEBENMANN, *et al.*, 2019) e aumento na massa de hemoglobina quando associado ao exercício durante o calor (OBERHOLZER, SIEBENMANN, *et al.*, 2019). Essas informações diferem do presente estudo que se baseou nas adaptações após 10 dias de intervenção e sem aplicação de qualquer protocolo de treinamento.

A comparação entre os quatro grupos experimentais indica que não houve diferenças estatisticamente significativas nos valores de hematócrito tanto na condição Pré quanto na condição pós (Fig. 30). Essa ausência de alterações entre grupos e ao longo do tempo é consistente com trabalhos prévios sobre aclimatação ao calor em humanos que documentam que a principal resposta hematológica associada ao calor é mais frequentemente observada em parâmetros como volume plasmático ou mobilização de fluidos, mas não necessariamente uma mudança grande no hematócrito isolado (CRANDALL, WILSON, *et al.*, 2008). O mesmo foi observado em modelos experimentais (HOROWITZ, M., SUGIMOTO, *et al.*, 1988).

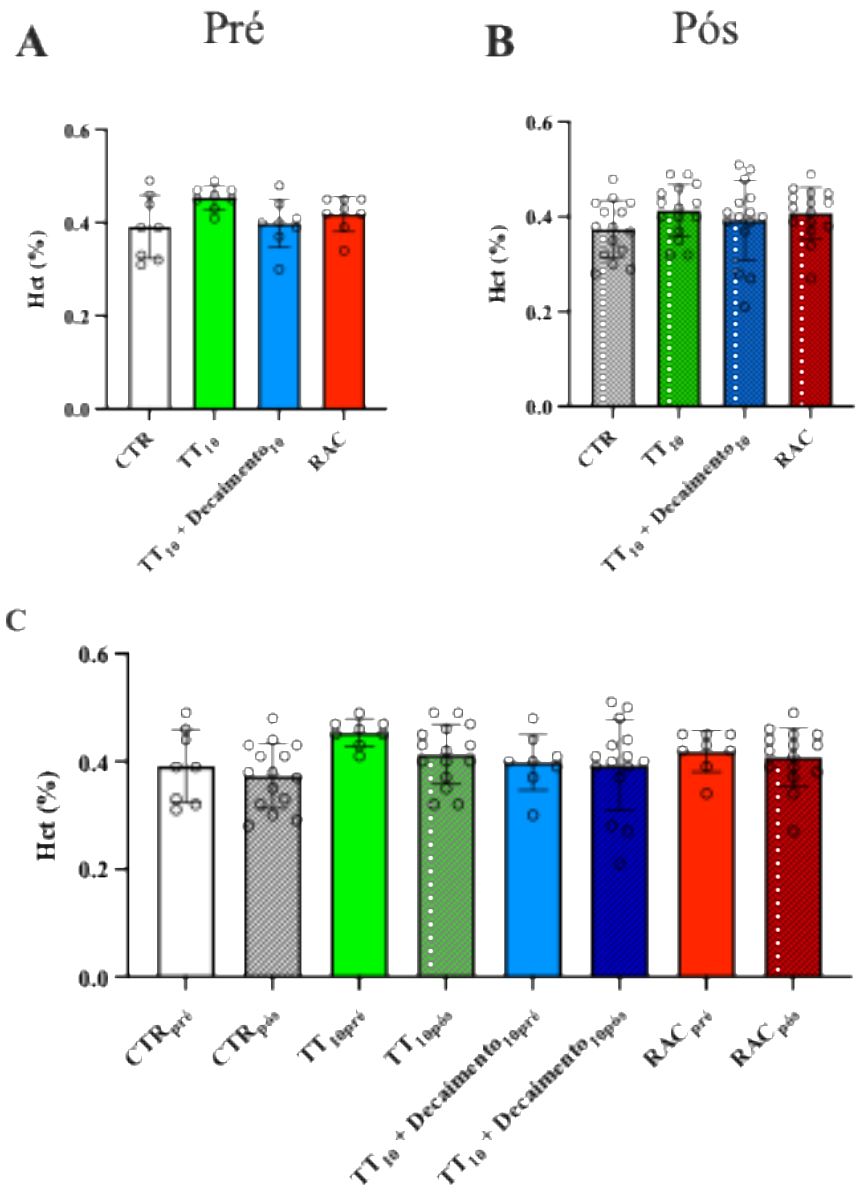



**Figura 30** - Valores de hematócrito medidos nos quatro grupos experimentais comparados entre si antes (A, n = 8), após (B, n = 15) e intragrupos (C).

A literatura descreve que adaptações termorregulatórias incluem melhoria da sudorese, melhor fluxo sanguíneo cutâneo, temperaturas corporais mais baixas, redução da tensão cardiovascular, melhor equilíbrio de fluidos, metabolismo alterado e proteção celular aprimorada após protocolos de aclimatação (PÉRIARD, J. D., RACINAIS, *et al.*, 2015). Essas respostas envolvem redistribuição de fluidos e expansão do volume plasmático, as quais podem manter concentração de hemácias e, portanto, não traduzir necessariamente em mudanças substanciais no

hematócrito medido. Na figura 31 foi observado aumento do volume plasmático de $TT_{10}$ após a intervenção comparado ao seu estado pré (P=0.044).

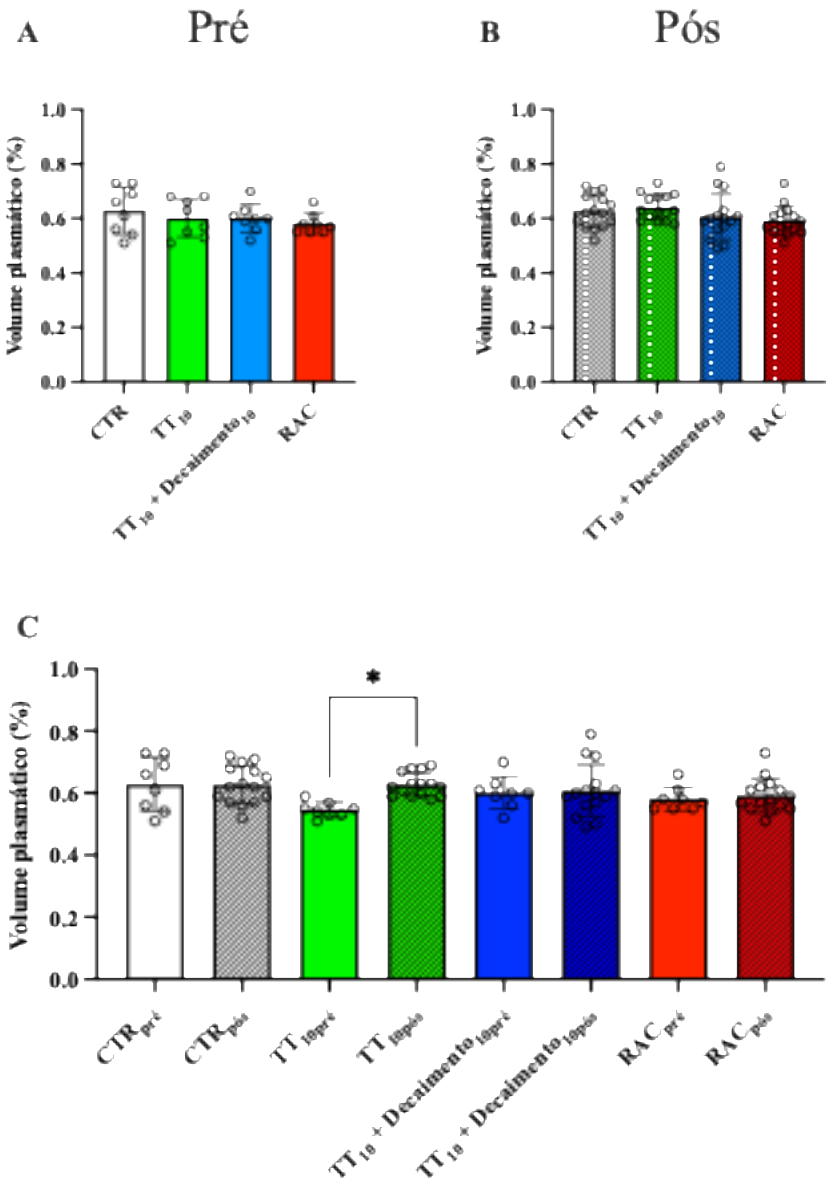



**Figura 31** - Valores do volume plasmático medidos nos quatro grupos experimentais comparados entre si antes (A, n = 8), após (B, n = 15) e intragrupos (C). F (7, 84) = 2.180, P=0.044, $IC_{95\%}$ -0.162 a -0.0002). ns, não significativo. * p < 0.05.

Outra síntese de literatura indica que, durante a progressão da aclimatação, as temperaturas corporais e da pele durante o estresse térmico durante o exercício foram quase sempre reduzidas à

medida que a aclimatação progredia, implicando uma adaptação térmica que não está diretamente ligada a alterações de hematócrito, mas sim à termorregulação integrada (DESHAYES, PÉRIARD, 2023).

Portanto, os achados de ausência de diferença significativa nos valores de hematócrito entre grupos e ao longo do tempo são coerentes com a literatura científica sobre adaptações térmicas humanas, nas quais as principais mudanças fisiológicas não necessariamente se traduzem em alterações isoladas no hematócrito.

A ausência de diferença significativa se deve provavelmente a não haver tempo necessário no protocolo de 10 dias utilizado para manifestação da eritropoiese e por motivo óbvio de não ter sido aplicado concomitantemente à aclimatação qualquer protocolo de exercício físico.

## 5.6 Área de infarto

A figura 32 apresenta os resultados das medições da área de infarto após o desafio térmico. O grupo CTR apresentou maior extensão de necrose miocárdica (57.9 $\pm$ 1.7%, $IC_{95\%}$ 54.2 a 61.6), refletindo elevada vulnerabilidade ao insulto térmico/isquêmico. Em contraste, o grupo $TT_{10}$ apresentou redução expressiva da área de infarto (18.1 $\pm$ 1.8, $IC_{95\%}$ 14.31 a 21.96), caracterizando um efeito cardioprotetor robusto. Esse padrão é compatível com o fenômeno de pré-condicionamento térmico (HOROWITZ, M, ASSADI, 2010b, MREISAT, KANAANI, *et al.*, 2020).

O grupo $TT_{10}$ + $Decaimento_{10}$ apresentou área de infarto intermediária (51 $\pm$ 1.6, $IC_{95\%}$ 47.6 a 54.4) menor do que CTR (57.8 $\pm$ 1.7, IC95% 54.2 a 61.5) ($TT_{10}$ + $Decaimento_{10}$ *vs* CTR: $IC_{95\%}$ 0.5-13.3, p = 0.03), mas ainda bastante significativa do ponto de vista clínico, indicando perda da proteção após interrupção da TT. A literatura demonstra que a cardioproteção induzida por pré-condicionamento é dependente da manutenção de HSPs e de adaptações mitocondriais, as quais podem declinar com o tempo na ausência de novo estímulo (HOROWITZ, M, ASSADI, 2010b, MREISAT, KANAANI, *et al.*, 2020, SANTOS, ALMEIDA, *et al.*, 2025). Ainda assim, a persistência de alguma proteção sugere que parte das adaptações celulares não é imediatamente revertida.

O grupo RAC apresentou área de infarto significativamente menor (36.8 ± 1.8%, IC95% 32.9 a 40.7) que o CTR (RAC *vs* CTR: $IC_{95\%}$ 14.6 a 27.5, $p < 0.0001$) , porém maior que $TT_{10}$ ($TT_{10}$ + $Decaimento_{10}$ *vs* RAC: $IC_{95\%}$ -25.1 a – 12.2, $p < 0.0001$), evidenciando recuperação parcial importante do fenótipo cardioprotetor, o que reforça a idéia do conceito de "memória adaptativa" em pré-condicionamento térmico cardíaco.

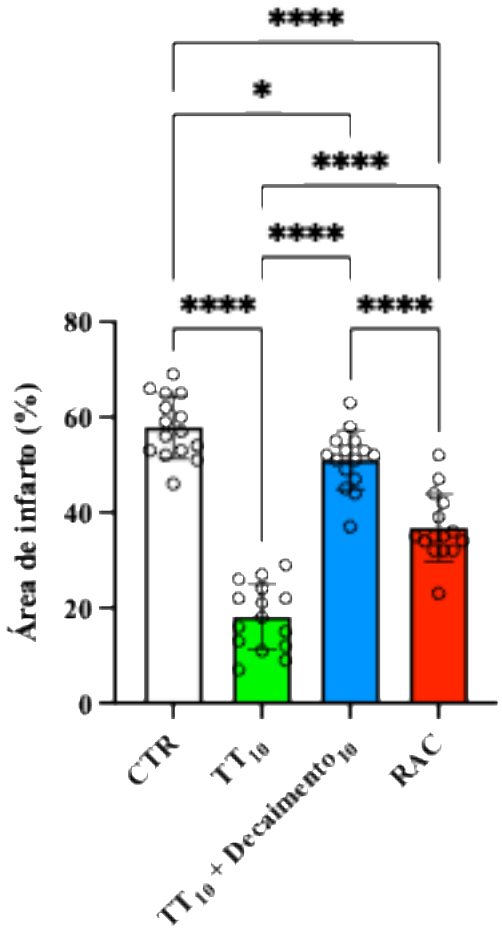



**Figura 32** - Área de infarto do experimento de TT, decaimento e readaptação.

Do ponto de vista mecanístico, a redução da área de infarto observada em $TT_{10}$ e parcialmente em RAC pode ser atribuída à preservação da função mitocondrial, menor suscetibilidade à abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP), menor sobrecarga de $Ca^{2+}$ e redução da produção de espécies reativas de oxigênio, fatores reconhecidos como centrais na lesão miocárdica por estresse (CHIEN, CHIEN, *et al.*, 2014, CLARKE,

KHALIULIN, *et al.*, 2008, HEUSCH, BOENGLER, *et al.*, 2008). Esses mecanismos elevam o limiar para necrose celular, retardando a transição de lesão reversível para irreversível.

## 5.7 Reatividade vascular

Os resultados de análise da reatividade vascular demonstram que a TT modulou de maneira distinta as respostas dependentes e independentes do endotélio.

Na curva concentração–resposta à ACh (Fig. 33 A), observa-se redução progressiva da tensão com o aumento da concentração do agonista em todos os grupos, caracterizando relaxamento dependente do endotélio. Entretanto, o grupo $TT_{10}$ apresentou maior preservação da tensão comparado aos demais grupos. O gráfico de resposta máxima à ACh (Fig. 33 B) reforça esse padrão, mostrando maior tensão no $TT_{10}$ e menor resposta nos demais grupos ($F(3, 19) = 5.1$, $p = 0.009$). Esses dados indicam que, de maneira aguda, a TT diminui a capacidade de relaxamento vascular mediante a alta concentração de ACh, sugerindo uma possível saturação do receptor. Entretanto, mediante a reincidência do estímulo, no grupo RAC, ocorre um retorno das capacidades basais de relaxamento do vaso.

Na curva de resposta ao NPS (Fig. 33 C), doador de NO e marcador de relaxamento independente do endotélio, todos os grupos apresentaram queda da tensão conforme aumentou a concentração. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0.05$), indicando que a capacidade de relaxamento do músculo liso vascular foi amplamente preservada. O gráfico de resposta máxima ao NPS confirma respostas semelhantes entre os grupos. Isso sugere que as adaptações observadas concentram-se predominantemente na modulação endotelial, e não em alterações estruturais do músculo liso. (acho melhor colocar este parágrafo logo após o de ACh, deixa a leitura mais fluida)

Na curva de resposta à PHE (Fig. 33 E), agonista $\alpha_1$-adrenérgico vasoconstritor, todos os grupos apresentaram aumento da tensão com a elevação da concentração. Contudo, o grupo $TT_{10}$ + $Decaimento_{10}$ demonstrou maior resposta contrátil máxima, diferindo de $TT_{10}$ e RAC ($F(3, 19) = 10.4$, $p = 0.0003$). O gráfico de resposta máxima à PHE confirma esse comportamento, com maior tensão no grupo $TT_{10}$ + $Decaimento_{10}$ comparado a $TT_{10}$ e a RAC. Para além disto, vale ressaltar que durante a curva crescente de concentração o grupo TT10 apresentou um decaimento de tensão em 30uM de

PHE, sugerindo uma resposta reguladora à alta estimulação adrenérgica. Esta possível regulação pode ser exibida de maneira exacerbada mediante a reinserção do estímulo, como exibido no grupo RAC, fazendo com que o vaso se torne menos responsivo às concentrações de PHE, sendo exibido através de menores tensões geradas. Isso sugere que a TT reduz a hiper-reatividade vasoconstritora, efeito que se perde após o decaimento e é exacerbado com readaptação.

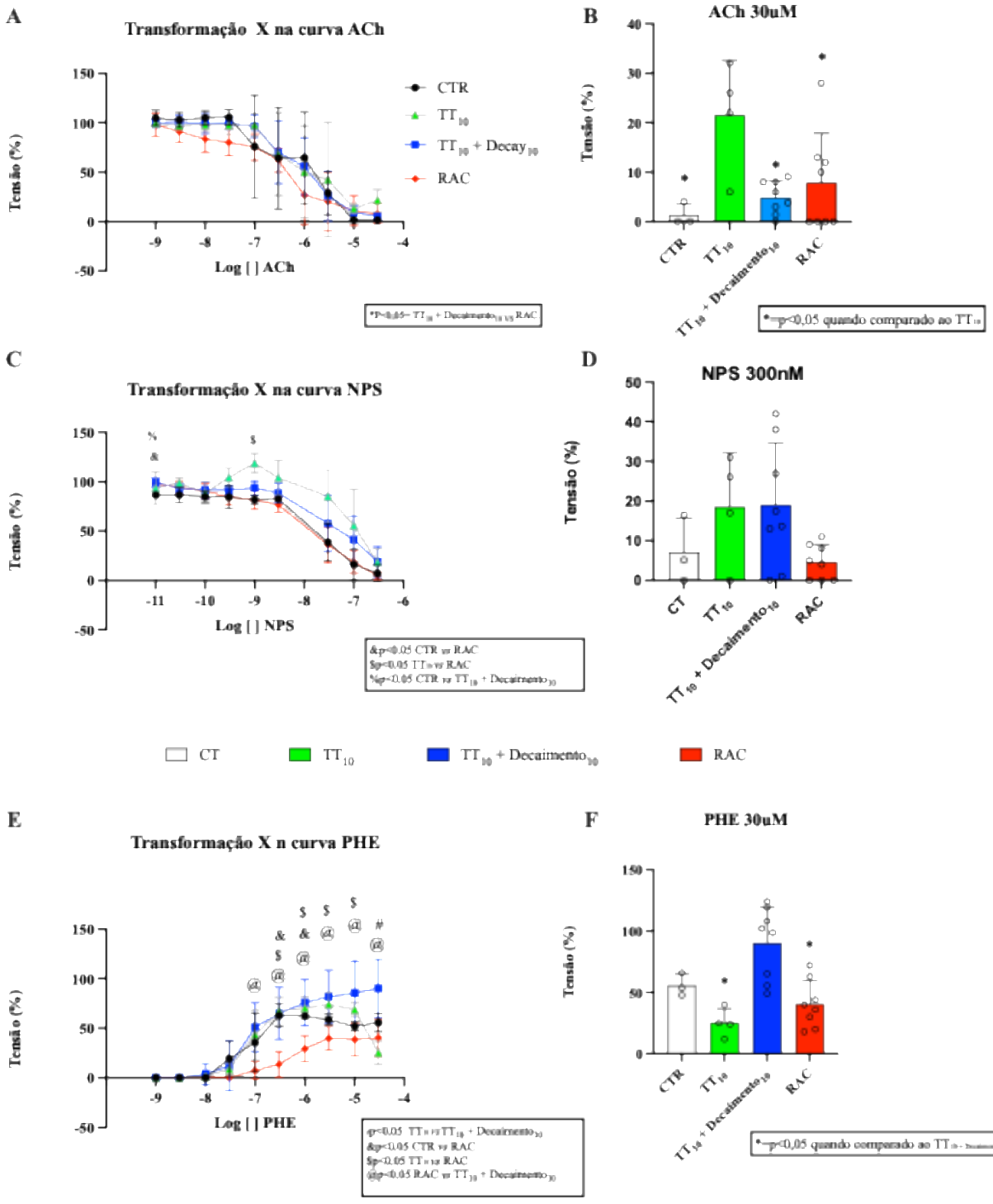



**Figura 33** - Resposta vascular a Ach, PHE e NPS nas concentrações crescentes de 1 nM, 3 nM, 10 nM, 30 nM, 100 nM, 300 nM, 3 µM, 10 µM e 30 µM.

# 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia térmica passiva mostrou-se capaz de induzir adaptações cardiovasculares que ampliam a tolerância ao estresse térmico subsequente. Observou-se melhora da estabilidade elétrica cardíaca, preservação da função ventricular em condições de hipertermia, menor suscetibilidade a arritmias e ajustes vasculares compatíveis com melhor regulação hemodinâmica. O padrão de perda parcial das adaptações após o período de decaimento, seguido de recuperação significativa com uma nova exposição de menor carga térmica, reforça a teoria de existir uma memória funcional e sugere um componente de memória adaptativa cardiovascular. Esses achados sustentam a TT como estratégia não farmacológica promissora para aumentar a resiliência cardiovascular frente às mudanças climáticas e à maior exposição populacional ao calor. Nossos dados indicam que a TT de curta duração promove proteção estrutural significativa do miocárdio, parcialmente reversível após período de decaimento, mas reativável com nova exposição, caracterizando um fenômeno de cardioproteção adaptativa sustentado por pelo menos 10 dias.

# 7 DIREÇÕES FUTURAS

- A partir do tempo de resiliência, verificar quantas sessões são necessárias para manutenção das adaptações ao calor?
- Continuar os estudos para determinar a carga de manutenção das adaptações.

# 8 REFERÊNCIAS

AKERMAN, Ashley P, THOMAS, K. N., VAN RIJ, A. M., *et al.* "Heat therapy vs. supervised exercise therapy for peripheral arterial disease: a 12-wk randomized, controlled trial", **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 316, p. 1495–1506, 2019. DOI: 10.1152/ajpheart.00151.2019.-Peripheral. Disponível em: www.doi.org/10.6084/m9.figshare.7811411.

AKERMAN, Ashley Paul, TIPTON, M., MINSON, C. T., *et al.* **Heat stress and dehydration in adapting for performance: Good, bad, both, or neither? Temperature**. [S.l.], Routledge. , 2 jul. 2016

ALAHMAD, B., OYEKUNLE, T., STROHMEYER, C., *et al.* "Extreme Heat and Arrhythmia in Patients With Implanted Devices", **Journal of the American Heart Association** , v. 14, n. 12, p. 1–10, 5 jun. 2025. DOI: 10.1161/JAHA.124.040352. .

AMOUR, J., BRZEZINSKA, A. K., WEIHRAUCH, D., *et al.* "Role of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase during early anesthetic and ischemic preconditioning", **Anesthesiology**, v. 110, n. 2, p. 317–325, 2009. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181942cb4. .

ARMSTRONG, L. E., MARESH, C. M. **The Induction and Decay of Heat Acclimatisation in Trained Athletes**. **REVIEW ARTICLE Sports Medicine**. [S.l: s.n.], 1991.

ASHE, N., WOZNIAK, S., CONNER, M., *et al.* "Association of extreme heat events with sleep and cardiovascular health: a scoping review", **Systematic Reviews**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2025. DOI: 10.1186/s13643-024-02742-7. .

ASSAYAG, M, GERSTENBLITH, G., STERN, M. D., *et al.* "Long- but not short-term heat acclimation produces an apoptosis-resistant cardiac phenotype: a lesson from heat stress and ischemic/reperfusion insults", **Cell Stress Chaperones**, v. 15, n. 5, p. 651–664, 2010. DOI: 10.1007/s12192-010-0178-x. .

ASSAYAG, Miri, SAADA, A., GERSTENBLITH, G., *et al.* "Mitochondrial performance in heat acclimation-a lesson from ischemia/reperfusion and calcium overload insults in the heart", **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 303, p. 870–881, 2012. DOI: 10.1152/ajpregu.00155.2012.-Long. Disponível em: www.ajpregu.org.

BALLIGAND, J. L. **Heat shock protein 90 in endothelial nitric oxide synthase signaling: Following the lead(er)? Circulation Research**. [S.l: s.n.]. , 3 maio 2002

BARRY, H., CHASELING, G. K., MOREAULT, S., *et al.* "Improved neural control of body temperature following heat acclimation in humans", **Journal of Physiology**, v. 598, n. 6, p. 1223–1234, 1 mar. 2020. DOI: 10.1113/JP279266. .

BATULEVIČIUS, D., PAUŽIENĖ, N., PAUŽA, D. H., *et al.* **Key anatomic data for the use of rat heart in electrophysiological studies of the intracardiac nervous system**. **MEDICINA**. [S.l: s.n.], 2004.

BEERE, H. M., WOLF, B. B., CAIN, K., *et al.* **Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome**. **NATURE CELL BIOLOGY**. [S.l: s.n.], 2000. Disponível em: www.nature.com/ncb.

BERNTSON, G. G., THOMAS BIGGER, J., ECKBERG, D. L., *et al.* **Heart rate variability: Origins methods, and interpretive caveats**. **Psychophysiology**. [S.l.], Blackwell Publishing Inc. , 1997

BITTENCOURT, M. A., WANNER, S. P., KUNSTETTER, A. C., *et al.* "Comparative effects of two heat acclimation protocols consisting of high-intensity interval training in the heat on aerobic performance and thermoregulatory responses in exercising rats", **PLoS One**, v. 15, n. 2, p. e0229335, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0229335. .

BOLTER, C. P., ATKINSON, K. J., ATKINSON INFZUENCE, K. J. **Influence of temperature and adrenergic stimulation on rat sinoatrial frequency**. . [S.l: s.n.], 1988. Disponível em: www.physiology.org/journal/ajpregu.

BONGERS, C. C. W. G., HOPMAN, M. T. E., EIJSVOGELS, T. M. H. **Cooling interventions for athletes: An overview of effectiveness, physiological mechanisms, and practical considerations**. **Temperature**. [S.l.], Routledge. , 31 mar. 2017

BOULANT, J. A., BOULANT, J. A. "HIGHLIGHTED TOPIC A Physiological Systems Approach to Human and Mammalian Thermoregulation Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation", **J Appl Physiol**, v. 100, p. 1347–1354, 2006. DOI: 10.1152/japplphysiol.01064.2005.-In. Disponível em: http://www.jap.org1347.

BRENNAN HARRIS, M., BLACKSTONE, M. A., JU, H., *et al.* "Heat-induced increases in endothelial NO synthase expression and activity and endothelial NO release", **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 285, p. 333–340, 2003. DOI: 10.1152/ajpheart.00726.2002.-Endothelial. Disponível em: www.ajpheart.org.

BROUET, A., SONVEAUX, P., DESSY, C., *et al.* "Hsp90 Ensures the Transition from the Early Ca2+-dependent to the Late Phosphorylation-dependent Activation of the Endothelial Nitric-oxide Synthase in Vascular Endothelial Growth Factor-exposed Endothelial Cells", **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 35, p. 32663–32669, 31 ago. 2001. DOI: 10.1074/jbc.M101371200. .

BRUNT, V. E., HOWARD, M. J., FRANCISCO, M. A., *et al.* "Passive heat therapy improves endothelial function, arterial stiffness and blood pressure in sedentary humans", **Journal of Physiology**, v. 594, n. 18, p. 5329–5342, 15 set. 2016. DOI: 10.1113/JP272453. .

BRUNT, V. E., MINSON, C. T. **Heat therapy: mechanistic underpinnings and applications to cardiovascular health**. **Journal of Applied Physiology**. [S.l.], American Physiological Society. , 1 jun. 2021a

BRUNT, V. E., MINSON, C. T. **Heat therapy: Mechanistic underpinnings and applications to Corresponding author**. . [S.l: s.n.], 2021b.

BRUNT, V. E., WEIDENFELD-NEEDHAM, K. M., COMRADA, L. N., *et al.* "Serum from young, sedentary adults who underwent passive heat therapy improves endothelial cell angiogenesis via improved nitric oxide bioavailability", **Temperature**, v. 6, n. 2, p. 169–178, 3 abr. 2019. DOI: 10.1080/23328940.2019.1614851. .

BRUNT, V. E., WIEDENFELD-NEEDHAM, K., COMRADA, L. N., *et al.* "Passive heat therapy protects against endothelial cell hypoxia-reoxygenation via effects of elevations in temperature and circulating factors", **Journal of Physiology**, v. 596, n. 20, p. 4831–4845, 15 out. 2018. DOI: 10.1113/JP276559. .

BUDD, A. M., ROBINS, J. B., WHYBIRD, O., *et al.* "Epigenetics underpins phenotypic plasticity of protandrous sex change in fish", **Ecology and Evolution**, v. 12, n. 3, 1 mar. 2022. DOI: 10.1002/ece3.8730. .

BUONO, M. J., HEANEY, J. H., CANINE, K. M. "Acclimation to humid heat lowers resting core temperature", **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 274, n. 5, p. R1295–R1299, 1 maio 1998. DOI: 10.1152/ajpregu.1998.274.5.R1295. Disponível em: https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.1998.274.5.R1295. Acesso em: 30 jan. 2026.

CARVALHO, D., THOMAZINI, J. A., CARVALHO, D. E., *et al.* **Study of Wistar Rats Heart at Different Stages in the Evolutionary Cycle Estudio del Corazón de Ratas Wistar en Diferentes Etapas del Ciclo Evolutivo**. **Int. J. Morphol**. [S.l: s.n.], 2014.

CHAN, Y., FISH, J. E., D'ABREO, C., *et al.* "The cell-specific expression of endothelial nitric-oxide synthase: A role for DNA methylation", **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 33, p. 35087–35100, 13 ago. 2004. DOI: 10.1074/jbc.M405063200. .

CHECA, J., ARAN, J. M. **Reactive oxygen species: Drivers of physiological and pathological processes**. **Journal of Inflammation Research**. [S.l.], Dove Medical Press Ltd. , 2020

CHIEN, C. Y., CHIEN, C. T., WANG, S. S. "Progressive thermopreconditioning attenuates rat cardiac ischemia/reperfusion injury by mitochondria-mediated antioxidant and antiapoptotic mechanisms", **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 148, n. 2, p. 705–713, 2014. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.065. .

CHINYERE CELINE, N., UGOCHUKWU CLIFFORD, I. "A Review of Heat Therapy in African Traditional Medicine", **Journal of Health and Environmental Research**, v. 6, n. 3, p. 87, 2020. DOI: 10.11648/j.jher.20200603.16. .

CLARKE, S. J., KHALIULIN, I., DAS, M., *et al.* "Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by ischemic preconditioning is probably mediated by reduction of oxidative

stress rather than mitochondrial protein phosphorylation", **Circulation Research**, v. 102, n. 9, p. 1082–1090, maio 2008. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.167072. .

COLLIER, R. J., BAUMGARD, L. H., ZIMBELMAN, R. B., *et al.* **Heat stress: Physiology of acclimation and adaptation**. **Animal Frontiers**. [S.l.], Oxford University Press. , 3 jan. 2019

CONVERTINO, V. A., GREENLEAF, J. E., BERNAUER, E. M. "Role of thermal and exercise factors in the mechanism of hypervolemia", **J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol**, v. 48, n. 4, p. 657–664, 1980. DOI: 10.1152/jappl.1980.48.4.657. .

CRANDALL, C. G., WILSON, T. E., MARVING, J., *et al.* "Effects of passive heating on central blood volume and ventricular dimensions in humans", **Journal of Physiology**, v. 586, n. 1, p. 293–301, 1 jan. 2008. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.143057. .

DE TOMBE, P. P., STIENEN, G. J. M. "Impact of temperature on cross-bridge cycling kinetics in rat myocardium", **Journal of Physiology**, v. 584, n. 2, p. 591–600, 15 out. 2007. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.138693. .

DESHAYES, T. A., PÉRIARD, J. D. **Regular physical activity across the lifespan to build resilience against rising global temperatures**. **eBioMedicine**. [S.l.], Elsevier B.V. , 1 out. 2023

DESHAYES, T. A., SODABI, D. G. A., DUBORD, M., *et al.* **Shifting focus: Time to look beyond the classic physiological adaptations associated with human heat acclimation**. **Experimental Physiology**. [S.l.], John Wiley and Sons Inc. , 1 mar. 2024

DESJARDINS, F., DELISLE, C., GRATTON, J. P. "Modulation of the cochaperone AHA1 regulates heat-shock protein 90 and endothelial NO synthase activation by vascular endothelial growth factor", **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, n. 10, p. 2484–2492, nov. 2012. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.256008. .

DUNN, R. A., FRY, L. A., SEKIGUCHI, Y., *et al.* "Effect of Heat Acclimatization, Heat Acclimation, and Intermittent Heat Training on Maximal Oxygen Uptake", **Sports Health**, 2024. DOI: 10.1177/19417381241249470. .

EBI, K. L., CAPON, A., BERRY, P., *et al.* **Hot weather and heat extremes: health risks**. **The Lancet**. [S.l.], Elsevier B.V. , 21 ago. 2021

ELLENBROEK, B., YOUN, J. "AT A GLANCE SPECIAL COLLECTION: TRANSLATIONAL IMPACT OF RAT Rodent models in neuroscience research: is it a rat race?", 2016. DOI: 10.1242/dmm.026120.supplemental. Disponível em: http://dmm.biologists.org/lookup/doi/10.1242/dmm.026120.supplemental.

EYNAN, M., KNUBUVETZ, T., MEIRI, U., *et al.* "Heat acclimation-induced elevated glycogen, glycolysis, and low thyroxine improve heart ischemic tolerance", **J Appl Physiol (1985)**, v. 93, n. 6, p. 2095–2104, 2002. DOI: 10.1152/japplphysiol.00304.2002. .

FARSETTI, A., ILLI, B., GAETANO, C. **How epigenetics impacts on human diseases**. **European Journal of Internal Medicine**. [S.l.], Elsevier B.V. , 1 ago. 2023

FEBBRAIO, M. A. **Alterations in Energy Metabolism During Exercise and Heat Stress**. . [S.l: s.n.], [S.d.].

FERREIRA, A. J., SANTOS, R. A. S., ALMEIDA, A. P. "Angiotensin-(1-7): Cardioprotective Effect in Myocardial Ischemia/Reperfusion", **Hypertension**, v. 38, n. 3, p. 665–668, set. 2001. DOI: 10.1161/01.HYP.38.3.665. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.38.3.665.

FLOURIS, A. D., POIRIER, M. P., BRAVI, A., *et al.* "Changes in heart rate variability during the induction and decay of heat acclimation", **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 10, p. 2119–2128, 1 out. 2014. DOI: 10.1007/s00421-014-2935-5. .

FRIEBE, M., SERWATKA, W., STEEG, K., *et al.* "Initial findings creating a temperature prediction model using vibroacoustic signals originating from tissue needle interactions", **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, 1 dez. 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-92202-6. .

GARRETT, A T, GOOSENS, N. G., REHRER, N. J., *et al.* "Induction and decay of short-term heat acclimation", **Eur J Appl Physiol**, v. 107, n. 6, p. 659–670, 2009. DOI: 10.1007/s00421-009-1182-7. .

GARRETT, Andrew T., CREASY, R., REHRER, N. J., *et al.* "Effectiveness of short-term heat acclimation for highly trained athletes", **European Journal of Applied Physiology**, v. 112, n. 5, p. 1827–1837, maio 2012. DOI: 10.1007/s00421-011-2153-3. .

GAYDA, M., BOSQUET, L., PAILLARD, F., *et al.* "Effects of sauna alone versus postexercise sauna baths on short-term heart rate variability in patients with untreated hypertension", **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, v. 32, n. 3, p. 147–154, maio 2012. DOI: 10.1097/HCR.0b013e318251ffeb. .

GIBSON, O. R., TAYLOR, L., WATT, P. W., *et al.* **Cross-Adaptation: Heat and Cold Adaptation to Improve Physiological and Cellular Responses to Hypoxia**. **Sports Medicine**. [S.l.], Springer International Publishing. , 1 set. 2017

GONZÁLEZ-ALONSO, J. "Human thermoregulation and the cardiovascular system". 97, 2012. **Anais** [...] [S.l.], Blackwell Publishing Ltd, 2012. p. 340–346. DOI: 10.1113/expphysiol.2011.058701.

GREENFIELD, A. M., PEREIRA, F. G., BOYER, W. R., *et al.* "Short-term hot water immersion results in substantial thermal strain and partial heat acclimation; comparisons with heat-exercise exposures", **Journal of Thermal Biology**, v. 97, 1 abr. 2021. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2021.102898. .

HARRISON, M. H. H. **Heat and Exercise Effects on Blood Volume**. **Sports Medicine**. [S.l: s.n.], 1986.

HEUSCH, G., BOENGLER, K., SCHULZ, R. "Cardioprotection: nitric oxide, protein kinases, and mitochondria", **Circulation**, v. 118, n. 19, p. 1915–1919, 2008. DOI: 10.1161/circulationaha.108.805242. .

HOROWITZ, M. "Epigenetics and cytoprotection with heat acclimation", **J Appl Physiol (1985)**, v. 120, n. 6, p. 702–710, 2016. DOI: 10.1152/japplphysiol.00552.2015. .

HOROWITZ, M. "Genomics and proteomics of heat acclimation", **Front Biosci (Schol Ed)**, v. 2, n. 3, p. 1068–1080, 2010. DOI: 10.2741/s118. .

HOROWITZ, M. "Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses", **News Physiol Sci**, v. 18, p. 215–221, 2003. DOI: 10.1152/nips.01453.2003. .

HOROWITZ, M, ASSADI, H. "Heat acclimation-mediated cross-tolerance in cardioprotection: do HSP70 and HIF-1alpha play a role?", **Ann N Y Acad Sci**, v. 1188, p. 199–206, 2010a. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05101.x. .

HOROWITZ, M, ASSADI, H. "Heat acclimation-mediated cross-tolerance in cardioprotection: do HSP70 and HIF-1alpha play a role?", **Ann N Y Acad Sci**, v. 1188, p. 199–206, 2010b. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05101.x. .

HOROWITZ, M, KASPLER, P., MARMARY, Y., *et al.* "Evidence for contribution of effector organ cellular responses to the biphasic dynamics of heat acclimation", **J Appl Physiol (1985)**, v. 80, n. 1, p. 77–85, 1996. DOI: 10.1152/jappl.1996.80.1.77. .

HOROWITZ, M, PEYSER, Y. M., MUHLRAD, A. "Alterations in cardiac myosin isoenzymes distribution as an adaptation to chronic environmental heat stress in the rat", **J Mol Cell Cardiol**, v. 18, n. 5, p. 511–515, 1986. DOI: 10.1016/s0022-2828(86)80916-6. .

HOROWITZ, M, SHIMONI, Y., PARNES, S., *et al.* "Heat acclimation: cardiac performance of isolated rat heart", **J Appl Physiol (1985)**, v. 60, n. 1, p. 9–13, 1986. DOI: 10.1152/jappl.1986.60.1.9. .

HOROWITZ, M., SUGIMOTO, E., OKUNO, T., *et al.* "Changes in blood volume and vascular compliance during body heating in rats", **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 412, n. 4, p. 354–358, 1 set. 1988. DOI: 10.1007/BF01907551. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/BF01907551. Acesso em: 19 mar. 2025.

HOROWITZ, Michal. "Heat acclimation, epigenetics, and cytoprotection memory", **Comprehensive Physiology**, v. 4, n. 1, p. 199–230, 2014. DOI: 10.1002/cphy.c130025. .

HOROWITZ, Michal. **Heat acclimation-mediated cross-tolerance: Origins in within-life epigenetics? Frontiers in Physiology**. [S.l.], Frontiers Media S.A. , 28 jul. 2017

HUANG, W., XIE, W., GONG, J., *et al.* "Heat stress induces RIP1/RIP3-dependent necroptosis through the MAPK, NF-κB, and c-Jun signaling pathways in pulmonary vascular endothelial cells", **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 528, n. 1, p. 206–212, 12 jul. 2020. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.150. .

JALALI, R., ROMASZKO, J., DRAGAŃSKA, E., *et al.* "Heat and cold stress increases the risk of paroxysmal supraventricular tachycardia", **PLoS ONE**, v. 19, n. 1 January, 1 jan. 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0296412. .

JENKINS, E. J., KILLICK, J. A., ZERILLI, O., *et al.* "Long-term passive heat acclimation enhances maximal oxygen consumption via haematological and cardiac adaptation in endurance runners", **The Journal of Physiology**, p. 1–21, 2025. DOI: 10.1113/JP289874#support-information-section. Disponível em: https://doi.org/10.1113/JP289874#support-information-section.

JOSE, A. D., ST, F., COLLISON, M. D., *et al.* **Experimental andlaboratory reports The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man**. **American Heart Journal April**. [S.l: s.n.], 1970.

KARPE, P. A., TIKOO, K. "Heat shock prevents insulin resistance-induced vascular complications by augmenting angiotensin-(1-7) signaling", **Diabetes**, v. 63, n. 3, p. 1124–1139, mar. 2014. DOI: 10.2337/db13-1267. .

KENEFICK, R. W. **Drinking Strategies: Planned Drinking Versus Drinking to Thirst**. **Sports Medicine**. [S.l.], Springer International Publishing. , 1 mar. 2018

KLOUS, L., DE RUITER, C., ALKEMADE, P., *et al.* "Sweat rate and sweat composition during heat acclimation", **Journal of Thermal Biology**, v. 93, 1 out. 2020. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2020.102697. .

KOSUNEN, K. J., PAKARINEN, A. J., KUOPPASALMI, K., *et al.* **Plasma renin activity, angiotensin II, and aldosterone during intense heat stress**. **JOURNAL OF APPLIED PHYSIOL~CY**. [S.l: s.n.], 1976. Disponível em: www.physiology.org/journal/jappl.

KREGEL, K. C. **Invited review: Heat shock proteins: Modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance**. **Journal of Applied Physiology**. [S.l.], American Physiological Society. , 2002

LACAGNINA, S. "The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)", **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 14, n. 1, p. 47–50, 1 jan. 2020. DOI: 10.1177/1559827619879694. .

LAUKKANEN, J. A., LAUKKANEN, T., KUNUTSOR, S. K. **Cardiovascular and Other Health Benefits of Sauna Bathing: A Review of the Evidence**. **Mayo Clinic Proceedings**. [S.l.], Elsevier Ltd. , 1 ago. 2018

LAUKKANEN, T., KHAN, H., ZACCARDI, F., *et al.* "Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality events", **JAMA Internal Medicine**, v. 175, n. 4, p. 542–548, 1 abr. 2015. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8187. .

LEACH, O. K., STRONG, K., MACK, G. W., *et al.* "The vascular response to acute sauna heating is similar in young and middleaged adults", **Journal of Applied Physiology**, v. 136, n. 3, p. 573–582, 2024. DOI: 10.1152/japplphysiol.00287.2023. .

LEUNG, C., GRULOIS, D., QUADRANA, L., *et al.* "Phenotypic plasticity evolves at multiple biological levels in response to environmental predictability in a long-term experiment with a halotolerant microalga", **PLoS Biology**, v. 21, n. 3 March, 1 mar. 2023. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001895. .

LI, L., TAN, H., YANG, H., *et al.* **Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells**. . [S.l: s.n.], [S.d.]. Disponível em: www.impactjournals.com/oncotarget.

LIANG, M. **Epigenetic mechanisms and hypertension**. **Hypertension**. [S.l.], Lippincott Williams and Wilkins. , 1 dez. 2018

LIU, J., ZHU, G., XU, S., *et al.* "Analysis of miRNA expression profiling in human umbilical vein endothelial cells affected by heat stress", **International Journal of Molecular Medicine**, v. 40, n. 6, p. 1719–1730, 1 dez. 2017. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3174. .

LORENZO, S., HALLIWILL, J. R., SAWKA, M. N., *et al.* "Heat acclimation improves exercise performance", **Journal of Applied Physiology**, v. 109, n. 4, p. 1140–1147, out. 2010. DOI: 10.1152/japplphysiol.00495.2010. Disponível em: https://www.physiology.org/doi/10.1152/japplphysiol.00495.2010.

MALOYAN, A, ELI-BERCHOER, L., SEMENZA, G. L., *et al.* "HIF-1alpha-targeted pathways are activated by heat acclimation and contribute to acclimation-ischemic cross-tolerance in the

heart", **Physiol Genomics**, v. 23, n. 1, p. 79–88, 2005a. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00279.2004. .

MALOYAN, A, ELI-BERCHOER, L., SEMENZA, G. L., *et al.* "HIF-1alpha-targeted pathways are activated by heat acclimation and contribute to acclimation-ischemic cross-tolerance in the heart", **Physiol Genomics**, v. 23, n. 1, p. 79–88, 2005b. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00279.2004. .

MALOYAN, Alina, PALMON, A., HOROWITZ, M. **Heat acclimation increases the basal HSP72 level and alters its production dynamics during heat stress**. . [S.l: s.n.], 1999.

MARCHANT, E. D., NELSON, W. B., HYLDAHL, R. D., *et al.* **Passive heat stress induces mitochondrial adaptations in skeletal muscle**. **International Journal of Hyperthermia**. [S.l.], Taylor and Francis Ltd. , 2023

MASON, H. M., KING, J. C., PEDEN, A. E., *et al.* "The impact of extreme heat on mass-gathering sporting events: Implications for Australia and other countries", **J Sci Med Sport**, v. 27, n. 8, p. 515–524, 2024. DOI: 10.1016/j.jsams.2024.04.015. .

MATTHEW, C. B., BASTILLE, A. M., GONZALEZ, R. R., *et al.* "Heart rate variability as an index of physiological strain in hyperthermic and dehydrated rats", **Journal of Thermal Biology**, v. 29, n. 4–5, p. 211–219, maio 2004. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2004.03.001. .

MEEHL, G. A., WASHINGTON, W. M., COLLINS, W. D., *et al.* "How much more global warming and sea level rise?", **Science**, v. 307, n. 5716, p. 1769–1772, 2005. DOI: 10.1126/science.1106663. .

MENDILLO, M. L., SANTAGATA, S., KOEVA, M., *et al.* **HSF1 drives a transcriptional program distinct from heat shock to support highly malignant human cancers**. . [S.l: s.n.], 2012.

MENGOZZI, A., COSTANTINO, S., MONGELLI, A., *et al.* **Epigenetic Signatures in Arterial Hypertension: Focus on the Microvasculature**. **International Journal of Molecular Sciences**. [S.l.], Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). , 1 mar. 2023

MILANO, G., SPECCHIA, A., MAGGI, L. **Deep heating therapy via microwave diathermy relieves pain and improves physical function in patients with knee osteoarthritis: A double-blind randomized clinical trial**. **Article in European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**. [S.l.], PubMed, 2012. Disponível em: www.random.org.

MIRIT, E., GROSS, C., HASIN, Y., *et al.* "Changes in cardiac mechanics with heat acclimation: adrenergic signaling and SR-Ca regulatory proteins", **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 279, n. 1, p. R77-85, 2000. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.1.R77. .

MORRISON, S. F., NAKAMURA, K. **Central neural pathways for thermoregulation**. . [S.l: s.n.], 2011.

MREISAT, A., KANAANI, H., SAADA, A., *et al.* "Heat acclimation mediated cardioprotection is controlled by mitochondrial metabolic remodeling involving HIF-1α", **J Therm Biol**, v. 93, p. 102691, 2020. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2020.102691. .

MUNJULURI, S., WILKERSON, D. A., SOOCH, G., *et al.* **Capsaicin and TRPV1 channels in the cardiovascular system: The role of inflammation**. **Cells**. [S.l.], MDPI. , 1 jan. 2022

MURRAY, K. O., BRANT, J. O., SPRADLIN, R. A., *et al.* "Exertional heat stroke causes long-term skeletal muscle epigenetic reprogramming, altered gene expression, and impaired satellite cell function in mice", **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 326, n. 2, p. R160–R175, 1 fev. 2024. DOI: 10.1152/ajpregu.00226.2023. .

NEFF, D., KUHLENHOELTER, A. M., LIN, C., *et al.* "Thermotherapy reduces blood pressure and circulating endothelin-1 concentration and enhances leg blood flow in patients with symptomatic peripheral artery disease", **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 311, p. 392–400, 2016. DOI: 10.1152/ajpregu.00147.2016.-Leg. Disponível em: www.ajpregu.org.

NIELSEN, B., HALES, J. R., STRANGE, S., *et al.* "Human circulatory and thermoregulatory adaptations with heat acclimation and exercise in a hot, dry environment", **J Physiol**, v. 460, p. 467–485, 1993. DOI: 10.1113/jphysiol.1993.sp019482. .

NOROUZITALLAB, P., BARUAH, K., VANDEGEHUCHTE, M., *et al.* "Environmental heat stress induces epigenetic transgenerational inheritance of robustness in parthenogenetic Artemia model", **FASEB Journal**, v. 28, n. 8, p. 3552–3563, 2014. DOI: 10.1096/fj.14-252049. .

OBERHOLZER, L., SIEBENMANN, C., MIKKELSEN, C. J., *et al.* "Hematological Adaptations to Prolonged Heat Acclimation in Endurance-Trained Males", **Frontiers in Physiology**, v. 10, 1 nov. 2019. DOI: 10.3389/fphys.2019.01379. .

OKANO, M., BELL, D. W., HABER, D. A., *et al.* **DNA Methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b Are Essential for De Novo Methylation and Mammalian Development**. **Cell**. [S.l: s.n.], 1999.

PANDEY, K. N. **Genetic and Epigenetic Mechanisms Regulating Blood Pressure and Kidney Dysfunction**. **Hypertension**. [S.l.], Lippincott Williams and Wilkins. , 1 jul. 2024

PÉRIARD, J. D., RACINAIS, S., SAWKA, M. N. **Adaptations and mechanisms of human heat acclimation: Applications for competitive athletes and sports**. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**. [S.l: s.n.]. , 1 jun. 2015

PÉRIARD, Julien D., EIJSVOGELS, T. M. H., DAANEN, H. A. M. **Exercise under heat stress: Thermoregulation, hydration, performance implications, and mitigation strategies**. **Physiological Reviews**. [S.l.], American Physiological Society. , 1 out. 2021

PÉRIARD, Julien D., TRAVERS, G. J. S., RACINAIS, S., *et al.* **Cardiovascular adaptations supporting human exercise-heat acclimation**. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**. [S.l.], Elsevier B.V. , 1 abr. 2016

PRAKASH, R., INCE, I. S. **THE H,EART OF THE RAT* WITH SPECIAL REFERENCE TO THE CONDUCTING SYSTEM**. . [S.l: s.n.], 1953.

PRIESTER, M. I., CURTO, S., VAN RHOON, G. C., *et al.* **External basic hyperthermia devices for preclinical studies in small animals**. **Cancers**. [S.l.], MDPI. , 1 set. 2021

QIAN, L., SONG, X., REN, H., *et al.* **Mitochondrial mechanism of heat stress-induced injury in rat cardiomyocyte**. **Cell Stress & Chaperones**. [S.l.], Cell Stress Society International, 2004.

RACINAIS, S., WILSON, M. G., GAOUA, N., *et al.* "Heat acclimation has a protective effect on the central but not peripheral nervous system", **J Appl Physiol**, v. 123, p. 816–824, 2017. DOI: 10.1152/japplphysiol.00430.2017.-This. Disponível em: http://www.jappl.org816.

REEG, S., JUNG, T., CASTRO, J. P., *et al.* "The molecular chaperone Hsp70 promotes the proteolytic removal of oxidatively damaged proteins by the proteasome", **Free Radical Biology and Medicine**, v. 99, p. 153–166, 1 out. 2016. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.002. .

RIZZO, L., THOMPSON, M. W. **Cardiovascular adjustments to heat stress during Prolonged exercise**. **Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**. [S.l.], Edizioni Minerva Medica. , 1 maio 2018

RODRIGUES, P., ORSSATTO, L. B. R., GAGNON, D., *et al.* **Passive heat therapy: a promising preventive measure for people at risk of adverse health outcomes during heat extremes**. **Journal of Applied Physiology**. [S.l.], American Physiological Society. , 1 abr. 2024

ROMANELLO, M., NAPOLI, C. D., GREEN, C., *et al.* "The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms", **Lancet**, v. 402, n. 10419, p. 2346–2394, 2023. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01859-7. .

ROMANOVSKY, A. A. **Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system**. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**. [S.l: s.n.]. , jan. 2007

ROUTLEDGE, F. S., CAMPBELL, T. S., MCFETRIDGE-DURDLE, J. A., *et al.* **Improvements in heart rate variability with exercise therapy**. **Can J Cardiol**. [S.l: s.n.], 2010.

ROWELL DONAL S O, L. B., DEAN KELLOGG, L. L. **7. Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise I. INTRINSIC PROPERTIES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM: HOW THEY PERMIT THE RISE IN CARDIAC**. . [S.l: s.n.], 1996.

ROWELL, L. B. **Human Cardiovascular Adjustments to Exercise and Thermal Stress**. . [S.l: s.n.], 1974. Disponível em: www.physiology.org/journal/physrev.

SAJJANAR, B., SIENGDEE, P., TRAKOOLJUL, N., *et al.* "Cross-talk between energy metabolism and epigenetics during temperature stress response in C2C12 myoblasts", **International Journal of Hyperthermia**, v. 36, n. 1, p. 776–784, 2019. DOI: 10.1080/02656736.2019.1639834. .

SALACHAN, P. V., SØRENSEN, J. G. "Molecular mechanisms underlying plasticity in a thermally varying environment", **Molecular Ecology**, v. 31, n. 11, p. 3174–3191, 1 jun. 2022. DOI: 10.1111/mec.16463. .

SANTOS, J., ALMEIDA, R., AMORIM, L., *et al.* "Nonpharmacological strategies against hypertension: Effect of resistance training and acclimation on cardioprotection", **Brazilian Journal of Exercise Physiology**, v. 24, p. 1–14, 2025. DOI: 10.33233/rbfex. .

SAWKA, M. N., LEON, L. R., MONTAIN, S. J., *et al.* "Integrated physiological mechanisms of exercise performance, adaptation, and maladaptation to heat stress", **Comprehensive Physiology**, v. 1, n. 4, p. 1883–1928, out. 2011. DOI: 10.1002/cphy.c100082. .

SENAY, L. C., MITCHELL, D., WYNDHAM, C. H. "Acclimatization in a hot, humid environment: body fluid adjustments", **J Appl Physiol**, v. 40, n. 5, p. 786–796, 1976. DOI: 10.1152/jappl.1976.40.5.786. .

SHAFFER, F., GINSBERG, J. P. **An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms**. **Frontiers in Public Health**. [S.l.], Frontiers Media S.A. , 28 set. 2017

SHAHPASAND, M., MOHAMMADPOUR, A., NAJAFI, S., *et al.* "Effect of local hyperthermia on respiratory indices of patients with chronic obstructive pulmonary disease", **Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research**, v. 28, n. 1, p. 110–117, 1 jan. 2023. DOI: 10.4103/ijnmr.ijnmr_381_20. .

SHAPIRO, Y., MORAN, D., EPSTEIN, Y. "Acclimatization Strategies - Preparing for Exercise in the Heat", **International Journal of Sports Medicine**, v. 19, n. S 2, p. S161–S163, 9 jun. 1998. DOI: 10.1055/s-2007-971986. Disponível em: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-971986.

SIQUIER-COLL, J., BARTOLOMÉ, I., PÉREZ-QUINTERO, M., *et al.* "Heart Rate and Body Temperature Evolution in an Interval Program of Passive Heat Acclimation at High Temperatures (100 ± 2 °C) in a Sauna", **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, 1 fev. 2023. DOI: 10.3390/ijerph20032082. .

SKINNER, M. K. "Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance", **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, 5 set. 2014. DOI: 10.1186/s12916-014-0153-y. .

SLIMEN, I. B., NAJAR, T., GHRAM, A., *et al.* **Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review**. **International Journal of Hyperthermia**. [S.l.], Informa Healthcare. , 1 nov. 2014

SOUZA, M. E., DE OLIVEIRA, J. V., FABIANO, Q. R. de S. A. "Não somos reféns da nossa genética: epigenética no controle da expressão gênica mecanismos envolvidos com algumas

doenças", **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 11938–11953, 6 jun. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-277. .

STEARE, S. E., YELLON, D. M. "The Protective Effect of Heat Stress Against Reperfusion Arrhythmias in the Rat", **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 25, n. 12, p. 1471–1481, dez. 1993. DOI: 10.1006/jmcc.1993.1163. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282883711636.

STECYK, J. A. W., PAAJANEN, V., FARRELL, A. P., *et al.* "Effect of temperature and prolonged anoxia exposure on electrophysiological properties of the turtle (Trachemys scripta) heart", **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 293, n. 1, jul. 2007. DOI: 10.1152/ajpregu.00096.2007. .

STENGER & SPIRO. "THE ULTRASTRUCTURE OF MAMMALIAN CARDIAC MUSCLE", **The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology**, 1961. .

STRATTON, M. S., FARINA, F. M., ELIA, L. "Epigenetics and vascular diseases", **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 133, p. 148–163, 1 ago. 2019. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.06.010. .

TANSEY, E. A., JOHNSON, C. D., JOHNSON, C. D. "Staying Current Recent advances in thermoregulation", **Adv Physiol Educ**, v. 39, p. 139–148, 2015. DOI: 10.1152/advan.00126.2014.-Ther. Disponível em: www.physiology.org/journal/advances.

TAYLOR, J. A., CARR, D. L., MYERS, C. W., *et al.* "Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations in Humans", **Circulation**, v. 98, n. 6, p. 547–555, 11 ago. 1998. DOI: 10.1161/01.CIR.98.6.547. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.98.6.547.

TETIEVSKY, A., COHEN, O., ELI-BERCHOER, L., *et al.* "Physiological and molecular evidence of heat acclimation memory: a lesson from thermal responses and ischemic cross-tolerance in the

heart", **Physiol Genomics**, v. 34, n. 1, p. 78–87, 2008. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00215.2007. .

TIAN, F.-Y., MARSIT, C. J. "Environmentally Induced Epigenetic Plasticity in Development: Epigenetic Toxicity and Epigenetic Adaptation", **Current Epidemiology Reports**, v. 5, n. 4, p. 450–460, dez. 2018. DOI: 10.1007/s40471-018-0175-7. .

TIWARI, R., KUMAR, R., MALIK, S., *et al.* "Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability", **Current Cardiology Reviews**, v. 17, n. 5, 1 jan. 2021. DOI: 10.2174/1573403x16999201231203854. .

TRACHSEL, L. D., BARRY, H., GRAVEL, H., *et al.* "Cardiac function during heat stress: impact of short-term passive heat acclimation", **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 319, n. 4, p. H753-h764, 2020. DOI: 10.1152/ajpheart.00407.2020. .

TRAVERS, G, GONZÁLEZ-ALONSO, J., RIDING, N., *et al.* "Exercise heat acclimation has minimal effects on left ventricular volumes, function and systemic hemodynamics in euhydrated and dehydrated trained humans", **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 319, n. 5, p. H965-h979, 2020. DOI: 10.1152/ajpheart.00466.2020. .

TRAVERS, Gavin, GONZÁLEZ-ALONSO, J., RIDING, N., *et al.* "Exercise heat acclimation has minimal effects on left ventricular volumes, function and systemic hemodynamics in euhydrated and dehydrated trained humans", **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 319, n. 5, p. H965–H979, 15 out. 2020. DOI: 10.1152/AJPHEART.00466.2020. .

TYLER, C. J., SUNDERLAND, C., CHEUNG, S. S. **The effect of cooling prior to and during Exercise on Exercise performance and capacity in the heat: A meta-analysis**. **British Journal of Sports Medicine**. [S.l.], BMJ Publishing Group. , 1 jan. 2015

VIDYASAGAR, A., WILSON, N. A., DJAMALI, A. **Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target**. **Fibrogenesis and Tissue Repair**. [S.l: s.n.]. , 7 maio 2012

WANG, Y., CUI, L., XU, H., *et al.* "TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of eNOS/NO pathway", **Atherosclerosis**, v. 260, p. 13–19, 1 maio 2017. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.016. .

WU, J., ZHANG, W., LI, C. **Recent Advances in Genetic and Epigenetic Modulation of Animal Exposure to High Temperature**. **Frontiers in Genetics**. [S.l.], Frontiers Media S.A. , 7 jul. 2020

WU, W., LAI, L., XIE, M., *et al.* **Insights of heat shock protein 22 in the cardiac protection against ischemic oxidative stress**. **Redox Biology**. [S.l.], Elsevier B.V. , 1 jul. 2020

XU, T., DING, W., JI, X., *et al.* **Oxidative Stress in Cell Death and Cardiovascular Diseases**. . [S.l: s.n.], 2019.

YANG, D., LUO, Z., MA, S., *et al.* "Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension", **Cell Metabolism**, v. 12, n. 2, p. 130–141, 4 ago. 2010. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.05.015. .

YOU, W., MIN, X., ZHANG, X., *et al.* "Cardiac-specific expression of heat shock protein 27 attenuated endotoxin-induced cardiac dysfunction and mortality in mice through a PI3K/Akt-dependent mechanism", **Shock**, v. 32, n. 1, p. 108–117, jul. 2009. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318199165d. .

ZACCARDI, F., LAUKKANEN, T., WILLEIT, P., *et al.* "Sauna Bathing and Incident Hypertension: A Prospective Cohort Study", **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 11, p. 1120–1125, 1 nov. 2017. DOI: 10.1093/ajh/hpx102. .

ZAPPE, D. H., BELL, G. W., SWARTZENTRUBER, H., *et al.* "Age and regulation of fluid and electrolyte balance during repeated exercise sessions", **Am J Physiol**, v. 270, n. 1 Pt 2, p. R71-9, 1996. DOI: 10.1152/ajpregu.1996.270.1.R71. .

ZHAO, Q., GUO, Y., YE, T., *et al.* **Global, regional, and national burden of mortality associated with non-optimal ambient temperatures from 2000 to 2019: a three-stage modelling study**. **Articles Lancet Planet Health**. [S.l: s.n.], 2021. Disponível em: www.thelancet.com/.

ZOU, W., YANG, Y., GU, Y., *et al.* "Repeated blood collection from tail vein of non-anesthetized rats with a vacuum blood collection system", **Journal of Visualized Experiments**, v. 2017, n. 130, 10 dez. 2017. DOI: 10.3791/55852. .

# ANEXO I – CEUA

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO**
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**
**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA/ICBS**

## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada **"Influência da adaptação prévia a ambientes com altas temperaturas durante o exercício aeróbio na resposta adaptativa em sessões de exercícios subsequentes."** registrada com o nº **CEUA 11/2023**, sob a responsabilidade de Anderson Luiz Bezerra da Silveira, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº. 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº. 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal -CONCEA, e foi aprovado pela **Comissão de Ética no Uso de animais (CEUA) do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro** (CEUA-ICBS-UFRRJ), em reunião de 15 de maio de 2024.

| | |
|---|---|
| Finalidade | (  ) Ensino  ( X ) Pesquisa Científica |
| Vigência da autorização | 16/05/2024 a 30/03/2027 |
| Espécie/linhagem/raça | *Rattus norvegicus*/Wistar |
| Nº de animais | 180 |
| Peso/idade | 300 gramas/60 dias |
| Sexo | Macho |
| Origem | Núcleo de Animais de Laboratório (NAL) da UFF ou Biotério Central da UFF. |

We certify that the protocol CEUA number 11/2023, entitled **"Influence of previous adaptation to environments with high temperatures during aerobic exercise on the adaptive response in subsequent exercise sessions."** is in accordance with the Ethical Principles in Animal Research adopted by the National Council for the Control of Animal Experimentation (CONCEA) and was approved by the Local Animal Ethical Committee from Institute of Biological Sciences and Health of Federal Rural University of Rio de Janeiro in May 15, 2024.

gov.br Documento assinado digitalmente
ANA CLAUDIA FERREIRA SOUZA
Data: 22/11/2024 12:37:25-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Ana Cláudia Ferreira Souza
Vice-Coordenadora CEUA-ICBS-UFRRJ