

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CENTRO INTEGRADO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA MULTICÊNTRICO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS**

**EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE AS EXPRESSÕES DE
IRISINA, PGC-1 α E A CARDIOPROTEÇÃO EM ROEDORES**

POR

Lucas Monteiro de Carvalho

Seropédica, 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CENTRO INTEGRADO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

**EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE AS EXPRESSÕES DE
IRISINA, PGC-1 α E A CARDIOPROTEÇÃO EM ROEDORES**

LUCAS MONTEIRO DE CARVALHO

Sob orientação do Professor
ANDERSON LUIZ BEZERRA DA SILVEIRA

Dissertação submetida como requisito parcial
para obtenção do grau de **Mestre em Ciências
Fisiológicas** no Programa Pós-graduação
Multicêntrico em Ciências Fisiológicas.

Seropédica, RJ
Agosto, 2022

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C772e Carvalho , Lucas Monteiro de, 1998-
Efeito agudo do treinamento resistido sobre as
expressões de irisina, PGC-1 β e a cardioproteção em
roedores / Lucas Monteiro de Carvalho . - Nova Iguaçu
, 2022.
74 f.: il.

Orientador: Anderson Luiz Bezerra da Silveira .
Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro, Programa Multicêntrico de Pós
Graduação Em Ciências Fisiológicas, 2022.

1. Treinamento resistido . 2. FNDC5. 3. Isquemia .
4. Reperusão . I. Silveira , Anderson Luiz Bezerra
da, 1979-, orient. II Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro. Programa Multicêntrico de Pós Graduação
Em Ciências Fisiológicas III. Título.



TERMO Nº 954/2022 - ICBS (12.28.01.22)

Nº do Protocolo: 23083.053333/2022-88

Seropédica-RJ, 30 de agosto de 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS

LUCAS MONTEIRO DE CARVALHO

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

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 29/08/2022

Membros da Banca:

Prof Anderson Luiz Bezerra da Silveira (Orientador – UFRRJ)

Prof Dr Dr Emerson Lopes Olivares (Membro Interno – UFRRJ)

Profª Drª Luciane Claudia Barcellos dos Santos Souza (Membro Externo–UFRJ).

Documento não acessível publicamente

(Assinado digitalmente em 30/08/2022 09:00)
ANDERSON LUIZ BEZERRA DA SILVEIRA
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptEFD (11.39.53)
Matrícula: 2623617

(Assinado digitalmente em 30/08/2022 09:33)
EMERSON LOPES OLIVARES
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DeptCF (12.28.01.00.00.48)
Matrícula: 2225596

(Assinado digitalmente em 30/08/2022 12:54)
LUCIANE CLAUDIA BARCELLOS DOS SANTOS SOUZA
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 013.582.027-88

954, ano: **2022**, tipo: **TERMO**, data de emissão: **30/08/2022** e o código de verificação: **27947bc75a**

AGRADECIMENTOS

O primeiro agradecimento é evidente que deve ser direcionado para aquele que permitiu que eu estivesse aqui, que auxiliou mesmo sem palavras, que deu forças mesmo sem estar presente fisicamente. E este é Deus, um dos principais responsáveis por eu estar aqui.

Em lugar de mesma importância está minha família. **Meu pai, minha mãe e meu irmão** que apoiaram minhas escolhas mesmo sabendo que elas não me trazem benefícios imediatos. Ao curso deste mestrado minha família foi responsável por ouvir meus estresses, minhas grosserias, mas mesmo assim dando todo o apoio necessário. Foram cruciais para que eu aguentasse até aqui. Todas as minhas escolhas foram feitas para dar orgulho e representar tudo o que vocês fizeram por mim ao longo dos meus 24 anos de vida. Espero estar conseguindo.

Não poderia deixar de agradecer também a minha parceira de vida. **Ravine**, seu apoio também foi fundamental! Os dias que estive longe, ausente e irritado você entendeu e fez com que fossem dias melhores. Sem sua presença e apoio essa trajetória teria sido mais difícil. Obrigado por aguentar até aqui

Agora, um agradecimento especial também para meu orientador **Anderson Luiz Bezerra da Silveira**. Desde 2018, foi o responsável pelo meu crescimento científico e pessoal. Foram inúmeras orientações para os assuntos acadêmicos e também conselhos de vida. Se estou tento a oportunidade de concluir este projeto e seguir na vida acadêmica, grande parte devo a seu auxílio.

É evidente que eu jamais poderia deixar de agradecer ao Grande Professor **Emerson Lopes Olivares**, que também me permitiu evolução dentro do mundo científico e acadêmico. Em 2018 tive a possibilidade de me tornar bolsista de iniciação científica por seu laboratório e isso, sem sombra de dúvidas, permitiu com que a paixão pela ciência aumentasse. Obrigado pela oportunidade e pelas contribuições e críticas que fez até aqui.

Agradeço também ao **Professor Fernando**, que mesmo em meio a pandemia deu suporte necessário para confecção deste trabalho, sugeriu alterações, criticou pontos importantes e com isso contribuiu de forma fundamental para a defesa desse trabalho.

Estendo meus agradecimentos aos meus companheiros do **Laboratório de Fisiologia e Desempenho Humano**. Desde os pós graduandos **César e Ronaldo** até os alunos de iniciação científica (**são muitos nomes, melhor não citar para não esquecer alguém**). Como já disse a vocês, será difícil encontrar um grupo que atualmente tem sido tão unido e parceiros como vocês. Obrigado por toda a ajuda, pelas conversas nos tempos livres (fundamental para aliviar a tensão dos estudos e trabalho). Espero um dia poder contribuir para a formação de vocês como nosso orientador contribuiu para a minha. Aguardo vocês na pós graduação, trabalhando cada vez mais e crescendo o grupo cada vez mais.

Por fim, mas não menos importante, um agradecimento especial a Doutora **Ainá**, que me auxiliou com sua experiência na técnica Langendorff e também ao **Professor Rodrigo Fortunato** que permitiu com que eu executasse parte dos meus experimentos em seu laboratório.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

RESUMO

CARVALHO, Lucas Monteiro. **Efeito agudo do treinamento resistido sobre as expressões de irisina, PGC-1 α e cardioproteção em roedores**. 2022, 60p Dissertação (Mestre em Ciências Fisiológicas, Fisiologia). Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2022.

A irisina é um peptídeo descoberto em 2012 com funções importantes sobre a homeostase dos mais diversos tecidos biológicos. Sua ação endócrina foi estudada em tecido adiposo, neurônios e cardiomiócitos. Entretanto, pouco se sabe a respeito dos efeitos da irisina induzida pelo treinamento resistido sobre a cardioproteção de roedores. Com isso, o objetivo do presente estudo é investigar o efeito agudo de uma sessão de treinamento resistido sobre os níveis de irisina e cardioproteção em roedores. Ratos wistar machos foram submetidos a 1 sessão de treinamento resistido de escadaria e a cardioproteção foi avaliada após 30 minutos de isquemia e 60 minutos de reperfusão no Langendorff. A irisina e a PGC-1 α foram avaliadas no músculo esquelético e coração. Os resultados demonstram que 1 sessão de treinamento resistido não gerou alterações significativamente estatísticas nos parâmetros PDVE, PDFVE, +dP/dt, -dP/dt e área de infarto, embora o *effect size* para PDFVE seja 0.81, sugerindo melhorias no parâmetro. A irisina no músculo e coração não apresentou diferenças estatísticas embora o *effect size* da irisina cardíaca seja 0.69. Já para a PGC-1 α , notou-se redução estatisticamente significativa no músculo esquelético. Em conclusão, os resultados demonstram que em resposta a 1 sessão de treino resistido não houve cardioproteção, embora os mecanismos cardioprotetores possivelmente tenham iniciado, evidenciados pelos valores de PDFVE. E quanto aos níveis de irisina, não há alteração tecidual imediatamente após a sessão e a alta intensidade do treinamento reduziu os níveis de PGC-1 α no músculo

Palavras-chave: Treinamento Resistido, FNDC5, Isquemia, Reperfusão

ABSTRACT

CARVALHO, Lucas Monteiro. **Acute effect of resistance training on irisin, PGC-1 α expression and cardioprotection on rodents.** 2022, 60p. Dissertation (Master Science in Physiology, Physiological Sciences) Institute of Biology and Health Sciences, Department of Physiological Sciences, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2022.

Irisin is a peptide discovered in 2012 with important functions on biological tissues homeostasis. The endocrine action was studied in adipose tissue, neurons and cardiac cells. However, there still a gap of knowledge about the exercise-induced irisin on cardioprotection of rodents. So, this study aims to investigate the acute effect of one session of resistance training on irisin levels and cardioprotection of rodents. For that, male wistar rats were submitted to 1 session of ladder resistance training and the cardioprotection were evaluated after 30 min of ischemia and 60 min of reperfusion on Langendorff. Irisin and PGC-1 α was evaluated at skeletal muscle and cardiac tissue. The results demonstrated that 1 session of resistance training did not induce significative differences for LVDP, LVEDP, +dP/dt, -dP/dT and infarct size area, although the effect size for LVEDP is 0.81 indicating a large effect size. There is any significative different at irisin for skeletal muscle and cardiac tissue but effect size for cardiac irisin is 0.69, indicating a medium effect size. And for PGC-1 α , there is a significative reduction at skeletal muscle. In conclusion, the results shown that immediately after a session of resistance training, there is no cardioprotection but from that session, the mechanisms which induce cardioprotection begin. And the levels of irisin did not alter on skeletal muscle and cardiac tissue immediately after a session of resistance training and the high intensity exercise induce a reduction of PGC-1 α at skeletal muscle.

Key-words: Resistance Training, FNDC5, Ischemia, Reperfusion

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	7
2.	REVISÃO DE LITERATURA	9
	2.1 Doenças Cardiovasculares	9
	2.2 Isquemia e Reperfusão	10
	2.3 Exercício e Cardioproteção	13
	2.4 Miocinas – Descoberta, efeitos fisiológicos e perspectivas	15
	2.5 – Irisina: Uma década de pesquisa	21
3.	OBJETIVOS	28
	3.1 Objetivo Geral.....	28
	3.2 Objetivos Específicos.....	28
4.	JUSTIFICATIVAS	29
5.	MÉTODOS	30
	5.1 Ética na Pesquisa.....	30
	5.2 Amostra.....	30
	5.3 Delineamento Experimental.....	30
	5.4 Protocolo De Treinamento Resistido	30
	5.5 Avaliação da função contrátil e susceptibilidade do miocárdio a danos de isquemia/reperfusão em condições <i>ex-vivo</i>	32
	5.6 Eutanásia, Coleta de Tecidos e Análises Bioquímicas.....	33
	5.7 Procedimentos de PCR em tempo real.....	33
	5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
6.	RESULTADOS	34
	6.1 Familiarização com treinamento resistido.....	34
	6.2 Efeito do Treino Resistido sobre as Respostas de Isquemia e Reperfusão	35
	6.3 Análise da Expressão Gênica de Irisina e PGC-1 α após 1 Sessão de Treinamento Resistido no Tecido Cardíaco e Músculo Esquelético.....	38
7.	DISCUSSÃO	40
8.	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	47
9.	CONCLUSÕES	48
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

1. INTRODUÇÃO

O sistema musculoesquelético é composto basicamente pelos ossos e músculos, e esse último é considerado como um dos maiores tecidos/órgãos do corpo humano. O músculo é composto por um complexo ramo de fibras conectadas que além das funções de equilíbrio, locomoção e proteção, também tem a capacidade de produzir e secretar moléculas denominadas miocinas (KARSTOFT; PEDERSEN, 2016). As miocinas são peptídeos produzidos e secretados pelas fibras musculares com a capacidade de efetuar sinalizações celulares de forma parácrina ou endócrina (PEDERSEN *et al.*, 2007).

As miocinas atuam no metabolismo de diversos tecidos, protegendo-os contra os efeitos deletérios da inatividade física e com um papel importante na lipólise e neuroproteção (PEDERSEN *et al.*, 2007), assim como, sobre as dinâmicas homeostáticas do sistema cardiovascular (OTAKA *et al.*, 2018). Conquanto, dentre as miocinas descobertas até a confecção deste trabalho, a mais recente foi a irisina, descoberta através de uma investigação sobre a conversão de tecido adiposo branco para tecido adiposo marrom (BOSTRÖM *et al.*, 2012). De acordo com Boström *et al.* (2012), a nomenclatura foi determinada em homenagem a Deusa Grega Iris, a mensageira dos Deuses.

Ademais foi visto que a liberação de Irisina, é dependente da atividade do coativador 1 alfa dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PGC-1 α) sobre a Fibronectina do tipo 3 contendo a proteína 5(FNDC5) na qual o produto dessa reação é o peptídeo de 112 aminoácidos Irisina (BOSTRÖM *et al.*, 2012). Nesse contexto, é amplo o corpo de evidências científicas que demonstrem que os exercícios aeróbios e resistidos aumentam a expressão de PGC-1 α (JUNG; KIM, 2014; PILEGAARD; SALTIN; NEUFER, 2003; RUAS *et al.*, 2012; VARGAS-ORTIZ *et al.*, 2015). Além disso, para Khalafi, Mohebbi & Karimi (2018), a secreção de irisina é dependente da intensidade do exercício, sendo os exercícios mais intensos, responsáveis por maiores secreções do peptídeo.

A Irisina é ainda descrita como reguladora de uma importante via metabólica que é a sinalização da Proteína-quinase Ativada por Adenosina Monofosfato (AMPK) (XIN *et al.*, 2016). Em consequência a essa regulação, uma das primeiras funções sugeridas foi o seu papel sobre o controle da obesidade e diabetes tipo 2 (ARHIRE; MIHALACHE; COVASA, 2019; SANCHIS-GOMAR *et al.*, 2012), visto que ela é capaz de estimular a atividade de AMPK, e conseqüentemente, favorecer a captação de glicose pelo músculo por meio do GLUT-4 (XIN *et al.*, 2016; MERRILL *et al.*, 2007) e a β -oxidação lipídica (HARDIE; PAN, 2002).

Além da função metabólica, foi descoberto um papel importante sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), uma vez que a administração de irisina foi capaz de induzir o aumento

da neurogênese no hipocampo *in vitro*, principalmente através da Proteína Transdutora de Sinal e Ativadora de Transcrição 3 (STAT3) (MOON; DINCER; MANTZOROS, 2013), sendo então fundamental para atenuação das doenças neurodegenerativas (ARANCIBIA *et al.*, 2008; WRANN *et al.*, 2013). Entretanto, os aspectos fisiológicos da Irisina sobre o SNC estendem-se para além das doenças neurodegenerativas, e estão relacionados também a redução da apoptose após um infarto cerebral (ASADI *et al.*, 2018).

As perspectivas sobre o funcionamento da Irisina não se restringem a dinâmica neural ou ao efeito metabólico, há também evidências acerca do seu funcionamento sobre o sistema cardiovascular. A Irisina está ligada ao aumento da despolarização dos neurônios do nervo vago do Núcleo Ambíguo e conseqüentemente ao aumento da atividade do tônus parassimpático cardíaco que leva ao surgimento da bradicardia (BRAILOIU *et al.*, 2015). Além da bradicardia induzida pela Irisina, o peptídeo também está envolvido na proteção contra lesões de isquemia e reperfusão cardíaca (WANG *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2019). No trabalho de Wang *et al.*, (2018), foi visto que a administração intravenosa de irisina leva a redução na área de infarto e recuperação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo após modelo de isquemia e reperfusão *in vivo*.

Ao analisar os estudos supracitados a respeito dos efeitos fisiológicos da irisina, nota-se que há uma predominância em estudos que não utilizam o exercício físico como mediador da expressão de irisina. E embora atualmente exista um corpo sólido de evidências científicas que demonstram a cardioproteção induzida pelo exercício físico com somente 1 sessão (TAYLOR; HARRIS; STARNES, 1999; YAMASHITA; BAXTER; YELLON, 2001; YAMASHITA *et al.*, 1999), estes se restringem ao uso do método de treinamento aeróbico. Mas quando se trata do treinamento resistido, este, apesar de conhecida as diferentes adaptações promovidas pelas diferentes modalidades de exercício (FULGHUM; HILL, 2018), apresenta escassez em investigações a respeito do efeito de uma única sessão sobre a cardioproteção e muito menos em associação aos níveis de irisina.

Em virtude disso, parece relevante entender o efeito agudo do exercício resistido sobre os níveis de irisina plasmática e no coração no modelo de escadaria, e se apenas 1 sessão de treinamento, seria capaz de conferir cardioproteção em roedores assim como no exercício aeróbico, uma vez que este modelo de exercício é menos frequência na literatura científica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a). Globalmente, as mortes por doenças cardiovasculares aumentaram 21,1% em 10 anos (ROTH *et al.*, 2018). No Brasil o panorama se repete, as doenças não comunicáveis compreendem cerca de 72% de todas as mortes sendo 30% destas, consequência das doenças cardiovasculares (MORAES DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). Esse aumento na incidência de doenças cardiovasculares pode estar associado ao aumento na prevalência da obesidade, que também é considerada uma epidemia (ARBEX *et al.*, 2014), assim como o aumento da inatividade física em momentos de lazer (ZANCHETTA *et al.*, 2010) afinal, a inatividade física pode representar um aumento de 3 a 4 vezes o risco de mortalidade por doenças cardiovasculares (CICERO *et al.*, 2012).

Frente as estatísticas supracitadas, o custo para o tratamento de pacientes com essas doenças também vem aumentando. De acordo com a projeção para 2035, o custo para o tratamento de doenças cardiovasculares pode exceder 1 trilhão de dólares (AHA, 2017). Para o Brasil os valores também não são baixos. Em 2015, os custos somente com a consulta médica cardiológica anual é de aproximadamente 1,5 bilhões de reais e os custos com as mortalidades cardiovasculares somente no ano de 2015 chegam a 22 bilhões de reais (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

Existem fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares tanto de origem cardíaca quanto de origem vascular. A obesidade, o diabetes tipo 1 e 2, hipertensão, hipercolesterolemia e outros contribuem para o desenvolvimento dessas doenças (SCHUETT *et al.*, 2015). Ademais, estudos epidemiológicos demonstram que alguns componentes que integram o status socioeconômico podem aumentar as chances de um acidente cardiovascular (SCHULTZ *et al.*, 2018). Pessoas com menor índice socioeconômico possuem menor acesso ao sistema de saúde, alimentos de qualidade e tendem a ter maior consumo de álcool e tabaco que são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SCHULTZ *et al.*, 2018). Por fim, o curso natural da vida também é um fator preponderante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. É estimado que a prevalência de doenças cardiovasculares em pessoas com idade superior a 60 anos é maior que 70% (YAZDANYAR; NEWMAN, 2009).

2.2 Isquemia e Reperusão

Isquemia, que tem sua etimologia baseada no grego “*ischaimos*” que por sua vez tem sua formação composta por “*iskho*” = Reter e “*Mia*” = Sangue. Portanto, através da etimologia podemos entender que isquemia é um evento que leva a retenção de sangue. Em verdade, por definição a isquemia e reperusão são condições patológicas com características de restrição ou retenção de fluxo sanguíneo para um órgão ou tecido sendo seguido pela restauração da perfusão do tecido ou órgão (ELTZSCHIG; ECKLE, 2011). Em doenças como o infarto agudo do miocárdio, esses eventos podem ocorrer em decorrência da ruptura de uma placa aterosclerótica resultando na formação de trombos nas artérias coronarianas (VOJÁČEK; JANSKÝ; JANOTA, 2013).

Em função da redução no fluxo sanguíneo, sendo marcado pela etapa de isquemia em um infarto agudo do miocárdio, alterações metabólicas ocorrem no tecido cardíaco. A priori, é relevante destacar que o tecido cardíaco apresenta predominância de metabolismo aeróbico onde o principal substrato energético são as gorduras (KOLWICZ; PUROHIT; TIAN, 2013). Posto isso, ao cessar o fornecimento de sangue e por consequência a biodisponibilidade de oxigênio, ocorrerá a mudança no metabolismo cardíaco com aumento na utilização de glicose anaeróbica tendo lactato como produto final da glicólise (WOLFF *et al.*, 2002). Essa mudança ocorre como premissa básica para a manutenção de ATP. Entretanto, um infortuno dessa mudança metabólica é aumento na produção de lactato.

O aumento nos níveis intracelulares de lactato está ligado a redução na utilização de NADH pela cadeia de fosforilação oxidativa como consequência direta da redução do suprimento de oxigênio. No estudo *in vitro* conduzido por Wengrowski *et al.*, (2014), conforme era reduzida a biodisponibilidade de oxigênio no tecido cardíaco, aumentava-se a concentração de NADH. De acordo com os pesquisadores, uma breve redução de 15% na biodisponibilidade de oxigênio era capaz de aumentar 10% as concentrações de NADH. Esse aumento nas concentrações de NADH desempenha papel bioquímico relevante, onde NADH é oxidado em NAD^+ na síntese de lactato mediado pela ação da enzima lactato desidrogenase sobre o piruvato. Em função dos mecanismos bioquímicos apresentados, o aumento nos níveis intracelulares de lactato culmina com a acidificação do meio e redução nos valores do pH (IMAHASHI *et al.*, 2004). Em função dessa acidificação, enzimas relevantes para a glicólise tem seu funcionamento prejudicado (BEVINGTON *et al.*, 1998), assim como a sensibilidade da troponina C ao cálcio é prejudicada levando a uma queda na capacidade contrátil do miocárdio (PARSONS *et al.*, 1997).

A partir da acidificação do meio intracelular, uma série de eventos mal adaptativos começam a ocorrer. A exemplo, ocorre um aumento na atividade do trocador Na^+/K^+ afim de estabilizar o meio intracelular (ALDAKKAK *et al.*, 2008). Entretanto, essa troca resulta em um aumento no influxo de Na^+ para o meio intracelular, culminando em um desequilíbrio iônico. Esse desequilíbrio por sua vez pode ser regulado através da ação da Na^+/K^+ ATP_{ase} que, em condições normais faz a troca de 3 íons Na^+ para o meio extracelular por 2 íons K^+ para o meio intracelular. Porém, em isquemia a geração e ATP é prejudicada em virtude dos fatos supramencionados. Logo, esse trocador que depende de ATP para funcionar, terá sua atividade também prejudicada em condições isquêmicas (FULLER *et al.*, 2003). Por conseguinte, para a extrusão de íons Na^+ , o trocador iônico independente de ATP que exercerá papel relevante é o trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ que permite a passagem de íons Na^+ para o meio extracelular em troca da passagem de íons Ca^{2+} para o meio intracelular (PARSONS *et al.*, 1997), aumentando as concentrações de Ca^{2+} no citosol.

O aumento de Cálcio no citosol não é exclusividade da ação do trocador iônico. Esse íon tem seu aumento intracelular em consequência, também da baixa concentração de ATP e redução na atividade da ATP_{ase} de cálcio do retículo sarcoplasmático (SERCA-2a). E em função disso, existem consequências desse aumento abrupto nos níveis de cálcio. A exemplo, ocorre uma contratatura do músculo cardíaco que prejudica o enchimento ventricular (STEENBERGEN *et al.*, 1990) e também a ativação de proteínas dependentes do cálcio como as calpaínas, que são proteases que tem como função a degradação das fibras musculares (LIANG *et al.*, 2020), assim como a ativação de sinalizações pró-apoptóticas (MOMENI, 2011)

Tratando-se da ação das calpaínas, essas proteases agem em proteínas no citoesqueleto, degradando-as (LEBART; BENYAMIN, 2006). No estudo de Singh *et al.* (2004), os pesquisadores demonstram que em condições de isquemia e reperfusão, há um aumento abrupto na atividade de calpaína citosólica em função de aumento nas concentrações de Cálcio e redução na atividade de SERCA2a com essas alterações traduzindo-se em menor pressão diastólica final no ventrículo esquerdo assim como alterações negativas na contratilidade do miocárdio. Com isso, os pesquisadores exemplificam em seu trabalho, os mecanismos dependentes do aumento da concentração de Cálcio e da baixa biodisponibilidade de ATP durante a isquemia que foram supracitados neste tópico.

Embora relevante os mecanismos dependentes de cálcio, é importante salientar que as consequências celulares da isquemia não são advindas exclusivamente desse íon. No curso de um evento isquêmico, o desequilíbrio iônico provocado pelo mal funcionamento dos trocadores

iônicos, gera um aumento no volume celular (SONG; YU, 2014). E como foi citado anteriormente, as calpaínas ativadas pós aumento nas concentrações de cálcio, fragilizam proteínas do citoesqueleto (WEBER *et al.*, 2009). A associação desses eventos culmina com o rompimento do sarcolema e extravasamento de proteínas e moléculas pró-inflamatórias. Logo, em sequência aos eventos anteriores, sucede-se uma cascata inflamatória como por exemplo a ativação de Receptores tipo *Toll* (do inglês, *toll like receptor* (TLR)), que levam a sinalização de vias inflamatórias como a NF- κ B (ELTSCHIG; ECKLE, 2011).

Em sequência ao evento de isquemia, faz-se necessário reestabelecer a perfusão do tecido. Entretanto, apesar de recomendado e necessário, a perfusão também apresenta infortúnios para o tecido. Dentre eles, o reestabelecimento do fluxo sanguíneo para o tecido permite que mais células inflamatórias cheguem ao mesmo (LIU; WANG; LI, 2016). Além disso, o reestabelecimento do fluxo permite que oxigênio volte a ser abundante e com isso, o metabolismo oxidativo retorna a sua predominância (KOLWICZ; PUROHIT; TIAN, 2013). Logo, é notório que o pH tende a ser normalizado em virtude do metabolismo. Entretanto, a priori, logo após o início da reperfusão é visto que o trocador de prótons Na⁺/H⁺ tem, assim como na isquemia, sua atividade aumentada afim de remover os prótons do meio intracelular as custas do influxo de sódio (KARMAZYN, 1998). Em função do aumento na concentração de Na⁺ intracelular, o trocador Na⁺/Ca⁺⁺ novamente como na isquemia, tem sua atividade aumentada e em verossimilhança a isquemia, aumentando as concentrações intracelulares de Cálcio durante a reperfusão (OPIE, 1991).

Em virtude do aumento citosólico de cálcio, é evidente que a ação das calpaínas torne-se novamente relevante, mas em dessemelhança ao que ocorre na isquemia, durante a reperfusão as mitocondriais terão papel relevante na tentativa de reestabelecer os níveis homeostáticos de cálcio. Entretanto, em condições de sobrecarga de cálcio, a ciclofilina D permite a formação de poros de permeabilidade transitória na membrana mitocondrial (AMANAKIS; MURPHY, 2020). Uma vez estabelecido os poros, estes permitirão a passagem de moléculas pró-apoptóticas, a exemplo, o Citocromo C (ELEFTHERIADIS *et al.*, 2016). O citocromo C é responsável por ativar o fator de ativação tipo 1 da protease apoptótica que culmina com a ativação da caspase-3 induzindo a apoptose celular (GARRIDO *et al.*, 2006). Portanto, a reperfusão é um evento que sucedendo a isquemia tem sua relevância clínica. Inclusive, a *American Heart Association* recomenda técnicas para reestabelecimento da perfusão tecidual o mais breve possível em uma condição isquêmica (ANTMAN *et al.*, 2008). Ademais, como supracitado, a isquemia não é exclusiva nos danos teciduais e repercussões

patológicas. A reperfusão apresenta aspectos importantes quando ao dano e morte tecidual como discutido anteriormente. Em virtude disso, práticas que “preparam” o tecido cardíaco para eventos isquêmicos são preconizadas afim de reduzir a taxa de mortalidade pelos mesmos.

2.3 Exercício e Cardioproteção

O exercício físico como um preventor de doenças ou usado para trata-las não é um tema atual. Desde o século 5 antes de Cristo (a.C), o filósofo e médico grego Herodicus já tratava pacientes com o exercício físico e recomendava sua prática afim de evitar doenças, sendo ele considerado o criador da medicina do esporte (GEORGOULIS *et al.*, 2007). Além dele, Hipócrates, o pai da medicina moderna, escreveu em seus livros que somente a alimentação não mantém um indivíduo saudável, o exercício é fundamental para esse objetivo (SCARBOROUGH *et al.*, 2013). Sendo então, o exercício como intervenção medicinal é uma proposta milenar.

Já sobre o sistema cardiovascular, existem evidências epidemiológicas desde a década de 70 demonstrando menores taxas de mortalidade por acidente cardiovascular em pessoas fisicamente ativas se comparadas com aqueles fisicamente inativos (PAFFENBARGER; WING; HYDE, 1978), assim como sabemos que somente uma sessão de exercício físico aeróbico é capaz de exercer proteção sobre o sistema cardiovascular (TAYLOR; HARRIS; STARNES, 1999). No estudo de Taylor *et al.*, (1999), ratas fêmeas foram submetidas a sessões de exercício físico aeróbico, tiveram seus corações extraídos e o órgão foi submetido a lesão de isquemia e reperfusão. Nesse estudo, os pesquisadores foram capazes de identificar uma melhora no débito cardíaco com somente 1 sessão de exercício físico aeróbico, simbolizando um efeito cardioprotetor.

Ademais, 3 a 5 sessões de treinamento aeróbico também são suficientes em proteger o coração frente as lesões de isquemia e reperfusão (DEMIREL *et al.*, 2001; LENNON *et al.*, 2004; TAYLOR; HARRIS; STARNES, 1999). Os mecanismos cardioprotetores envolvidos na resposta ao exercício físico perpassam pelo aumento na concentração de proteínas do choque térmico 72 (HSP72, do inglês *Heat Shock Protein 72*) em associação a reduções na área de infarto e reduções na % de área infartada em risco (HAMILTON *et al.*, 2003). A elevação nas concentrações de HSP aumentam a recuperação da função do ventrículo esquerdo após uma lesão de isquemia e reperfusão e melhoram a função mitocondrial (JAYAKUMAR *et al.*, 2001). Seu efeito também está envolvido na redução da apoptose celular inibindo a liberação de Citocromo C (STEEL *et al.*, 2004), sendo esse um efeito importante nas lesões de isquemia e

reperusão uma vez que os danos mitocondriais e os processos de apoptose estão elevados nessa condição (WU *et al.*, 2018).

Conquanto, o efeito cardioprotetor do exercício físico não se restringe a elevação de HSP72. O exercício físico é capaz de aumentar a expressão de proteínas envolvidas na dinâmica do cálcio, enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase além de reduzir a atividade de caspase-3 (FRENCH *et al.*, 2008). O aumento na atividade antioxidante pode reduzir as consequências do aumento de espécies reativas a oxigênio (ROS) decorrente das etapas fisiopatológicas envolvidas no processo de isquemia e reperusão (WU *et al.*, 2018). Em consonância, a atenuação no prejuízo sobre as proteínas envolvidas na regulação do cálcio no miócito é fundamental para as doenças cardiovasculares (MEI *et al.*, 2002).

Frente ao processo de isquemia e a redução no fluxo de oxigênio, o metabolismo para a geração de ATP no cardiomiócito é alterada de oxidativo, dependente preferencialmente de ácidos graxos livres, para glicólise anaeróbica com subprodutos do metabolismo anaeróbico (WU *et al.*, 2018). O estudo de Burelle *et al.*, (2004) demonstra que o exercício físico crônico aumenta o consumo de ácidos graxos livres pelo coração mesmo após a indução da isquemia e reperusão. Essa alteração metabólica pode ser consequência da ação do exercício físico regular sobre os receptores de insulina e do fator insulínico de crescimento tipo 1 (IGF-1 do inglês, *insulin-like growth factor - 1*), que podem desencadear alterações genômicas culminando com aumento no metabolismo de ácidos graxos (RIEHLE *et al.*, 2014).

Como resultado dos mecanismos cardioprotetores supracitados, estudos epidemiológicos mais recentes demonstram a importância do exercício físico sobre a saúde cardiovascular. De acordo com Strain *et al.* (2020) 3,9 milhões de mortes anuais poderiam ser evitadas se a prática de atividade física pela população fosse fomentada de acordo com as recomendações das principais entidades. Além disso, em um estudo com mais de 20 anos de duração, demonstrou que conforme a capacidade cardiovascular aumenta, é reduzido cerca de 12% nos riscos de morte por doenças cardiovasculares e que somente 20 minutos de exercício físico são fundamentais em reduzir até 60% as chances de morte por acidentes cardiovasculares (KOKKINOS *et al.*, 2010)

Quando olhamos para a capacidade cardiorrespiratória, é possível observar que, independentemente de outros fatores de risco como o índice de massa corporal e a circunferência abdominal, o risco de mortalidade diminui quando há aumento da capacidade cardiorrespiratória (IMBODEN *et al.*, 2018). Um estudo conduzido por mais de 40 anos

demonstra que, as maiores capacidades cardiorrespiratória são associadas a menor taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares (CLAUSEN *et al.*, 2018).

Apesar dos benefícios cardiorrespiratórios destacados anteriormente, as adaptações sobre o sistema cardiovascular se diferem quanto aos exercícios de caráter aeróbico ou anaeróbico. A exemplo, ambos os modelos de treinamento podem gerar hipertrofia cardiovascular com a diferença de que o remodelamento cardíaco proposto pelo treinamento resistido, destina-se a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e o remodelamento proposto pelo treino aeróbico, destina-se a hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo (FULGHUM; HILL, 2018). Entretanto, os benefícios adaptativos promovidos pelo treinamento sobre o sistema cardiovascular são perdidos quando há um período de destreinamento (WARING *et al.*, 2015). O estudo conduzido por Oláh *et al.* (2017), demonstra que após um período de 12 semanas de exercícios aeróbicos é possível observar hipertrofia do ventrículo esquerdo e após 8 semanas de destreinamento/sedentarismo, essa hipertrofia é completamente revertida.

A rigor do que foi citado, o exercício físico é uma estratégia positiva para a cardioproteção, principalmente pelos mecanismos fisiológicos descritos. Adicionalmente, a progressão no treinamento afim de melhorar as capacidades cardiopulmonares são recomendados afim de reduzir as taxas de mortalidade por acidente cardiovascular. Entretanto, para que os benefícios sejam sustentados, a prática regular de exercício físico e sem descontinuidade é recomendada para que não haja reversão ou perda dos benefícios promovidos pelo treinamento.

2.4 Miocinas - Descoberta, efeitos fisiológicos e perspectivas

O termo “miocina” começa a ser utilizado a partir de 2003. Antes disso, o termo utilizado para definir peptídeos secretados pelo músculo esquelético e que desencadeavam efeito endócrino era “fator do exercício”. Em 1961, o pesquisador Goldstein, publicou um artigo na revista “*American Journal of Physiology*” a respeito da natureza endócrina da resposta hipoglicemiante induzida pelo trabalho do músculo esquelético (GOLDSTEIN, 1961). Neste estudo, Goldstein utilizou cachorros divididos em grupos, um com indução da diabetes através da remoção do pâncreas e outro sem processo cirúrgico e sem diabetes. Afim de entender o efeito hipoglicemiante dos fatores liberados pelo músculo, os pesquisadores induziram contrações musculares nos animais controle, coletaram fluídos linfáticos e injetaram nos animais sem pâncreas. Este estudo, foi o primeiro a demonstrar que fatores liberados pelo

músculo podem desencadear redução na glicemia, mesmo em animais sem pâncreas (GOLDSTEIN, 1961).

Posteriormente, em 1998, pesquisadores investigando o efeito imunológico do exercício, encontraram uma associação entre a secreção da citocina Interleucina-6 (IL-6) e o dano muscular, mostrando que maiores danos musculares provocados por contrações excêntricas geram maiores níveis de IL-6 (BRUUNSGAARD *et al.*, 1997). Entretanto, até este momento, a secreção de IL-6 somente era associada ao dano muscular, até que em 2001, o estudo de Steensberg *et al.* (2001), comparando o exercício realizado em uma perna com glicogênio muscular depletado e outra controle, demonstrou que em condições de depleção de glicogênio, ocorrem maiores secreções de IL-6 pela perna. Neste sentido, a IL-6 foi associada com o conteúdo de glicogênio pré-exercício e com o controle glicêmico durante a atividade física. Porquanto, com os avanços dos estudos a respeito da secreção de IL-6 e seus efeitos imunológicos, sobre o controle glicêmico e sobre o metabolismo de gorduras, em 2003 a IL-6 se tornou o primeiro “fator do exercício” nomeado “miocina” (PEDERSEN *et al.*, 2003). Desde então, o termo miocina passou a ser utilizado para denominar citocinas e outros peptídeos produzidos e liberados pelo músculo com funcionamento em outros órgãos do corpo (PEDERSEN *et al.*, 2003).

A respeito da primeira miocina, a IL-6, seus efeitos fisiológicos são amplos. Inicialmente, seu efeito endócrino derivado do músculo esquelético foi associado a homeostase glicêmica. Febbraio *et al.* (2004) demonstram que a IL-6, durante o exercício físico, pode contribuir para a liberação e captação de glicose pelo músculo esquelético (FEBBRAIO *et al.*, 2004). Não obstante, em condições de repouso, a administração de IL-6 gera maior captação de glicose sem alterar as vias celulares dependentes da captação de glicose por ação insulínica (GLUND *et al.*, 2007). Quando as análises são feitas *in vitro*, a administração de IL-6 foi capaz de gerar aumento na fosforilação de proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK, do inglês, *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase*) (CAREY *et al.*, 2006) que por sua vez aumenta a translocação do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT-4, do inglês, *Glucose Transporter type 4*), favorecendo a captação de glicose.

A IL-6 não tem seu efeito restrito a homeostase glicêmica. Wallenius *et al.* (2002) utilizaram um modelo de knockout de IL-6 em camundongos e observaram que esses roedores desenvolveram obesidade e resistência a leptina, já quando a IL-6 foi administrada, houve aumento no gasto energético e na capacidade cardiorrespiratória (WALLENIUS *et al.*, 2002). Neste sentido, traçando um paralelo com investigações em humanos, a IL-6 gerou maior

oxidação de gordura caracterizando a participação dessa miocina na viabilização energética (WOLSK *et al.*, 2010).

Para além da viabilidade energética, a IL-6 tem efeitos importantes nas adaptações morfológicas do músculo esquelético induzidas pelo treinamento resistido. O estudo de Serrano *et al.* (2008) utilizando modelos de roedores silenciados para síntese de IL-6 demonstra que, mesmo após sobrecarga no tecido muscular esquelético, a ausência de IL-6 gera menor atividade de marcadores das células progenitoras do tecido muscular esquelético, menor número de mionúcleos nas miofibras de animais silenciados para IL-6 e menor área se secção transversa das fibras musculares nesses mesmos animais silenciados para IL-6 (SERRANO *et al.*, 2008). Além disso, a IL-6 tem fundamental importância na redução da resistência insulínica (PEDERSEN; STEENBERG; SCHJERLING, 2001) através do seu papel sobre a atenuação na produção de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α , do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*) aumentada em indivíduos com excesso de tecido adiposo visceral (TSIGOS *et al.*, 1999).

É evidente que a IL-6 atuando como um hormônio derivado do músculo esquelético não tem sua ação exclusiva a viabilidade energética. Nesse sentido, o mecanismo de participação de IL-6 na miogênese do tecido muscular esquelético deriva da ação da IL-6 em seu receptor IL-6R e o acionamento da glicoproteína 130 (gp130) que é uma proteína transmembrana associada ao receptor de IL-6, onde essa ligação permite com que a fosforilação do ativador de transcrição e transdutor de sinal tipo 3 (STAT3, do inglês, *Signal transducer and activator of transcription 3*), pela proteína Janus Kinase (JAK), ocorra e contribua com a translocação de STAT3 para o núcleo da célula onde ocorre a transcrição de genes associados ao crescimento celular (figura 1) (ARYAPPALLI *et al.*, 2017). Nesse sentido, a via IL6-STAT3/JAK participa de sobremaneira na regulação da massa muscular e nas adaptações morfológicas promovidas pela sobrecarga nesse tecido (e.g. Treinamento resistido) (HOENE *et al.*, 2013).

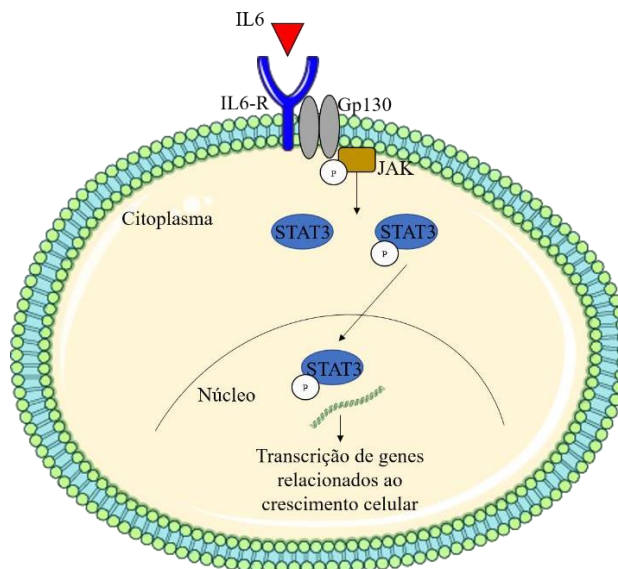


Figura 1: Sinalização intracelular da via IL-6/STAT3/JAK; A interleucina 6 se liga ao seu receptor específico acionando a proteína Gp130 que permite a fosforilação de STAT3 pela JAK e por fim, STAT3 é deslocada ao núcleo celular onde ocorre a transcrição de genes. *Figura produzida por Carvalho, L.M*

Ademais, decorrente dos efeitos pró-inflamatório amplamente estudados (LUO; ZHENG, 2016), é difícil caracterizar até que ponto o aumento da IL-6 pós exercício pode desencadear desfechos exclusivamente benéficos para a saúde. Atualmente sabe-se que a IL-6 tem seus níveis circulantes progressivamente elevados em função do envelhecimento (BRUUNSGAARD *et al.*, 2003; COHEN *et al.*, 1997), assim como em pessoas com síndromes metabólicas (BAO; LIU; WEI, 2015; MOHAMMADI *et al.*, 2017). Uma das justificativas para esse aumento é a participação patológica da inflamação sobre essas condições citadas anteriormente, afinal, células inflamatórias quando ativadas, geram uma cascata intracelular que culmina com a transcrição de citocinas pró-inflamatórias sendo uma delas a IL-6 (FERNANDO *et al.*, 2014). Não obstante, é preciso salientar o efeito da IL-6 no cérebro com aumento de suas concentrações após exercício físico prolongado (NYBO *et al.*, 2002). O estudo de Nybo *et al.* (2002) avaliou a concentração de IL-6 no fluxo sanguíneo cerebral após 15 e 60 minutos de exercício e, como resultado, encontraram aumento significativo de IL-6 após os 60 minutos de exercício a aproximadamente 50% da capacidade cardiorrespiratória máxima ($VO_{2máx}$).

Outro importante efeito da IL-6 no cérebro é destacado por Johnson e colaboradores (2021) que observaram o efeito da IL-6 derivada da micróglia na sinalização da leptina nos neurônios contendo neuropeptídeo Y (JOHNSON *et al.*, 2016). No estudo, os pesquisadores observaram que a amilina secretada pelas ilhotas beta pancreáticas age no núcleo arqueado, mais precisamente sobre a micróglia, aumentando a secreção de IL-6 que sinaliza seus

receptores localizados nos neurônios contendo peptídeo Y de forma sinérgica a sinalização de Leptina nesses mesmos neurônios (fig. 2). Esse efeito da IL-6 nos neurônios contendo peptídeo Y está associado ao desenvolvimento neuronal e ao controle da saciedade (JOHNSON *et al.*, 2016).

Baseado no que foi exposto anteriormente, estudos futuros podem investigar o efeito da IL-6 derivada do músculo esquelético sobre o desenvolvimento dos tumores e não somente a ação da administração de IL-6. Modelos knockout para IL-6 podem auxiliar na descoberta do funcionamento desse peptídeo, quando derivado do músculo esquelético, sobre a gênese tumoral, incluindo os genes regulados pela sinalização de IL-6. Ademais, sobre o desenvolvimento neuronal, os efeitos da IL-6 derivada do músculo esquelético exercitado sobre os mecanismos supracitados na micróglia e núcleo arqueado podem ser investigados. Afinal, a IL-6 é capaz de cruzar a barreira hematoencefálica (BANKS; KASTIN; BROADWELL, 1995) mas não sabemos se quando secretada pelo músculo esquelético, ela também pode agir sobre os mesmos mecanismos.

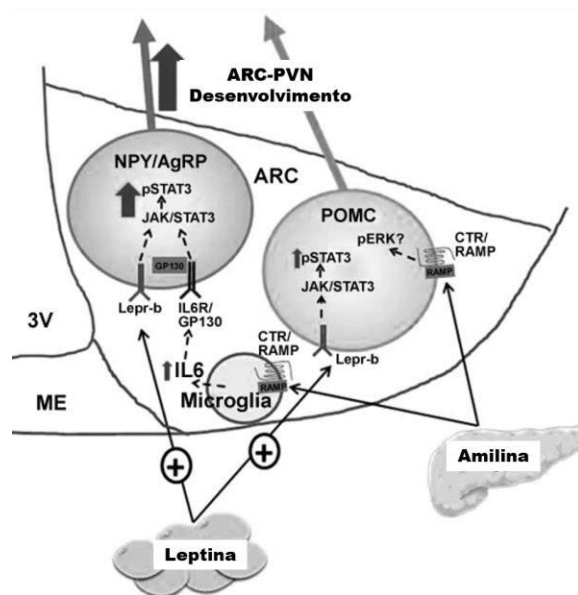


Figura 2: Amilina secretada pelo pâncreas age na micróglia localizada no núcleo arqueado, aumentando a secreção de IL-6 que age de forma sinérgica a leptina nos neurônios contendo neuropeptídeo Y. NPY: Neuropeptídeo Y; AgRP: Agouti-related peptide; ARC: Arqueado; POMC: Pró-ópio melanocortina; 3V: terceiro ventrículo. (JOHNSON *ET AL.*, 2016)

Outra miocina com ação central importante é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*). O BDNF é o um dos mais importantes membros da família de fatores neurotróficos com ação fundamental na plasticidade neuronal (HE *et al.*, 2013). A descoberta dele como miocina foi feita em 2009 pelos pesquisadores Matthews e colaboradores. Neste estudo, os pesquisadores coletaram biópsias do músculo vasto

lateral de homens submetidos a 120 minutos de exercício a 60% do $VO_{2\text{máx}}$ e também fizeram análises *in vitro*. Como foi observado pelos autores, O BDNF é uma proteína secretada pelo músculo esquelético com ação sobre a oxidação de gordura dependente da ação de AMPK (MATTHEWS *et al.*, 2009). Entretanto, seu efeito não se resume as respostas do metabolismo das gorduras afinal, a literatura científica reúne sólidas evidências que demonstram um aumento nos níveis centrais de BDNF frente a prática de exercício físicos regulares (SZUHANY; BUGATTI; OTTO, 2015).

O BDNF tem seus níveis aumentados no hipocampo em resposta a prática de exercícios aeróbicos contínuos (WRANN *et al.*, 2013). Os efeitos do aumento do BDNF nessa região podem ser traduzidos em um aumento na potenciação de longa duração (FIGUROV *et al.*, 1996) que é um processo responsável pelo aumento na sinalização entre as sinapses sendo determinante para aquisição de memória (LYNCH, 2004). Por conseguinte, o aumento dos níveis de BDNF após a prática de exercícios físicos regulares é descrito como importante mediador da aquisição de memória em homens de meia idade (DE LA ROSA *et al.*, 2019). Não obstante, a redução dos níveis de BDNF está intimamente relacionada ao desenvolvimento de doenças mentais como Alzheimer, depressão maior (MOLENDIJK *et al.*, 2011) e também no córtex pré-frontal e hipocampo de pessoas que cometeram suicídio (DWIVEDI *et al.*, 2003).

Por outrora, como supracitado, para as doenças mentais, o exercício regular é um excelente aliado como preventor ou para terapia coadjuvante e muito de seu efeito é mediado pelo aumento na secreção de BDNF derivada do músculo esquelético (KURDI; FLORA, 2019; LASKE *et al.*, 2010; PEDERSEN, 2019). Dentre os mecanismos envolvidos no aumento do BDNF decorrente da prática do exercício físico regular, destaca-se o aumento da expressão de fibronectina tipo 3 domínio contendo 5 (FNDC5 do inglês, *Fibronectin type 3 domain-containing 5 protein*) no hipocampo, sendo esse aumento mediado pela atividade de PGC-1 α (WRANN *et al.*, 2013). Feito isso, os níveis do gene BDNF também são aumentados o que demonstra uma secreção de BDNF dependente do eixo PGC-1 α - FNDC5 - BDNF (WRANN *et al.*, 2013).

Ademais, o BDNF também é expresso em células musculares lisas de grandes artérias e células endoteliais cardíacas (DONOVAN *et al.*, 2000) e seus efeitos parecem importar para a formação do coração. De acordo com o estudo de Donovan *et al.* (2000), a formação do septo atrial é prejudicada pela deficiência na expressão de BDNF e uma superexpressão do gene BDNF favorece o aumento da capilaridade do coração. Neste contexto, em doenças isquêmicas cardíacas, é visto um aumento na secreção de BDNF (CHAKRAVORTY *et al.*, 2001) que pode

ser justificado pela necessidade de revascularização do tecido. No estudo de Kermani *et al.* (2005), o BDNF foi capaz de induzir a revascularização cardíaca após um modelo de isquemia em camundongos.

Em contrapartida ao conhecimento dos efeitos positivos do BDNF sobre os diversos sistemas fisiológicos, ainda não há clareza no conhecimento do efeito do BDNF derivado do músculo esquelético exercitado sobre o sistema cardiovascular seja em condições homeostáticas, de desenvolvimento ou em modelos de patologias. Frente a isso, das mais vastas perspectivas para o tema, há certa urgência em investigações acerca do efeito das alterações dos níveis de BDNF em resposta ao exercício físico regular e sua participação sobre a homeostase do sistema cardiovascular.

2.5 Irisina: Uma década de pesquisa

A irisina, proteína batizada em homenagem a Deusa Grega “íris”, mensageira de boas informações entre deuses e humanos foi descoberta em 2012 (BOSTRÖM *et al.*, 2012). É notório o aumento no interesse na irisina por parte dos pesquisadores de todo o mundo. A plataforma de pesquisas PUBMED fornece um gráfico com o resultado por ano de um termo escolhido. Quando o termo buscado é “*irisin*”, observa-se um aumento exponencial de artigos científicos publicados com o termo (**figura 3**). Em 2012, somente 15 artigos haviam sido publicados com o tema e em 2021 cerca de 297 artigos científicos foram publicados (**figura 3**).

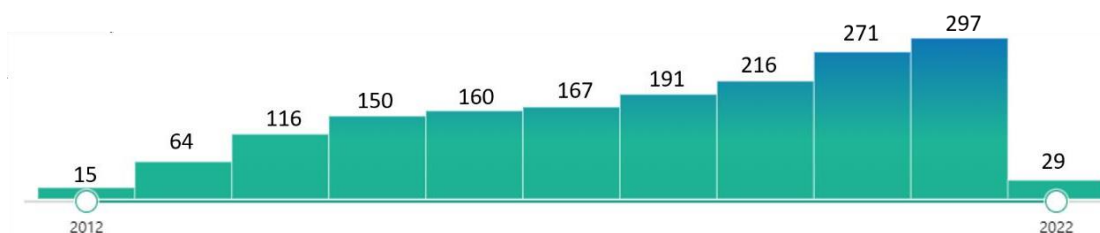


Figura 3: Evolução temporal do número de publicações de artigos científicos com o termo “*irisin*” na plataforma de busca *PUBMED*. Extraído

A origem da irisina, é feita com base em seu importante efeito metabólico sobre o tecido adiposo branco (BOSTRÖM *et al.*, 2012). Os pesquisadores demonstraram que a irisina, uma miocina dependente da PGC-1 α , foi capaz de induzir o “amarronzamento” do tecido adiposo branco, um efeito importante para a saúde dos indivíduos, principalmente aqueles com maior adiposidade. Ademais, no mesmo ano de sua descoberta, um grupo de pesquisadores encontrou uma importante correlação entre os níveis do precursor de irisina e a capacidade aeróbica em pacientes com falência cardíaca (LECKER *et al.*, 2012). Ou seja, indivíduos com falência

cardíaca que tinham menores níveis musculares do precursor de irisina apresentavam menor capacidade aeróbica (LECKER *et al.*, 2012).

Assim como na falência cardiovascular, indivíduos diabéticos apresentam menores níveis de irisina plasmática se comparado com não diabéticos e pré-diabéticos (KURDIOVA *et al.*, 2014). Essa redução nos níveis de irisina em pacientes diabéticos justifica-se pela redução nos níveis circulantes de PGC-1 α e sua correlação negativa com os níveis de hemoglobina glicada (ZHU; YAN; LI, 2020). O papel da modulação dos níveis de PGC-1 α é novamente relevante pois a administração de sinvastatina é capaz de aumentar os níveis de PGC-1 α e também de irisina (GOUNI-BERTHOLD *et al.*, 2013)

Não obstante, os estudos clínicos e randomizados até 2013 não demonstravam aumento nos níveis de irisina após exercício aeróbico (HECKSTEDEN *et al.*, 2013), resistido (HECKSTEDEN *et al.*, 2013; MORAES *et al.*, 2013) ou a combinação de aeróbico com treino resistido (NORHEIM *et al.*, 2014). Entretanto, esses resultados podem ser justificados pela característica da amostra e a intensidade dos treinamentos. Afinal, a partir de 2014, as evidências demonstravam maior secreção de irisina em função de maiores intensidades nos exercícios físicos (DASKALOPOULOU *et al.*, 2014; TSUCHIYA *et al.*, 2014). Com o avanço dos estudos a respeito dessa miocina, descobertas a respeito do mecanismo de secreção (associados ao exercício ou não) e algumas funções fisiológicas em tecidos distintos foram feitas.

2.5.1 Secreção de irisina

A miocina descoberta em 2012 tem seu mecanismo de secreção associado a alterações metabólicas. Sua secreção parece estar diretamente associada ao aumento na atividade de PGC-1 α (BOSTRÖM *et al.*, 2012). A PGC-1 α por sua vez, é um coativador transcricional envolvido no metabolismo energético (BOSTRÖM *et al.*, 2012). As demandas metabólicas aumentam sua atividade (LIANG; WARD, 2006) e aumentam a expressão de algumas proteínas como o FNDC5 (BOSTRÖM *et al.*, 2012) que apresentam papel fundamental na conversão do tecido adiposo branco em marrom (BOSTRÖM *et al.*, 2012).

No estudo de Boström *et al.* (2012), foi possível identificar que a expressão forçada de PGC-1 α em roedores aumentava a expressão de FNDC5 e o tratamento com FNDC5 aumentava de sobremaneira a programação genética envolvida na termogênese do tecido adiposo. Portanto, fica claro a existência de uma via de expressão de FNDC5 dependente da ação de PGC-1 α . Ademais, os pesquisadores consideraram a possibilidade de a FNDC5 secretar uma parte de sua

estrutura, composta por um peptídeo sinal, 2 domínios da fibronectina tipo 3 e uma porção hidrofóbica. Após investigação com western blotting e espectrometria de massas, foi possível observar que a proteína FNDC5 era clivada e secretada pelas células como uma proteína com 112 aminoácidos denominada irisina (BOSTRÖM *et al.*, 2012). Frente a isso, surgiu a hipótese de que demandas metabólicas que alterassem a atividade de PGC-1 α também alterassem também a expressão de irisina.

Dentre as alterações metabólicas induzidas pelo exercício que culminem com a secreção de irisina, os níveis aumentados de AMPK em função das alterações bioenergéticas proporcionadas pelo treinamento favorecem o aumento na secreção de irisina (LEE *et al.*, 2015) (figura 4). Ademais, alterações nos níveis de cálcio intracelular podem impactar diretamente na secreção de irisina uma vez que as proteínas dependente do cálcio ativam PGC-1 α assim como o jejum e o frio como estimuladores da atividade de AMPK também podem favorecer a secreção de irisina (KARRAS *et al.*, 2021; LEE *et al.*, 2014; TADAISHI *et al.*, 2011).

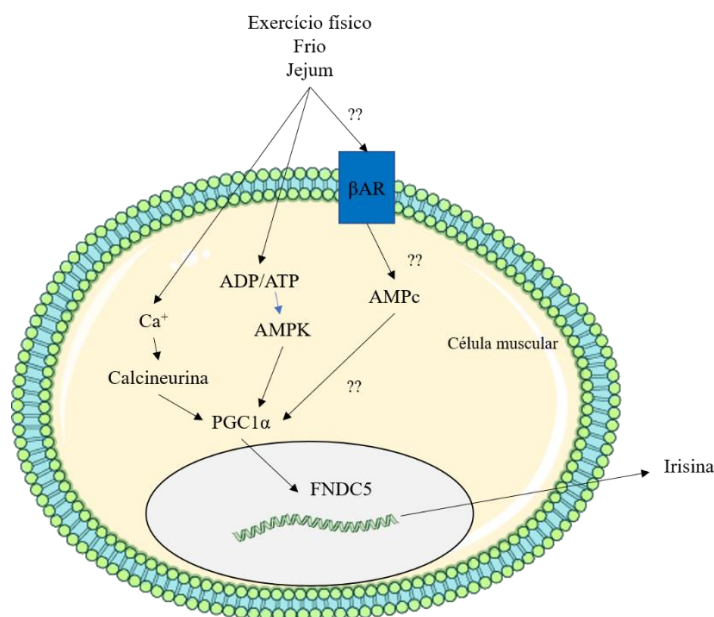


Figura 4: Mecanismo de secreção de irisina; alterações metabólicas induzidas pelo exercício físico, frio e jejum podem alterar a sinalização de Ca⁺, AMPK e AMPc impactando diretamente na atividade de PGC-1 α que leva a um aumento na transcrição e na clivagem proteolítica do FNDC5 liberando então a irisina em circulação. *Figura produzida por CARVALHO, L.M*

Portanto, em virtude dos fatos acima mencionados, a secreção de irisina pode depender de alterações metabólicas que culminem com ativação de PGC-1 α . Entretanto, carecem de evidências na literatura científica a hipótese da associação do jejum com exercício ou exercício praticado em ambientes frios estimular maiores secreções de irisina e desencadear os efeitos positivos dessa proteína de forma mais expressiva.

2.5.2 Efeito da irisina sobre o sistema cardiovascular

A irisina é expressa em diversos tecidos e recentemente foi visto que o tecido cardiovascular pode secretar uma concentração maior de irisina do que o tecido muscular esquelético em resposta a um modelo de exercício físico aquático para roedores (AYDIN *et al.*, 2014). Esse achado permitiu o surgimento de hipóteses acerca da participação da irisina em diferentes fases das doenças cardiovasculares. É claro que a descoberta da participação da irisina sobre o aumento de células progenitoras cardíacas, seu reparo tecidual e recuperação funcional do órgão (ZHAO *et al.*, 2019) fortificaram o surgimento da hipótese.

Dentre as doenças cardiovasculares, uma com maior taxa de letalidade é o infarto agudo do miocárdio (IAM) que apresentam maior risco de acometimento quando há a presença de doenças ateroscleróticas (PALASUBRAMANIAM; WANG; PETER, 2019) sendo essas doenças, correlacionadas negativamente com os níveis de irisina (GUO; ZHANG; WANG, 2020). Ou seja, pacientes com aterosclerose apresentam níveis reduzidos de irisina se comparado com aqueles saudáveis (GUO; ZHANG; WANG, 2020). Uma das justificativas para a investigação da irisina sobre os processos ateroscleróticos, é a capacidade a irisina em aumentar a proliferação de células endoteliais (ZHANG *et al.*, 2016).

Além de seu papel sobre as doenças ateroscleróticas, a irisina pode ter papel fundamental sobre as diferentes fases do IAM. Durante as fases iniciais da isquemia que ocorre no processo do IAM, a redução na biodisponibilidade de O₂ gera uma redução na função da barreira endotelial (OGAWA *et al.*, 1990) com aumento na permeabilidade do tecido vascular (OGAWA *et al.*, 1992). Por consequência, processos inflamatórios se instalam levando a ativação de programações celulares que culminam com a morte da célula (HOTCHKISS *et al.*, 2009). Dentro desses processos de morte celular, a apoptose induzida pela sinalização por caspases faz-se relevante (HOTCHKISS *et al.*, 2009). Nesse sentido, a irisina pode atenuar a ativação de caspase protegendo as mitocôndrias da apoptose (CHEN *et al.*, 2017) além de apresentar propriedades anti-inflamatórias com redução na expressão de citocinas responsáveis por potencializar a inflamação (ASKARI *et al.*, 2018).

Além dos processos inflamatórios provocados pelo IAM, a isquemia e a reperfusão como mecanismos dessa doença também alteram o balanço redox do sistema cardiovascular aumentando o estresse oxidativo (KURIAN *et al.*, 2016). O aumento das espécies reativas a oxigênio (EROs) é um processo chave na patologia isquêmica de diversos tecidos e também responsável pelo dano celular (WU *et al.*, 2020). Nesse contexto, a irisina atua de forma fundamental sobre os níveis de superóxido dismutase (SOD-2), uma importante enzima

antioxidante, protegendo o coração aos danos de isquemia e reperfusão (WANG *et al.*, 2018). O trabalho de Wang *et al.*, (2018) demonstra que a irisina reduz a área de infarto, recupera capacidades funcionais do coração e aumenta a atividade de SOD-2. Entretanto, ainda há uma lacuna no conhecimento acerca do efeito do exercício sobre os níveis de irisina, o balanço redox e IAM.

Ademais, os eventos de isquemia e reperfusão alteram os níveis de Ca^{2+} citosólico o que leva a ativação de proteínas dependentes desse íon, as calpaínas (NEUHOF, 2014). As calpaínas por sua vez, podem ser responsáveis por aumentar o dano sobre o tecido cardíaco durante a patologia (NEUHOF, 2014). Logo, é evidente que o controle dos níveis de Ca^{2+} é fundamental para atenuar as consequências do IAM. Frente a isso, o tratamento com irisina participa na manutenção homeostática dos níveis de cálcio em cardiomioblastos (XIE *et al.*, 2015). Neste estudo de Xie *et al.* (2015), os autores sugerem que a irisina atua nas células cardíacas através de receptores específicos, sendo esse receptor, ainda desconhecido.

Tão desconhecidos como os receptores de irisina, é o seu funcionamento sobre o sistema cardiovascular dependente da secreção mediada pelo exercício físico. Até o presente momento e como supracitado, o corpo de evidência científicas demonstra que a irisina exerce efeito positivo sobre o sistema cardiovascular, entretanto, até a confecção desse trabalho, permanece a lacuna no conhecimento sobre os benefícios mediados pela irisina em função do exercício físico.

2.5.3 Efeito das diferentes intensidades e modalidades de exercício físico sobre os níveis de irisina

Sabe-se que diferentes demandas metabólicas podem impactar sobre a secreção de irisina. Nesse sentido, diferentes modalidades de exercício físico, assim como diferentes intensidades também podem provocar diferentes concentrações de secreção de irisina. Afinal, diferentes intensidades culminam com diferentes concentrações de expressão de PGC-1 α , tanto após treinos aeróbicos (TADAISHI *et al.*, 2011), como após treinos resistidos (SCHWARZ, 2016). Além da intensidade, é bem estabelecida na literatura científica a capacidade dos treinamentos aeróbicos em modular a expressão de PGC-1 α , aumentando a densidade mitocondrial, modulando o fenótipo muscular com maior presença de fibras tipo 1 e aumentando a capacidade oxidativa (JUNG & KIM, 2014). Frente a isso, diferentes níveis de irisina podem ser observados a depender dessas interações entre intensidade, modalidade e atividade de PGC-1 α .

Se tratando de exercícios de moderada ou alta intensidade, Colpitts *et al.* (2022) demonstra que há uma diferença na secreção de irisina sendo exercícios de alta intensidade e intervalado com uma maior secreção de irisina se comparado com os de moderada intensidade (COLPITTS *et al.*, 2022). Em concordância com esses resultados e comparando exercícios de moderada e alta intensidade com o mesmo gasto energético, Tsuchiya *et al.* (2014), demonstram que, embora ambas intensidades (alta vs. moderada) sejam capazes de gerar secreção de irisina, os de alta intensidade induziram maior secreção. Em contrapartida, Pekkala *et al.* (2013), demonstra que tanto em exercícios aeróbicos de baixa intensidade ou de alta intensidade, não há aumento significativo da irisina sérica. De encontro com esses resultados Briken *et al.* (2016) também não observou diferença significativa nos valores de irisina após treinos com intensidade progressiva. Ademais, outros estudos não encontraram diferença significativa nos níveis de irisina após treinos de alta intensidade (COLETTA *et al.*, 2021; DASKALOPOULOU *et al.*, 2014; ESGALHADO *et al.*, 2018).

Há uma justificativa para a discordância quanto aos resultados obtidos nos estudos supracitados, os trabalhos avaliaram pacientes com câncer em idade pós-menopausa (COLETTA *et al.*, 2021), pacientes com doença renal crônica sob tratamento de hemodiálise (ESGALHADO *et al.*, 2018) e mulheres em condição de síndrome metabólica (DIANATINASAB *et al.*, 2020). Logo, em virtude dos fatos mencionados e trazendo novas referências, o treinamento em altas intensidades é capaz de gerar maior secreção de irisina se comparado com o moderado (ARCHUNDIA-HERRERA *et al.*, 2017; EATON *et al.*, 2018), principalmente pela redução nas concentrações de ATP e conseqüentemente aumento nos mecanismos para reestabelecimento da homeostase energética (HUH *et al.*, 2012), quando realizados em indivíduos que não apresentem as condições patológicas citadas.

Agora quando se trata das modalidades de exercícios cíclicos e acíclicos também pode ser observado diferença. Olhando somente para os exercícios cíclicos, Qiu *et al.* (2018), fez comparações entre corrida e ciclismo executados até a exaustão, observando que o exercício de corrida gerou maior secreção de irisina (QIU *et al.*, 2018) Não obstante, outros trabalhos também corroboram com esses achados, ou seja, aumento na secreção de irisina em exercícios aeróbicos na modalidade de corrida (ANASTASILAKIS *et al.*, 2014; DASKALOPOULOU *et al.*, 2014; WINN *et al.*, 2017). Embora a maioria dos estudos utilize em suas metodologias o treinamento aeróbico de corrida, o ciclismo também gera alterações nas concentrações de irisina (NORHEIM *et al.*, 2014).

Já para exercícios aquáticos, a literatura científica também demonstra secreção aumentada de irisina frente a exercícios como a natação (AYDIN *et al.*, 2014; HUH *et al.*, 2014; KANG *et al.*, 2019; LU *et al.*, 2016). Ademais, Huh *et al.* (2014) demonstra que quando o exercício de natação é praticado em alta intensidade e intervalado, há maior secreção de irisina se comparado a natação contínua e moderada. Nesse contexto, quanto aos exercícios intervalados, Tsuchiya *et al.* (2014), demonstra que embora sobre o mesmo custo calórico, exercícios intervalados geraram maior secreção de irisina se comparado com o exercício contínuo. Outros estudos corroboram com esses achados (ARCHUNDIA-HERRERA *et al.*, 2017; EATON *et al.*, 2018)

Embora seja mais comum a prática de exercícios intervalados com corrida, ciclismo e natação, a modalidade do treinamento intervalado tipo circuito com pesos resistidos também é capaz de gerar aumento na secreção de irisina a curto prazo tanto em indivíduos idosos como em jovens adultos (RIOUX *et al.*, 2021). Não obstante, modalidades de treinamento resistido intervalado quando praticadas a longo prazo também geram aumento nos níveis de irisina (MURAWSKA-CIALOWICZ *et al.*, 2020). Nessa conjunção, não somente o treinamento resistido em circuito mas também o treinamento resistido tradicional é capaz de gerar aumento na secreção de irisina em estudos agudos (TSUCHIYA *et al.*, 2015) e longitudinais (AGUER *et al.*, 2019; AMANAT *et al.*, 2020). Além disso, Tsuchiya *et al.* (2015) demonstra que se comparado o treinamento resistido em intensidade de 65% de 1RM com treinamento aeróbico de cicloergômetro em intensidade de 65% do $VO_{2máx}$, o treinamento resistido gera maior secreção de irisina.

Embora o conhecimento a respeito da influência do tipo de exercício sobre a irisina seja amplo, ainda são poucas as evidências que investiguem essa miocina frente ao treinamento resistido de escadaria em modelo animal. Os trabalhos que utilizam esse método de treino em sua metodologia, avaliam o efeito a longo prazo do exercício resistido, demonstrando aumento nos níveis de irisina (KIM *et al.*, 2015; REISI *et al.*, 2016). Entretanto, a respeito do treinamento agudo com modelo de escadaria, a literatura científica carece de evidência.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este estudo se concentrou em investigar o efeito agudo do treinamento resistido de escadaria para roedores sobre as concentrações de irisina, PGC-1 α e os efeitos cardíacos em modelo de isquemia e reperfusão *ex-vivo*.

3.2 Objetivos Específicos

Analisar se há alteração nas concentrações de irisina e PGC-1 α no músculo esquelético após uma sessão de treinamento resistido em ratos *Wistar*;

Analisar se há alteração nas concentrações de irisina e PGC-1 α no coração após uma sessão de treinamento resistido em ratos *Wistar*;

Analisar se uma sessão de treinamento resistido é capaz de gerar efeito cardioprotetor em corações isolados submetidos a isquemia e reperfusão no método Langendorff.

4. JUSTIFICATIVAS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta o infarto do miocárdio como a principal causadora de mortes não comunicáveis no mundo, representando uma morte anual de mais de 8 milhões de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b). Ademais, de acordo com a OMS, doenças vasculares como o acidente vascular cerebral (AVC) é o segundo maior causador de mortes no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b). Logo, como citado anteriormente, existem evidências que demonstram efeito cardioprotetor da irisina contra as lesões que são consequências do infarto a nível tecidual e também vascular. Entretanto, até a confecção deste trabalho, não há um corpo de evidências demonstrando efeito do exercício físico sobre os níveis séricos de irisina em conjunto com sua participação sobre as dinâmicas cardiovasculares após modelos de isquemia e reperfusão.

É importante destacar que para além da dinâmica central e cardíaca da irisina, foi visto que esse peptídeo está envolvido em síndromes metabólicas como a resistência insulínica, sendo este, relacionado a obesidade. Em virtude disso, os dados epidemiológicos apontam em 35 anos houve um aumento em cerca de 80% em sua prevalência (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). Mas não apenas em números, o aumento da prevalência da obesidade global está diretamente associada ao surgimento de hipertensão (RE, 2009), o que pode acarretar em consequências graves como o infarto (JOHANSSON, 1999). Além da hipertensão, a obesidade aumenta a incidência de diabetes (AL-GOBLAN; AL-ALFI; KHAN, 2014), que é uma síndrome metabólica que também pode aumentar a incidência de doenças cardiovasculares (LEON, 2015). Mais uma vez, estudos acerca da expressão desses peptídeos após modelos de exercício são necessários para o entendimento dos efeitos fisiológicos na prevenção e tratamento das comorbidades supracitadas. Vale relatar que somente no Brasil houve um gasto médio de 0,7% do PIB no tratamento de pacientes acometidos por doenças cardiovasculares (SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017). Além disso, uma das metas globais da OMS é reduzir cerca de 25% o número de mortes por doenças cardiovasculares (WHO, 2013). No entanto, para reduzirmos as mortes prematuras por patologias como AVC, doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes precisamos entender como se comportam os potenciais moléculas que podem auxiliar nisso, principalmente as envolvidas em exercícios físicos já que a prática regular traz inúmeros outros benefícios além dos supracitados. Indo além, entender como e quando começam os benefícios do exercício para o sistema cardiovascular é importante uma vez que pode facilitar as análises das bases moleculares e descobertas de mecanismos associados a essas bases frente ao exercício físico

5. MÉTODOS

5.1 Ética na Pesquisa

Todos os procedimentos foram submetidos ao comitê de ética de uso animal da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro e foram aprovados sob número 06/2020. Os procedimentos estão em consonância com os princípios éticos preconizados pelo conselho nacional de controle de experimentação animal (CONCEA) e com todas as legislações vigentes.

5.2 Amostra

O cálculo amostral foi realizado de acordo com os princípios bioestatísticos propostos por White, 2008. Foram utilizados neste estudo 18 ratos *Wistar* machos com 4 meses de idade e $357,77 \pm 89,01$ gramas de peso corporal. Os animais foram obtidos do Biotério de Criação da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e mantidos em caixas coletivas (contendo 3 a 4 animais cada) no Biotério de Manutenção da UFRJ com ciclo claro-escuro de 12/12 horas (luz acesa entre as 06:00 e as 18:00 horas), temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$, e com acesso ad libitum à água e à ração. Afim de reduzir o estresse inespecífico, os animais foram manuseados diariamente para aclimatar esses animais com o manuseio humano. Além disso, a realização do treinamento resistido foi realizada por indivíduos com no mínimo 2 anos de prática no protocolo.

5.3 Delineamento Experimental

Os animais utilizados foram divididos aleatoriamente entre os seguintes grupos:

- Treinado (TR n=9) – Animais submetidos a uma sessão de treinamento resistido
- Controle(n=9) – Animais que realizaram apenas suas atividades diárias.

5.4 Protocolo De Treinamento Resistido

O protocolo de treinamento resistido para roedores seguiu o mesmo método utilizado por Hornberger jr. e Farrar em 2004. Para o treinamento, foi utilizado uma escadaria com 1,1m de altura x 0,18m de largura e 80° de inclinação. Os degraus da escada são feitos de madeiras cilíndricas texturizada com 2cm de espaço entre os degraus para facilitar a utilização da garra pelos animais. No topo da escadaria existe uma caixa escura (20cm x 20cm x 20cm) forrada com maravalha para simular a caixa de convivência.

Antes de iniciar o treinamento com cargas os animais de ambos os grupos foram submetidos a uma familiarização com o protocolo. Para a primeira etapa, eles foram colocados

inicialmente na caixa escura onde permaneceram por 2 minutos. Após os 2 minutos, na segunda etapa os animais eram colocados no topo da escadaria, próximo ao local de entrada da caixa e eram estimulados a subir e entrar na caixa, permanecendo nela por 2 minutos. Na terceira etapa os animais foram colocados no meio da escadaria, direcionados para o topo, e caso eles não subissem, era estimulado com pequenos toques na base do corpo da animal encorajando-o a subir. Ao concluir a terceira etapa, novamente ele permanecia por 2 minutos na caixa escura. Por fim na quarta etapa, os animais são colocados na base da escadaria e encorajados a subir até a caixa escura onde permanecem 2 minutos e eram levados para uma caixa de convivência limpa. A familiarização ocorreu por 4 dias consecutivos.

Após o quarto dia os animais foram pesados e o peso dos animais foi classificado como carga máxima. Ou seja, no quinto dia foi realizado a sessão de treinamento onde os animais TR realizaram no mínimo 4 subidas, sendo a primeira com 50% da carga máxima (50% do peso corporal) acoplada na cauda, a segunda com 75%, a terceira com 90% e a quarta com 100% sendo realizado intervalos de 2 minutos entre cada subida. Após atingir 100% houve um acréscimo de 33g em cada nova subida até que fosse atingida uma das 2 situações: fadiga (não conseguir mais subir com a carga acoplada) ou totalizar 9 subidas (somatório das 4 até 100% mais 5 subidas com 33g em cada). A sequência de subidas está exemplificada na figura 5.

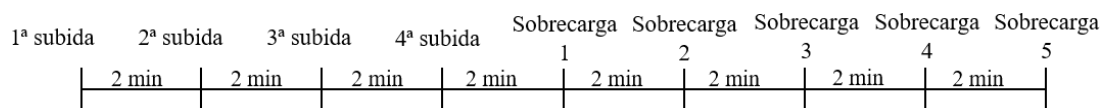


Figura 5: Protocolo de treinamento resistido em escadaria. Imagem demonstrando sequência de subidas totalizando 9 subidas com 5 sobrecargas e 4 subidas iniciais até atingir 100% do peso corporal acoplado na cauda.

Dos 9 animais que treinaram com cargas, 6 subiram com sobrecargas além dos 100% de peso corporal. Dos que subiram com sobrecarga, 2 subiram com 3 sobrecargas adicionais (2x33g) e os 4 demais subiram com somente 1 sobrecarga (33g).

Após essa primeira sessão, ambos os grupos, TR e SD foram submetidos ao protocolo de isquemia e reperfusão pós eutanásia, coleta sanguínea e de tecido muscular para posteriores avaliações.

5.5 Avaliação da função contrátil e susceptibilidade do miocárdio a danos de isquemia/reperfusão em condições *ex-vivo*

Após a eutanásia, os corações eram imediatamente removidos e submetidos a canulação pela artéria aorta em um sistema Langendorff modificado (figura 5) que consista na remoção cirúrgica do coração e a perfusão era realizada através da aorta. A canulação da aorta deveria ser feita de modo que não houvessem bolhas de ar circulante pelas cânulas.

A perfusão era feita sob fluxo constante de 10 ml/min e com solução de Krebs-Henseleit contendo: 118 NaCl, 4,7 KCl, 1,2 MgSO₄, 1,2 KH₂PO₄, 25 NaHCO₃, 10 glicose, 1,8 CaCl₂, saturada com mistura carbogênica (95% O₂ + 5% CO₂) afim de oxigenar e ajustar o pH em 7,4. A solução foi mantida em uma temperatura constante de 37°C com auxílio de um termorregulador. No ventrículo esquerdo foi inserido um balão de látex conectado por uma cânula a um transdutor de pressão (MLT0380, ADInstruments). O volume do balão preenchido com água foi ajustado para dar uma pressão diastólica de 10 mmHg. O transdutor era conectado a um amplificador para registrar continuamente a pressão intraventricular. Posteriormente, os registros obtidos foram analisados através do software LabChart 7.0 (ADInstruments) para obtenção da Pressão desenvolvida (PDVE), calculada como a diferença entre a pressão sistólica (PSVE) e a diastólica final (PDFVE) do ventrículo esquerdo.

Durante a experimentação do protocolo de isquemia e reperfusão, um período de estabilização dos sinais com duração de 20 minutos foi seguido por 30 minutos de isquemia global que consistiu na interrupção do fluxo coronariano por desligamento da bomba de perfusão) e 60 minutos de reperfusão que consistiu no reestabelecimento do fluxo coronariano com o religamento da bomba de perfusão.

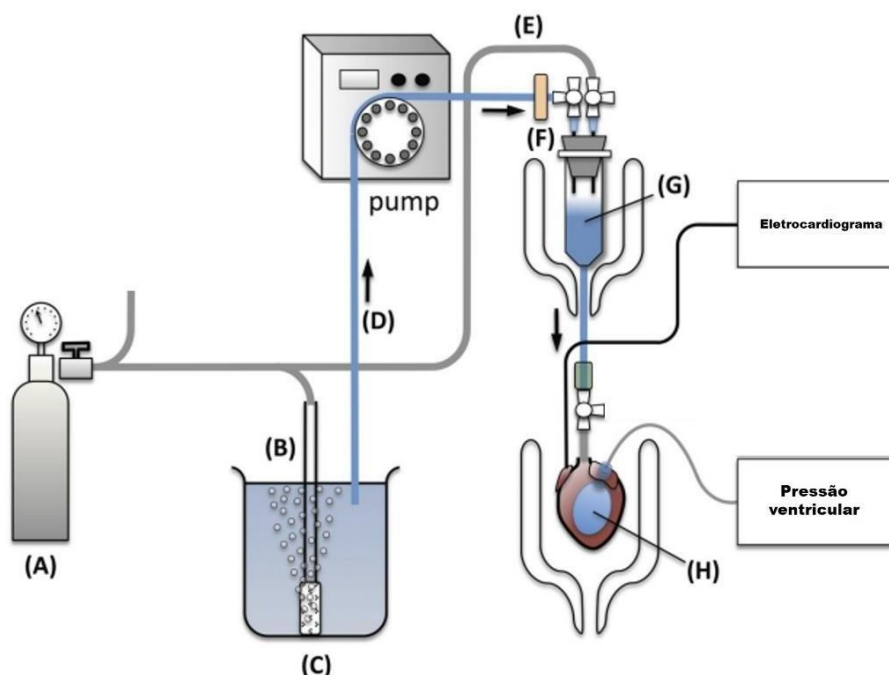


Figura 6: Aparato Langendorff modificado. Imagem adaptada de Liao *et al.*, (2012).

5.6 Eutanásia, Coleta de Tecidos e Análises Bioquímicas

Após a eutanásia por decapitação, foi feita a coleta sanguínea e extração do coração para os estudos *ex-vivo*. Os animais tiveram os seguintes tecidos coletados: coração e músculo esquelético. Após a isquemia e reperfusão, o coração teve o ápice cortado para análise da área de infarto marcado com trifetil tetrazolio cloreto (TTC). Os tecidos foram utilizados para análises da expressão do peptídeo irisina. A Análise da expressão do peptídeo e da PGC-1 α foi feita através do método RT-PCR quando no coração e músculo esquelético.

5.7 Procedimentos de PCR em tempo real

O RNA total foi extraído do músculo esquelético e tecido cardíaco e submetido a transcrição reversa para a obtenção do cDNA usando o kit *Thermo Scientific™ Phusion™ Plus PCR Master Mix*. A amplificação do cDNA foi analisada usando EvaGreen® (Biotium, Inc., Hayward, CA, USA) no equipamento *7500 Real-Time PCR System*. Os resultados foram analisados utilizando o software *CFX manager* e normalizados pela GAPDH. Os primers utilizados para os genes foram: para GAPDH: forward: 5'ACT CCA CTC ACG GCA AAT TC-3' reverse: 5'-TCT CCA TGG TGG TGA AGA CA-3'. Para FNDC5: forward: 5'AGA AGA AGG ATG TGC GGA TG-3' reverse: 5'-TCT TGA AGA GCA CAG GCT CA-3'. Para PGC-1 α : forward: 5'-AAT GCA GCG GTC TTA GCA CT-3' reverse: 5'-GTG TGA GGA GGG TCA TCG TT3'.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis foram verificadas quanto a sua normalidade pelo teste de *Shapiro-Wilk*, e em caso positivo, foi adotada a análise paramétrica em todos os procedimentos estatísticos realizados. Para as comparações intra e intergrupo foi aplicado a *two-way ANOVA* com verificação *post hoc* de *Tukey*. Todos os dados foram processados pelo *software* estatístico Prism, versão 7,0 (GraphPad, EUA), e o nível de significância adotado será de $p < 0,05$. Todos os dados cardiovasculares estão descritos como $\bar{x} \pm$ Erro padrão da média e as concentrações de irisina e PGC-1 α descritas como $\bar{x} \pm$ Desvio padrão. Além disso, foi realizado *effect size* através do método *Cohen's d*, onde os valores foram definidos como: pequeno ($< 0,2$), médio ($< 0,5$) e grande ($> 0,8$).

6. RESULTADOS

6.1 Familiarização com treinamento resistido

Para confirmar que 4 sessões de familiarização são suficientes para o aprendizado dos animais com o protocolo de escadaria foi comparado entre as 4 sessões de familiarização o número de subidas na escada até que o animal fosse apto a subir, sem pausas, desde a base da escada até a caixa escura no topo da escada.

Nas comparações entre dias, todos os animais do dia 1 tiveram número de tentativas para subida completa significativamente maior que os todos os animais do dia 2 (DIA 1: $4,33 \pm 0,68$ vs. DIA 2: $3,11 \pm 0,32$ subidas; $p < 0,05$) (fig. 5). O mesmo ocorreu quando se comparou as tentativas até subida completa no dia 2 com o dia 3 (DIA 2: $3,11 \pm 0,32$ vs. DIA 3: $2,05 \pm 0,23$ subidas; $p < 0,05$) (fig. 5). Entretanto, confirmando o aprendizado dos animais com o método em somente 3 dias, as comparações entre dia 3 e dia 4 não resultaram em diferença significativa (DIA 3: $2,05 \pm 0,23$ vs. DIA 4: $2,11 \pm 0,47$ subidas; $p > 0,05$) (fig. 5). Com isso, os resultados dessa análise confirmam que 3 dias de familiarização são suficientes para garantir que todos os roedores estejam aptos a executar uma subida completa na escadaria.

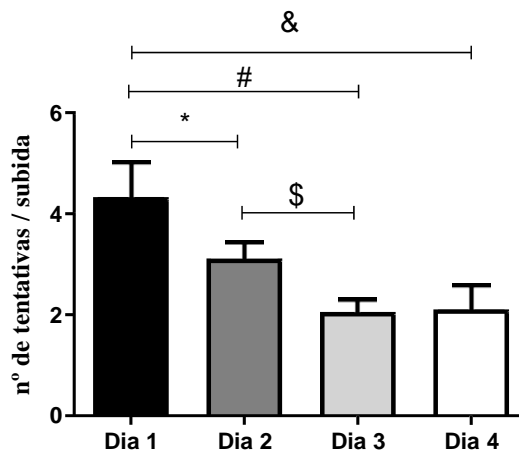


Figura 7: Número de tentativas até 1 subida completa da base da escadaria. *Diferença significativa em comparação ao dia 2; #Diferença significativa em comparação ao dia 3; \$Diferença significativa quando comparado dia 2 vs. Dia 3; P<0,05

6.2 Efeito do Treino Resistido sobre as Respostas de Isquemia e Reperusão

Imediatamente após o treinamento resistido, o protocolo de isquemia e reperusão foi aplicado gerando os seguintes resultados: Ao longo dos 30 minutos de isquemia, não houve diferença significativa na análise da pressão desenvolvida do ventrículo esquerdo (PDVE) em relação ao percentual do período basal ($p>0,05$) (FIGURA 6A) e o mesmo se repete na análise da média do último minuto de reperusão $20,50 \pm 6,59$ vs. $25,78 \pm 6,78$ ($p>0,05$) (FIGURA 6B). Aparentemente há uma tendência em maiores valores para as análises supracitadas para o grupo treinado se comparado com o grupo sedentário. Entretanto, não é possível afirmar que é efeito do treinamento resistido visto que a análise estatística não apresentou resultados significativos ($p>0,05$). E quando analisado o *effect size*, este demonstrou-se pequeno sendo igual 0,27.

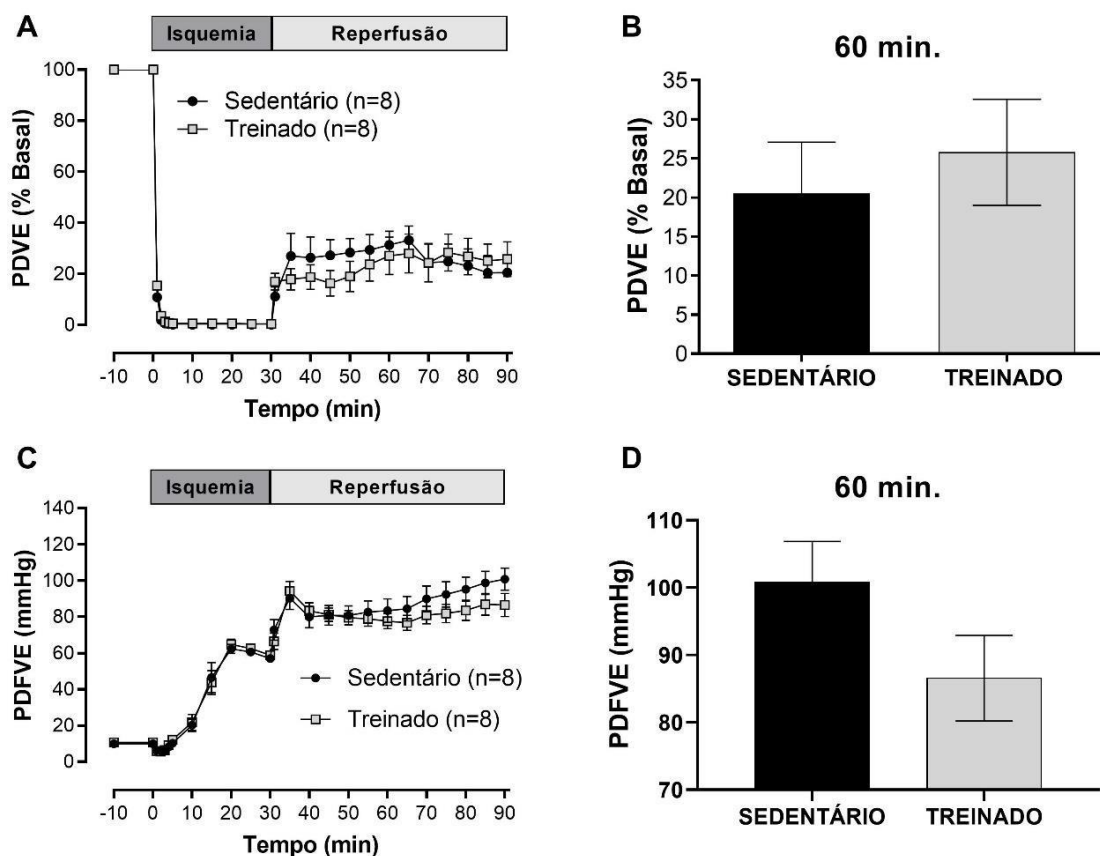


Figura 8: Análise da recuperação da pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo. (PDVE) e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) imediatamente após a isquemia e reperfusão em ratos submetidos a uma sessão de treino resistido ou sedentários. (A) Evolução temporal da PDVE (expressa em porcentagem do valor basal) durante a isquemia e reperfusão. (B) Percentual de recuperação da PDVE ao final dos 60 minutos de reperfusão. (C) Evolução temporal da PDFVE ao longo da isquemia e reperfusão. (D) PDFVE ao final dos 60 minutos de reperfusão. Dados expresso em Média \pm erro padrão da média; N = 8 por grupo. $p > 0,05$

Os resultados se repetem nas análises de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) onde não há diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Entretanto, embora não significativo, na figura 6C é possível observar que o grupo treinado apresentou menores valores de PDFVE assim como na figura 6D ($100,80 \pm 6,05$ vs. $86,58 \pm 6,35$) o que indicaria uma melhor capacidade de relaxar o ventrículo esquerdo sendo esse parâmetro, relacionado a recuperação funcional do órgão após lesão por isquemia e reperfusão. Essa tendência é demonstrada pelo resultado do *effect size* sendo este igual a 0,81 o que significa um tamanho do efeito grande.

Já nas análises da velocidade de contração e relaxamento, descritas como derivadas máximas positivas (+dP/dt) e negativa (-dP/dt), respectivamente, e apresentados como percentual do período basal (Figura 7A e 7B) ou comparadas o período basal e o último minuto

expressas em mmHg na Figura 7C ($669,45 \pm 185,33$ vs. $735,04 \pm 183,55$) e na figura 7D ($-439,482 \pm 105,72$ vs. $-474,06 \pm 108,86$) é possível observar que não há diferença significativa entre os grupos. E esta não diferença também é simbolizada por um *effect size* pequeno, sendo 0,12 e 0,11 para +dP/dt max. e -dP/dt min. respectivamente.

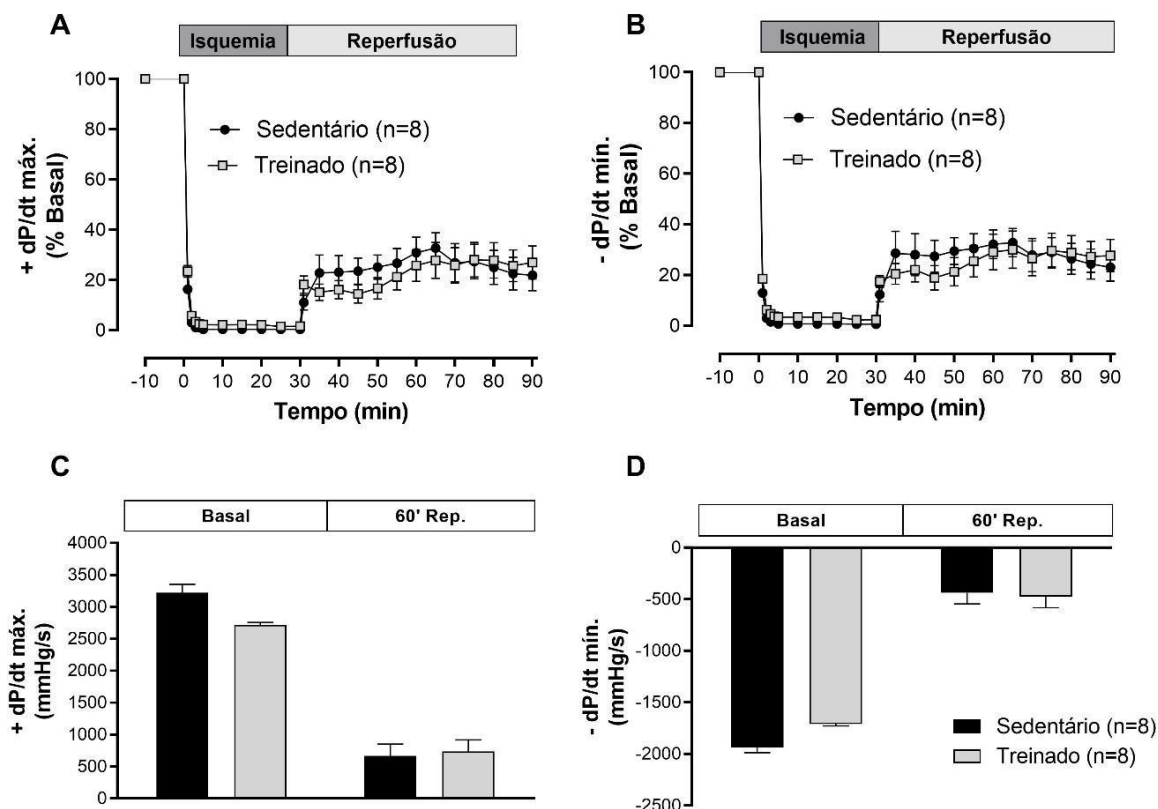


Figura 9: Derivada máxima positiva (+dP/dt) e negativa (-dP/dt) da pressão do ventrículo esquerdo de ratos treinados e sedentários. Evolução temporal de +dP/dt (A) e -dP/dt (B) expressos em percentual relativo ao valor basal. Comparação do valor médio inicial e final expresso em mmHg de +dP/dt (C) e -dP/dt (D). Dados estão descritos como média \pm erro padrão da média. N=8 por grupo. $p > 0,05$

Assim como os valores hemodinâmicos apresentados, a análise do percentual da área de infarto também não gerou resultados significativos refletindo a não cardioproteção conferida por somente 1 sessão de treinamento resistido ($24,10 \pm 3,74$ vs. $22,05 \pm 3,16$) (Figura 8) assim como para o *effect size*, o valor de 0,20 simboliza um tamanho do efeito pequeno.

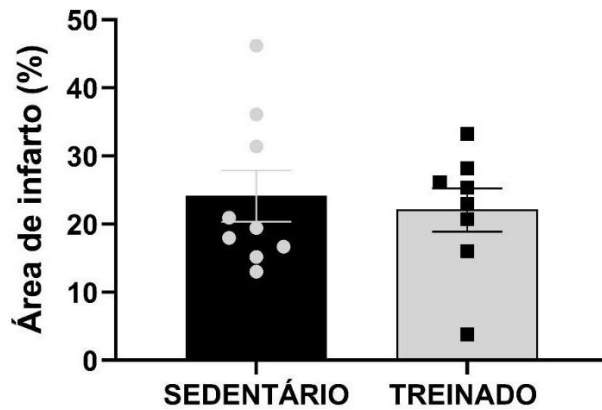


Figura 10: Análise do percentual da área de infarto. Dados descritos como média \pm erro padrão da média. N = 9 no grupo sedentário; N = 8 no grupo treinado. $P > 0,05$

6.3 Análise da Expressão Gênica de Irisina e PGC-1 α após 1 Sessão de Treinamento Resistido no Tecido Cardíaco e Músculo Esquelético

No tecido muscular esquelético, as concentrações de RNAm de FNDC5 não apresentam diferença significativa ($0,21 \pm 0,17$ vs. $0,15 \pm 0,19$) (Figura 9A), sendo reforçado pelo valor obtido no cálculo do *effect size*, com o valor sendo 0,29, representando um efeito pequeno. O mesmo ocorre o tecido cardíaco onde é possível notar que a irisina/FNDC5 não apresenta diferença significativa entre os grupos ($1,13 \pm 0,52$ vs. $1,86 \pm 1,00$) (Figura 9B). Entretanto, valor do *effect size* foi igual a 0,69, sendo equivalente a um efeito médio.

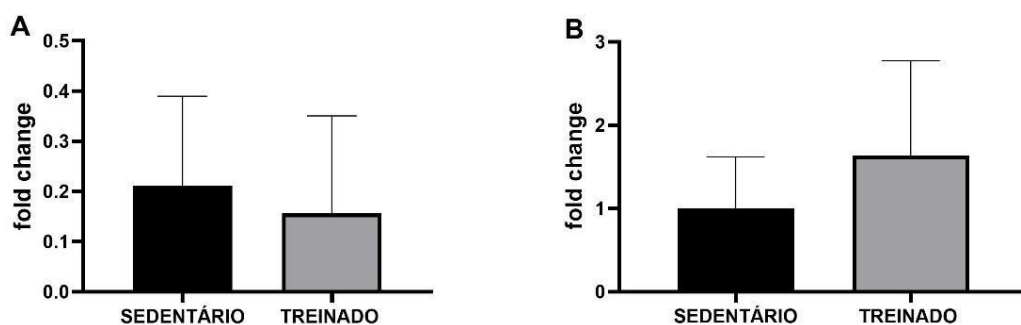


Figura 11: Análise da concentração de RNAm de FNDC5. (A) concentração de RNAm FNDC5 no músculo. (B) expressão de RNAm FNDC5 no tecido cardíaco. N=8 por grupo. Valores descritos como média \pm desvio padrão. $P > 0,05$

Quanto as concentrações de PGC-1 α , no músculo esquelético é possível notar redução no grupo treinado ($0,08 \pm 0,03$ vs. $0,034 \pm 0,02$) (figura 10A), sendo esse resultado

estatisticamente significativo ($p < 0,05$). E como esperado, o cálculo do *effect size* gerou o valor 2,86, representado um tamanho do efeito muito grande. Já para as análises no tecido cardíaco, nota-se que não há diferença significativa ($1,00 \pm 0,77$ vs. $1,26 \pm 0,73$) (Figura 10B). Entretanto, ao realizar a análise do *effect size*, foi possível observar um valor de 0,35, que representa um tamanho de efeito pequeno.

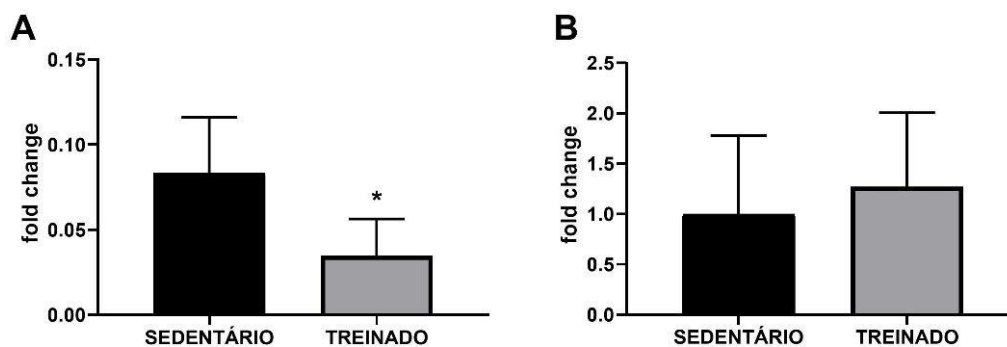


Figura 12: Análise das concentrações de mRNA de PGC-1 α . (A) Concentrações de mRNA de PGC-1 α no músculo esquelético; (B) concentrações de mRNA de PGC-1 α no coração. Resultados expressos como média \pm desvio padrão. N= 8 por grupo. *Diferença significativa em relação ao sedentário. * $p < 0,05$

7. DISCUSSÃO

O presente estudo foi conduzido com o objetivo de investigar o efeito de uma sessão aguda de um protocolo de treinamento resistido para roedores sobre os níveis de irisina e da cardioproteção após um evento de isquemia e reperfusão. Nesse sentido, o estudo traz resultados importantes para a literatura científica. Um dos resultados importantes é a caracterização metodológica da familiarização com o protocolo de escadaria para roedores. De acordo com nossos resultados, 3 dias são o suficiente para que o rato *Wistar* aprenda a subir a escada sem estímulos aversivos ou recompensa alimentar. Até o presente momento, pode ser observado na revisão de Lourenço *et al.*, (2020) que reuniu um total de 34 artigos onde a maioria utiliza mais de 4 dias de familiarização, alguns usando até 2 semanas.

Portanto, visando o melhor para o desenvolvimento de estudos científicos, nossos resultados justificam o uso de somente 3 dias de familiarização, desde que adequados e seguindo as etapas descritas na metodologia.

Ademais, o presente estudo também teve por objetivo investigar o efeito de somente 1 sessão de treinamento resistido sobre a cardioproteção. De acordo com os resultados derivados das análises estatísticas do presente trabalho, 1 única sessão de treinamento resistido com cargas progressivas não é capaz de induzir cardioproteção. Esse resultado pode ser justificado pela metodologia adotado no nosso estudo. Quando olhamos para o treinamento aeróbico, Taylor e colaboradores (1999) demonstram que há cardioproteção induzida por 1 sessão de treino. Entretanto, diferente do nosso trabalho, o tempo sob isquemia adotado pelos pesquisadores foi de 17 minutos enquanto o nosso foi de 30 minutos. Em função disso, é relatado na literatura científica o fato de que o tempo de exposição a isquemia, assim como o tempo de reperfusão, impactam na área de infarto e em consequências para o sistema cardiovascular (REDEL *et al.*, 2008).

Ademais, apesar de não ser significativamente estatístico, as análises da PDVE e PDFVE demonstram uma tendência para maior recuperação dessas variáveis no grupo que realizou treinamento resistido se comparado com os sedentários, principalmente o PDFVE que nas análises do *effect size* apresentaram valor igual a 0.81, um tamanho de efeito grande. Em condições fisiopatológicas do sistema cardiovascular, valores de PDVFE elevados correlacionam-se com aumento nos riscos para mortalidade cardiovascular (NDREPEPA *et al.*, 2019) e clinicamente podem estar relacionados a falência cardiovascular. Isso ocorre pois a isquemia e reperfusão gera danos aos cardiomiócitos que por sua vez, estão relacionados a progressão da disfunção ventricular e falência cardiovascular (OLIVETTI *et al.*, 1997). Dentre os mecanismos por trás dos efeitos deletérios sobre as dinâmicas ventriculares após isquemia e

reperfusão, a inflamação tem um papel crucial. Afinal, durante o processo, a lesão tecidual causada pela isquemia é capaz de ativar células do sistema imune inato através da ativação dos receptores *Toll-like* (TLR) (CHEN; NUÑEZ, 2010), culminando em uma cascata de sinalização inflamatória que leva a apoptose dos cardiomiócitos (FRANK *et al.*, 2012).

Neste contexto, intervenções que, mesmo sucintamente, melhorem os valores de PDFVE e PDVE, são relevantes do ponto de vista clínico. Das intervenções, o exercício físico é uma das alternativas não farmacológicas com maior custo x benefício. Arbab-zadeh *et al.* (2004), demonstraram que exercícios aeróbicos são suficientes em preservar a complacência ventricular ao longo do processo de envelhecimento. Assim como, após 8 semanas, um modelo de treinamento resistido para roedores é capaz de melhorar a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (ALVES *et al.*, 2014). Oportunamente, o trabalho de Taylor *et al.* (1999), demonstra cardioproteção induzida por 1 sessão de aeróbico. Entretanto, os autores não encontraram diferença nos valores da pressão sistólica, mas sim na função mecânica do ventrículo esquerdo. Logo, tratando-se das funções ventriculares, como a pressão desenvolvida pelo mesmo, é possível que nossos resultados se assemelhem aos observados pelos pesquisadores, já que embora não significativo, 1 sessão de treinamento resistido gerou alterações ou tendências a alterações significativas no PDVE e PDFVE.

Ademais, quando olhamos para a velocidade de contração e relaxamento do ventrículo, avaliada através da derivada máxima positiva (+dP/dt) e negativa (-dP/dt), nota-se que estatisticamente também não há diferença. Em contrário ao observado em nosso estudo, o trabalho de Haydar *et al.* (2001), demonstra que 3 sessões de treino aeróbico geram melhora na contratilidade do miocárdio através de maiores valores de +dP/dt e -dP/dt. De acordo com os autores, isso poderia estar relacionado com adaptações sobre a recaptação de cálcio pelo miocárdio, como foi observado por Penpargkul *et al.* (1977), onde exercício físico, nesse caso o aeróbico, aumenta a capacidade de estocar e captar o Ca^{2+} se comparado com corações de roedores que não foram submetidos ao exercício físico. Mas tratando-se de treinamento resistido, o estudo de Giampá *et al.* (2017), demonstra que após 8 semanas de treinamento resistido em escadaria, os parâmetros relacionados a contratilidade cardíaca (+dP/dt, -dP/dt) não sofreram alterações estatísticas se comparados aos roedores que não treinaram. Em contrapartida, o estudo de Fernandes *et al.* (2015), avaliando 1 sessão de treinamento resistido demonstra que o aumento nas capacidades contráteis do miocárdio são derivados do aumento no influxo de Ca^{2+} do sarcolema e também um aumento na atividade do retículo sarcoplasmático. Mas, quando olhamos para a metodologia de seu trabalho, nota-se a utilização

de 20 séries com 15 repetições cada e intensidade de aproximadamente 50% da capacidade máxima dos roedores, caracterizando um treino de alto volume e baixa intensidade, diferente do executado em nosso estudo que foi um treino de maior intensidade e menor volume. Confirmando essa diferença, Mota *et al.* (2017), demonstra em seu trabalho, que as adaptações vasculares, principalmente as endoteliais, podem ocorrer de maneira volume-dependente, onde maiores volumes (15 séries), foram capazes de gerar maiores adaptações se comparado com menores volumes (5 séries), sob mesma intensidade.

Outrossim, outro mecanismo capaz de justificar as não alterações cardíacas observadas em nosso trabalho é a morte dos cardiomiócitos, diretamente relacionado ao tamanho da área de infarto. Nossos resultados demonstram que não há diferença significativa no percentual da área de infarto. Ou seja, 1 única sessão e treinamento resistido não gerou melhora ou piora na área de infarto. Esses achados estão em concordância com os encontrados Veiga *et al.* (2011), que embora utilizando modelo de treinamento aeróbico, demonstra que após 8 semanas não houve atenuação da área de infarto assim como com o estudo de Garza *et al.* (2019), que utilizando modelo de treinamento resistido em escadaria por 10 semanas, também não observou diferença quanto ao percentual da área de infarto. Em dessemelhança, nossos resultados vão de encontro aos observados por Yamashita, Baxter & Yellon (2001), que encontraram reduções significativas no tocante a área de infarto após somente 30 minutos de treinamento aeróbico. Do mesmo modo que vamos de encontro a outros trabalhos que avaliaram o exercício físico agudo, com 1 única sessão (DOMENECH *et al.*, 2002; YAMASHITA *et al.*, 1999). Não obstante, esses trabalhos distinguem-se do nosso quanto a metodologia do exercício. Esses, por sua vez, utilizaram exercícios com sistema bioenergético predominantemente aeróbico (BROWN; MOORE, 2007).

Das bases fisiológicas que explicam 1 única sessão de treinamento resistido não atenuar a progressão da área de infarto pós isquemia e reperfusão, as adaptações sobre a dinâmica do cálcio celular e das funções mitocondriais fazem-se relevantes. De acordo com Kemi *et al.* (2007), o treinamento promove adaptações sobre a homeostase do cálcio, principalmente na expressão da subunidade 2a da Ca^{2+} -ATP_{ase} do retículo sarcoplasmático cardíaco (SERCA-2a) e por um aumento na captação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático. Assim como o estudo de Tao *et al.* (2015), demonstra que o treinamento contínuo, ou seja, a longo prazo, é capaz de promover adaptações sobre a homeostase bioenergética, onde o exercício foi capaz de reestabelecer a expressão de enzimas como a carnitina palmitoiltransferase-1 (CPT-1), Acil-

CoA desidrogenase de cadeia média (MCAD) e lipoproteína lipase (LPL), todas envolvidas no metabolismo lipídico.

Desse modo, a respeito das alterações cardíacas induzidas por somente 1 sessão de treinamento de força, e pelas discussões supracitadas, este protocolo de 1 sessão não foi capaz de conferir cardioproteção com resultados significativamente estatísticos. Entretanto, quando se trata de doenças cardiovasculares, sutis melhorias em parâmetros gravemente afetados por doenças com exposição a isquemia e reperfusão, a exemplo o infarto agudo do miocárdio, podem representar relevância clínica. Conquanto, ao realizar uma interpretação com possível translação dos resultados que precedem essa conclusão para a população humana e para a sociedade em geral, é vultoso pontuar que o treinamento de força, através do stress mecânico e ativação de vias celulares como a p38, é capaz de aumentar a fosforilação de um dos principais coativadores de transcrição gênica envolvidos na homeostase do metabolismo energético (EGAN; ZIERATH, 2013). Com isso, as alterações gênicas tem seu início logo após o exercício assim como os benefícios para parâmetros cardiovasculares, que por sua vez podem somente ser observados quando analisados a longo prazo.

Outrossim, este estudo não se baseou em investigar somente se o efeito cardioprotetor tinha início após 1 sessão de treinamento resistido. Também foi investigado a hipótese de que as concentrações de irisina eram aumentadas após a prática de somente 1 sessão de treinamento, confirmando que o início das respostas fisiológicas benéficas para o coração e o corpo tem seu início quase que imediatamente após a sessão de treinamento.

Neste sentido, foi evidenciado pelas análises estatísticas que no músculo esquelético não houveram diferenças significativas após 1 sessão de treinamento resistido. Estes resultados se assemelham aos observados por Blizzard Leblanc *et al.* (2017), que demonstra que não há diferença significativa após 45 minutos de treinamento resistido. Assim como também está de acordo com o estudo de Dianatinasab *et al.* (2020), que após 8 semanas de treinamento resistido não observaram aumento nos níveis de irisina circulante. Entretanto, estes trabalhos dosaram os níveis circulantes e não no músculo esquelético. No estudo de Archundia-Herrera *et al.* (2017), os pesquisadores demonstram que em biópsias do músculo esquelético do vasto lateral, treinamentos de alta intensidade geram aumento nas concentrações de irisina. Porém, no trabalho dos pesquisadores, somente foi possível observar um aumento significativo na irisina nas análises por *Western Blot* mas nas realizadas pelo método ELISA, não foi possível observar diferença significativa. Ademais, no músculo esquelético, Pekkala *et al.* (2013), demonstra nenhuma diferença significativa nas concentrações de RNAm de FNDC5 com uma alta

dispersão dos seus resultados, assemelhando-se aos obtidos em nosso trabalho que também deriva das concentrações de RNAm de FNDC5.

Assim como no músculo esquelético, nossos resultados demonstram que as concentrações de RNAm de FNDC5 no tecido cardiovascular também não apresentaram diferença estatística. Esses resultados estão em discordância com os observados por Hosseinzadeh, Lamir & Hejazi, (2018) que diferente do nosso estudo, aplicaram 8 semanas de treinamento resistido. Já no estudo de Aydin *et al.* (2014), assim como em nosso trabalho, os pesquisadores também não encontraram diferença significativa nas concentrações de irisina no tecido cardíaco. Embora os resultados não significativos, ao nosso conhecimento, este é o primeiro trabalho que buscou investigar as alterações nos níveis de irisina no tecido muscular esquelético e cardíaco após um treinamento resistido de escadaria que utiliza 8 a 12 movimentos divididos em séries (semelhante ao treino resistido preconizado para humanos que objetivam hipertrofia) junto com a investigação dos efeitos agudos do treinamento resistido sobre um protocolo de isquemia e reperfusão cardíaco.

Entretanto, embora estatisticamente não significativo, ao realizar a análise do *effect size* seguindo a fórmula de *Cohen's d*, foi encontrado valor igual a 0.69, que representa um efeito de magnitude média, que é relevante do ponto de vista clínico. Frente a essa relevância clínica, é possível que a expressão aumentada de irisina no tecido cardíaco em associação a magnitude do efeito obtida na análise de PDFVE ($d=0.81$) representem uma tendência a cardioproteção se comparado com os animais sedentários. Em virtude disso, vale citar o trabalho de Wang *et al.* (2018), que utilizando um modelo diferente de isquemia e reperfusão e administrando irisina antes da reperfusão, observaram melhora na fração de ejeção no ventrículo esquerdo. De acordo com os autores, a irisina, de forma aguda atuou diretamente sobre a atividade mitocondrial, reduzindo o estresse oxidativo e reduzindo a atividade de enzimas pró apoptóticas. Entretanto, em nosso trabalho não foi possível observar diferença na área de infarto, o que seria um importante resultado olhando para os efeitos da irisina nas vias pró-apoptóticas.

Ainda assim há relevância nesses achados de magnitude média para a expressão de irisina. A miocina de 112 aminoácidos tem papel fundamental na dinâmica mitocondrial principalmente através do aumento no conteúdo mitocondrial mediado pela diminuição na fissão da organela (BI *et al.*, 2019). E de acordo com Gao *et al.* (2013), a inibição da fissão mitocondrial é capaz de aumentar a sobrevivência dos cardiomiócitos e melhorar a PDFVE de camundongos em um modelo de isquemia e reperfusão similar ao utilizado em nosso trabalho. Com este cenário, vale novamente salientar que a irisina é uma miocina com importante papel

sobre a fissão mitocondrial mediando a redução nas consequências provocadas pela isquemia e reperfusão (BI *et al.*, 2019). Logo, de acordo com o supracitado, a tendência ao aumento nas concentrações de irisina no tecido cardíaco imediatamente após o treinamento resistido e injúria de isquemia e reperfusão pode significar o início dos mecanismos adaptativos (e.g. transcrição gênica) que irão levar a cardioproteção dependente do treinamento resistido.

Ademais, há ainda a possibilidade da não alteração significativa em ambos os tecidos analisados ser justificada pelas distinções nos kits comerciais utilizados para as análises do nosso trabalho e de outros também. De acordo com a revisão conduzida por Cosio *et al.* (2021), diferentes estudos podem encontrar variações em seus resultados nas concentrações de irisina por consequências dos diferentes kits utilizados. Não obstante, em nosso estudo, o treinamento resistido foi de alta intensidade e próximo a falha muscular. E classicamente, intensidades maiores de treinamento culminam com maior secreção de cortisol (TORRES; KOUTAKIS; FORSSÉ, 2021). Neste contexto, alta concentração de cortisol é inverso aos valores de irisina (ANASTASILAKIS *et al.*, 2014).

Em semelhança aos valores obtidos para o mRNA de irisina/FNDC5, os valores de PGC-1 α também não apresentam diferenças significativas no tecido cardíaco. E ao realizar a análise do *effect size* pela fórmula de *Cohen' d*, foi encontrado 0.35 que de acordo com a tabela de *Cohen*, este é um valor com tamanho de efeito pequeno. Embora também não significativo e com uma magnitude de efeito pequena, a luz de nossos conhecimentos, este é o primeiro trabalho na literatura científica a avaliar a expressão de PGC-1 α no tecido cardíaco frente ao treinamento resistido conduzido antes da injúria de isquemia e reperfusão. A PGC-1 α é um importante sensor que media adaptações moleculares derivadas do exercício físico (VEGA *et al.*, 2017). Sua ativação leva ao aumento na atividade do PPAR α culminando com a transcrição de genes envolvidos na regulação do metabolismo lipídico e também da biogênese mitocondrial. Além disso, a secreção de irisina depende da atividade aumentada de PGC-1 α (BOSTRÖM *et al.*, 2012). Logo, é esperado que um aumento em sua expressão culmine com um aumento na secreção de irisina. Entretanto, em nosso estudo, seus valores não foram aumentados. O que pode justificar isso foi o tempo em que nossas amostras foram analisadas. No trabalho de Kuang *et al.* (2022), foi notado que após o exercício, a PGC-1 α somente atinge valores suficientes para serem estatisticamente significativos, 3 horas após o término do exercício. Em nosso estudo, as biópsias musculo esqueléticas foram coletadas imediatamente após o treinamento resistido, gerando os resultados supracitados.

Já no músculo esquelético, imediatamente após o treino resistido observamos reduções no grupo treinado com valores estatisticamente significativos. Esse resultado surpreende pois são inúmeras as vias que regulam a expressão de PGC-1 α como a dependente de Cálcio, das espécies reativas a oxigênio, óxido nítrico, AMPK e p38 MAPK (LIRA *et al.*, 2010). Além disso, nossos resultados quanto a concentração de PGC-1 α no músculo vão de encontro aos observados por Norheim *et al.* (2014), e por Little *et al.* (2010), que demonstram aumento nas concentrações teciduais de PGC-1 α . Porém, os pesquisadores Little *et al.* (2010), observaram aumento somente nas concentrações nucleares de PGC-1 α e não nas concentrações no citosol. Nesse sentido, de acordo com os pesquisadores, é possível que saindo do estado de repouso onde a maior concentração de PGC-1 α é no citosol (WRIGHT *et al.*, 2007), frente a uma demanda metabólica como o exercício de alta intensidade, haja a migração para o núcleo celular possibilitando uma redução similar a obtida em nosso estudo.

Além dessa migração de PGC-1 α em resposta ao exercício, a intensidade do mesmo pode gerar discrepâncias em seus valores. No trabalho de Edgett *et al.* (2013), os pesquisadores utilizam o protocolo de treinamento intervalado com diferentes intensidades e observam que em intensidade de 133% da capacidade máxima dos sujeitos, a expressão de PGC-1 α está diminuída frente a intensidades de 75% e 100%. Em seu trabalho, os autores justificam essa redução através do aumento de RIP140 e GCN5 que são fatores nucleares responsáveis pela inibição da PGC-1 α (GERHART-HINES *et al.*, 2007; HALLBERG *et al.*, 2008). Edgett *et al.* (2013), Stepto *et al.* (2012), observa um aumento transiente nos níveis de RIP140 em função do treinamento de alta intensidade. Portanto, é possível afirmar que em nosso estudo, o treinamento resistido de alta intensidade pode ter permitido a migração de PGC-1 α do citosol para o núcleo da célula muscular, gerando os resultados observados ou em função da alta intensidade, RIP140 e outros fatores nucleares envolvidos na inibição de PGC-1 α tenham contribuído para os resultados obtidos.

8. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar de ser o primeiro estudo a avaliar a cardioproteção e níveis de irisina e PGC-1 α após 1 sessão de treinamento resistido, nosso trabalho não comparou diferentes intensidades e volumes dessa sessão, que podem gerar alterações nos resultados obtidos. Além disso, as análises biomoleculares utilizadas foram feitas com músculo esquelético coletado imediatamente após o treinamento o que pode ter gerado a dispersão observada em nossos resultados. Genes que tem sua expressão aumentada derivado da atividade de PGC-1 α também não foram analisados. Frente a isso, esse trabalho contribui para a execução de novos estudos como:

1 – Diferentes volumes e intensidades de treinamento resistido geram cardioproteção com somente 1 sessão?

2 – A partir de quantas sessões de treinamento resistido tem início a cardioproteção?

3 – O treinamento resistido em escadaria com alta intensidade induz aumento na expressão dos fatores nucleares RIP140 e GCN5?

4 – Diferentes volumes e intensidades do modelo treinamento resistido em escadaria geram diferentes níveis de irisina e PGC-1 α ?

9. CONCLUSÕES

Em nosso estudo, apesar das limitações, foi possível observar que somente uma sessão de treinamento resistido não proporciona cardioproteção a uma injúria de isquemia e reperfusão, mas parecem iniciar o mecanismo para tal visto a tendência a melhores valores de PDFVE. Além disso, uma única sessão de treinamento resistido não foi capaz de aumentar a expressão de irisina no músculo esquelético e tecido cardíaco, mas assim como na cardioproteção, os níveis de irisina sofrem tendência ao aumento no tecido muscular esquelético. E se tratando da PGC-1 α , o treinamento de alta intensidade reduz sua expressão no músculo esquelético e não gera alteração no tecido cardíaco.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUER, Céline *et al.* Circulating Irisin and Myostatin as Markers of Muscle Strength and Physical Condition in Elderly Subjects. *Frontiers in Physiology*, v. 1, p. 871, 2019. DOI: 10.3389/fphys.2019.00871. Disponível em: www.frontiersin.org.
- AHA. Cardiovascular Disease: A costly burden for America, projections 2035. *Journal of American Heart Ass*, [S. l.], 2017.
- AL-GOBLAN, Abdullah S.; AL-ALFI, Mohammed A.; KHAN, Muhammad Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, [S. l.], 2014. DOI: 10.2147/DMSO.S67400.
- ALDAKKAK, Mohammed; STOWE, David F.; HEISNER, James S.; SPENCE, Marisha; CAMARA, Amadou K. S. Enhanced Na⁺/H⁺ exchange during ischemia and reperfusion impairs mitochondrial bioenergetics and myocardial function. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 52, n. 3, p. 236–244, 2008. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181831337.
- ALVES, Jadson P.; NUNES, Ramiro B.; STEFANI, Giuseppe P.; DAL LAGO, Pedro. Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: Experimental model of heart failure. *PLoS ONE*, v. 9, n. 10, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0110317.
- AMANAKIS, Georgios; MURPHY, Elizabeth. Cyclophilin D: An Integrator of Mitochondrial Function. *Frontiers in Physiology*, [S. l.], v. 11, n. June, p. 1–6, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.00595.
- AMANAT, Sasan; SINA EI, Ehsan; PANJI, Mohammad; MOHAMMADPORHODKI, Reza; BAGHERI-HOSSEINABADI, Zahra; ASADIMEHR, Hadis; FARAROU EI, Mohammad; DIANATINASAB, Aria. A Randomized Controlled Trial on the Effects of 12 Weeks of Aerobic, Resistance, and Combined Exercises Training on the Serum Levels of Nsfatin-1, Irisin-1 and HOMA-IR. *Frontiers in Physiology*, v. 11, n. 12, p. 1–14, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.562895.
- ANASTASILAKIS, Athanasios D. *et al.* Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [S. l.], v. 99, n. 9, p. 3247–3255, 2014. DOI: 10.1210/jc.2014-1367.
- ANTMAN, Elliott M. *et al.* 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines.

- Circulation*, v. 117, n. 2, p. 296–329, 2008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188209.
- ARANCIBIA, S.; SILHOL, M.; MOULIÈRE, F.; MEFFRE, J.; HÖLLINGER, I.; MAURICE, T.; TAPIA-ARANCIBIA, L. Protective effect of BDNF against beta-amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats. *Neurobiology of Disease*, [S. l.], 2008. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.05.012.
- ARBAB-ZADEH, Armin; DIJK, Erika; PRASAD, Anand; FU, Qi; TORRES, Pilar; ZHANG, Rong; THOMAS, James D.; PALMER, Dean; LEVINE, Benjamin D. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*, [S. l.], v. 110, n. 13, p. 1799–1805, 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000142863.71285.74.
- ARBEX, Alberto Krayem; ROCHA, Denise R. T. W.; AIZENBERG, Marisa; CIRUZZI, Maria S. Obesity epidemic in Brazil and Argentina: A public health concern. *Journal of Health, Population and Nutrition*, [S. l.], 2014. DOI: 10.3329/jhpn.v32i2.2626.
- ARCHUNDIA-HERRERA, Carolina; MACIAS-CERVANTES, MacIste; RUIZ-MUÑOZ, Bernardo; VARGAS-ORTIZ, Katya; KORNHAUSER, Carlos; PEREZ-VAZQUEZ, Victoriano. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents Fred DiMenna. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 5–11, 2017. DOI: 10.1186/s13098-017-0302-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0302-5>.
- ARHIRE, Lidia I.; MIHALACHE, Laura; COVASA, Mihai. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, [S. l.], 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00524.
- ARYAPPALLI, Priyanka *et al.* The IL-6/STAT3 signaling pathway is an early target of manuka honey-induced suppression of human breast cancer cells. *Frontiers in Oncology*, [S. l.], 2017. DOI: 10.3389/fonc.2017.00167.
- ASADI, Yasin; GORJIPOUR, Fazel; BEHROUZIFAR, Sedigheh; VAKILI, Abedin. Irisin Peptide Protects Brain Against Ischemic Injury Through Reducing Apoptosis and Enhancing BDNF in a Rodent Model of Stroke. *Neurochemical Research*, [S. l.], 2018. DOI: 10.1007/s11064-018-2569-9.
- ASKARI, Hassan; RAJANI, Sulail Fatima; POOREBRAHIM, Mansour; HAGHI-AMINJAN, Hamed; RAEIS-ABDOLLAHI, Ehsan; ABDOLLAHI, Mohammad. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation, oxidative stress, and apoptosis: An introductory review. *Pharmacological Research*, 2018. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.012.

- AYDIN, Suna *et al.* Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: Cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.11.024.
- BANKS, W. A.; KASTIN, A. J.; BROADWELL, R. D. Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *NeuroImmunoModulation*, 1995. DOI: 10.1159/000097202.
- BAO, Pengli; LIU, Geli; WEI, Ying. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, [S. l.], 2015.
- BEVINGTON, A.; BROWN, J.; PRATT, A.; MESSER, J.; WALLS, J. Impaired glycolysis and protein catabolism induced by acid in L6 rat muscle cells. *European Journal of Clinical Investigation*, [S. l.], v. 28, n. 11, p. 908–917, 1998. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1998.00382.x.
- BI, Jianbin *et al.* Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress. *Redox Biology*, [S. l.], v. 20, n. July 2018, p. 296–306, 2019. DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.019.
- BLIZZARD LEBLANC, Devin R.; RIOUX, Brittany V.; PELECH, Cody; MOFFATT, Teri L.; KIMBER, Dustin E.; DUHAMEL, Todd A.; DOLINSKY, Vernon W.; MCGAVOCK, Jonathan M.; SENECHAL, Martin. Exercise-induced irisin release as a determinant of the metabolic response to exercise training in obese youth: The exit trial. *Physiological Reports*, [S. l.], v. 5, n. 23, p. 1–11, 2017. DOI: 10.14814/phy2.13539.
- BOSTRÖM, Pontus *et al.* A PGC1a dependent myokine that derives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*, [S. l.], 2012. DOI: 10.1038/nature10777.A.
- BRAILOIU, Eugen; DELIU, Elena; SPORICI, Romeo A.; BRAILOIU, G. Cristina. Irisin evokes bradycardia by activating cardiac-projecting neurons of nucleus ambiguus. *Physiological Reports*, [S. l.], 2015. DOI: 10.14814/phy2.12419.
- BRIKEN, Sven *et al.* Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, [S. l.], v. 299, p. 53–58, 2016. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.007>.
- BROWN, David A.; MOORE, Russell L. Perspectives in innate and acquired cardioprotection: Cardioprotection acquired through exercise. *Journal of Applied Physiology*, [S. l.], v. 103, n. 5, p. 1894–1899, 2007. DOI: 10.1152/jappphysiol.00464.2007.

- BRUUNSGAARD, H.; GALBO, H.; HALKJAER-KRISTENSEN, J.; JOHANSEN, T. L.; MACLEAN, D. A.; PEDERSEN, B. K. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *Journal of Physiology*, [S. l.], 1997. DOI: 10.1113/jphysiol.1997.sp021972.
- BRUUNSGAARD, Helle; LADELUND, S.; PEDERSEN, A. N.; SCHROLL, M.; JØRGENSEN, T.; PEDERSEN, B. K. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clinical and Experimental Immunology*, [S. l.], 2003. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x.
- BURELLE, Yan *et al.* Regular exercise is associated with a protective metabolic phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, [S. l.], 2004. DOI: 10.1152/ajpheart.00925.2003.
- CAREY, Andrew L. *et al.* Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes*, [S. l.], 2006. DOI: 10.2337/db05-1404.
- CHAKRAVORTY, Srabasti J.; HOWIE, Alexander J.; GIRDLESTONE, John; GENTLE, Dean; SAVAGE, Caroline O. S. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor mRNAs are regulated in distinct cell populations of rat heart after ischaemia and reperfusion. *Journal of Pathology*, [S. l.], 2001. DOI: 10.1002/path.878.
- CHEN, Grace Y.; NUÑEZ, Gabriel. Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*, [S. l.], v. 10, n. 12, p. 826–837, 2010. DOI: 10.1038/nri2873.
- CHEN, Ken *et al.* Irisin protects mitochondria function during pulmonary ischemia/reperfusion injury. *Science Translational Medicine*, [S. l.], 2017. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao6298.
- CHOOI, Yu Chung; DING, Cherlyn; MAGKOS, Faidon. The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, [S. l.], 2019. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
- CICERO, Arrigo F. G.; D'ADDATO, Sergio; SANTI, Francesca; FERRONI, Alienor; BORGHI, Claudio. Leisure-time physical activity and cardiovascular disease mortality: The Brisighella Heart Study. *Journal of Cardiovascular Medicine*, [S. l.], 2012. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283516798.
- CLAUSEN, Johan S. R.; MAROTT, Jacob L.; HOLTERMANN, Andreas; GYNTELBERG, Finn; JENSEN, Magnus T. Midlife Cardiorespiratory Fitness and the Long-Term Risk of Mortality: 46 Years of Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*, [S. l.], 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.045.

- COHEN, Harvey Jay; PIEPER, Carl F.; HARRIS, Tamara; RAO, K. Murali K.; CURRIE, Mark S. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, [S. l.], 1997. DOI: 10.1093/gerona/52A.4.M201.
- COLETTA, Adriana M. *et al.* The impact of high-intensity interval exercise training on NK-cell function and circulating myokines for breast cancer prevention among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, [S. l.], v. 187, n. 2, p. 407–416, 2021. DOI: 10.1007/s10549-021-06111-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06111-z>.
- COLPITTS, Benjamin H.; RIOUX, Brittany V.; EADIE, Ashley L.; BRUNT, Keith R.; SÉNÉCHAL, Martin. Irisin response to acute moderate intensity exercise and high intensity interval training in youth of different obesity statuses: A randomized crossover trial. *Physiological Reports*, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 1–12, 2022. DOI: 10.14814/phy2.15198.
- COSIO, Pedro L.; CRESPO-POSADAS, Manuel; VELARDE-SOTRES, Álvaro; PELAEZ, Mireia. Effect of chronic resistance training on circulating irisin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [S. l.], v. 18, n. 5, p. 1–16, 2021. DOI: 10.3390/ijerph18052476.
- DASKALOPOULOU, Stella S.; COOKE, Alexandra B.; GOMEZ, Yessica Haydee; MUTTER, Andrew F.; FILIPPAIOS, Andreas; MESFUM, Ertirea T.; MANTZOROS, Christos S. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *European Journal of Endocrinology*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1530/EJE-14-0204.
- DE LA ROSA, Adrián; SOLANA, Elisabeth; CORPAS, Rubén; BARTRÉS-FAZ, David; PALLÀS, Mercè; VINA, Jose; SANFELIU, Coral; GOMEZ-CABRERA, Mari Carmen. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific Reports*, [S. l.], 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-40040-8
- DEMIREL, Haydar A.; POWERS, Scott K.; ZERGEROGLU, Murat A.; SHANELY, R. Andrew; HAMILTON, Karyn; COOMBES, Jeff; NAITO, Hisashi. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Journal of Applied Physiology*, [S. l.], 2001. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.5.2205.
- DIANATINASAB, Aria; KORONI, Roghayeh; BAHRAMIAN, Mehrdad; BAGHERI-

- HOSSEINABADI, Zahra; VAISMORADI, Mojtaba; FARAROUEI, Mohammad; AMANAT, Sasan. The effects of aerobic, resistance, and combined exercises on the plasma irisin levels, HOMA-IR, and lipid profiles in women with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Exercise Science and Fitness*, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 168–176, 2020. DOI: 10.1016/j.jesf.2020.06.004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2020.06.004>.
- DOMENECH, Raúl; MACHO, Pilar; SCHWARZE, Hermann; SÁNCHEZ, Gina. Exercise induces early and late myocardial preconditioning in dogs. *Cardiovascular Research*, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 561–566, 2002. DOI: 10.1016/S0008-6363(02)00334-6.
- DONOVAN, M. J. *et al.* Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*, [S. l.], 2000. DOI: 10.1242/dev.127.21.4531.
- DWIVEDI, Yogesh; RIZAVI, Hooriyah S.; CONLEY, Robert R.; ROBERTS, Rosalinda C.; TAMMINGA, Carol A.; PANDEY, Ghanshyam N. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Archives of General Psychiatry*, [S. l.], 2003. DOI: 10.1001/archpsyc.60.8.804.
- EATON, Malcolm; GRANATA, Cesare; BARRY, Julianne; SAFDAR, Adeel; BISHOP, David; LITTLE, Jonathan P. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRNL mRNA expression in human skeletal muscle. *Journal of Sport and Health Science*, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 191–196, 2018. DOI: 10.1016/j.jshs.2017.01.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2017.01.003>.
- EDGETT, Brittany A.; FOSTER, William S.; HANKINSON, Paul B.; SIMPSON, Craig A.; LITTLE, Jonathan P.; GRAHAM, Ryan B.; GURD, Brendon J. Dissociation of Increases in PGC-1 α and Its Regulators from Exercise Intensity and Muscle Activation Following Acute Exercise. *PLoS ONE*, [S. l.], v. 8, n. 8, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0071623.
- EGAN, Brendan; ZIERATH, Juleen R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metabolism*, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 162–184, 2013. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.12.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.012>.
- ELEFThERIADIS, Theodoros; PISSAS, Georgios; LIAKOPOULOS, Vassilios; STEFANIDIS, Ioannis. Cytochrome c as a potentially clinical useful marker of mitochondrial and cellular damage. *Frontiers in Immunology*, [S. l.], v. 7, n. JUL, p. 1–5, 2016. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00279.

- ELTZSCHIG, Holger K.; ECKLE, Tobias. Ischemia and reperfusion-from mechanism to translation. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 1391–1401, 2011. DOI: 10.1038/nm.2507.
- ESGALHADO, Marta Gormicho Boavida Marques; STOCKLER-PINTO, Milena Barcza; CARDOZO, Ludmila Ferreira Medeiros de França; BARBOZA, Jorge Eduardo; MAFRA, Denise. Does high intensity exercise affects irisin plasma levels in hemodialysis patients? A pilot study. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 53–58, 2018. DOI: 10.1590/1678-4685-JBN-3802.
- FEBBRAIO, Mark A.; HISCOCK, Natalie; SACCHETTI, Massimo; FISCHER, Christian P.; PEDERSEN, Bente K. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes*, [S. l.], 2004. DOI: 10.2337/diabetes.53.7.1643.
- FERNANDES, A. A. *et al.* A single resistance exercise session improves myocardial contractility in spontaneously hypertensive rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, [S. l.], v. 48, n. 9, p. 813–821, 2015. DOI: 10.1590/1414-431X20154355.
- FERNANDO, Maria Ruwaka; REYES, Jose Luis; IANNUZZI, Jordan; LEUNG, Gabriella; MCKAY, Derek Mark. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages. *PLoS ONE*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0094188.
- FIGUROV, Alexander; POZZO-MILLER, Lucas D.; OLAFSSON, Petur; WANG, Ti; LU, Bai. Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*, [S. l.], 1996. DOI: 10.1038/381706a0
- FRANK, Anja; BONNEY, Megan; BONNEY, Stephanie; WEITZEL, Lindsay; PH, D.; KOEPPEN, Michael; ECKLE, Tobias. Myocardial ischemia reperfusion injury - from basic science to clinical bedside. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, [S. l.], p. 1–18, 2012. DOI: 10.1177/1089253211436350.Myocardial.
- FRENCH, Joel P.; HAMILTON, Karyn L.; QUINDRY, John C.; LEE, Youngil; UPCHURCH, Patrick A.; POWERS, Scott K. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. *The FASEB Journal*, [S. l.], 2008. DOI: 10.1096/fj.07-102541.
- FULGHUM, Kyle; HILL, Bradford G. *Metabolic Mechanisms of Exercise-Induced Cardiac Remodeling*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2018. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00127.
- FULLER, William; PARMAR, Vina; EATON, Philip; BELL, James R.; SHATTOCK, Michael

- J. C cardiac ischemia causes inhibition of the Na / K ATPase by a labile cytosolic compound whose production is linked to oxidant stress. *[S. l.]*, v. 57, p. 1044–1051, 2003.
- GAO, Danchen; ZHANG, Li; DHILLON, Ranvir; HONG, Ting Ting; SHAW, Robin M.; ZHU, Jianhua. Dynasore Protects Mitochondria and Improves Cardiac Lusitropy in Langendorff Perfused Mouse Heart. *PLoS ONE*, *[S. l.]*, v. 8, n. 4, p. 1–10, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0060967.
- GARRIDO, C.; GALLUZZI, L.; BRUNET, M.; PUIG, P. E.; DIDELOT, C.; KROEMER, G. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death and Differentiation*, *[S. l.]*, v. 13, n. 9, p. 1423–1433, 2006. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401950.
- GARZA, Michael A.; WASON, Emily A.; CRUGER, Justin R.; CHUNG, Eunhee; ZHANG, John Q. Strength training attenuates post-infarct cardiac dysfunction and remodeling. *Journal of Physiological Sciences*, *[S. l.]*, v. 69, n. 3, p. 523–530, 2019. DOI: 10.1007/s12576-019-00672-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00672-x>.
- GEORGOULIS, Anastasios D.; KIAPIDOU, Irini Sofia; VELOGIANNI, Lamprini; STERGIOU, Nicholas; BOLAND, Arthur. *Herodicus, the father of sports medicine. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2007. DOI: 10.1007/s00167-006-0149-z.
- GERHART-HINES, Zachary; RODGERS, Joseph T.; BARE, Olivia; LERIN, Carles; KIM, Seung Hee; MOSTOSLAVSKY, Raul; ALT, Frederick W.; WU, Zhidan; PUIGSERVER, Pere. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 α . *EMBO Journal*, *[S. l.]*, v. 26, n. 7, p. 1913–1923, 2007. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601633.
- GIAMPÁ, Sara Quaglia de Campos; MÔNICO-NETO, Marcos; SOUZA, Helton de Sá; MELLO, Marco Túlio De; TUFIK, Sergio; PORTES, Leslie Andrews; SERRA, Andrey Jorge; TUCCI, Paulo José Ferreira; ANTUNES, Hanna Karen Moreira. Effect Of Resistance Training On Myocardial Contractility In Vitro After Sleep Deprivation. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, *[S. l.]*, v. 30, n. 1, p. 20–31, 2017. DOI: 10.5935/2359-4802.20170019.
- GLUND, Stephan; DESHMUKH, Atul; YUN, Chau Long; MOLLER, Theodore; KOISTINEN, Heikki A.; CAIDAHL, Kenneth; ZIERATH, Juleen R.; KROOK, Anna. Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. *Diabetes*, *[S. l.]*, 2007. DOI: 10.2337/db06-1733.
- GOLDSTEIN, M. S. Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise. *American Journal*

- of Physiology-Legacy Content*, [S. l.], 1961. DOI: 10.1152/ajplegacy.1961.200.1.67.
- GOUNI-BERTHOLD, Ioanna; BERTHOLD, Heiner K.; HUH, Joo Young; BERMAN, Reena; SPENRATH, Nadine; KRONE, Wilhelm; MANTZOROS, Christos S. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PloS one*, [S. l.], 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0072858.
- GUO, Wenwen; ZHANG, Baihui; WANG, Xia. Lower irisin levels in coronary artery disease: A meta-analysis. *Minerva Endocrinologica*, 2020. DOI: 10.23736/S0391-1977.17.02663-3.
- HALLBERG, Magnus; MORGANSTEIN, Daniel L.; KISKINIS, Evangelos; SHAH, Kunal; KRALLI, Anastasia; DILWORTH, Stephen M.; WHITE, Roger; PARKER, Malcolm G.; CHRISTIAN, Mark. A Functional Interaction between RIP140 and PGC-1 α Regulates the Expression of the Lipid Droplet Protein CIDEA. *Molecular and Cellular Biology*, [S. l.], v. 28, n. 22, p. 6785–6795, 2008. DOI: 10.1128/mcb.00504-08.
- HAMILTON, Karyn L.; STAIB, Jessica L.; PHILLIPS, Tracey; HESS, Andrea; LENNON, Shannon L.; POWERS, Scott K. Exercise, antioxidants, and HSP72: Protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radical Biology and Medicine*, [S. l.], 2003. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)01431-4.
- HARDIE, D. G.; PAN, D. A. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase. In: *BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS 2002, Anais* [...]. [s.l.: s.n.] DOI: 10.1042/BST0301064.
- HE, Yan Yan; ZHANG, Xiao Yang; YUNG, Wing Ho; ZHU, Jing Ning; WANG, Jian Jun. Role of BDNF in central motor structures and motor diseases. *Molecular Neurobiology*, 2013. DOI: 10.1007/s12035-013-8466-y.
- HECKSTEDEN, Anne; WEGMANN, Melissa; STEFFEN, Anke; KRAUSHAAR, Jochen; MORSCH, Arne; RUPPENTHAL, Sandra; KAESTNER, Lars; MEYER, Tim. Irisin and exercise training in humans - Results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*, [S. l.], 2013. DOI: 10.1186/1741-7015-11-235.
- HOENE, Miriam; RUNGE, Heike; HÄRING, Hans Ulrich; SCHLEICHER, Erwin D.; WEIGERT, Cora. Interleukin-6 promotes myogenic differentiation of mouse skeletal muscle cells: Role of the STAT3 pathway. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, [S. l.], 2013. DOI: 10.1152/ajpcell.00025.2012.
- HORNBERGER JR., Troy A.; FARRAR, Roger P. Physiological Hypertrophy of the FHL Muscle Following 8 Weeks of Progressive Resistance Exercise in the Rat. *Canadian Journal of Applied Physiology*, [S. l.], 2004. DOI: 10.1139/h04-002.

- HOSSEINZADEH, Mohammad; LAMIR, Amir Rashid; HEJAZI, Seyed Mahmud. Are heart muscle irisin levels and FNDC5 gene expression regulated by endurance and resistance exercises? *Annals of Applied Sport Science*, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 21–28, 2018. DOI: 10.29252/aassjournal.6.1.21.
- HOTCHKISS, Richard S.; STRASSER, Andreas; MCDUNN, Jonathan E.; SWANSON, Paul E. Cell death in disease: Mechanisms and emerging therapeutic concepts. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], 2009.
- HUH, Joo Young *et al.* Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [S. l.], v. 99, n. 11, p. E2154–E2161, 2014. DOI: 10.1210/jc.2014-1437.
- HUH, Joo Young; PANAGIOTOU, Grigorios; MOUGIOS, Vassilis; BRINKOETTER, Mary; VAMVINI, Maria T.; SCHNEIDER, Benjamin E.; MANTZOROS, Christos S. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, [S. l.], v. 61, n. 12, p. 1725–1738, 2012. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049512003320>.
- IMAHASHI, Kenichi; SCHNEIDER, Michael D.; STEENBERGEN, Charles; MURPHY, Elizabeth. Transgenic expression of Bcl-2 modulates energy metabolism, prevents cytosolic acidification during ischemia, and reduces ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*, [S. l.], v. 95, n. 7, p. 734–741, 2004. DOI: 10.1161/01.RES.0000143898.67182.4c.
- IMBODEN, Mary T.; HARBER, Matthew P.; WHALEY, Mitchell H.; FINCH, W. Holmes; BISHOP, Derron L.; KAMINSKY, Leonard A. Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Healthy Men and Women. *Journal of the American College of Cardiology*, [S. l.], 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2166.
- JAYAKUMAR, J. *et al.* Heat shock protein 70 gene transfection protects mitochondrial and ventricular function against ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, [S. l.], 2001. DOI: 10.1161/hc37t1.094932.
- JOHANSSON, Barbro B. Hypertension mechanisms causing stroke. In: *CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY 1999, Anais [...]*. [s.l.: s.n.] DOI: 10.1046/j.1440-1681.1999.03081.x.
- JOHNSON, Miranda D.; BOURET, Sebastien G.; DUNN-MEYNELL, Ambrose A.; BOYLE,

- Christina N.; LUTZ, Thomas A.; LEVIN, Barry E. Early postnatal amylin treatment enhances hypothalamic leptin signaling and neural development in the selectively bred diet-induced obese rat. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, [S. l.], 2016. DOI: 10.1152/ajpregu.00326.2016.
- JUNG, Suryun; KIM, Kijin. Exercise-induced PGC-1 α transcriptional factors in skeletal muscle. *Integrative Medicine Research*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1016/j.imr.2014.09.004.
- KANG, Yun Seok; KIM, Jae Cheol; KIM, Jeong Seok; KIM, Sang Hyun. Effects of swimming exercise on serum irisin and bone FNDC5 in rat models of high-fat diet-induced osteoporosis. *Journal of Sports Science and Medicine*, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 596–603, 2019.
- KARMAZYN, Morris. The myocardial sodium-hydrogen exchanger (NHE) and its role in mediating ischemic and reperfusion injury. *Keio Journal of Medicine*, [S. l.], v. 47, n. 2, p. 65–72, 1998. DOI: 10.2302/kjm.47.65.
- KARRAS, Spyridon N.; KOUFAKIS, Theocharis; ADAMIDOU, Lilian; DIMAKOPOULOS, Georgios; KARALAZOU, Paraskevi; THISIADOU, Katerina; MAKEDOOU, Kali; KOTSA, Kalliopi. Effects of christian orthodox fasting versus time-restricted eating on plasma irisin concentrations among overweight metabolically healthy individuals. *Nutrients*, [S. l.], 2021. DOI: 10.3390/nu13041071.
- KARSTOFT, Kristian; PEDERSEN, Bente K. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2016. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000283.
- KEMI, Ole J.; ELLINGSEN, Øyvind; CECI, Marcello; GRIMALDI, Serena; SMITH, Godfrey L.; CONDORELLI, Gianluigi; WISLØFF, Ulrik. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca²⁺ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 354–361, 2007. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.06.013.
- KERMANI, Pouneh *et al.* Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB + endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *Journal of Clinical Investigation*, [S. l.], 2005. DOI: 10.1172/JCI200522655.
- KHALAFI, M.; MOHEBBI, H.; KARIMI, P. The effect of high intensity interval training on the serum levels of irisin and fibroblastic growth factor-21 (Fgf-21), and insulin resistance in obese male rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, [S. l.], 2018.
- KIM, Hee Jae; SO, Byunghun; CHOI, Mijung; KANG, Dongheon; SONG, Wook. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle

- function in aging mice and humans. *Experimental Gerontology*, [S. l.], v. 70, p. 11–17, 2015. DOI: 10.1016/j.exger.2015.07.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2015.07.006>.
- KOKKINOS, Peter *et al.* Exercise capacity and mortality in older men: A 20-year follow-up study. *Circulation*, [S. l.], 2010. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938852.
- KOLWICZ, Stephen C.; PUROHIT, Suneet; TIAN, Rong. Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circulation Research*, [S. l.], v. 113, n. 5, p. 603–616, 2013. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302095.
- KUANG, Jujiao; MCGINLEY, Cian; LEE, Matthew J. C.; SANER, Nicholas J.; GARNHAM, Andrew; BISHOP, David J. Interpretation of exercise-induced changes in human skeletal muscle mRNA expression depends on the timing of the post-exercise biopsies. *PeerJ*, [S. l.], v. 10, n. 03, p. 1–44, 2022. DOI: 10.7717/peerj.12856.
- KURDI, Fauziah Nuraini; FLORA, Rostika. Physical exercise increased brain-derived neurotrophic factor in elderly population with depression. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, [S. l.], 2019. DOI: 10.3889/oamjms.2019.574.
- KURDIOVA, Timea *et al.* Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: In vivo and in vitro studies. *Journal of Physiology*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.264655.
- KURIAN, Gino A.; RAJAGOPAL, Rashmi; VEDANTHAM, Srinivasan; RAJESH, Mohanraj. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016. DOI: 10.1155/2016/1656450.
- LASKE, Christoph *et al.* Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, [S. l.], 2010. DOI: 10.1017/S1461145709991234.
- LEBART, Marie Christine; BENYAMIN, Yves. Calpain involvement in the remodeling of cytoskeletal anchorage complexes. *FEBS Journal*, [S. l.], v. 273, n. 15, p. 3415–3426, 2006. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05350.x.
- LECKER, Stewart H.; ZAVIN, Alexandra; CAO, Peirang; ARENA, Ross; ALLSUP, Kelly; DANIELS, Karla M.; JOSEPH, Jacob; SCHULZE, P. Christian; FORMAN, Daniel E. Expression of the irisin precursor fndc5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*, [S. l.], 2012. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969543.

- LEE, Hye Jeong *et al.* Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. *Molecular Endocrinology*, [S. l.], 2015. DOI: 10.1210/me.2014-1353.
- LEE, Paul *et al.* Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metabolism*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.017.
- LENNON, Shannon L.; QUINDRY, John; HAMILTON, Karyn L.; FRENCH, Joel; STAIB, Jessica; MEHTA, Jawahar L.; POWERS, Scott K. Loss of exercise-induced cardioprotection after cessation of exercise. *Journal of Applied Physiology*, [S. l.], 2004. DOI: 10.1152/jappphysiol.00920.2003.
- LEON, Benjamin M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World Journal of Diabetes*, [S. l.], 2015. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
- LIANG, Huiyun; WARD, Walter F. Staying Current PGC-1: a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*, [S. l.], 2006.
- LIANG, Liwen *et al.* Calpain activation mediates microgravity-induced myocardial abnormalities in mice via p38 and ERK1/2 MAPK pathways. *Journal of Biological Chemistry*, [S. l.], v. 295, n. 49, p. 16840–16851, 2020. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011890. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA119.011890>.
- LIRA, Vitor A.; BENTON, Carley R.; YAN, Zhen; BONEN, Arend. PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, [S. l.], v. 299, n. 2, 2010. DOI: 10.1152/ajpendo.00755.2009.
- LITTLE, Jonathan P.; SAFDAR, Adeel; CERMAK, Naomi; TARNOPOLSKY, Mark A.; GIBALA, Martin J. Acute endurance exercise increases the nuclear abundance of PGC-1 α in trained human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, [S. l.], v. 298, n. 4, p. 912–917, 2010. DOI: 10.1152/ajpregu.00409.2009.
- LIU, Jiaqi; WANG, Haijuan; LI, Jun. Inflammation and inflammatory cells in myocardial infarction and reperfusion injury: A double-edged sword. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, [S. l.], v. 10, p. 79–84, 2016. DOI: 10.4137/CMC.S33164.
- LU, Yun *et al.* Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in highfat-diet fed Wistar rats. *Lipids in Health and Disease*, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 1–8, 2016. DOI: 10.1186/s12944-016-0263-y. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-016-0263-y>.

- LUO, Yang; ZHENG, Song Guo. Hall of fame among pro-inflammatory cytokines: Interleukin-6 gene and its transcriptional regulation mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 2016. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00604.
- LYNCH, M. A. Long-Term Potentiation and Memory. *Physiological Reviews*, 2004. DOI: 10.1152/physrev.00014.2003.
- MATTHEWS, V. B. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, [S. l.], 2009. DOI: 10.1007/s00125-009-1364-1.
- MEI, Dan Feng; GU, An O.; WANG, Su; LENTZNER, Benjamin; GUTSTEIN, David E.; ZWAS, Donna; HOMMA, Shunichi; YI, Geng Hua; WANG, Jie. Exercise training normalizes altered calcium-handling proteins during development of heart failure. *Journal of Applied Physiology*, [S. l.], 2002. DOI: 10.1152/jappphysiol.00405.2001.
- MERRILL, G. F. *et al.* AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. [S. l.], p. 1107–1112, 2007.
- MOHAMMADI, Mojgan; GOZASHTI, Mohammad Hossein; AGHADAVOOD, Majid; MEHDIZADEH, Mohammad Reza; HAYATBAKSH, Mohammad Mahdi. Clinical significance of serum IL-6 and TNF- α levels in patients with metabolic syndrome. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, [S. l.], 2017.
- MOLENDIJK, M. L.; BUS, B. A. A.; SPINHOVEN, Ph; PENNINX, B. W. J. H.; KENIS, G.; PRICKAERTS, J.; VOSHAAR, R. C. Oud.; ELZINGA, B. M. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: State-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Molecular Psychiatry*, [S. l.], 2011. DOI: 10.1038/mp.2010.98.
- MOMENI, Hamid Reza. Role of calpain in apoptosis. *Cell Journal*, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 65–72, 2011.
- MOON, Hyun Seuk; DINCER, Fadime; MANTZOROS, Christos S. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism: Clinical and Experimental*, [S. l.], 2013. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.04.007.
- MORAES, C.; LEAL, V. O.; MARINHO, S. M.; BARROSO, S. G.; ROCHA, G. S.; BOAVENTURA, G. T.; MAFRA, D. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Hormone and Metabolic Research*, [S. l.], 2013. DOI: 10.1055/s-0033-1354402.
- MORAES DE OLIVEIRA, Gláucia Maria *et al.* Cardiovascular statistics–brazil 2020. *Arquivos*

- Brasileiros de Cardiologia*, [S. l.], 2020. DOI: 10.36660/abc.20200812.
- MOTA, Marcelo Mendonça; DA SILVA, Tharciano Luiz Teixeira Braga; MACEDO, Fabricio Nunes; MESQUITA, Thássio Ricardo Ribeiro; QUINTANS, Lucindo José; DE SANTANA-FILHO, Valter Joviniano; LAUTON-SANTOS, Sandra; SANTOS, Márcio Roberto Viana. Effects of a single bout of resistance exercise in different volumes on endothelium adaptations in healthy animals. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S. l.], v. 108, n. 5, p. 436–442, 2017. DOI: 10.5935/abc.20170060.
- MURAWSKA-CIALOWICZ, Eugenia; WOLANSKI, Pawel; ZUWALA-JAGIELLO, Jolanta; FEITO, Yuri. Effect of HIIT with Tabata Protocol on Serum Irisin , Physical Performance, and Body Composition in Men. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [S. l.], v. 17, p. 1–15, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17103589.
- NDREPEPA, Gjin *et al.* Relationship of left ventricular end-diastolic pressure with extent of myocardial ischemia, myocardial salvage and long-term outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, [S. l.], v. 93, n. 5, p. 901–909, 2019. DOI: 10.1002/ccd.28098.
- NEUHOF, Christiane. Calpain system and its involvement in myocardial ischemia and reperfusion injury. *World Journal of Cardiology*, [S. l.], 2014. DOI: 10.4330/wjc.v6.i7.638.
- NORHEIM, Frode *et al.* The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS Journal*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1111/febs.12619.
- NYBO, Lars; NIELSEN, Bodil; PEDERSEN, Bente Klarlund; MØLLER, Kirsten; SECHER, Niels H. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *Journal of Physiology*, [S. l.], 2002. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.022285.
- OGAWA, S.; GERLACH, H.; ESPOSITO, C.; PASAGIAN-MACAULAY, A.; BRETT, J.; STERN, D. Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium. Increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties. *Journal of Clinical Investigation*, [S. l.], 1990. DOI: 10.1172/JCI114540.
- OGAWA, S.; KOGA, S.; KUWABARA, K.; BRETT, J.; MORROW, B.; MORRIS, S. A.; BILEZIKIAN, J. P.; SILVERSTEIN, S. C.; STERN, D. Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cellular cAMP levels. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, [S. l.], 1992. DOI: 10.1152/ajpcell.1992.262.3.c546.
- OLÁH, Attila *et al.* Complete Reversion of Cardiac Functional Adaptation Induced by Exercise

- Training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, [S. l.], 2017. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001127.
- OLIVETTI, Giorgio *et al.* Apoptosis in the Failing Human Heart. *New England Journal of Medicine*, [S. l.], v. 336, n. 16, p. 1131–1141, 1997. DOI: 10.1056/nejm199704173361603.
- OPIE, Lionel H. Role of calcium and other ions in reperfusion injury. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, [S. l.], v. 5, n. 2 Supplement, p. 237–247, 1991. DOI: 10.1007/BF00054746.
- OTAKA, Naoya *et al.* Myonectin is an exercise-induced Myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Circulation Research*, [S. l.], 2018. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313777.
- PAFFENBARGER, Ralph S.; WING, Alvin L.; HYDE, Robert T. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *American Journal of Epidemiology*, [S. l.], 1978. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112608.
- PALASUBRAMANIAM, Jathushan; WANG, Xiaowei; PETER, Karlheinz. Myocardial Infarction—From Atherosclerosis to Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, [S. l.], 2019. DOI: 10.1161/atvbaha.119.312578.
- PARSONS, Bruce; SZCZESNA, Danuta; ZHAO, Jiaju; VAN SLOOTEN, Glen; KERRICK, W. Glenn L.; PUTKEY, John A.; POTTER, James D. The effect of pH on the Ca²⁺ affinity of the Ca²⁺ regulatory sites of skeletal and cardiac troponin C in skinned muscle fibres. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, [S. l.], v. 18, n. 5, p. 599–609, 1997. DOI: 10.1023/A:1018623604365.
- PEDERSEN, B. K.; STEENSBERG, A.; FISCHER, C.; KELLER, C.; KELLER, P.; PLOMGAARD, P.; FEBBRAIO, M.; SALTIN, B. Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? In: *JOURNAL OF MUSCLE RESEARCH AND CELL MOTILITY 2003, Anais [...]*. [s.l.: s.n.] DOI: 10.1023/A:1026070911202.
- PEDERSEN, Bente Klarlund. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019. DOI: 10.1038/s41574-019-0174-x.
- PEDERSEN, Bente Klarlund; ÅKERSTRÖM, Thorbjörn C. A.; NIELSEN, Anders R.; FISCHER, Christian P. Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*, 2007. DOI: 10.1152/jappphysiol.00080.2007.
- PEDERSEN, Bente Klarlund; STEENSBERG, Adam; SCHJERLING, Peter. Muscle-derived interleukin-6: Possible biological effects. *Journal of Physiology*, 2001. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0329c.xd.
- PEKKALA, Satu *et al.* Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated

- by exercise and related to health? *Journal of Physiology*, [S. l.], v. 591, n. 21, p. 5393–5400, 2013. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.263707.
- PENPARGKUL, S.; REPKE, D. I.; KATZ, A. M.; SCHEUER, J. Effect of physical training on calcium transport by rat cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circulation Research*, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 134–138, 1977. DOI: 10.1161/01.RES.40.2.134.
- PILEGAARD, Henriette; SALTIN, Bengt; NEUFER, Darrell P. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 α gene in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 2003. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.034850.
- QIU, Shanhu; BOSNYÁK, Edit; TREFF, Gunnar; STEINACKER, Jürgen Michael; NIESS, Andreas Michael; KRÜGER, Karsten; MOOREN, Frank Christoph; ZÜGEL, Martina; SCHUMANN, Uwe. Acute exercise-induced irisin release in healthy adults: Associations with training status and exercise mode. *European Journal of Sport Science*, [S. l.], v. 18, n. 9, p. 1226–1233, 2018. DOI: 10.1080/17461391.2018.1478452. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1478452>.
- RE, Richard N. Obesity-related hypertension. *Ochsner Journal*, 2009.
- REDEL, Andreas; JAZBUTYTE, Virginija; SMUL, Thorsten M.; LANGE, Markus; ECKLE, Tobias; ELTZSCHIG, Holger; ROEWER, Norbert; KEHL, Franz. Impact of ischemia and reperfusion times on myocardial infarct size in mice in vivo. *Experimental Biology and Medicine*, [S. l.], v. 233, n. 1, p. 84–93, 2008. DOI: 10.3181/0612-RM-308.
- REISI, Jalil; GHAEDI, Kamran; RAJABI, Hamid; MOHAMMAD MARANDI, Sayyed. Can resistance exercise alter irisin levels and expression profiles of *fnDC5* and *ucp1* in rats? *Asian Journal of Sports Medicine*, [S. l.], v. 7, n. 4, 2016. DOI: 10.5812/asjms.35205.
- RIEHLE, Christian *et al.* Insulin Receptor Substrates Are Essential for the Bioenergetic and Hypertrophic Response of the Heart to Exercise Training. *Molecular and Cellular Biology*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1128/mcb.00426-14.
- RIOUX, Brittany V.; BRUNT, Keith R.; EADIE, Ashley L.; BOUCHARD, Danielle R.; FOX, Jill; SÉNÉCHAL, Martin. Impact of acute circuit training on irisin in younger and older overweight adults. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, [S. l.], v. 46, n. 10, p. 1248–1256, 2021. DOI: 10.1139/apnm-2020-1087.
- ROTH, Gregory A. *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, [S. l.], 2018. DOI: 10.1016/S0140-

6736(18)32203-7.

- RUAS, Jorge L. *et al.* A PGC-1 α isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell*, [S. l.], 2012. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.050.
- SANCHIS-GOMAR, Fabian; LIPPI, Giuseppe; MAYERO, Sara; PEREZ-QUILIS, Carme; GARCÍA-GIMÉNEZ, José L. Irisin: A new potential hormonal target for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, 2012. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2012.00194.x.
- SCARBOROUGH, John; VAN DER EIJK, Philip J.; HANSON, Ann Ellis; ZIEGLER, Joseph. Studies in ancient medicine. *Studies in Ancient Medicine*, [S. l.], 2013. DOI: 10.1163/ej.9789004175631.i-172.70.
- SCHUETT, Katharina Andrea; LEHRKE, Michael; MARX, Nikolaus; BURGMAIER, Mathias. High-risk cardiovascular patients: Clinical features, comorbidities, and interconnecting mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 2015. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00591.
- SCHULTZ, William M. *et al.* Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: Challenges and interventions. *Circulation*, [S. l.], 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652.
- SERRANO, Antonio L.; BAEZA-RAJA, Bernat; PERDIGUERO, Eusebio; JARDÍ, Mercè; MUÑOZ-CÁNOVES, Pura. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metabolism*, [S. l.], 2008. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.11.011.
- SINGH, Raja B.; CHOHAN, Punam K.; DHALLA, Naranjan S.; NETTICADAN, Thomas. The sarcoplasmic reticulum proteins are targets for calpain action in the ischemic-reperfused heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 101–110, 2004. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.04.009.
- SIQUEIRA, Alessandra de Sá Earp; SIQUEIRA-FILHO, Aristarco Gonçalves De; LAND, Marcelo Gerardin Poirot. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [S. l.], 2017. DOI: 10.5935/abc.20170068.
- SONG, Mingke; YU, Shan Ping. Ionic Regulation of Cell Volume Changes and Cell Death after Ischemic Stroke. *Translational Stroke Research*, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 17–27, 2014. DOI: 10.1007/s12975-013-0314-x.
- STEEL, Rohan; DOHERTY, Judith P.; BUZZARD, Katherine; CLEMONS, Nicholas;

- HAWKINS, Christine J.; ANDERSON, Robin L. Hsp72 inhibits apoptosis upstream of the mitochondria and not through interactions with Apaf-1. *Journal of Biological Chemistry*, [S. l.], 2004. DOI: 10.1074/jbc.M401314200.
- STEENBERGEN, C.; MURPHY, E.; WATTS, J. A.; LONDON, R. E. Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. *Circulation Research*, [S. l.], v. 66, n. 1, p. 135–146, 1990. DOI: 10.1161/01.RES.66.1.135.
- STEENSBERG, Adam; FEBBRAIO, Mark A.; OSADA, Takuya; SCHJERLING, Peter; VAN HALL, Gerrit; SALTIN, Bengt; PEDERSEN, Bente Klarlund. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *Journal of Physiology*, [S. l.], 2001. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00633.x.
- STEPTO, Nigel K.; BENZIANE, Boubacar; WADLEY, Glenn D.; CHIBALIN, Alexander V.; CANNY, Benedict J.; EYNON, Nir; MCCONELL, Glenn K. Short-Term Intensified Cycle Training Alters Acute and Chronic Responses of PGC-1 α and Cytochrome C Oxidase IV to Exercise in Human Skeletal Muscle. *PLoS ONE*, [S. l.], v. 7, n. 12, p. 1–11, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0053080.
- STRAIN, Tessa; BRAGE, Søren; SHARP, Stephen J.; RICHARDS, Justin; TAINIO, Marko; DING, Ding; BENICHO, Jacques; KELLY, Paul. Use of the prevented fraction for the population to determine deaths averted by existing prevalence of physical activity: a descriptive study. *The Lancet Global Health*, [S. l.], 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30211-4.
- SZUHANY, Kristin L.; BUGATTI, Matteo; OTTO, Michael W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 2015. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.003.
- TADAISHI, Miki; MIURA, Shinji; KAI, Yuko; KAWASAKI, Emi; KOSHINAKA, Keiichi; KAWANAKA, Kentaro; NAGATA, Junichi; OISHI, Yuichi; EZAKI, Osamu. Effect of exercise intensity and AICAR on isoform-specific expressions of murine skeletal muscle PGC-1 α mRNA: A role of β 2-adrenergic receptor activation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, [S. l.], v. 300, n. 2, 2011. DOI: 10.1152/ajpendo.00400.2010.
- TAO, Lichan *et al.* Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 162–175, 2015. DOI: 10.1159/000430342.

- TAYLOR, Ryan P.; HARRIS, M. Brennan; STARNES, Joseph W. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, [S. l.], 1999. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.3.h1098.
- TORRES, Ricardo; KOUTAKIS, Panagiotis; FORSSE, Jeffrey. The Effects of Different Exercise Intensities and Modalities on Cortisol Production in Healthy Individuals: A Review. *Journal of Exercise and Nutrition*, [S. l.], v. 4, n. 4, 2021. DOI: 10.53520/jen2021.103108.
- TSIGOS, Constantine; KYROU, Ioannis; CHALA, Eftychia; TSAPOGAS, Panayotis; STAVRIDIS, John C.; RAPTIS, Sotirios A.; KATSILAMBROS, Nikolaos. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, [S. l.], 1999. DOI: 10.1016/S0026-0495(99)90277-9.
- TSUCHIYA, Yoshifumi; ANDO, Daisuke; GOTO, Kazushige; KIUCHI, Masataka; YAMAKITA, Mitsuya; KOYAMA, Katsuhiko. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, [S. l.], 2014. DOI: 10.1620/tjem.233.135.
- TSUCHIYA, Yoshifumi; ANDO, Daisuke; TAKAMATSU, Kaoru; GOTO, Kazushige. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, [S. l.], v. 64, n. 9, p. 1042–1050, 2015. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.05.010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>.
- VARGAS-ORTIZ, Katya; PEREZ-VAZQUEZ, Victoriano; DIAZ-CISNEROS, Francisco J.; FIGUEROA, Arturo; JIMÉNEZ-FLORES, Lizbeth M.; RODRIGUEZ-DELAROSA, Gustavo; MACIAS, Maciste H. Aerobic training increases expression levels of SIRT3 and PGC-1 α in skeletal muscle of overweight adolescents without change in caloric intake. *Pediatric Exercise Science*, [S. l.], 2015. DOI: 10.1123/pes.2014-0112.
- VEGA, Rick B.; KONHILAS, John P.; KELLY, Daniel P.; LEINWAND, Leslie A. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. *Cell Metabolism*, [S. l.], v. 25, n. 5, p. 1012–1026, 2017. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.025. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.025>.
- VEIGA, Eduardo C. A.; ANTONIO, Ednei L.; BOCALINI, Danilo S.; MURAD, Neif; ABREU, Luiz C.; TUCCI, Paulo J. F.; SATO, Monica A. Prior exercise training does not

- prevent acute cardiac alterations after myocardial infarction in female rats. *Clinics*, [S. l.], v. 66, n. 5, p. 889–893, 2011. DOI: 10.1590/S1807-59322011000500028.
- VOJÁČEK, Jan; JANSKÝ, Petr; JANOTA, Tomáš. Third universal definition of myocardial infarction. *Cor et Vasa*, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 228–235, 2013. DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.12.004.
- WALLENIOUS, Ville; WALLENIOUS, Kristina; AHRÉN, Bo; RUDLING, Mats; CARLSTEN, Hans; DICKSON, Suzanne L.; OHLSSON, Claes; JANSSON, John Olov. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nature Medicine*, [S. l.], 2002. DOI: 10.1038/nm0102-75.
- WANG, Hao *et al.* Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*, [S. l.], 2017. DOI: 10.1002/jcp.25857.
- WANG, Zhen *et al.* Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, [S. l.], 2018. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000608.
- WARING, Cheryl D.; HENNING, Beverley J.; SMITH, Andrew J.; NADAL-GINARD, Bernardo; TORELLA, Daniele; ELLISON, Georgina M. Cardiac adaptations from 4 weeks of intensity-controlled vigorous exercise are lost after a similar period of detraining. *Physiological Reports*, [S. l.], 2015. DOI: 10.14814/phy2.12302.
- WEBER, Heike; HÜHNS, Saskia; LÜTHEN, Frank; JONAS, Ludwig. Calpain-mediated breakdown of cytoskeletal proteins contributes to cholecystokinin-induced damage of rat pancreatic acini. *International Journal of Experimental Pathology*, [S. l.], v. 90, n. 4, p. 387–399, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2009.00638.x.
- WENGROWSKI, Anastasia M.; KUZMIAK-GLANCY, Sarah; JAIMES, Rafael; KAY, Matthew W. NADH changes during hypoxia, ischemia, and increased work differ between isolated heart preparations. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2014. DOI: 10.1152/ajpheart.00696.2013.
- WHITE, Ian. Sample Size Calculations in Clinical Research. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, [S. l.], 2008. DOI: 10.1111/j.1467-985x.2008.00538_2.x.
- WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. *World Health Organization*, [S. l.], 2013. DOI: 978 92 4 1506236.
- WINN, Nathan C.; GRUNEWALD, Zachary I.; LIU, Ying; HEDEN, Timothy D.; NYHOFF, Lauren M.; KANALEY, Jill A. Plasma irisin modestly increases during moderate and high-

- intensity afternoon exercise in obese females. *PLoS ONE*, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1–12, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0170690.
- WOLFF, Andrew A.; ROTMENSCH, Heschi H.; STANLEY, William C.; FERRARI, Roberto. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: The clinicians' perspective. *Heart Failure Reviews*, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 187–203, 2002. DOI: 10.1023/A:1015384710373.
- WOLSK, Emil; MYGIND, Helene; GRØNDAHL, Thomas S.; PEDERSEN, Bente K.; VAN HALL, Gerrit. IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, [S. l.], 2010. DOI: 10.1152/ajpendo.00328.2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO - The top 10 causes of death**. 2018a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Estimates 2018: Disease burden by Cause, Sex, by Country and Region, 2000-2016. *World Health Organization*, [S. l.], 2018. b.
- WRANN, Christiane D.; WHITE, James P.; SALOGIANNIS, John; LAZNIK-BOGOSLAVSKI, Dina; WU, Jun; MA, Di; LIN, Jiandie D.; GREENBERG, Michael E.; SPIEGELMAN, Bruce M. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, [S. l.], 2013. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.008.
- WRIGHT, David C.; HAN, Dong Ho; GARCIA-ROVES, Pablo M.; GEIGER, Paige C.; JONES, Terry E.; HOLLOSZY, John O. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1 α expression. *Journal of Biological Chemistry*, [S. l.], v. 282, n. 1, p. 194–199, 2007. DOI: 10.1074/jbc.M606116200. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M606116200>.
- WU, Liquan; XIONG, Xiaoxing; WU, Xiaomin; YE, Yingze; JIAN, Zhihong; ZHI, Zeng; GU, Lijuan. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, [S. l.], 2020. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00028.
- WU, Meng Yu; YIANG, Giou Teng; LIAO, Wan Ting; TSAI, Andy Po Yi; CHENG, Yeung Leung; CHENG, Pei Wen; LI, Chia Ying; LI, Chia Jung. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018. DOI: 10.1159/000489241.
- XIE, Chao *et al.* Irisin controls growth, intracellular Ca²⁺ signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts. *PLoS ONE*, [S. l.], 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0136816.

- XIN, C. *et al.* Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *International Journal of Obesity*, [S. l.], 2016. DOI: 10.1038/ijo.2015.199.
- YAMASHITA, N.; BAXTER, G. F.; YELLON, D. M. Exercise directly enhances myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion injury in the rat through a protein kinase C mediated mechanism. *Heart*, [S. l.], v. 85, n. 3, p. 331–336, 2001. DOI: 10.1136/heart.85.3.331.
- YAMASHITA, Nobushige; HOSHIDA, Shiro; OTSU, Kinya; ASAHI, Michio; KUZUYA, Tsunehiko; HORI, Masatsugu. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *Journal of Experimental Medicine*, [S. l.], v. 189, n. 11, p. 1699–1706, 1999. DOI: 10.1084/jem.189.11.1699.
- YAZDANYAR, Ali; NEWMAN, Anne B. The Burden of Cardiovascular Disease in the Elderly: Morbidity, Mortality, and Costs. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2009. DOI: 10.1016/j.cger.2009.07.007.
- ZANCHETTA, Luane Margarete; BARROS, Marilisa Berti de Azevedo; CÉSAR, Chester Luiz Galvão; CARANDINA, Luana; GOLDBAUM, Moisés; ALVES, Maria Cecília Goi Porto. Physical inactivity and associated factors in adults, São Paulo, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [S. l.], 2010. DOI: 10.1590/S1415-790X2010000300003.
- ZHANG, Yuzhu *et al.* Irisin Inhibits Atherosclerosis by Promoting Endothelial Proliferation Through microRNA126-5p. *Journal of the American Heart Association*, [S. l.], 2016. DOI: 10.1161/JAHA.116.004031.
- ZHAO, Yu Tina *et al.* Irisin promotes cardiac progenitor cell-induced myocardial repair and functional improvement in infarcted heart. *Journal of Cellular Physiology*, [S. l.], 2019. DOI: 10.1002/jcp.27037.
- ZHOU, Xin; XU, Mengmeng; BRYANT, Joseph L.; MA, Jianjie; XU, Xuehong. Exercise-induced myokine FNDC5/irisin functions in cardiovascular protection and intracerebral retrieval of synaptic plasticity. *Cell and Bioscience*, [S. l.], 2019. DOI: 10.1186/s13578-019-0294-y.
- ZHU, Ning; YAN, Xue; LI, Hongli. Clinical significance of serum pgc-1 alpha levels in diabetes mellitus with myocardial infarction patients and reduced ros-oxidative stress in diabetes mellitus with myocardial infarction model. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, [S. l.], 2020. DOI: 10.2147/DMSO.S276163.