



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE**

MURILO ESTEVES NOGUEIRA

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA NO REMODELAMENTO DO
TECIDO CARDÍACO EM RATOS SUBMETIDOS À DIETA HIPERPROTEICA.**

**Campo Grande - MS
2020**



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



MURILO ESTEVES NOGUEIRA

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA NO REMODELAMENTO
DO TECIDO CARDÍACO EM RATOS SUBMETIDOS À DIETA
HIPERPROTEICA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, área de concentração Respostas ao Exercício e Saúde Humana, para obtenção do título de Mestre pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), sob a orientação do Professor Dr. Jeaser Alves de Almeida.

**Campo Grande-MS
2020**

MURILO ESTEVES NOGUEIRA

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE FORÇA NO REMODELAMENTO
DO TECIDO CARDÍACO EM RATOS SUBMETIDOS A DIETA
HIPERPROTEICA.**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob orientação do Prof. Dr. Jeaser Alves de Almeida.

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o conceito

_____.

Campo Grande, ____ de _____ de 2019.

BANCA EXAMINADORA

CONCEITO

Jeaser Alves de Almeida- UFMS (presidente)

Hugo Alexandre de Paula Santana

Fabricio Cesar de Paula Ravagnani

Dedico esse trabalho a minha família,
meu pai João Nogueira de Andrade,
minha mãe Lucilda Rodrigues Esteves
e minha irmã Marília Esteves
Nogueira.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família pelo amor, compreensão e apoio incondicional, eles são a razão de tudo. Meus pais, João Nogueira e Lucilda Rodrigues me concederam a vida, me criaram com todo amor que um filho pode ter. Me ensinaram coisas sobre a vida e o mundo, mas sempre me permitiram fazer minhas próprias escolhas. Minha irmã, Marília Esteves, é a parte boa da minha razão de viver e me manter disciplinado, meu amor e gratidão por ela jamais poderão ser expressos em palavras.

Agradeço ao professor Jeaser Almeida, meu orientador. Obrigado pela orientação e por todos os ensinamentos, dentro e fora da área acadêmica. Sou grato pelo acolhimento desde o primeiro dia no grupo de estudos PENSARE, por me aceitar como seu orientando e por me guiar durante esses dois anos.

À minha namorada, Emilene Gomes, pelo companheirismo, apoio e resiliência nos momentos mais difíceis. Ao Hamilton Miotto, por todas as conversas produtivas e por todos os questionamentos, pela amizade e disposição em ajudar nesse último ano. Aos meus amigos, por toda compreensão em meio a tantas ausências, minha gratidão será eterna.

Aos membros do grupo de estudo PENSARE, alunos e professores que contribuíram para o meu crescimento na área acadêmica. Em especial, aos professores Hugo Santana, Christianne de Faria Coelho Ravagnani, Fabrício Cesar de Paula Ravagnani pelo respeito, incentivo e pelo exemplo que são.

Aos membros da banca Jeaser Alves de Almeida, Hugo Alexandre de Paula Santana, Fabrício Cesar de Paula Ravagnani, meus mais sinceros agradecimentos.

À CAPES e ao CNPq, pelo apoio financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Nos últimos anos, tem sido amplamente proposto que dietas hiperproteicas (DH) são capazes de promover benefícios importantes na perda de peso, ganho de massa muscular, manutenção da massa magra e ganho de força. Por outro lado, algumas evidências têm levantado a hipótese de que esse tipo de dieta possa causar prejuízos ao sistema cardiovascular. Embora tenha sido mostrado que esse tipo de regime dietético possa afetar marcadores de risco cardiovascular, existem poucas evidências sobre seu efeito no tecido cardíaco. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar os efeitos de doze semanas de treinamento resistido (TR) nos níveis de citocinas inflamatórias, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), produção de óxido nítrico (NO) e atividade da metaloproteinase-2 (MMP-2) no ventrículo esquerdo (VE) de ratos submetidos à dieta rica em proteínas. Dezoito ratos Wistar foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos: sedentário + dieta normoproteica (SN), sedentário + dieta hiperproteica (SH), treinamento resistido + dieta normoproteica (TN), treinamento resistido + dieta hiperproteica (TH). O protocolo de treinamento resistido foi composto por 12 semanas, três vezes por semana, com 8 a 12 movimentos dinâmicos por subida em um aparelho de subir escadas). As citocinas e a atividade da MMP-2 foram medidas por imunoenensaio enzimático (ELISA) e zimografia, respectivamente. A concentração de nitrito foi realizada pela reação de Greiss. Ao final das 12 semanas, foi demonstrado que a dieta hiperproteica aumenta os níveis de IL-6 (SH, $302,6 \pm 12,9$ pg.mL⁻¹ vs. SN, $254,4 \pm 17,5$ pg. mL⁻¹) acompanhados por uma diminuição da produção de NO (SH, $16,24 \pm 2,8$ μM vs SN = $21,6 \pm 1,9$ μM) no VE ($p < 0,05$). Nos grupos submetidos ao TR, os níveis de TNF-α foram menores no TN ($164,1 \pm 51,8$ pg.mL⁻¹) que no grupo TH ($359,9 \pm 49$ pg.mL⁻¹), enquanto a produção de NO foi positivamente regulada no grupo TH ($22,9 \pm 3,5$ μM) quando comparado ao TN ($12,9 \pm 0,8$ μM). A atividade da MMP-2 total também foi maior em ratos submetidos a uma dieta rica em proteínas (TH, $0,39 \pm 0,06$ AU) em comparação ao grupo TN ($0,29 \pm 0,03$ AU) ($p < 0,05$). Além disso, observamos uma redução na expressão de VEGF apenas no TN ($146,5 \pm 31,1$ pg.mL⁻¹) quando comparado aos outros grupos, ($p < 0,05$). O TR associado ao DP mostrou-se como uma intervenção capaz de induzir efeitos significativos

no estado inflamatório e no remodelamento do VE, o que pode resultar em regulação positiva para manutenção da integridade cardíaca.

Palavras-chave: nutrição, dieta rica em proteínas, treinamento físico, treinamento resistido, remodelação cardíaca, inflamação.

ABSTRACT

In recent years, it has been widely adopted that high protein diets can promote significant benefits in weight loss, muscle gain, lean mass maintenance, and strength gain. On the other hand, some evidence also raised a hypothesis that this type of diet can cause damage to the cardiovascular system. Although it has been shown, what type of diet can affect cardiovascular risk markers, there is little evidence of its effect on specific heart tissue. Therefore, the objective of this study was to verify the effects of 12 weeks of RT on cytokines levels, vascular endothelial growth factor (VEGF), nitric oxide (NO) production and metalloproteinase-2 (MMP-2) activity in the left ventricle (LV) of rats submitted to normoproteic and high-protein diet. Wistar rats were randomly divided into four groups: sedentary + normoprotein diet (SN), sedentary + high-protein diet (SH), resistance training + normoprotein diet (TN), resistance training + high-protein diet (TH), (RT; 12 weeks, three times per week, with 8–12 dynamic movements per climb in a stair climbing apparatus). Cytokines and MMP-2 activity were measured by enzyme immunoassay (ELISA) and zymography, respectively. Nitrite concentration was performed by Greiss reaction. At the end of the 12 weeks, it was shown that the high-protein diet increases IL-6 levels (SH, $302.6 \pm 12.9 \text{ pg.mL}^{-1}$ vs. SN, $254.4 \pm 17.5 \text{ pg.mL}^{-1}$) accompanied by a decrease in NO production (SH, $16.24 \pm 2.8 \mu\text{M}$ vs SN = $21.6 \pm 1.9 \mu\text{M}$) in the LV ($p < 0.05$). In the groups submitted to the TR, the levels of TNF- α were lower in the TN ($164.1 \pm 51.8 \text{ pg.mL}^{-1}$) than in the TH group ($359.9 \pm 49 \text{ pg.mL}^{-1}$) while the NO production was positively regulated in the TH group ($22.9 \pm 3.5 \mu\text{M}$) when compared to the TN ($12.9 \pm 0.8 \mu\text{M}$). Total MMP-2 activity was also greater in rats submitted to a protein-rich diet (TH, $0.39 \pm 0.06 \text{ AU}$) compared to the TN group ($0.29 \pm 0.03 \text{ AU}$) ($p < 0.05$). In addition, we observed a reduction in VEGF expression only in TN (146.5 ± 31.1) when compared to the other groups, ($p < 0.05$). TR associated with PH has proved to be an intervention capable of inducing significant effects on the inflammatory state and LV remodeling, which can result in positive regulation to maintain cardiac integrity.

Key words: nutrition, high-protein diet, exercise training, resistance training, heart remodeling, inflammation.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	JUSTIFICATIVA	4
3.	OBJETIVOS GERAL	5
3.1.	Objetivos específicos.....	5
4.	REVISÃO DALITERATURA	5
4.1.	Remodelamento do tecido cardíaco: considerações gerais	5
4.1.2.	Metaloproteinase da matriz-2 (MMP-2) no remodelamento cardíaco.....	7
4.1.3.	Processo inflamatório e remodelamento cardíaco	9
4.1.5.	Funções do fator de crescimento endotelial (VEGF) e do Óxido nítrico (NO) no remodelamento cardíaco.....	15
4.2.	Remodelamento cardíaco em modelo animal deTR	18
4.2.2.	Treinamento resistido em modelo animal	20
4.3.	Aspectos gerais sobre dietas hiperproteicas.....	24
4.3.2.	Dietas hiperproteicas e saúde cardiovascular.....	26
5.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
5.1.	Animais	30
5.2.	Desenho experimental.....	30
5.3.	Dieta.....	31
5.4.	Protocolo de treinamento resistido	31
5.5.	Consumo alimentar	31
5.6.	Massa corporal (MC) e Índice de adiposidade.....	32
5.7.	Glicemia em jejum	33
5.8.	Níveis decitocinas.....	33
5.9.	Produção de óxidonítrico	33
5.10.	Atividade de MMP-2	34
5.11.	Análise Estatística	35
6.	RESULTADOS.....	35
6.1.	Peso corporal, capacidade de carregamento máximo, índice de adiposidade, relação	

peso cardíaco/ peso corporal, consumo alimentar e glicemia em jejum	35
6.2. Níveis de IL-6, TNF- α , VEGF e Nitrito no ventrículo esquerdo.....	36
6.3. Níveis de MMP-2 pró, ativa e total no ventrículo esquerdo	37
7. DISCUSSÃO	38
8. CONCLUSÃO.....	41
9. REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

Dietas hiperproteicas (DH) têm sido amplamente usadas como estratégias para manter a massa livre de gordura, principalmente associadas ao treinamento resistido (TR) (DAVIES; CARSON; JAKEMAN, 2018; LIAO et al., 2017; LONGLAND et al., 2016). Nesse sentido, foi demonstrado que atletas de diversas modalidades podem ter importantes benefícios decorrentes de um maior consumo de proteínas, como melhora na composição corporal, perda de peso e melhora do desempenho esportivo (WITARD; GARTHE; PHILLIPS, 2019). Além disso, estudos anteriores mostraram que DH pode favorecer o controle glicêmico em diabéticos tipo 2 (GANNON et al., 2003), bem como, pode ser útil no controle do peso corporal em indivíduos obesos e com sobrepeso (DRUMMEN et al., 2018).

Adicionalmente, tem sido sugerido que os valores da RDA (*Recommended Dietary Allowance*), que prevê um consumo de proteína diário de 0,8 g/kg de peso corporal, pode não ser suficiente para indivíduos com níveis mínimos de atividade física (CAMPBELL et al., 2002). De fato, estudos verificaram os efeitos positivos do alto consumo de proteínas (> 1,6 g/ kg de peso corporal) na preservação da massa muscular, durante um período de déficit de energia e aumento nos ganhos de força (MORTON et al., 2018; PHILLIPS, 2008). Dentre as fontes de proteína, a proteína do soro de leite é um dos suplementos proteicos mais utilizados entre os praticantes de exercícios, tanto para hipertrofia muscular esquelética, quanto para melhoria da composição corporal. Isso se deve, em parte, ao fato de ter sido mostrado que essa fonte de proteína apresenta melhor resposta na síntese de proteínas musculares, quando comparada outras fontes, como caseína e soja (DEVRIES; PHILLIPS, 2015).

Nesse sentido, Brinkworth et al. (2004), comparando os efeitos a longo prazo de dietas ricas em proteínas (30% proteína), com uma dieta normoproteica (15% de proteína) em pacientes com hiperinsulinemia, mostrou que ambas as intervenções foram eficientes em promover a diminuição significativa nos fatores inflamatórios (níveis de PCR), perda de peso e insulina, além de um aumento nos níveis de HDL. Além disso, a meta-análise de Schwingschackl e Hoffmann (2013) não verificou efeitos negativos ou positivos

do DH em marcadores de obesidade (ex. massa gorda, IMC), doença cardiovascular (ex., pressão arterial, PCR e lipídios séricos) ou controle glicêmico (ex. glicose eHbA1C).

Por outro lado, embora não tenham sido mostrados efeitos adversos na ingestão de alta proteína em indivíduos saudáveis (PEDERSEN et al., 2013), a relação de DH com eventos cardiovasculares permanece controversa. Berinstein et al. (2010), por exemplo, encontraram associação entre consumo de carne vermelha e aumento do risco cardiovascular. Outros estudos mostraram que o alto consumo de proteína, em longo prazo, está associado ao risco aumentado de resistência à insulina e diabetes tipo 2 (POUNIS et al., 2010). Em especial, a cadeia ramificada de aminoácidos (BCAA), uma parte significativa da proteína, também mostrou forte associação com diabetes tipo 2 (WANG et al., 2017).

Por algum tempo, baseado na falta de associação entre DH e doenças cardiovasculares de estudos retrospectivos (HALTON et al., 2006), acreditou-se que os benefícios de DH no tratamento da obesidade pudessem se estender ao sistema cardiovascular (GARDNER et al., 2007). Posteriormente, estudos prospectivos mostrando a associação entre DH e risco cardiovascular, passaram a sugerir que o aumento no risco cardiovascular seria o ponto de inflexão para os benefícios de DH. Embora Foo et al. (2009), e mais recentemente Zhang et al. (2020), tenham demonstrado e confirmado o efeito aterogênico de DH em modelo animal, seu papel no remodelamento cardíaco (RC) é desconhecido.

De forma geral, o risco cardiovascular é medido através de biomarcadores da circulação sanguínea, o que restringe demais interpretações fisiológicas e moleculares. Contudo, evidências de estudos em animais indicam que o TR reduz citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α) no ventrículo esquerdo (VE) (ALVES et al., 2014; BARBOZA et al., 2015). Como já descrito na literatura, níveis elevados de IL-6 e TNF- α têm importante associação com diversas doenças cardíacas (HARADA; WAGONER; NATTEL, 2015). Principalmente do ponto de vista mecanicista, essas citocinas têm, entre outras capacidades, a de modular a expressão e função de canais de íons cardíacos e a atividade da metaloproteinases da matriz extracelular (MMP), regulando tanto processos fisiológicos quanto patológicos

(LAZZERINI et al.,2018).

As MMPs têm função importante no processo dinâmico de remodelamento da matriz extracelular do tecido cardíaco e sua atividade guarda importante relação com processo inflamatório (HUANG et al., 2020; YOGASUNDARAM et al., 2018). Em especial, a metaloproteinase-2 (MMP-2), também conhecida como gelatinase A, foi demonstrada por desempenhar importantes funções, além do remodelamento da matriz extracelular, como crescimento (RUAN et al., 2015), migração celular (ZHANG et al., 2017) e angiogênese (ROMANCHIKOVA et al., 2014). Embora, estudos tenham mostrado que o TR modula atividade da MMP-2, contribuindo para melhorar o remodelamento do VE em condições como envelhecimento ou dietas com alto teor de lipídico (GUZZONI et al., 2017; LEITE et al., 2013), a associação entre a atividade das MMPs e as citocinas inflamatórias em resposta ao TR e DH ainda não foram investigadas.

Outra adaptação importante que ocorre nos tecidos em resposta ao TR é o crescimento de capilares do tecido cardíaco, fenômeno conhecido como angiogênese. De forma geral, a angiogênese, que ocorre no VE como uma resposta adaptativa ao treinamento físico, é responsável pela manutenção da oxigenação cardíaca adequada, integridade microvascular e processos metabólicos (GHORBANZADEH et al., 2017). Frente ao exercício físico, já foi descrito que esse processo no músculo esquelético se dá através da convergência de diversos mecanismos de sinalização, incluindo atividade da MMP-2, biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (MILKIEWICZ et al., 2005). Contudo, até o presente momento, não existem evidências sobre os efeitos do TR resistido e, principalmente, da DH sobre esses marcadores.

Portanto, os achados do presente estudo possibilitam compreender parte do mecanismo responsável por algumas das adaptações no tecido cardíaco em resposta ao TR combinado com uma dieta hiperproteica. Além disso, a avaliação de marcadores inflamatórios e demais marcadores de remodelamento do tecido cardíaco pode contribuir para elucidação de possíveis efeitos deletérios da DH ao tecido cardíaco, além da influência do TR nesse processo.

2. JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, as pesquisas experimentais sobre o treinamento de força cresceram significativamente. As adaptações moleculares, observadas em estudos experimentais com modelo animal, possibilitam compreender como ocorrem os processos celulares que culminam em adaptações do organismo em componentes morfológicos e funcionais. Mais recentemente, assim como as investigações sobre as repercussões do TR sobre a plasticidade do tecido muscular esquelético, questões relacionadas aos processos de remodelação do tecido cardíaco a esse estímulo foram implementadas. No entanto, ainda existem muitas questões a serem respondidas. Uma das lacunas relacionadas às respostas do tecido cardíaco ao TR é a influência da dieta. Mesmo que possam ser observados, após uma revisão da literatura, estudos avaliando a influência da dieta hiperproteica, combinados com o TR nas repostas moleculares, hormonais e inflamatórias no tecido musculo esquelético, nenhum estudo avaliando especificamente essas repostas no tecido cardíaco de animais submetidos a um protocolo de TR combinado com dieta hiperproteica foi encontrado. Baseado no corpo de evidências produzidas até o momento, nossa hipótese é que a exposição a dieta possa aumentar os níveis de marcadores inflamatórios no tecido cardíaco, assim como reduzir os níveis de NO e VEGF e MMP-2, promovendo um perfil de remodelamento cardíaco desfavorável. Adicionalmente, a hipótese secundária é que o TR possa mitigar os possíveis efeitos adversos da DH no ventrículo esquerdo nos parâmetros avaliados. Sendo assim, os achados desse estudo visam contribuir com o conhecimento científico, a respeito dos efeitos de uma dieta hiperproteica no tecido cardíaco.

3. OBJETIVOS GERAL

Avaliar os efeitos do treinamento resistido em parâmetros moleculares do remodelamento do tecido cardíaco em ratos submetidos à dieta hiperproteica.

3.1. Objetivos específicos

-Avaliar a resposta do óxido nítrico e VEGF no tecido cardíaco em animais submetidos a 12 semanas de treinamento resistido e dieta hiperproteica

-Avaliar a expressão de IL-6 e TNF- α no ventrículo esquerdo de animais submetidos a doze semanas de treinamento resistido e dieta hiperproteica

-Verificar a atividade de MMP-2 no processo de remodelamento cardíaco em animais submetidos a doze semanas de treinamento resistido e dieta hiperproteica.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Remodelamento do tecido cardíaco: considerações gerais

A principal função do coração é manter níveis satisfatórios de perfusão dos órgãos periféricos, durante situações normais ou de estresse. Frente a cargas estressoras, estruturas do coração, principalmente cardiomiócitos, frequentemente expressam alargamento e aumento de unidades de sarcômeros em paralelo. Essa adaptação recebe o nome de hipertrofia cardíaca (NAKAMURA; SADOSHIMA, 2018).

Inicialmente, a hipertrofia cardíaca aumenta a capacidade contrátil do coração, conferindo redução do estresse nas paredes das câmaras cardíacas, em especial do ventrículo esquerdo. Segundo a lei de Laplace, uma maior espessura da parede de um vaso confere menor nível de estresse a esse componente. A lei de Laplace é descrita matematicamente pela equação:

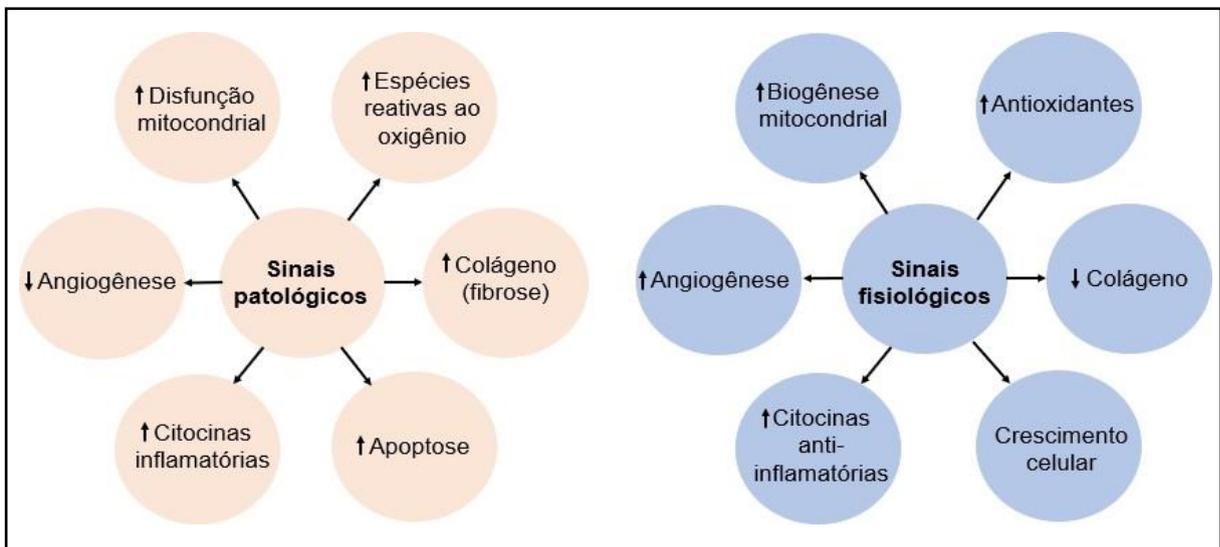
$$T = \frac{P \times R}{M}$$

Equação I: T= tensão de parede (em mmHg); P= pressão no interior do vaso (em mmHg); R= raio do vaso (em mm); M= espessura da parede (em

mm). Embora, a lei de Laplace, seja duramente questionada (QUICK et al., 1995), por considerar um tecido formado por 70% de estruturas líquidas, como uma estrutura maciça, seu princípio é considerado amplamente relevante na compreensão do sistema cardiovascular.

Atualmente, são descritos na literatura dois tipos de hipertrofia cardíaca; fisiológica e patológica. Para que a hipertrofia seja considerada fisiológica, é necessário que ocorram respostas homogêneas na sinalização da sobrevivência celular, angiogênese proporcional ao crescimento da parede ventricular, regulação do sistema pró e anti-inflamatório, controle da qualidade mitocondrial e proliferação e regeneração de cardiomiócitos (NAKAMURA; SADOSHIMA, 2018). Por outro lado, durante a forma patológica do fenômeno, podem ser observadas fibrose intersticial, perivascular e morte de cardiomiócitos, além de aumentos nos níveis de colágeno tipo I, ativação de mio fibroblastos e disfunção do metabolismo do Ca^{2+} (ROACH; BRADDING, 2019). Outras características dos dois tipos de hipertrofia podem ser observados na figura 1.

Figura 1. Sinais fisiológicos e patológicos dos respectivos tipos de hipertrofia cardíaca.



Nota: Principais sinais fisiológicos do tecido cardíaco, envolvidos no processo de remodelamento cardíaco fisiológico e patológico. Adaptado de Nakamura e Sadoshima, 2018.

Praticamente todos os mecanismos de sinalização que mediam o processo patológico de hipertrofia são ativados, *a priori*, como uma resposta adaptativa fisiológica (SHIMIZU; MINAMINO, 2016). Contudo, o tipo de hipertrofia patológica é reconhecido por progredir para dilatação da câmara ventricular, através do alongamento de cardiomiócitos, seguida de disfunção contrátil e

insuficiência cardíaca (SCHIATTARELLA; HILL, 2015). Quadros de hipertrofia patológica, são comumente associados a infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia genética, hipertensão crônica, diabetes, entre outras (TURKBEY et al., 2010).

Embora o ponto de partida para as adaptações referentes à hipertrofia cardíaca ocorra em resposta à sobrecarga ao tecido cardíaco, os desfechos são modulados por vias de sinalização opostas (SHIMIZU; MINAMINO, 2016). Exercício e hipertensão arterial sistêmica, por exemplo, causam sobrecargas intermitentes, mas têm desfechos fisiológicos opostos (PERRINO et al., 2006). Adicionalmente, tem sido proposto que essas repostas frente ao exercício, além de conferir benefícios à saúde do tecido, também antagonizam ativamente as manifestações características da forma patológica de hipertrofia cardíaca (MCMULLEN et al., 2007; PÓSA et al., 2015; TSUJITA et al., 2006).

Os próximos tópicos dessa revisão tratarão dos principais mecanismos envolvidos no processo de remodelamento do tecido cardíaco e posteriormente os efeitos cardioprotetores do exercício, na presença ou não de patologias, serão melhor descritos no tópico específico: remodelamento cardíaco em resposta ao exercício.

4.1.2. Metaloproteinase da matriz-2 (MMP-2) no remodelamento cardíaco

O tecido do miocárdio é formado por três tipos principais de estruturas: os miócitos, os não miócitos (fibroblastos, células endoteliais e músculo liso, entre outros) e as proteínas da matriz extracelular (MEC) (KWAK, 2013). Em especial, a MEC do miocárdio tem como funções primárias, manter a integridade estrutural (estabilidade mecânica, força física, rigidez e absorção de energia) e função cardíaca (manutenção do alinhamento dos miócitos durante contração e complacência) (CURTIS; RUSSELL, 2011). Entre outras funções da MEC no miocárdio, estão o suporte para miócitos, fibroblastos, células endoteliais e transmissão de forças e sinais mecânicos às fibras do miocárdio (BAUDINO et al., 2006).

A MEC do miocárdio é formada por glicoproteínas, proteoglicanos, proteases extracelulares, receptores da MEC e colágenos (GOLDSMITH E

BORG, 2002). Contudo, os componentes mais abundantes da MEC são os colágenos (BOWERS; BAUDINO, 2012). A maior parte do colágeno da MEC é sintetizada por ribossomos dos fibroblastos ligados à membrana do retículo endoplasmático rugoso ou inseridos na MEC (KJAER, 2004). O equilíbrio entre síntese e degradação do colágeno na MEC é modulada por fatores hormonais, proteínas reguladoras, fatores de crescimento e citocinas (BERRY et al., 2013; KAWK, 2013).

O principal determinante para o equilíbrio entre degradação e síntese de colágeno do tecido cardíaco é atividade das proteínas reguladoras, metaloproteinases da matriz (MMPs) e inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) (TAKAWALE; SAKAMURI; KASSIRI, 2015). A família das metaloproteinases da matriz (MMPs) foram descritas, pela primeira vez em 1960, após a descoberta da capacidade de anfíbios de produzir collagenases (GROSS; NAGAI, 1965). Inicialmente, sua atividade chamou grande atenção dos pesquisadores por sua potente atividade proteolítica em componentes da matriz extracelular, principalmente o colágeno (SCHULZ, 2007).

Atualmente, tem sido proposto que as MMPs estão envolvidas em diversos processos celulares como a migração e crescimento celular, angiogênese, contratilidade, inflamação e metabolismo (PRUDOVA et al., 2010). As MMPs são encontradas no meio intracelular, na membrana celular e no meio extracelular (DECOUX et al., 2014). Dessa forma, a atividade catalítica das MMP afeta o potencial biológico de substratos solúveis (meio extracelular), do citoesqueleto (membrana) e de organelas, como a mitocôndria e núcleo (meio intracelular) (ZUCKER et al., 2003).

No contexto das adaptações no tecido cardíaco, umas das MMPs mais estudadas é MMP-2, também conhecida como gelatinase A (IYER et al., 2002). A MMP-2 é uma endopeptase zinco dependente, com alto poder catalítico, que tem importante papel na degradação do colágeno tipo I e II MEC do coração (SCHUPP et al., 2006). Além disso, seu papel já foi descrito em mecanismos de adaptação importantes, como crescimento e migração celular (RUAN et al., 2015; ZHANG et al., 2017) e angiogênese (ROMANCHIKOVA et al., 2014). Níveis elevados de expressão da MMP-2 têm sido considerados um dos principais

responsáveis pelo desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica entre outras (NEWBY, 2016).

Além disso, a MMP-2 desempenha papel central na modulação da lesão aguda causada por isquemia e reperfusão (I/R) (BAGHIROVA et al., 2016; ROCZKOWSKY et al., 2019). Isso por que essa MMP-2 proteolisa importantes proteínas sarcômicas, promovendo disfunção contrátil no tecido cardíaco (SCHULS, 2007). Exemplos de proteínas sarcômicas afetadas pela atividade da MMP-2 são: a topônima I, cadeia leve de miosina, actina e tinina (ALI et al., 2010). A ativação da MMP-2, nesse processo, decorre do aumento de espécies reativas ao oxigênio e de citocinas inflamatórias, característico do processo de isquemia/ reperfusão (YASMIN; STRYNADKA; SCHULZ, 1997). Assim, os efeitos de inibidores da MP- 2, na melhora da recuperação da contratilidade e redução do tamanho do infarto no miocárdio, têm sido considerados promissores recursos terapêuticos (BENCISIK et al.,2014).

Por outro lado, embora as evidências citadas anteriormente levem a considerar que a inibição da MMP-2 possa ser benéfica, existem contra-argumentos (FERNANDEZ-PATRON, 2018; HARDY; HARDY-SOSA, 2018). Como demonstrado em estudos pré-clínicos, níveis muito baixos de MMP-2 culminam em aumento da inflamação sistêmica (aumento de citocinas pró-inflamatórias) e disfunção do metabolismo lipídico em órgãos alvo (FERNANDEZ - PATRON; KASSIRI; LEUNG, 2016). Isso justifica, em parte, dados clínicos de pacientes com deficiência de MMP-2, que indicam que esses indivíduos têm risco aumentado para alterações cardíacas e metabólicas (TUYSUZ et al.,2009).

Dessa forma, propõe-se que seja necessária uma melhor compreensão da biologia da MMP-2, antes do estabelecimento de terapias visando inibir a expressão dessa importante proteína moduladora. Também se faz importante a determinação de um limiar fisiológico para os níveis da MMP-2 no tecido cardíaco, uma vez que, “muita ou pouca” expressão dessa metaloproteinase é comumente relacionada a desfechos clínicos desfavoráveis.

4.1.3. Processo inflamatório e remodelamentocardiáico

O reconhecimento da inflamação intramiocárdia, como mecanismo de

ação nas adaptações do tecido cardíaco, é conhecido há algum tempo (BOZKURT et al., 1998; KUBOTA et al., 1997). Desde sua descoberta, marcadores inflamatórios são descritos como mecanismos chave para diversos distúrbios cardiovasculares (DIWAN et al., 2003). Adicionalmente, investigações sobre a relação do sistema imune com a atividade da MEC convergiram para a descoberta dos papéis de citocinas inflamatórias nas adaptações do tecido cardíaco (MANABE; SHINDO; NAGAI, 2002).

As citocinas são pequenas proteínas (~30kDa), responsáveis por sinalizar a regulação de funções celulares em processos fisiológicos e patológicos (CANNON, 2000). Sua liberação é responsável por desencadear ativação do sistema imune, assim como liberação de outras citocinas (SCHAPER; ROSE-JOHN, 2015). As citocinas agem como imuno-moduladores por via autócrina, meios de tradução de sinal parácrino e mesmo endócrino (BARTEKOVA et al., 2018). Entre os desfechos mais comuns mediados pela ação das citocinas, pode-se destacar a inflamação, sepse, reprodução celular, trauma, câncer e insuficiência cardíaca (FRIELER; MORTENSEN, 2015; KELLIE; AL-MANSOUR, 2017).

Inicialmente, acreditava-se que o papel das citocinas era exclusiva pró- inflamatório, tanto que o termo “tempestade de citocinas” foi, durante algum tempo, associado à regulação do sistema pró-inflamatório (TISONCIK et al., 2012). Atualmente, sugere-se que uma liberação simultânea de citocinas pró e anti- inflamatórias são obrigatórias em toda resposta imune (GEGINAT et al., 2016). As citocinas podem ser produzidas por uma grande variedade de células, como macrófagos, linfócitos B e T, mastócitos, células endoteliais e fibroblastos (LACKIE, 2010).

A classificação das citocinas é feita de acordo com sua estrutura, função ou fonte de célula (DINARELLO; 2009). Vale destacar que sua classificação não pode ser considerada absoluta, uma vez que qualquer citocina específica pode pertencer a mais de uma classe (ARIMONT et al., 2017). Em geral, as citocinas podem ser do tipo interleucinas, quimiocinas, interferons, linfocinas, fator de necrose tumoral (TNF) ou fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) (KELLIE; AL-MANSOUR, 2017). Adicionalmente, citocinas são

consideradas moléculas mensageiras na modulação do sistema imune, tanto para desfechos pró, quanto anti-inflamatório (KALLIKOURDIS et al., 2017; VERMA et al., 2013; VAN TASSELL et al., 2017).

Estudos sugerem que o aumento na expressão de citocinas é capaz de causar desequilíbrio na relação MMP/TIMP no tecido cardíaco, promovendo importantes alterações na estrutura e função da MEC no miocárdio (NEWBY, 2016). De forma geral, níveis aumentados de citocinas inflamatórias são comumente encontrados em doenças cardíacas, como insuficiência cardíaca, cardiomiopatia dilatada ou isquêmica, entre outras (FANG et al., 2017).

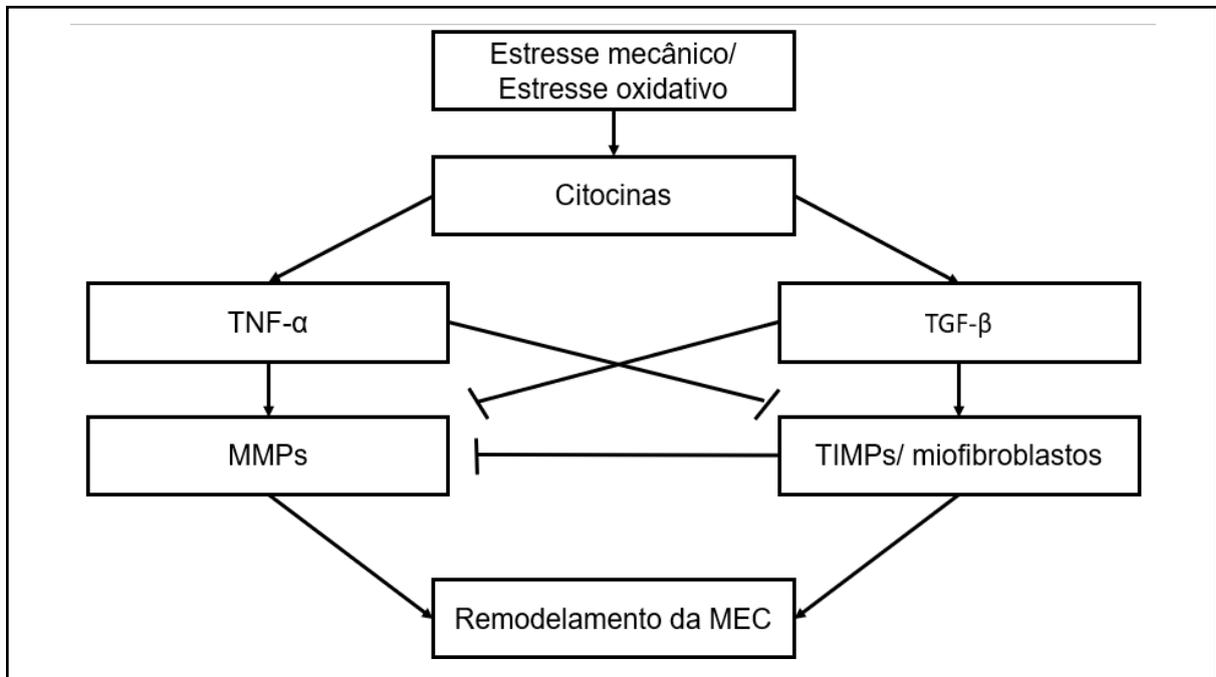
Entre as citocinas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), tem sido descrito como um dos principais componentes para compressão dos mecanismos envolvidos no remodelamento da MEC no miocárdio (KURZUPA et al., 2014). O TNF- α é uma molécula sintetizada por uma grande variedade de células como macrófagos, células dendríticas, células musculares lisas, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais, osteoblastos, neurônios e miócitos (JARRAH et al., 2018). Em modelo animal, foi demonstrado que a superexpressão de TNF- α promove aumento das MMP-2 e MMP-9 (figura 2), acompanhadas por acentuada disfunção diastólica (LI et al., 2000) e dilatação do ventrículo esquerdo (SUVASUBRAMANIAN et al., 2001).

A principal função dessa proteína ubíqua é a sinalização celular na regulação do sistema imunológico por meio dos receptores TNF-R1 e TNF-R2 (TIAN et al., 2015). O TNF- α pode encontrado em duas formas, citosólicas e ligada a membrana (DIWAN et al., 2004). Até certo ponto, essa dualidade pode ser explicada pela possibilidade de interação dessa proteína com ambos os receptores (HAMIDetal., 2009). Assim, os efeitos do TNF- α podem ser observados tanto em processos fisiológicos quanto patológicos no coração (HEDAYAT et al., 2010).

Em humanos, níveis mais altos de TNF- α foram encontrados em pacientes com insuficiência cardíaca (FANG et al., 2017), especialmente em pacientes com alta atividade de renina plasmática, baixo nível sérico de sódio, disfunção renal, caquexia e anemia (LEVINE et al., 1990). Níveis elevados de TNF- α , também foram positivamente correlacionados com gravidade da doença

cardíaca (ESKANDARI et al., 2018). Além disso, foi demonstrado que a expressão do TNFR1 é um preditor de mortalidade por insuficiência cardíaca (VALGIMIGLI et al.,2005).

Figura 2. Papel do TNF- no remodelamento da MEC no miocárdio.



Nota: *Turnover* de colágeno no ECM sinalizando no coração. Tensão mecânica alterada e o estresse oxidativo podem estimular TNF- α , TGF- β e MMP. O TNF- α pode estimular MMP e inibir TIMP, enquanto o TGF- β pode inibir a MMP e estimular o TIMP e o atividade dos miofibroblastos. Finalmente, o MMP degrada os colágenos, mas o TIMP e miofibroblastos inibem a degradação do colágeno e promovem a síntese do colágeno, que determinam a remodelação do colágeno na MEC. Adaptado de Kwak (2013).

Nesse mesmo sentido, foi demonstrado que animais que superexpressam TNF- α exibem insuficiência cardíaca, disfunção ventricular, perda da capacidade de resposta alfa-adrenérgica e morte prematura (JANCZEWSKI et al., 2003). Quanto às formas, solúveis ou ligadas a membrana, foi demonstrado que a superexpressão da forma ligada a membrana resulta em fenótipo cardíaco concêntrico, enquanto a forma solúvel dessa citocina leva a dilatação desadaptativa do coração (DIBBS et al.,2003). Assim, níveis de atividade exacerbada de TNF- é acompanhada por aumento da apoptose de cardiomiócitos e perda progressiva do fator Bcl-2 citoprotetor (HAUDEK et a., 2007), promovendo disfunção ventricular esquerda.

De forma isolada, o TNF- α induz a redução da frequência cardíaca, força contrátil, velocidade de relaxamento e do fluxo coronário (JUDE et al., 2018). Por outro lado, níveis mais baixos na concentração de TNF- α resultaram

em redução da contratilidade celular e aumento da disfunção do ritmo cardíaco, o que explica, em parte, a maior incidência de arritmia e disfunção ventricular em pacientes sépticos (DUNCAN *et al.*, 2010).

Assim como outras citocinas, a atividade do TNF- α está intimamente relacionada com o estresse oxidativo (ZHOU *et al.*, 2018). Isso por que a infusão de TNF- α foi capaz causar aumento significativo de espécies reativas ao oxigênio, além de diminuição da variabilidade das células e aumento dos níveis de creatina quinase em cardiomiócitos (AL-SHUDIEFAT *et al.*, 2013). Além disso, foi demonstrado que o TNF- α atua na desregulação do metabolismo do cálcio, mecanismo fundamental na gênese da apoptose e disfunção cardíaca, comumente descrito em quadros de doenças cardíacas como cardiomiopatia dilatada (DAS *et al.*, 2010), doença cardíaca isquêmica (RATHI; XU; DHALLA, 2002), doenças cardíacas coronarianas (LI *et al.*, 2020) e infarto do miocárdio (ZHANG *et al.*, 2005).

Outra citocina com papel importante no remodelamento cardíaco é a interleucina 6 (IL-6). A IL-6 é uma citocina solúvel, com propriedades pleiotrópicas no sistema imune (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014). Sua atividade é modulada em resposta a infecções e lesões teciduais (HEINRICH *et al.*, 1990). Embora a IL-6, tenha sido descrita, *a priori*, como uma citocina derivada de células T, sabe-se, atualmente, que vários tipos de células podem sintetizá-la (KUMAR *et al.*, 2011).

As diversas ações biológicas da IL-6 se dão através da ligação da mesma com seu exclusivo sistema receptor, formado por duas moléculas: o receptor de IL-6 (IL-6R) e a proteína gp 130 (NARAZAKI *et al.*, 1993). De forma geral, o complexo formado pela IL-6 e seus receptores estimulam diversas vias de sinalização que induzem a apoptose, como a JAK/STAT ou MAP cinase (MIHARA *et al.*, 2012), o que explicam, em parte, porque a infusão de IL-6 ou ativação de IL-6Rb induz hipertrofia patológica em modelo animal (TOLDO *et al.*, 2012).

Além disso, diversos estudos têm mostrado que atividade dessa IL tem papel importante na patogênese da cardiomiopatia isquêmica e do infarto agudo do miocárdio (CANNON, 2000; KOSMALA *et al.*, 2005; WILKOWSKA *et al.*,

2015). A nível plasmático, a elevação de IL-6 correlacionou-se com insuficiência cardíaca crônica (NISHINO et al., 2000) e choque cardíaco (DEBRUNNER et al., 2008), sugerindo importante papel dessa citocina como marcador prognóstico de complicação decorrente de infarto do miocárdio. Adicionalmente, ensaios clínicos mostraram que o aumento de IL-6 plasmático está associado a desfechos cardiovasculares em pacientes pós coronariografia aguda (FANOLA et al., 2017) e insuficiência cardíaca em pacientes com doença cardíaca coronariana estável (HELD et al., 2017).

Em modelo animal, mostraram que os níveis de IL-6 aumentam significativamente após 4h de oclusão da artéria coronária e 2h após a repercussão em coelhos (ZHAO et al., 2014), demonstrando notável papel dessa interleucina na lesão causada por isquemia/ reperfusão. A exemplo de outras citocinas inflamatórias, níveis elevados de mRNA do complexo da IL-6 (IL-6, IL-6R e gp130) foram observados em ratos pós IM (CHANDRASEKAR et al., 1999). Na mesma direção, foram observados que animais com deficiência de IL-6 apresentaram menor tamanho de infarto após 1h de isquemia e 3 horas de perfusão, quando comparados a animais do tipo selvagem (JONG et al., 2016).

No mesmo sentido, o silenciamento da IL-6 em modelo animal, impediu redução do tamanho do infarto promovida pelo pré-condicionamento, sugerindo papel obrigatório dessa citocina nas adaptações positivas relacionadas ao exercício físico (DAWN et al., 2004). Assim, tem sido sugerido que, além de efeitos deletérios, a IL-6 é capaz de promover efeitos cardioprotetores através das vias JAK/ STAT, iNOS e COX-2 mesmo na ausência de um agente solúvel (sIL-6 e sIL-6Ra) (FAHMI et al., 2013).

Em humanos, evidências mostram que altos níveis de IL-6 influenciam negativamente adaptações pós IM, sugerindo que seus alvos são importantes alvos terapêuticos (MOCAN et al., 2019). Como mostrado por Anderson et al., (2013), pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentam níveis elevados de IL-6R solúvel. O que pode explicar, em parte, por que doses de tocilizumabe, um antagonista do IL-6R, atenuaram resposta inflamatória, liberação de troponina T (KLEVELAND et al., 2016) e elevaram níveis de marcadores de ativação de células de adesão vascular (VCAM-1) durante a hospitalização, sem afetar o

fluxo coronariano (HOLTE et al.,2017).

Por outro lado, muitas controvérsias permeiam o ambiente científico, quando se trata dessa citocina (HONSHO et al., 2009). Por exemplo, um recente estudo em modelo animal mostrou que o bloqueio do receptor IL-6R, pelo anticorpo monoclonal MR1-1, não impediu o processo de remodelamento cardíaco causado por isquemia/ reperfusão (HARTMAN et al., 2016). Ainda mais, Gabriel et al., (2004) mostrou que o aumento dos níveis de IL-6 em pacientes após o infarto agudo do miocárdio não se correlacionou com o tamanho do infarto e insuficiência cardíaca durante a hospitalização, apenas em pacientes com insuficiência cardíaca 12 semanas após a hospitalização.

Baseando-se nos dados da literatura, a IL-6 tem papel dual nas adaptações do tecido cardíaco, atuando tanto em processos deletérios, quanto cardioprotetores no miocárdio. Além disso, as interpretações sobre seus efeitos são dependentes de outros fatores (expressão de outras citocinas, proteínas moduladores e etc), assim como da cinética das respostas do paciente. Em estudo animal, mais estudos são necessários para estabelecer em quais situação a atividade dessa citocina é benéfica ou não.

4.1.5. Funções do fator de crescimento endotelial (VEGF) e do Óxido nítrico (NO) no remodelamentocardíaco

Outro fator importante na modulação da hipertrofia fisiológica ou patológica é a densidade capilar (OKA et al., 2014). Dentre as moléculas envolvidas nesse sistema, o fator de crescimento vascular (VEGF). O VEGF é uma molécula angiogênica, essencial para a manutenção da densidade capilar e função do miocárdio (CARMELIET et al., 1999). Contudo, estudos utilizando inibidores de VEGF para tratamento de vários tipos de câncer mostram que sua utilização pode causar toxicidade cardiovascular, incluindo quadros de cardiomiopatia em humanos (MOSLEHI,2016).

Entre os componentes do tecido cardíaco, as células endoteliais são os componentes mais responsivos à atividade do VEGF (MELINCOVICI et al., 2018). Assim, como em outras tecido-alvo, a expressão e a atividade do VEGF nas células endoteliais se dá em resposta principalmente à isquemia (BROGI et al., 1996; NAMIKI et al., 1995). Da mesma forma, as principais repercussões

desse fator de crescimento nesse tecido resultam em estimulação do processo de crescimento e dilatação de microvasos (angiogênese) no miocárdio (LAHTEENVUO et al., 2009). Assim, durante a hipertrofia fisiológica, níveis aumentados de VEGF promovem aumento da rede capilar garantindo que a demanda de oxigênio e nutrientes seja suficiente para um bom funcionamento do miocárdio (BARTEKOVA et al., 2018).

De forma geral, o VEGF é capaz de promover, no miocárdio, todos os processos necessários para angiogênese, como vasodilatação mediada via NO, descolamento de células endoteliais, além de sobrevivência, proliferação, migração celular (HOEBEN et al., 2004). As características da angiogênese no miocárdio guardam relação com a solubilidade da isoforma de VEGF (MELINCOVICI et al., 2018). Por exemplo, um fator mais solúvel como VEGF-D, tende a atingir tecidos- alvo mais distantes da sua célula de origem, enquanto fatores menos solúveis (VEGF-A, por exemplo) atuam em células próximas as de sua origem (VEMPATI; POPEL; GABHANN, 2014). Assim, tem sido proposto, que a solubilidade do VEGF determine se a angiogênese será relacionada à dilatação dos vasos e associada ao crescimento de capilares preexistentes ou ao surgimento de novos vasos (WOOLARD et al., 2009).

Em cardiomiócitos, um dos principais benefícios observados em resposta a atividade do VEGF é ativação de vias anti-apoptóticas (LAAKKONEN, et al., 2019). Embora esse efeito protetor do VEGF envolva múltiplos mecanismos, tem sido proposto, que a melhora no fluxo do sanguíneo decorrente da vasodilatação e o crescimento de novos vasos sejam os principais responsáveis por evitar danos ao tecido cardíaco (ZHAO et al., 2013). Além disso, efeitos do VEGF no metabolismo de cardiomiócitos, como aumento na capacidade de favorecer a oxidação de glicose (KIVELA et al., 2014), aumentar a capacidade de captação de ácidos graxos (HAGBERG et al., 2010) já foram descritos.

Embora exista uma interação na atividade do VEGF com o óxido nítrico na maioria das adaptações agudas e crônicas no sistema cardiovascular, seus papéis no remodelamento cardíaco são divergentes. O óxido nítrico (NO) é um radical livre gasoso, produzido por uma enzima chamada óxido nítrico sintase (NOS), através da catalisação da L-arginina. Isoformas de NOS já foram

identificadas no cérebro (isoforma neuronal= NOSn) em macrófagos (isoforma induzida= NOSi) e em células endoteliais e cardiomiócitos (isoforma endotelial= NOSe) (BALLIGAND et al., 1995; HARRISON, 1997). Em condições fisiológicas, ditas normais, o endotélio vascular coronariano, endotélio cardíaco e cardiomiócitos, são os tecidos que apresentam maior expressão de NOS e no miocárdio (SCHULZ et al.,1991).

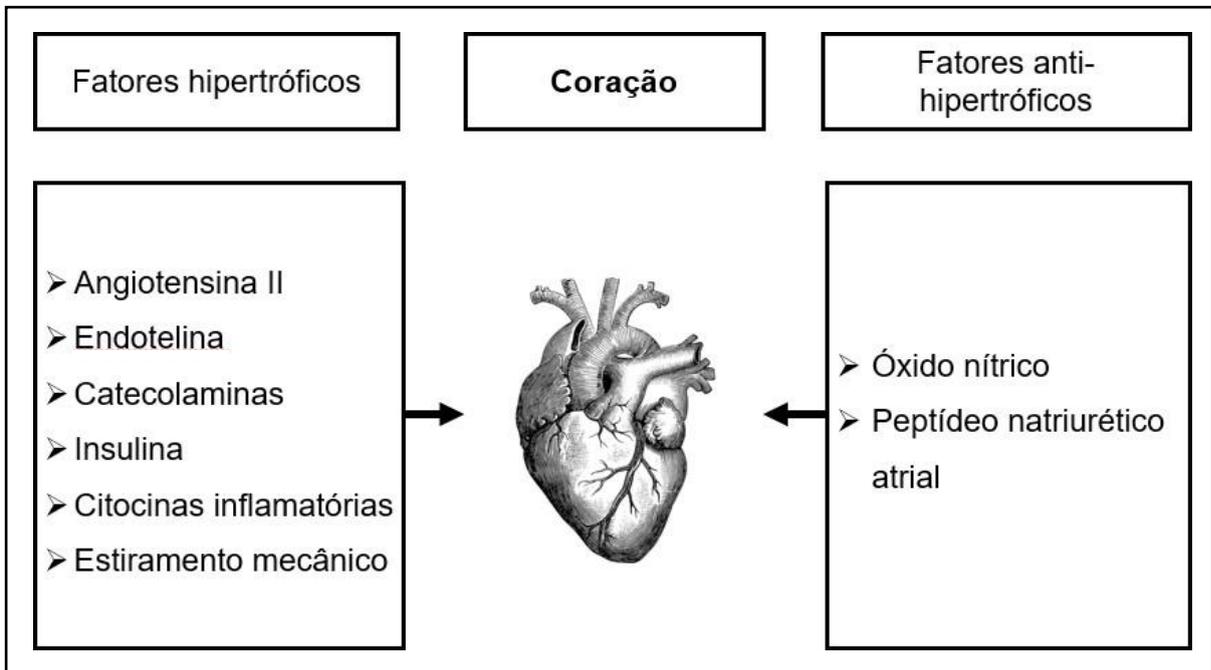
O NO sintetizado em cardiomiócitos, por sua vez, tem como principal alvo a forma solúvel de guanilato-ciclase (GCs), onde converte cataliticamente a guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Junto com a atividade da enzima proteína quinase-G (PKG), o NO e o GMPc, formam a via NO/GMPc/PKG, principal reguladora negativa da transcrição de genes hipertróficos, induzida pela via MAPK/ERK (CHENG et al., 2005). Além da MAPK, essa via promove redução do processo hipertrófico inibindo a via calcineurina/ fator nuclear ativador de células T (NFAT), reduzindo a expressão de genes hipertróficos ciclina D2 e ativando o fator de transcrição NF- κ B (VELLAICHAMY; SOMMANA; PANDEY,2005).

Em conjunto ao peptídeo natriurético atrial (ANP), o NO tem sido considerado um dos principais fatores endógenos anti-hipertróficos (KEMPF; WOLLERT, 2004). O ANP é expresso, em resposta ao estiramento atrial agudo ou crônico, por grânulos atriais e tem como principal repercussão o aumento nos níveis de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (BUBIKAT et al., 2005). A GMPc é um nucleotídeo, conhecido por antagonizar vias de sinalização hipertróficas induzidas por angiotensina II (ANG II), insulina, fatores de crescimento, entre outros (BOBIN et al., 2016). O esquema apresentado na figura 3 apresenta uma síntese dos principais fatores hipertróficos e anti-hipertróficos no tecido cardíaco.

Outro efeito do NO em cardiomiócitos, adicional aos anti-hipertróficos é o efeito pró-apoptótico dose-dependente (PREEDY; BALIGA; HOBBS, 2019). Como demonstrado por Wollert et al.(2002), níveis elevados da expressão de NO em cardiomiócitos são responsáveis pela ativação de caspases, fragmentação de DNA e apoptose. De forma geral, atividade do NO na apoptose se dá pelo fato de que a capacidade das citocinas de modularem positivamente a produção de NO é proporcional e suficiente para promover a ativação de morte celular

programada (XIE et al.,1996).

Figura 3. Principais fatores hipertróficos anti-hipertrófico no tecido cardíaco.



Nota: Equilíbrio entre os fatores hipertróficos e/ou proliferativos e os fatores anti-hipertróficos e/ou antiproliferativos. Endotelina 1 (ET 1). Adaptado de Garcia e Incerpi (2008).

4.2. Remodelamento cardíaco em modelo animal de TR

A exemplo do que ocorre no tecido músculo esquelético, em resposta à sobrecarga mecânica e fisiológica do exercício, adaptações morfológicas e fisiológicas podem ser observadas no tecido cardíaco (NAKAMURA; SADOSHIMA, 2018). Contudo, ao contrário de das células musculares, cardiomiócitos apresentam uma capacidade de proliferação bastante limitada (MAGADUM et al., 2017; HE; ZHOU, 2017). Como demonstrado, o tecido cardíaco de mamíferos adultos apresenta uma taxa de “rotatividade” celular entre 0,3 a 1% (BERGMANN et al., 2010). Ainda assim, a capacidade do exercício de induzir adaptações benéficas no tecido cardíaco na presença, ou não, de patologias é bem aceita.

Ao contrário do que acontece em resposta quando patológica, a hipertrofia fisiológica do coração, em resposta ao exercício, é marcada pelo crescimento proporcional da câmara e preservação da função cardíaca (BERNARDO et al., 2010). Em humanos, o exercício físico foi descrito como capaz de promover a ativação de células progenitoras cardíacas e endoteliais, protegendo o coração e o sistema vascular do declínio na elasticidade arterial,

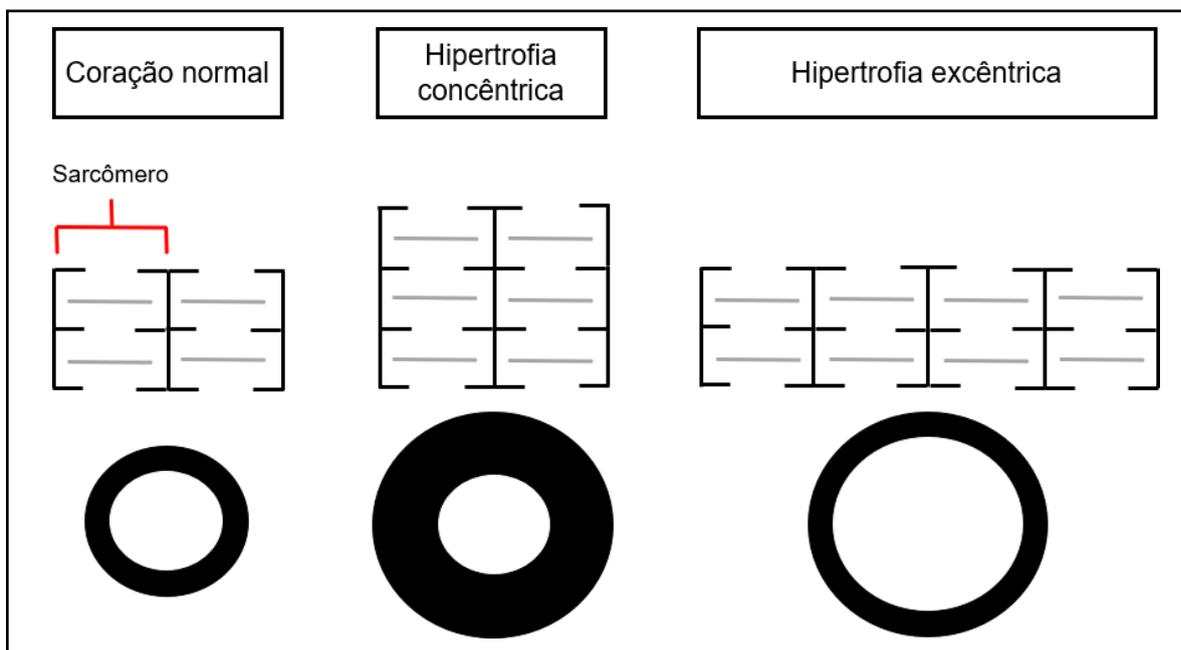
típica em indivíduos hipertensos (YANG et al., 2013). Curiosamente, a hipertrofia fisiológica decorrente do exercício diminui em resposta ao destreinamento, com retorno do tamanho da cavidade e normalização da espessura da parede do ventrículo, diferente quadro patológico de hipertrofia (PELLICCIA et al., 2002).

Embora as adaptações relacionadas ao exercício físico sejam descritas como cardioprotetoras, as adaptações decorrentes do exercício são correspondentes à especificidade do estímulo (GARCIA; INCERPI, 2008) (figura 4). De forma geral, treinamentos com baixa demanda dinâmica e alta estática, como o treinamento resistido, são conhecidos como capazes de promover o tipo de hipertrofia concêntrica (SILVA et al., 2018), enquanto tipos de treinamento com alta demanda dinâmica, baixa estática (natação, corrida etc), promovem adaptações que resultam no tipo hipertrofia excêntrica do coração (PLUIM et al., 2000).

Como descrito na literatura, quando comparado a não atletas, atletas de modalidade com predominância de estímulo estático, ou menos dinâmico, apresentam maior dimensão (2,5%) e espessura 12% do ventrículo esquerdo (FAGARD, 1996; FAGARD, 1997). Embora a utilização de esteroides possa representar um fator de confusão, aumentos maiores que 13mm na espessura do ventrículo esquerdo, são comumente encontrados e submetidos ao treinamento resistido (DICKERMAN; SCHALLER; MCCONATHY, 1998; FLECK, 1988; HAYKOWSKY et al., 2000).

Curiosamente, a ativação sustentada de mecanismos de sinalização que induzem hipertrofia fisiológica contribuem para insuficiência e arritmias letais, na presença de mutações genéticas (BURKE et al., 2016). A hipertrofia cardíaca fisiológica é responsável por cerca de 37% das mortes súbitas em jovens atletas nos EUA (MARON, 2009). Contudo, é importante ressaltar que os aumentos nos parâmetros citados, na ausência de mutações genéticas, não se igualam àqueles observados em condições patológicas como cardiomiopatia, estenose aórtica e hipertensão arterial (HILDICK-SMITH; SHAPIRO, 2001; MACDOUGALL et al., 1992).

Figura 4. Hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico.



Nota: Exercícios com baixa demanda dinâmica como o treinamento resistido (alta intensidade e curta duração) promovem aumento adição de sarcômeros em paralelo (hipertrofia concêntrica). Exercícios com alta demanda dinâmica como corrida (baixa/ moderada intensidade e longa duração), por outro lado, promovem adição de sarcômeros em série (hipertrofia excêntrica). Vale destacar que ambos os tipos de adaptação não provocam disfunção cardíaca. Adaptada de Garcia e Incerpi (2008).

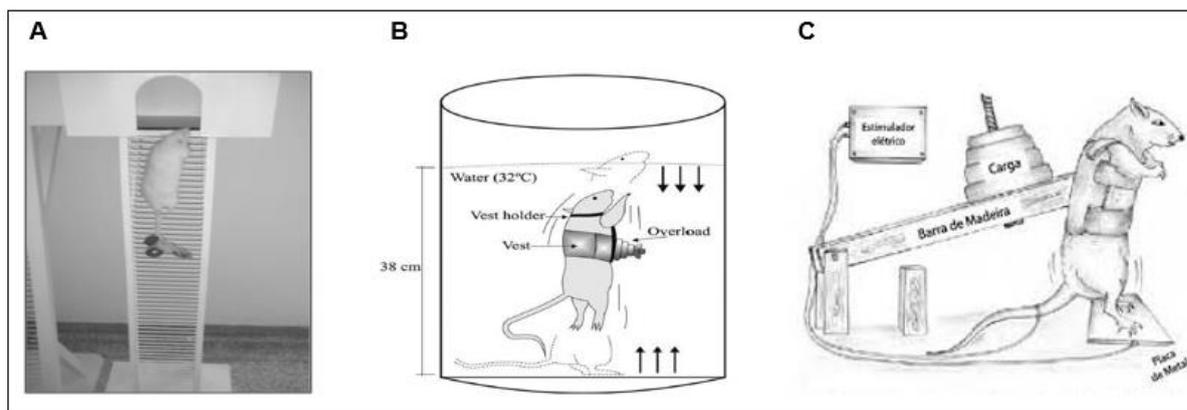
4.2.2. Treinamento resistido em modelo animal

Embora seja reconhecida certa dificuldade em reproduzir a especificidade do treinamento resistido em modelo animal, as respostas do tecido cardíaco ao TR nesse modelo são consideradas correspondentes às observadas em humanos (MERINO et al., 2018). Atualmente, os modelos de TR mais conhecidos são: o treinamento de escalada (DE SOUZA et al., 2014), salto em tanque com água (JUNQUEIRA, et al., 2015) (utilizando cargas presas a cauda do animal) e um modelo que usa um implemento que simula o movimento de agachamento, que apresenta local específico para implementação de carga (TAMAKI; UCHIYAMA; NAKANO,1992). Os principais implementos utilizados para reprodução do TR em modelo animal são ilustrados na figura 5.

De forma geral, independente do implemento utilizado, estudos avaliando os efeitos do TR nas respostas do tecido cardíaco têm sido considerados de alto valor pré-clínico (PERRINO et al., 2011). Principalmente por que esse modelo permite compreender como o TR modula a atividade de praticamente todos os mecanismos de remodelamento cardíaco já supracitados,

como atividade de MMPs, e expressão de citocinas inflamatórias, VEGF e NO (além de outros não citados), na presença ou não de doenças cardiovasculares (MELO et al., 2018).

Figura 5. Principais implementos para reprodução do treinamento resistido em modelo animal.



Nota: Figura 5 A –treinamento resistido de escalada, adaptado de Hornberg; Farrar, (2004). Figura 5 B- salto em ambiente aquático, adaptado de Sousa et al. (2011), Figura 5 C: modelo de agachamento de Tamaki et al. (1992)

Como demonstrado em ratos, o treinamento resistido (escalada), com intensidade de 60% de 1 RM, durante 12 semanas, foi capaz de promover aumento no peso do coração, seguido de aumento na espessura do ventrículo esquerdo e da parede aórtica, alterações compatíveis com hipertrofia fisiológica concêntrica observada em humanos (SOUZA et al., 2017). No mesmo sentido, Barauna et al., (2007) mostraram que animais submetidos a 12 semanas de treinamento resistido (escalada), com cargas de 65% a 75% de 1 RM, apresentaram aumentos progressivos na massa do ventrículo esquerdo (8%, 12% e 16% maiores em relação ao grupo controle) no primeiro, segundo e terceiro mês, respectivamente.

Ainda em animais saudáveis, a investigação dos efeitos de 12 semanas de TR (escalada), realizado 3 vezes por semana, com cargas progressivas (65, 85, 95 e 100% de 1 RM), nas alterações no ventrículo esquerdo, relacionadas a idade (animais com 3 ou 21 meses), mostrou que esse tipo de treinamento foi capaz de aumentar os níveis de MMP-2 e reduzir os níveis de TGF-1 e TIMP-1 (principal inibidor da MMP-2), promovendo redução no conteúdo de colágeno associado a idade (GUZZONI et al., 2017). Adicionalmente, Leite et al. (2013), utilizando o mesmo protocolo de TR em animais submetidos a uma

dieta hiperlipídica, mostraram que esse tipo treinamento, além de promover aumento nos níveis de MMP-2 no ventrículo esquerdo, induziu a redução da pressão arterial sistólica e diastólica.

Curiosamente, um estudo publicado no mesmo ano ao de Guzzoni et al. (2017), por Silva et al. (2017) avaliando efeito do treinamento aeróbio (TA) (45 min/ 5 dias/semana, durante 12 semanas), com amostra semelhante (animais com 3 e 31 meses), mostrou que o TA modula atividade da MMP-2 e consequentemente a deposição de colágeno tipo I no tecido cardíaco, de forma semelhante à encontrada em resposta ao TR (KWAK et al., 2011) em modelo animal de diabetes (SILVA et al., 2017). O que sugere que, embora TR e TA promovam tipos diferentes de hipertrofia, as adaptações relacionadas à atividade da MMP-2 no remodelamento do tecido cardíaco guardam alguma semelhança.

Embora uma meta-análise realizada por Sardeli et al. (2018), investigando o efeito do treinamento resistido em biomarcadores em idosos, tenha mostrado que o exercício não promove redução significativa nos níveis de TNF- α e PCR, vale destacar que mesmo tendo relevância clínica, níveis de biomarcadores medidos no plasma podem não corresponder aqueles encontrados em tecido-alvo (BRODERICK et al., 2019).

Recentemente, Effting et al. (2019) mostraram que o TR reduziu os níveis de TNF- α no ventrículo esquerdo, bem como modulou parâmetros de estresse oxidativo, em animais induzidos a obesidade através de uma dieta hiperlipídica. Além disso, estudos anteriores já haviam demonstrado que o TR em modelo animal, pré e/ou pós infarto do miocárdio, é capaz de promover melhora na função cardíaca, através da redução nos níveis de citocinas inflamatórias como IL-1 β , IL-6, TNF- α e da redução de colágeno (ALVES et al., 2014; BARBOZA et al., 2016).

Embora seja reconhecido como um marcador importante no processo de remodelamento do tecido cardíaco, pouco se sabe sobre as respostas do VEGF frente ao TR. Contudo, como demonstrado por NADERI-BOLDAJI et al. (2018), a combinação de exercício de baixa intensidade (60 min, em velocidade de 15m/min), com restrição parcial do fluxo sanguíneo (fechamento parcial da artéria femoral) durante 10 semanas, em ratos idosos, oferece aumento adicional

de VEGF no ventrículo esquerdo, quando comparado a somente exercício (sham). Na mesma direção, foi mostrado que 8 semanas de treinamento aeróbio em intensidade moderada foi capaz aumentar os níveis de VEGF e reduzir os níveis de TNF- α no ventrículo esquerdo de camundongos obesos e diabéticos (BRODERICK et al., 2019).

Quanto ao o óxido nítrico (NO), não é de nosso conhecimento que algum estudo, utilizando TR, tenha investigado seu efeito no ventrículo esquerdo em específico. Contudo, Mota et al. (2017) mostraram que, de forma aguda, o TR foi capaz de aumentar a fosforilação da NOSe e produção de NO na artéria mesentérica de ratos saudáveis, sendo essa adaptação proporcional às intensidades empregadas nos protocolos. A vasodilatação aguda, induzida pelo TR (15 séries/ 10repetições, de agachamento a 70% de 1RM), via PI3K/NOSe e MAPK/ ET-1, também foi demonstrada por alterar a reatividade dessa mesma artéria (FONTES et al.,2014).

Também em animais saudáveis, um protocolo de escalada com cargas progressivas (50%, 75%, 90% e 100%), realizado 3 vezes por semana, durante 12 semanas, mostrou que o TR foi capaz de aumentar a expressão de eNOS na aorta, como redução significativa da espessura dessa artéria (LI et al., 2015). Em conjunto, esses mecanismos podem ser a possível explicação para os resultados encontrados em um ensaio clínico realizado por Miyachi et al. (2004), que mostrou que 4 meses de treinamento resistido, realizado 3 vezes por semanas, com intensidade de 80% de 1 RM, para os principais agrupamentos musculares, foram capazes reduzir a complacência da artéria carótida de idosos.

De forma geral, tem sido proposto que o estímulo chave para a síntese NO, seja a força de cisalhamento que fluxo sanguíneo exerce sobre o tecido endotelial (ASHOR et al., 2014). Assim, sugere-se que a estimulação da síntese de eNOS e NO, causada pelo exercício, sejam um dos principais mecanismos responsáveis por atenuar a hipertrofia patológica, através da estimulação de receptores beta-3 adrenérgicos, da proteína PKG e PI3K/ Akt (RAINER; KASS, 2016; VEGA et al., 2017). Esses mecanismos explicam, em parte, por que a deficiência dos receptores eNOS ou beta-3 adrenérgicos interrompe possíveis efeitos cardioprotetores do exercício após infarto agudo do miocárdio (DE

WAARD et al., 2010).

4.3. Aspectos gerais sobre dietas hiperproteicas

Embora o consumo de proteína seja inato a todos os seres vivos, estudos acerca da quantidade ideal desse macronutriente são relativamente novos. Ao que se sabe, no final do século XIX, o consumo de proteína foi calculado através da estimação de valores médios da ingestão média da população, que resultou em uma recomendação de cerca de 118g/dia para adultos de peso médio e nível moderado de atividade (LIVESEY,1987).

No século XX, com o advento da técnica de balanço de nitrogênio, os valores, *a priori*, foram questionados e reatualizados (HARDY, 1995). Os primeiros resultados propuseram que metade da quantidade proposta anteriormente (118g/d) seria suficiente para atender um ser humano, com a mesma necessidade descrita anteriormente (HARDY, 1995). Além disso, foi afirmado que quantidades menores seriam suficientes para pessoas com menores níveis de atividade física (HARDY, 1995).

Posteriormente, após revisão de evidências baseadas no balanço de nitrogênio e consulta de especialistas da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) sobre energia e proteínas, foi publicado um relatório recomendando que o consumo médio de proteína fosse fixado em 0,6g/kg/dia, sem diferença entre os sexos, apenas diferenciada para indivíduos idosos, dado ao menor aproveitamento relacionado ao envelhecimento (KIM et al.,2016).

Atualmente, o Instituto de Medicina estabeleceu que a ingestão diária de proteína de 0,8g/kg/dia, como suficiente para atender a necessidade de 97,5% da população (PHILLIPS, 2006). Ainda que esse relatório contemple a métrica baseada em g/kg de peso corporal por dia, para regulamentação do consumo de proteína, estudos usando como base quantidade absoluta consumida e percentual da ingestão total de energia são comumente descritos na literatura (ANTONIO et al., 2014; BRAY et al., 2013; PADDON et al.,2008).

Se por um lado, existem recomendações consistentes acerca da quantidade mínima para ingestão de proteínas, por outro, a quantidade máxima é

tema de muita controvérsia no ambiente científico. Ainda que um consumo de proteínas acima de 35% da ingestão total de energia fora descrito como sendo hiperproteica (PHILLIPS, 2006), valores máximos não foram estabelecidos. Dietas podem ser consideradas hiperproteicas quando compostas por: conteúdo de proteína entre 27 a 68% kcal do consumo energético total, uma quantidade entre 90,5 a 284 g/dia for ingerida ou um contenha valores de proteína entre 1,2 a 4,4 g/kg/dia (ANTONIO et al., 2014; PADDON et al.,2008).

Vale destacar que a quantidade de proteína a ser consumida buscando atingir saúde óssea e muscular ideal parece diferir do requisito para prevenir uma deficiência (WOLFE, 2008). Conquanto, o valor superior do intervalo médio de distribuição de macronutrientes (Average Macronutrient Distribution Range-AMDR)de 35% da quantidade de energia total, regulamentada pela National Academy of Sciences, não corresponde a recomendação (Reference Daily Intake–IDR) de 0,8g/kg/dia, regulamentada pela Food and Drug Administration (FDA). Por exemplo, um homem de 70kg consumindo 2.500 kcal/ dia, com 35% oriundo de proteína, estaria consumindo ~219g de proteína/dia ou ~3,0 g/kg/dia de proteína. Logo, um consumo moderado (1,5g/kg/dia), pode ser considerado dentro de uma faixa aceitável de ingestão de proteínas para a maioria dos indivíduos, frente as diferentes métricas.

De forma geral, refeições e alimentos com alto teor de proteína têm sido mostrados como capazes de promover maior saciedade, quando comparados aos ricos em carboidratos e/ou lipídeos (BATTERHAM et al., 2006). Isso, principalmente, porque a ingestão de proteínas induz a sinais complexos, que comunicam informações sobre o status energético ao sistema nervoso central, desencadeando processos responsáveis pelo controle da saciedade (MORALES; TINSLEY; GORDON, 2017). Assim, dietas ricas em proteína têm sido utilizadas para perda, manutenção de peso, hipertrofia muscular e recuperação pós- exercício (VELDHORST et al.,2008).

Como demonstrado por um ensaio clínico randomizado em idosos com sobrepeso, 12 semanas de uma DH (1,4g/kg/dia) eucalórica, comparado com uma dieta de normoproteica (0,8g/kg/dia) foram capazes de promover

preservação da massa muscular, sem causar aumento significativo nos níveis de TNF- α , MCP-1 e adiponectina, além de não promover alteração significativa no perfil lipídico (WRIGHT et al., 2018). Ainda mais, uma meta-análise revelou que DH (> 1,0 g/kg/dia) é capaz de promover aumento da massa magra (+0,83 kg) e redução da massa gorda (-0,53 kg) em idosos (> 50 anos, N = 242), em comparação com dietas normoproteicas (<1,0 g de proteína kg/dia) (KIM et al., 2016).

Em relação ao exercício físico, em um recente ensaio clínico randomizado foi demonstrado que 4 semanas de uma dieta hipocalórica, contendo 2,4g proteína/kg/dia, combinada com treinamento intervalado de alta intensidade, treinamento resistido em circuito e treinamento pliométrico, não apenas foram capazes de promover perda de gordura corporal, como causaram aumento da massa muscular em comparação à combinação de uma dieta normoproteica (1,2g/kg/dia) com o mesmo protocolo de exercício (LONGLAND et al., 2016).

4.3.2. Dietas hiperproteicas e saúde cardiovascular

Como demonstrado há mais de 100 anos, 50 a 80g de glicose podem ser derivados a partir de 100g de proteína ingerida, o que mostra que a ingestão de proteína pode influenciar diretamente na glicemia (JANNEY, 1915). Assim, embora uma ampla gama de evidências tenha mostrado que dietas hiperproteicas têm efeitos benéficos no desempenho e em fatores de risco importantes, como peso corporal e composição corporal (ARAGON et al., 2017), o efeito de DH sobre o metabolismo glicêmico tem sido considerado controverso.

Nesse sentido, estudos têm demonstrado que o consumo de altas doses de proteína pode estar relacionado a efeitos deletérios, como resistência à insulina, perda de massa óssea e disfunção renal, por exemplo (LAGIOU et al, 2007; VERGNAUD et al, 2013). As proteínas são capazes de promover aumento na elevação de insulina (efeito insulínico), levando a uma redução da glicose sanguínea (RIZI et al., 2018). Embora esse efeito insulínico seja reconhecido (NUTTALL; GANNON, 2013), o alto consumo de proteína, em longo prazo, está associado ao risco aumentado de resistência à insulina e diabetes tipo 2 (POUNIS et al., 2010; RICCI et al., 2011). Em especial, a cadeia ramificada

de aminoácidos (BCAA), uma parte significativa da proteína, que mostrou forte associação com diabetes tipo 2 (NEWGARD et al., 2009; WANG et al., 2017).

A resistência à insulina pode ser definida como capacidade prejudicada das células em responder aos mecanismos mediados pela ação da insulina, principalmente a captação da glicose (HOJLUND, 2014). Como demonstrado, o aumento de 1mmol/ L na glicemia em jejum está relacionada a um aumento do risco de evento cardiovascular e morte de 17% (ANAND et al., 2012). Essa disfunção ocorre, principalmente, quando tecidos são expostos a altos níveis de insulina (hiperinsulinemia) de forma prolongada (RODEN; SHULMAN, 2019) e são reconhecidos por causar resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 (CHO et al., 2018; BALAKUMAR; MAUNGU; JAGADEESH, 2016; WANG et al., 2017). A diabetes tipo 2 aumenta de 2 a 4 vezes o risco de eventos cardiovasculares, quando comparado ao risco de indivíduos não diabéticos (KIRPICHNIKOV; SOWERS, 2001).

Em modelo animal de aterosclerose, um clássico estudo mostrou que 12 semanas de uma dieta rica em proteína (12% de carboidratos, 43% de gordura, 45% de proteína e 0,15% de colesterol) foi capaz de promover placas de ateroma semelhantes as encontradas em animais alimentados com uma dieta ocidental (43% de carboidratos, 42% de gordura, 15% de proteína e 0,15% de colesterol), sendo ambas diferentes do grupo com dieta padrão. Além disso, a dieta rica em proteína foi responsável por reduzir a quantidade de células progenitoras endoteliais, um marcador da capacidade regenerativa vascular, mesmo na ausência de alteração em marcadores de risco cardiovascular, como peso corporal e colesterol (FOO et al., 2009).

Embora, inicialmente, esses resultados tenham sido considerados surpreendentes, outras evidências sustentam tais evidências (KOSTOGRYS et al., 2012; TOBOREK; HENNING, 1996). Segundo os autores, o fato do aumento na aterosclerose aórtica ocorrer sem a modificação de fatores de risco conhecidos, como colesterol e ganho de peso, se deve a uma via alternativa relacionada à atividade da homocisteína (MCCULLY, 2019). A homocisteína é um metabólito, gerado durante o metabolismo da metionina, que atua como cofator no processo desregulação da autofagia celular (REDDY; TRINATH;

REDDY, 2019) e é considerado um marcador de risco independente para aterosclerose (WANG et al., 2003).

De forma geral, essas divergências emergem das grandes diferenças de fatores avaliados na literatura. Por exemplo, tempo de duração da intervenção, quantidade de proteína da dieta, balanço energético, fonte e qualidade da proteína (YU et al., 2019). Além disso, características da amostra, como presença ou não diabetes ou obesidade e idade, por exemplo, são fatores que dificultam a comparação. Contudo, ainda que seja descrito e aceito que esse tipo de estratégia dietética possa ser prejudicial a indivíduos com disfunção renal existente, não existem evidências suficientes para que se aceite o potencial maléfico para indivíduos saudáveis (SANCHEZ; CARRILLO; PINERO, 2015).

De fato, evidências em humanos saudáveis e não obesos, sobre os efeitos de DH são limitados e mostram efeitos pequenos no curto prazo (GANNON et al., 1998). Por exemplo, 12 semanas de uma dieta com 35% de proteína oriunda do soro do leite, comparada a uma dieta com 16% de proteína, causou redução da sensibilidade a insulina (PAL; ELLIS; DHALIWAL, 2010). Por outro lado, seis semanas de dieta hiperproteica (29% de proteína), comparada ao grupo normoproteico (13% de proteína), não mostraram efeito de uma DH sobre o metabolismo glicêmico (FORSYTHE et al., 2010).

Da mesma forma, indivíduos saudáveis submetidos a dieta rica em gordura (39,4%) e proteína (25,7%), durante duas semanas, não tiveram seus níveis de insulina e glicose alterados, quando comparados dieta normo proteica (15,4%) e rica em gordura (37,7%) (RIETMAN et al., 2014). Além disso, quando comparadas, a resposta aguda à insulina e à glicose, à submissão de dietas hiper (21%) normo (11%), em indivíduos jovens ou idosos, os resultados não mostraram quaisquer diferenças entre as faixas etárias ou tipo de dieta (WALRAND et al., 2008). Embora o estudo anteriormente citado tenha avaliado uma intervenção de apenas 10 dias, Tura et al., (2010) mostraram que, em indivíduos saudáveis, oito semanas de uma DH (29% de proteína) também não foram capazes de alterar a ação e secreção da insulina, glucagon, massa corporal e perfil lipídico, quando comparadas aos efeitos de uma dieta normo proteica (16% de proteína), em dietas com mesmo % de gordura (29%).

Outro complicador para a interpretação dos dados é o fato de que os outros macronutrientes, assim como suas quantidades em cada tipo de dieta, têm influência direta no controle do metabolismo glicêmico (BUSETTO; MARANGON; DE STEFANO, 2011). Uma resposta glicêmica aumentada, reduzida ou nula, de uma rica em gordura, por exemplo, pode ter mais relação com o % desse macronutriente na dieta e com balanço energético, do que com a troca de proteína por carboidrato e vice-versa (FORSYTHE et al., 2010; GOŁĄBEK; REGULSKA-ILOW, 2019).

Os efeitos adversos de uma dieta sobre o metabolismo glicêmico parecem estar mais relacionados ao balanço energético, quantidade de fibras e índice glicêmico dos alimentos, que propriamente a composição da dieta (GOŁĄBEK; REGULSKA-ILOW, 2019). Como demonstrado, por um ensaio clínico randomizado em pacientes com sobrepeso, ainda que após 6 semanas de uma DH (25-30%), tenha-se observado redução da sensibilidade a insulina, quando comparados a uma dieta normoproteica (15% de proteína), não foram observadas diferenças nesse parâmetro ao final de 18 semanas (WEICKERT et al., 2011). Em pacientes diabéticos tipo 2, por sua vez, a comparação de uma DH (30%) e pobre em carboidratos (20%) com uma dieta normo (15% de proteína e 55% de carboidratos), mostrou que a DH aumentou a sensibilidade a insulina, mesmo sem perda de peso (GANNON et al., 2003).

Ainda que o elo entre disfunção do metabolismo glicêmico e risco cardiovascular seja o crônico quadro inflamatório de baixo grau, presente em ambas as condições, evidências mostrando o efeito dessa intervenção dietética sobre esses marcadores são escassos. O fato de que os marcadores desse quadro podem ser produzidos por diversas células, e a não existência de marcadores exclusivos de inflamação do tecido cardíaco, também são barreiras para a compreensão dos mecanismos de adaptação do tecido cardíaco a esse tipo desse “quebra-cabeças”. Ainda que em modelo animal seja possível acessar esses e outros marcadores, não temos conhecimento, até o presente momento, que se tenha investigado os efeitos de uma dieta rica em proteína combinado com o treinamento nas respostas do tecido cardíaco.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Animais

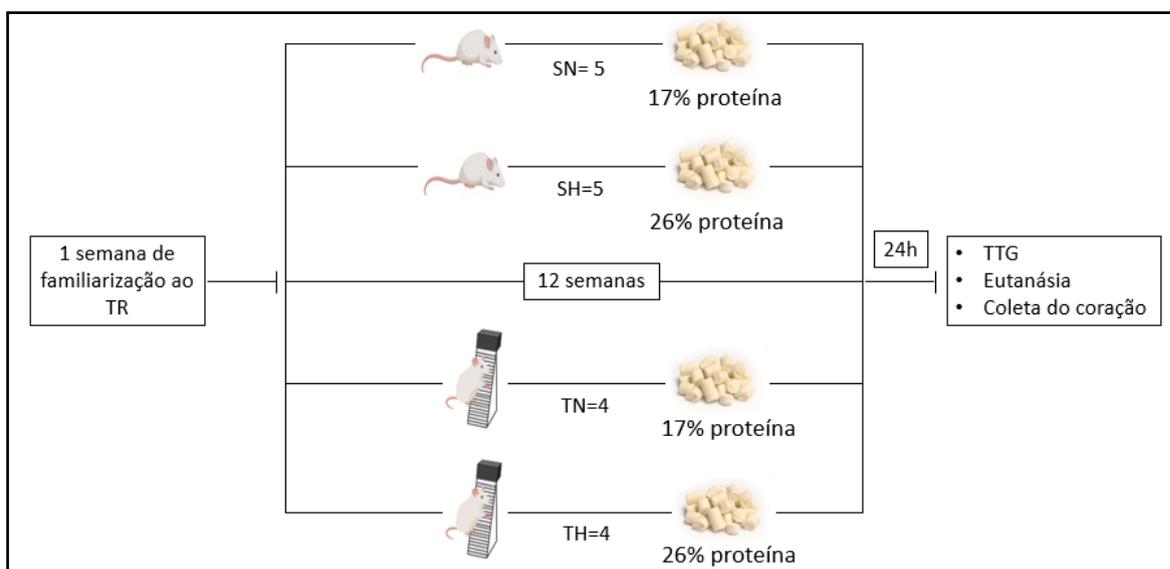
Nesse estudo, foram utilizados 18 ratos Wistar (45 dias e $199,9 \pm 24,5$ g), obtidos no Biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas de polipropileno (2 a 3 animais), no ciclo claro/escuro de 12h em temperatura controlada (22 ± 2 °C). O estudo foi realizado seguindo recomendações internacionais e aprovado pelo comitê de ética (protocolo nº:854/2017).

5.2. Desenho experimental

Após uma semana de familiarização ao treinamento resistido, os animais foram randomizados em quatro grupos: controle sedentário normoproteico (SN n = 5), controle sedentário da dieta rica em proteínas (SH n = 4), treinamento resistido + dieta normoproteica (TN n = 5) e treinamento resistido + dieta rica em proteína (TH n = 4).

Após 24 horas da última sessão de treinamento, todos os animais foram submetidos ao teste de tolerância a glicose e então sedados com Ketamina - 0,6 mL/100g de MC, e xilazina - 0,3 mL/100g do MC, e eutanasiados por exsanguinação pela veia cava. Os corações foram removidos e pesados em balança de precisão 0,001g (Marte® - AL 500C, São Paulo/SP - Brasil), imediatamente congelados em nitrogênio e armazenados em biofreezer (-80°C). Todos os valores para o peso do coração foram expressos em gramas para análise da relação peso do coração/peso corporal (procedimentos para mensuração do peso corporal podem ser vistos no subtópico 5.6). Após a pesagem do coração, o ventrículo esquerdo dos animais foi homogeneizado em solução salina. Todos os procedimentos até a eutanásia foram realizados no Biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Figura 6. Desenho experimental.



Nota: TR = treinamento resistido, SN = sedentário +dieta normoproteica, SH = sedentário + dieta hiperproteica, TN = treinamento resistido + dieta normoproteica, TH = treinamento resistido + dieta hiperproteica, TTG = teste de tolerância a glicose. Fonte: Arquivo pessoal.

5.3. Dieta

As dietas foram formuladas de acordo com as diretrizes do Instituto Americano de Nutrição - AIN93M (REEVES et al., 1993). A caseína foi substituída por 80% de proteína de soro de leite. As dietas foram manipuladas para apresentar o mesmo valor calórico total para cada 100g de alimento (3,6 Kcal/g) e seguiram as seguintes concentrações de macronutrientes: (70,5% de carboidratos, 17,0% de proteínas e 12,5% de lipídios no NPD e 62,7% de carboidratos, 26,1% de proteínas e 11,2% de lipídios para o HPD conforme estudo de Almeida et al.,(2019). Os animais tiveram acesso à água e comida *ad libitum* durante todo experimento.

5.4. Consumo alimentar

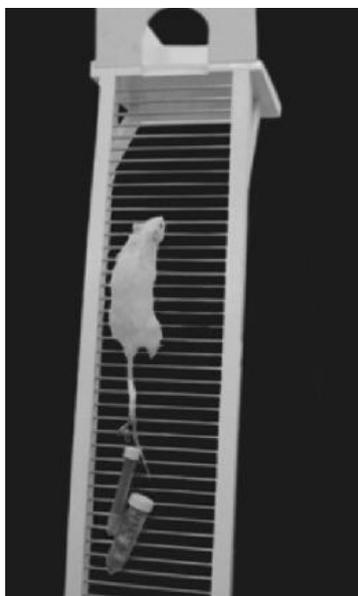
A ingestão de ração foi medida 03 vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira), a partir do início da semana de intervenção com dietas experimentais e TR, sempre no mesmo horário (13:00 – 14:30). Para para pesar a ração, balança eletrônica de precisão com três casas após a vírgula (Marte® - AL 500C, São Paulo/SP - Brasil).

5.5. Protocolo de treinamentoresistido

Os animais fizeram o protocolo de familiarização com a escada vertical (figura 7), em dias não consecutivos. Eles foram considerados adaptados quando capazes de realizar três subidas completas sem estimulação. Após 48h, foi realizado um teste incremental para determinar a capacidade máxima de carga (CMC), realizando subidas com cargas progressivas (30g), começando com 75% do peso corporal até a exaustão (DE SOUSA et al.,2017).

Os animais realizaram o protocolo de TR durante as 12 semanas, com sessões de escalada realizadas três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira). As sessões de treinamento consistiram em quatro subidas de escada com 50, 75, 90 e 100% de CCM, com intervalo de recuperação de dois minutos entre cada série. Após escalar com 100% de CCM, uma nova escalada foi realizada com a adição de 30g até uma determinação adicional da carga máxima. As cargas foram ajustadas semanalmente, sendo a carga transportada mais alta alcançada em 100% da semana seguinte (ALMEIDA et al., 2019).

Figura 7. Implemento utilizado para treinamento resistido.



Nota: durante a semana de familiarização os animais não utilizaram o implemento usado para adicionar cargas. Fonte: Almeida et al., 2019.

5.6. Massa corporal (MC) e Índice de adiposidade

A massa corporal (MC) foi avaliada no primeiro dia de início ao protocolo do estudo e ao final de cada semana até o fim do experimento. Para isso, foi utilizada uma balança de precisão com capacidade máxima de 1300g (Bel Engineering®,

Monza/Milano - Itália). O ganho de peso semanal foi determinado mediante diferença entre MC apresentada de uma semana para outra (MC semana atual - MC semana anterior). O ganho de MC total foi determinado mediante diferença entre MC final (determinada no dia anterior à eutanásia) e MC inicial (determinada no primeiro dia de intervenção dietética e de treinamento). Os tecidos adiposos mesentérico, epididimal, omental, peri-renal e retroperitoneal foram removidos e medidos individualmente e utilizados para calcular o índice de adiposidade (IA) ($IA\% = \text{locais de massa gorda} / \text{BM} \cdot 100$). Essas medidas foram feitas em ratos anestesiados.

5.7. Glicemia em jejum

O teste de tolerância à glicose intraperitoneal (iGTT) foi realizado no final do experimento, 24 horas após a última sessão de treinamento. Os animais foram submetidos a jejum por 6 h, sem restrição hídrica. Após a primeira medição, uma infusão de glicose a 50% (2 g / kg) foi realizada e monitorada em diferentes momentos (15, 30, 60 e 120 min) usando um sistema portátil de monitoramento de glicose no sangue (Accu-Chek Advantage / Roche).

5.8. Níveis de citocinas

A partir do homogenato do tecido cardíaco, os níveis de citocinas foram avaliados 48 horas após a última sessão de exercício para IL-6, TNF- α e VEGF. As concentrações dessas citocinas foram determinadas pelo método de ensaio imunossolvente ligado a enzima (ELISA), utilizando o respectivo kit de desenvolvimento ELISA para ratos (Peprotech, EUA), seguindo as instruções do fabricante. Os níveis de citocinas foram expressos em picograma por mililitro (pg.mL⁻¹), após comparação com a curva padrão proposta pelo kit ELISA usado de acordo com as especificações do fabricante (IL-6, 62-4000pg.mL⁻¹, TNF- α , 23-2000pg.mL⁻¹ e VEGF, 32-2000pg.mL⁻¹). Todas as amostras foram determinadas em duplicado para garantir a confiabilidade (CANTUÁRIA et al., 2019).

5.9. Produção de óxido nítrico

O homogenato do ventrículo esquerdo foi avaliado quanto à presença de nitrito, usando a reação de Griess, como descrito anteriormente, com algumas modificações e presume-se que estimasse os níveis de NO (GREEN et al., 1982). Resumidamente, 100 μ L de cada soro foram colocados em placas de 96

poços, seguidos pela adição de 100 µL de uma mistura contendo 1% de sulfanilamida (Sigma-Aldrich, EUA) em ácido fosfórico a 2,5% (Vetec, Brasil) e 1% de N- (1-naftil) etilenodiamina (Sigma-Aldrich, EUA) em ácido fosfórico a 2,5% (Vetec, Brasil), na proporção de 1: 1. Após 10 minutos de incubação à temperatura ambiente, duas leituras foram realizadas em um leitor ELISA (Bio-Tek PowerWave HT, EUA), a 490 nm. A quantidade de nitrito foi calculada usando uma curva padrão de nitrito de sódio (200 µM – 1,5625µM).

5.10. Atividade de MMP-2

Para a análise da atividade de MMP-2, foi utilizada a técnica de zimografia. O tecido do ventrículo esquerdo congelado (25 mg) foi homogeneizado em um tubo contendo 1 mL de tampão de extração (10 mmol.L⁻¹ de ácido cacodílico, 0,15 mol.L⁻¹ de NaCl, 1 mol.L⁻¹ de ZnCl₂, 20 mmol.L⁻¹ de CaCl₂, 1,5 mmol.L⁻¹ de NaN₃ e 0,01% de TritonX-100), cinco esferas de aço inoxidável (BioSpecProducts, Bartlesville, OK, EUA) e três partículas afiadas de carboneto de silício, sendo agitadas em um instrumento FastPrep-24 (MP Biomedicals, Solon, OH, EUA). Em seguida, a solução foi centrifugada por 30 min (13.000 g a 4 ° C). Um espectrofotômetro NanoDrop® (ND-1000; NanoDrop Technologies Inc., Wilmington, DE, EUA) foi utilizado para quantificar as concentrações de proteínas.

Amostras de todos os animais de cada grupo foram normalizadas para a quantidade total de proteína. As amostras foram resolvidas por eletroforese em gel de poliacrilamida contendo SDS 10% e gelatina (1 mg.mL⁻¹). Posteriormente, por eletroforese, os géis foram lavados duas vezes em Triton X-100 a 2,5% para remover SDS e incubados em tampão de substrato (50 mmol.L⁻¹ Tris-HCl (pH 8,0), 5 mmol.L⁻¹ CaCl₂ e 0,02% NaN₃) em 37 ° C por 20 h. Os géis foram corados com Coomassie Blue (Azul Brilhante R-250, Bio-Rad) por 1½ h e manchados com ácido acético, metanol e água. A atividade gelatinolítica foi identificada como faixas horizontais brancas sobre fundo azul. A atividade da MMP-2 foi determinada por varredura densitométrica de bandas específicas (ImageScanner III, Lab-Scan 6.0) (de Sousa et al., 2017). As intensidades da banda foram medidas usando o software Image Master 2D Platinum 7.0 e as isoformas foram identificadas por peso molecular (GUZZONI et al., 2017;

MARQUETI et al.,2012).

5.11. Análise Estatística

Os resultados são expressos em média e desvio padrão (DP). O teste de Shapiro-Wilk verificou a normalidade dos dados. Uma ANOVA independente de duas vias (dieta versus treinamento físico como fatores) foi usada para comparar os grupos. O teste *post hoc* de Bonferroni foi utilizado para identificar as diferenças. Um nível alfa de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo. A potência do tamanho da amostra para todas as variáveis foi verificada *post hoc* usando G*Powerversão 3.1.3 (Universidade de Kiel, Kiel, Alemanha), com nível alfa=0,05 e potência $(1-\beta) = 0,8$. Foi assumido um nível de significância de 5%. O software GraphPad Prism 7.0 for Mac (San Diego, CA, EUA) foi utilizado para análise estatística e design gráfico.

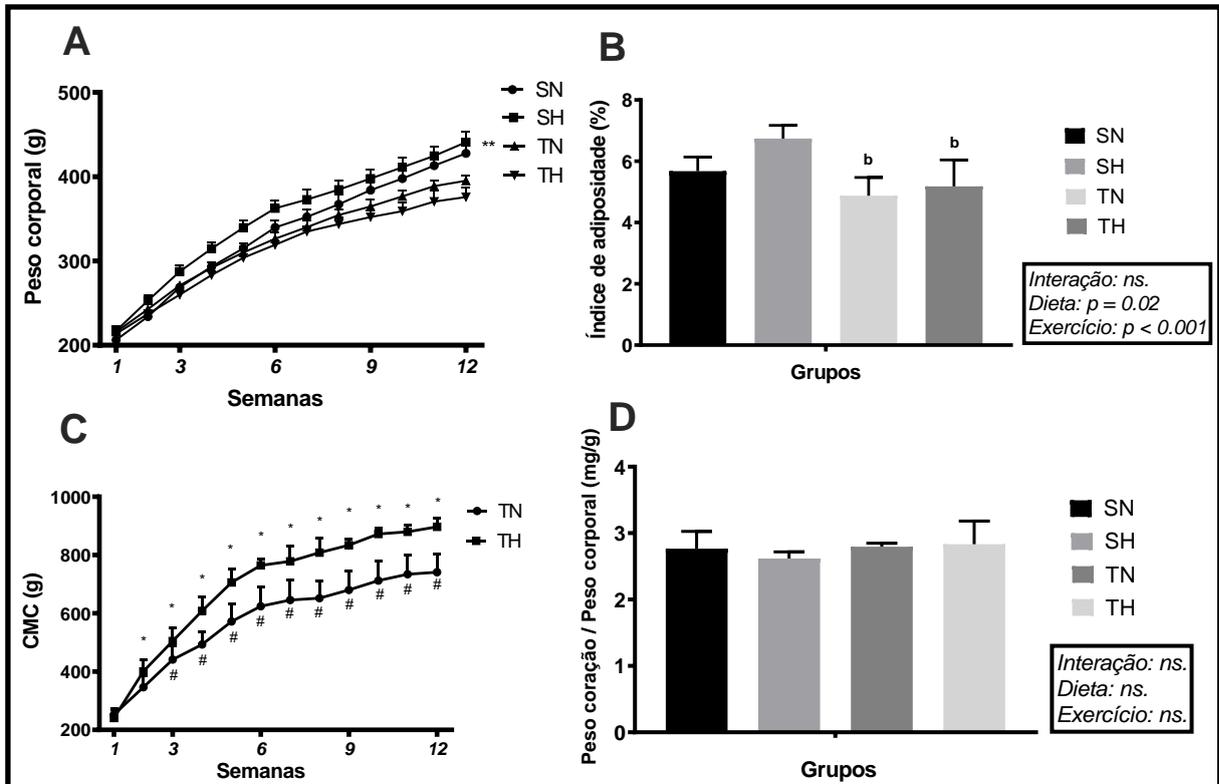
6. RESULTADOS

6.1. Peso corporal e índice de adiposidade

O peso corporal dos animais aumentou durante todo o experimento. No entanto, o SH apresentou valores significativamente mais altos quando comparado aos grupos treinados a partir da semana 5. A partir da semana 9, o grupo SN mostrou diferenças de peso corporal no grupo TH. Ao final do período de doze semanas de treinamento, os grupos sedentários (SN $427,7 \pm 34,7g$ e SH $440,8 \pm 27,2g$) apresentaram maiores valores de peso corporal quando comparados aos treinados (TN $395,3 \pm 12,6g$ e TH $375,8 \pm 26,5g$) (Figura 1A, $p < 0,05$).

Em relação à CMC, embora tenham sido observadas diferenças nos ganhos de força nas primeiras semanas em relação aos valores basais, os grupos TR não diferiram em nenhum momento durante as 12 semanas entre si (Figura 1B, $p > 0,05$). O índice de adiposidade (Figura 1 C) ao final do experimento foi menor nos grupos submetidos ao treinamento (TN $4,9 \pm 0,5$ e TH $5,1 \pm 0,8$) quando comparadas ao SH ($5,7 \pm 0,5$) ($p < 0,05$). A relação peso cardíaco/ peso corporal não foi afetada pelo exercício ou dieta (Figura 1 D, $p > 0,05$).

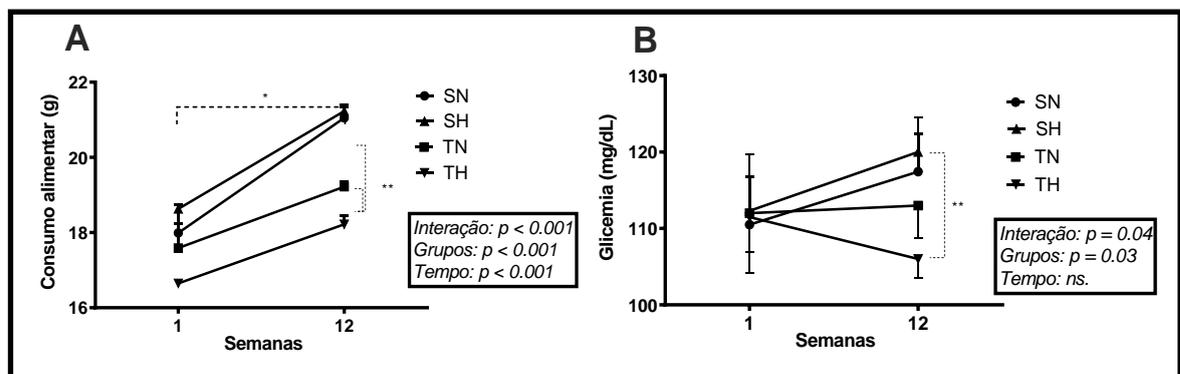
Figura 1. Peso corporal e índice de adiposidade.



Nota: Peso corporal (A) Índice de adiposidade (B) nas 12 semanas de desenho experimental. ** $p < 0,05$ grupos sedentários vs. treinados (12 semanas) e b $p < 0,05$ vs. SH. CMC = capacidade máxima de carregamento (C). * e # $p < 0,05$ vs. 1 semana e HW / BW (D) no final do experimento.

Embora todos os grupos tenham apresentado maior consumo alimentar no final das doze semanas quando comparado ao início do experimento, a Figura 2 A mostra que o grupo TH apresentou menor consumo alimentar ($18,2 \pm 0,2$ g) que os demais grupos (SN $21 \pm 0,3$ g, SH $21,2 \pm 0,2$ g e TN $19,2 \pm 0,1$ g ($p < 0,05$)).

Figura 2. Consumo alimentar e glicemia em jejum.



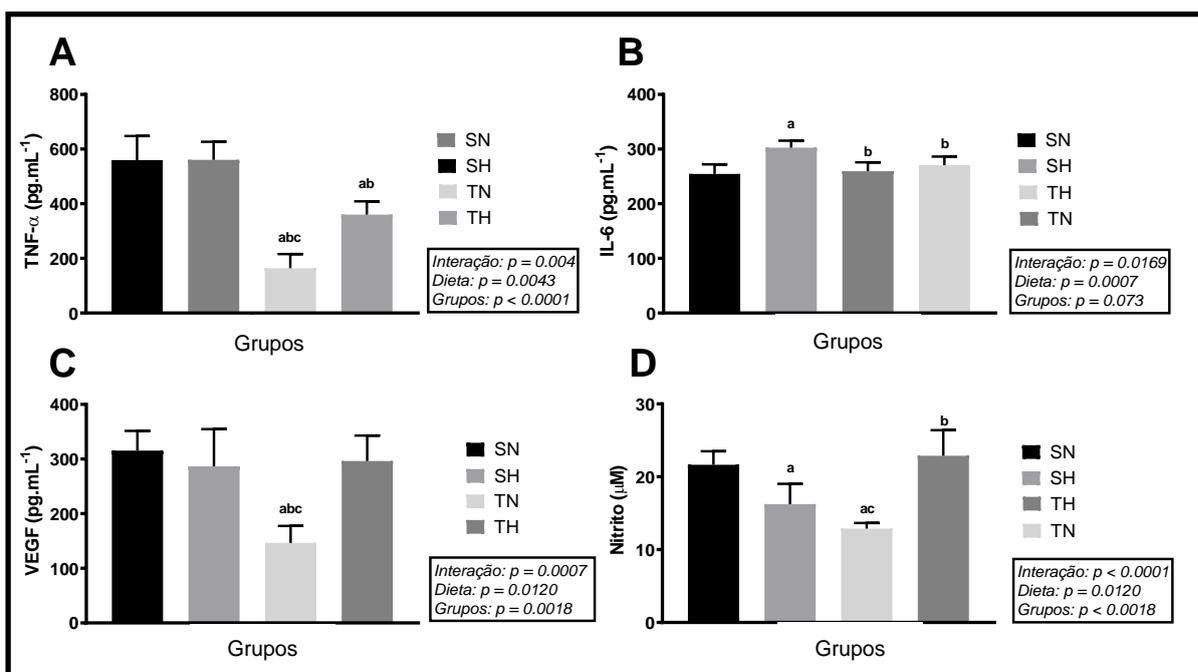
Nota: Consumo alimentar (A) e glicemia em jejum (B) no início do experimento e no final de 12 semanas. * e ** $p < 0,05$.

Finalmente, a figura 2 B mostra que o grupo TH apresentou menor nível de glicemia ($106 \pm 2,5$ mg/ mL) em jejum que todos os grupos (SN $117,4 \pm 4,9$ mg/ mL, TN 113 ± 4 mg/ mL, SH $120 \pm 4,6$ mg/ mL) ($p < 0,05$).

6.2. Níveis de IL-6, TNF- α , VEGF e Nitrito no ventrículo esquerdo

Ao final de 12 semanas, os grupos de RT mostraram uma regulação negativa significativa nos níveis de TNF- α , especialmente no TN (Figura 2A). Em relação ao VEGF, os menores valores foram observados apenas no TN (Figura 2B). O SH mostrou uma regulação positiva significativa dos níveis de IL-6 (Figura 2C). Em relação à produção de nitrito, houve níveis mais baixos desse mediador no grupo TN e sua regulação positiva no TH (Figura 2D).

Figura 2. Níveis de IL-6, TNF- α , VEGF e Nitrito no ventrículo esquerdo.



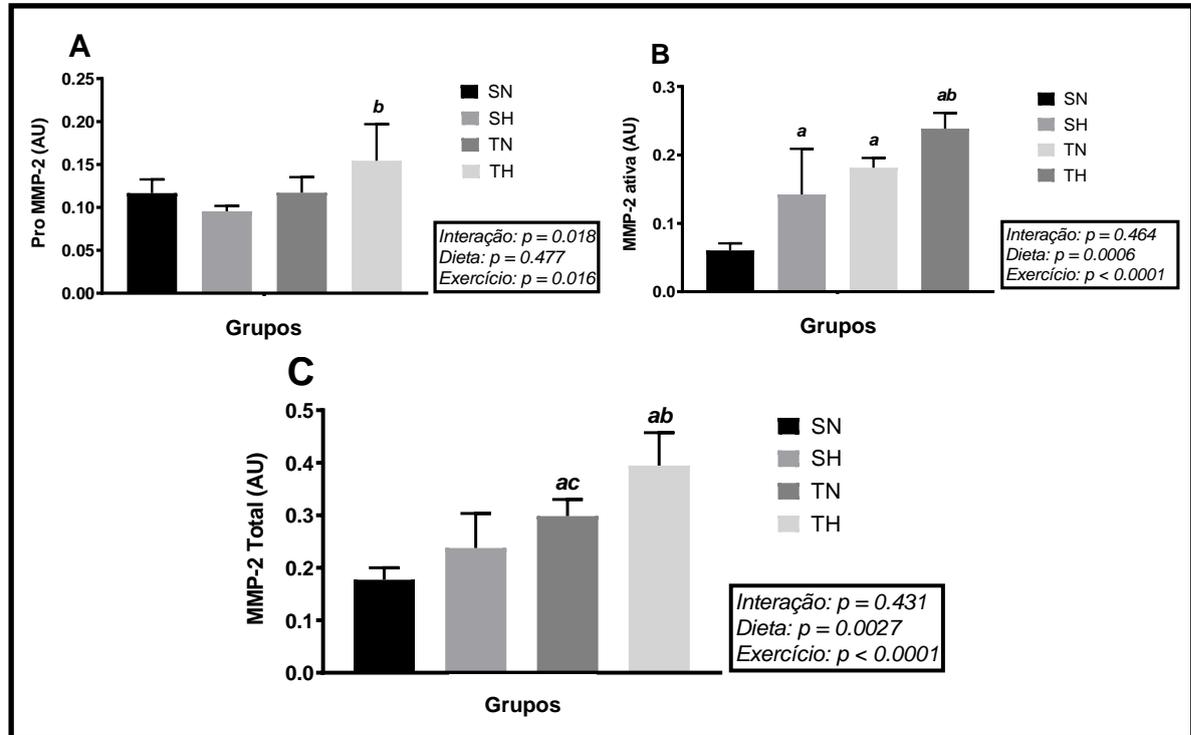
Nota: Níveis de produção de TNF- α (A), VEGF (B), IL-6 (C) e nitrito (D) no ventrículo esquerdo após 12 semanas de experimento. a $p < 0,05$ vs. SN, b $p < 0,05$ vs. SH e c $p < 0,05$ vs. TH.

6.3. Níveis de MMP-2 pró, ativa e total no ventrículo esquerdo

As atividades das gelatinases da forma pró e ativa da MMP-2 foram detectadas no VE por zimografia (Figura 3). O TR associado à DH aumentou pró-MMP-2 quando comparado ao seu controle (Figura 3A, Dieta, $p = 0,477$, Exercício, $p = 0,016$ e Dieta x Exercício, $p = 0,018$). Em relação à forma ativa da MMP-2, a TR e a DH apresentaram aumentos significativos (Figura 3B, Dieta, $p = 0,0006$, Exercício, $p < 0,0001$ e Dieta x Exercício, $p = 0,464$). A atividade da MMP-2

total demonstrou aumento substancial nos grupos TH e TN (Figura 3C, Dieta, $p=0,0027$, Exercício, $p<0,0001$ e Dieta x Exercício, $p = 0,431$).

Figura 3. Níveis de MMP-2 pró, ativa e total no ventrículo esquerdo



Nota: Densitometria óptica do zimográfico em gelatina-SDS-PAGE a 1% no ventrículo esquerdo VE. Os resultados foram expressos em unidades arbitrárias (AU). A Figura 3A representa pro MMP-2 (64 kDa), a Figura 3B representa MMP-2 ativa (62 kDa). Figura 3C: representa o total de MMP-2 (pro + ativo). a $p < 0,05$ vs. SN, b $p < 0,05$ vs. SH e c $p < 0,05$ vs. TH.

7. DISCUSSÃO

O uso dietas hiperproteicas é amplamente relacionado a benefícios como redução e controle de peso corporal, controle glicêmico e ganho de massa muscular quando associado ao treinamento resistido (FOSTER et al., 2003; SHAI et al., 2008). Contudo, seus efeitos no remodelamento cardíaco são desconhecidos. Para explorar esses efeitos, avaliamos os níveis de marcadores moleculares de remodelamento cardíaco em animais submetidos a doze semanas de DH e treinamento resistido.

Nosso estudo mostrou, pela primeira vez, que uma DH é capaz de modular a redução dos níveis de TNF- α , VEGF, NO e MMP-2 no ventrículo esquerdo, induzida pelo TR. Na ausência do TR, demonstramos que essa intervenção dietética aumentou os níveis de IL-6 ventrículo esquerdo, mas que esse efeito não se reproduziu nos níveis de TNF- α , VEGF e MMP-2 total. Embora as DH e TR tenham modulado de forma diferente os parâmetros avaliados em nosso estudo, nenhuma das alterações foi acompanhada pela hipertrofia do coração.

Como esperado, o protocolo de TR aumentou a capacidade máxima de carregamento dos animais gradualmente após cada semana, independente da intervenção dietética. Esses achados, com relação a força, estão de acordo com um estudo recente de Batista et al. (2019) que não encontrou aumentos significativos na força com grupos treinados com diferentes quantidades de proteínas na dieta (2,2 g/kg/d). Resultados semelhantes aos observados por Antonio et al. (2015), que também não encontraram diferenças nos ganhos de força entre o NPD quando comparado ao HPD (3,4g / kg / d), mesmo usando uma quantidade maior de proteína dietética.

Outros efeitos do TR não influenciados pela DH foram a menor aumento do peso corporal e do índice de adiposidade. (Figura 1A e 1C). Ainda que esses resultados contrastem com os encontrados por Avila et al. (2018), que identificaram a melhora significativa da composição corporal (redução da massa gorda) após oito semanas (5 vezes / semana; 4 séries de 10 saltos aquáticos) em animais submetidos a DH, essa divergência pode ser explicada, em parte, pela maior quantidade de proteína utilizada pelo estudo (35% da energia total), superior à utilizada em nosso estudo (26,1% da energia total).

Por outro lado, a interação entre DH e TR promoveu menor aumento no consumo alimentar e da glicemia desses animais. Embora esse achado do nosso estudo esteja de acordo com a literatura, o benefício relacionado ao controle glicêmico não se traduz em redução do risco cardiovascular (WING et al., 2005). Como demonstrado em um estudo recente, o aumento agudo nos níveis de aminoácidos decorrente de uma DH, em particular a leucina, tem relação causal na progressão da placa de ateroma da raiz da aorta, mesmo como concomitante redução do consumo alimentar e melhora da resposta glicêmica (ZHANG et al., 2020).

Aqui, mostramos também que a DH foi capaz de mitigar a redução causada pelo TR nos níveis de TNF- α , um fenótipo semelhante ao encontrado em um estudo de avaliando o efeito TR em animais submetidos a uma dieta rica em gordura, uma intervenção dietética comprovadamente deletéria ao tecido cardíaco (SPERETTA et al., 2016). Como observado em animais geneticamente modificados, níveis elevados de TNF- α são acompanhados por hipertrofia e diminuição da função ventricular,

redução da responsividade alfa-adrenérgica e morte prematura (JANCZEWSKI et al., 2003).

Ao contrário do observado nos níveis de TNF- α , a DH foi capaz de promover aumento nos níveis de IL-6 no ventrículo esquerdo, mas não modulou a redução dentre os grupos treinados. Embora o papel dessa citocina no tecido cardíaco seja considerado dual, níveis elevados dessa citocina a longo prazo tem papel considerado causal em eventos cardiovasculares (BARTEKOVA et al., 2018; FONTES; ROSE; ČIHÁKOVÁ, 2017). Com relação ao TR, nosso achado está de acordo com Alves et al. (2014) que mostraram que, após 8 semanas, a redução na expressão de IL-6 no ventrículo esquerdo causada pelo TR em animais com insuficiência cardíaca foi igual a observada no grupo controle, sugerindo que os valores dessa citocina tendem retornar à média em menor tempo em resposta ao treinamento (ALVES et al., 2014).

Nos níveis da MMP-2, mostramos pela primeira vez que, ao final de doze semanas, a associação do DH com TR é capaz de aumentar o nível total de dessa MMP no ventrículo esquerdo, em comparação a todos os grupos. Nossos resultados quanto aos níveis de MMP-2 em resposta ao TR, estão de acordo com Guzzoni et al. (2017), que investigando os efeitos crônicos do TR nas alterações no ventrículo esquerdo em animais com 3 e 21 semanas de idade, mostraram que o aumento dos níveis da MMP-2 estavam relacionados a redução do colágeno tipo I em ambos os grupos.

Surpreendentemente, menores níveis de VEGF e NO foram encontrados em animais submetidos ao TR e DNP. Como descrito na literatura, níveis de nitrito e VEGFR-2/Flt-1 (receptor responsável pela ativação da angiogênese) aumentam gradualmente quando avaliados 15, 30 e 45 dias em resposta ao exercício (BELLAFIORE et al., 2019). Embora os resultados desse mesmo estudo tenham mostrado uma relação inversamente proporcional entre os níveis de MMP-2 e fatores angiogênicos, opostos aos demonstrados em nosso estudo, a utilização do treinamento aeróbio impossibilita comparações diretas. Além disso, em animais diabéticos obesos, o aumento desses marcadores angiogênicos no tecido cardíaco são observados após 8 semanas independente de mudanças na composição corporal, metabolismo glicêmico ou estado inflamatório (BRODERICK et al., 2019).

Finalmente, mostramos que nenhuma das intervenções utilizadas em nosso estudo foi capaz de promover hipertrofia do coração. Ainda que essa a hipertrofia do tecido cardíaco (patológica ou fisiológica) seja amplamente descrita, sua ocorrência em desfechos nos dois sentidos não é obrigatória e seu papel na interpretação dos resultados tem caráter complementar (NAKAMURA; SADOSHIMA, 2018). Como demonstrado por Foo et al. (2009) animais submetidos a DH apresentaram maior nível de aterosclerose aórtica, sem alteração nos níveis de colesterol sérico, marcadores de estresse oxidativo ou medidas séricas de inflamação. De forma complementar, um estudo avaliando o efeito de uma DH em animais insuficiência cardíaca mostrou que esse tipo de intervenção dietética diminui a sobrevida, sem causar redução no aumento cardíaco, disfunção contrátil ou mitocondrial (RIBEIRO et al., 2014).

8. CONCLUSÃO

Em resumo, nossos resultados demonstram que o HPD aumenta os níveis de IL-6, seguidos por menor produção de NO no ventrículo esquerdo, o que pode afetar o estado inflamatório. Por outro lado, a TR reduziu os níveis de TNF- α enquanto regulava a produção de NO, os níveis de VEGF e a atividade de MMP-2 em ratos submetidos à HPD, o que fornece um impacto protetor ao exercício resistido contra os efeitos do estilo sedentário e de alta proteína ingestão. Por fim, juntas, a interação entre dieta e exercício físico pode modular respostas inflamatórias, fatores angiogênicos e, conseqüentemente, remodelação cardíaca. O presente estudo fornece informações valiosas sobre os efeitos do HPD e RT.

9. REFERÊNCIAS

ALI, M. A. M.; CHO, W. J. C.; HUDSON, B.; KASSINI, Z.; GRANZIER, H.; SCHULZ, R. Titin Is a Target of Matrix metalloproteinase-2: Implications in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. **Circulation** v. 122, n. 20, p. 2039-47, nov. 2010.

ALMEIDA, J. A.; SANTANA, H. A. P.; MOTTA-SANTOS, D.; NOGUEIRA, M. E.; SILVA, K. K. S.; MIOTTO, H.; MEDEIROS, C. S.; RAVAGNANI, C. C. F.; VOLTARELLI, F. A.; GUIMARÃES, R. C. A. High-Protein Diet Associated with Bocaiuva Supplementation Decreases Body Fat and Improves Glucose Tolerance in Resistance-Trained Rats. **Journal Medicine Food**. [published online ahead of print, 2019 Aug 29]. *J Med Food*. 2019;10.

AL-SHUDIEFAT, A. A. R.; SHARMA, A. K.; BAGCHI, A. K.; DHINGRA, S.; SINGAL, P. K. Oleic acid mitigates TNF- α -induced oxidative stress in rat cardiomyocytes. **Molecular Cellular Biochemistry**. v. 372, n. 1–2, p. 75–82, jan. 2013.

ALTON, T. L.; WILLETT, W. C.; LIU, S.; MANSON, J. E.; ALBERT, C. M.; REXRODE, K.; HU, F. B. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. **New England Journal Medicine**. v. 355, n. 19, p. 1991–2002, nov. 2006.

ALVES, J. P.; NUNES, R. B.; STEFANI, G. P.; DAL LAGO, P. Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: experimental model of heart failure. **PLoS One**. v. 9, n. 10, oct. 2014.

ANAND, S. S.; DAGENAIS, G. R.; MOHAN, V.; DIAZ, R.; PROBSTFIELD, J.; FREEMAN, R.; SHAW, J.; LANAS, F.; AVEZUM, J.; BUDAJ, A.; JUNG, H.; DESAI, D.; BOSCH, J.; YUSUF, S.; GERSTEIN, H. C. Glucose Levels Are Associated With Cardiovascular Disease and Death in an International Cohort of Normal Glycemic and Dysglycemic Men and Women: The EpiDREAM Cohort Study. **European Journal of Preventive Cardiology**. v. 19, n. 4, p. 755-64. aug. 2012.

ANDERSON, D. R.; POTERUCHA, J. T.; MIKULS, T. R.; DUURYEE, M. J.; GARVIN, R. P.; KLASSEN, L. W.; SHURMUR, S. W.; THIELE, G. M. IL-6 and its receptors in coronary artery disease and acute myocardial infarction. **Cytokine**, v. 62, n. 3, p. 395–400, jun. 2013.

ANTONIO, J.; ELLERBROEK, A.; SILVER, T.; ORRIS, S.; SCHEINER, M.; GONZALEZ, A.; PEACOCK, C. A. A high protein diet (3.4 g/kg/d) combined with a heavy resistance training program improves body composition in healthy trained men and women--a follow-up investigation. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. v. 12, n. 39. oct. 2015.

ANTONIO, J.; PEACOCK, C. A.; ELLERBROEK, A.; FROMHOFF, B.; SILVER, T. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 11, n. 1, p. 1–6, may. 2014.

ARAGON, A. A.; SCHOENFELD, B. J.; WILDMAN, R.; KLEINER, S.;

VANDUSSELDORP, T.; TAYLOR, L.; EARNEST, C. P.; ARCIERO, P. J.; WILBON, C.; KALMAN, D. S.; STOUT, J. R.; WILLOUGHBY, D. S.; CAMPBELL, B.; ARENT, S. M.; BANNOCK, L.; SMITH-RYAN, A. E.; ANTONIO, J. International society of sports nutrition position stand: Diets and body composition. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 14, n. 1, p. 1–19, june. 2017.

ARIMONT, M.; SUN, S. L.; LEURS, R.; SMIT, M.; ESCH, I. J. P.; GRAAF, C. Structural Analysis of Chemokine Receptor-Ligand Interactions. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 12, p. 4735–4779, jun. 2017.

ASHOR, A. W.; LARA, J.; SIERVO, M.; CELIS-MORALES, C.; OGGIONI C.; JAKOVLJEVIC, D. G.; MATHERS, J. C. Exercise Modalities and Endothelial Function: A Systematic Review and Dose – Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Sports Medicine**. v. 45, n. 2, p. 279-96, feb. 2014.

AVILA, E. T. P.; LIMA T. R.; TIBANA, R. A.; DE ALMEIDA, P. C.; FRAGA, G. A.; SENA, M. S.; CORONA, L. F. P.; NAVALTA, W.; REZAEI, S.; GHAYOMZADEH.; DAMAZO, A. S.; PRESTES, J.; VOLTARELLI, F. A. Effects of high-protein diet containing isolated whey protein in rats submitted to resistance training of aquatic jumps. **Nutrition**. v. 53, p. 85-94, sep. 2018.

BAGHIROVA, S.; HUGHES, B. G.; POIRIER, M.; KONDO, M. Y.; SCHULZ, R. Nuclear Matrix metalloproteinase-2 in the Cardiomyocyte and the Ischemic-Reperfusion Heart. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**. v, 94, p. 153-161, may. 2016.

BALAKUMAR, P.; MAUNG-U, K.; JAGADEESH, G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. **Pharmacological Research**, v. 113, p. 600–609, nov. 2016.

BALLIGAND, J. L.; KOBZIK, L.; HAN, X.; KAYE, D. M.; BELHASSEN, L.; O'HARA, D. S. O.; KELLY, R. A.; SMITH, T. W.; MICHEL, T. Nitric Oxide-Dependent Parasympathetic Signaling Is Due to Activation of Constitutive Endothelial (Type III) Nitric Oxide Synthase in Cardiac Myocytes. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 270, n. 24, p. 14582-6, jun. 1995.

BANSAL, S. S.; ISMAHIL, M. A.; GOEL M.; ZHOU, G.; ROKOSH, G.; HAMID, T.; PRABHU. Dysfunctional and Proinflammatory Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy. **Circulation**. v. 139, n.2, p. 206–221, jan. 2019.

BARAUNA, V. G.; ROSA, K. T.; IRIGOYEN, M. C.; OLIVEIRA, E. M. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. **Clinical Medicine and Research**, v. 5, n. 2, p. 114–120, jun. 2007.

BARBOZA, C. A.; SOUZA, G. I.; OLIVEIRA, J. C.; SILVA, L. M.; MOSTARDA, C. T.; LIRA, S.; IRIGOYEN, M. C.; RODRIGUES, B. Cardioprotective Properties of Aerobic and Resistance Training Against Myocardial Infarction. **International Journal of Sports Medicine**. v. 37, n. 6, p. 421-430, jun. 2016.

BARTEKOVA, M.; RADOSINSKA, J.; JELEMENSKY, M.; DHALLA, N. S. Role of Cytokines and Inflammation in Heart Function During Health and Disease. **Heart**

Failure Reviews. v. 23, n. 5, p. 733-758, sep, 2018.

BATISTA, A.; MONTEIRO, C. P.; BORREGO, R.; MATIAS, C. N.; TEIXEIRA, F. J.; VALAMATOS, M. J.; OLIVEIRA, A. C.; REIS, J. F.; MENDES, L.; SARDINHA, L. B. Association between whey protein, regional fat mass, and strength in resistance-trained men: a cross-sectional study. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism.** v. 44, n. 1, n. 7–12, jan, 2019.

BATTERHAM, R. L.; HEFFRON, H.; KAPOOR, S.; CHIVERS, J. E.; CHANDARANA, J. E.; HERZOG, H. H.; LE ROUX, C. W.; THOMAS, E. L.; BELL, J. D.; WITHERS, D. J. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. **Cell Metabolism.** v. 4, n. 3, p. 223–233, sep. 2006.

BAUDINO, T. A.; CARVER, W.; GILES, W.; BORG, T. K. Cardiac Fibroblasts: Friend or Foe? **American Journal Physiology Heart Circulation Physiology.** v. 291, n. 3, p. 1015-26, sep. 2006.

BELLAFIORE, M.; BATTAGLIA, G.; BIANCO, A.; FARINA, F.; PALMA, A.; PAOLI, A. The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis. **Journal Translational Medicine.** v. 11, n. 283, nov. 2013.

BELLAFIORE, M.; BATTAGLIA, G.; BIANCO, A.; PALMA, A. Expression Pattern of Angiogenic Factors in Healthy Heart in Response to Physical Exercise Intensity. **Frontiers in Physiology.** v. 10, n. 238, mar. 2019.

BENCSIK, P.; PÁLOCZI, J.; KOCSIS, G. F.; PIPIS, J.; BELECZ, I.; VARGA, Z. V.; CSONKA, C.; GORBE, A.; CSONT, T.; FERDINANDY, P. Moderate Inhibition of Myocardial Matrix metalloproteinase-2 by Ilomastat Is Cardioprotective. **Pharmacological Research.** v. 80, p. 36-42, feb. 2014.

BERGMANN, O.; BHARDWAJ, R. D.; BERNARD, S.; ZDUNEK, S.; HEIDER, F. B.; WALSH, S.; ZUPICICH, J.; ALKASS, K.; BUCHHOLZ, B. A.; DRUID, H.; JOVINGE, S.; FRISEN, J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. **Science.** v. 324, n. 5923, p. 98–102, nov. 2010.

BERNARDO, B. C.; WEEKS, K. L. W.; PRETORIUS, L.; MCMULLEN, J. R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. **Pharmacology and Therapeutics,** v. 128, n. 1, p. 191–227, oct. 2010.

BERNSTEIN, A. M.; SUN, Q.; HU, F. B.; STAMPFER, M. J.; MANSON, J. E.; WILLETT, W. C. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. **Circulation.** v. 122, n. 9, p. 876-83, aug, 2010.

BERRY, E.; BONSONEA, A. M.; WANG, X.; PATRON, C. F. Insights into the activity, differential expression, mutual regulation, and functions of matrix metalloproteinases and A disintegrin and metalloproteinases in hypertension and cardiac disease. **Journal of Vascular Research.** v. 50, n. 1, p. 52–68, 2013.

BOBIN, P.; BELACEL-OUARI, M.; BEDIOUNE, I.; ZHANG, L.; LEROY, J.; LEBLAIS, V.; FISCHMEISTER, R.; VANDECASTEELE, G. Cyclic Nucleotide

Phosphodiesterases in Heart and Vessels: A Therapeutic Perspective. **Archives of Cardiovascular Diseases**. v. 109, n. 6-7, p. 431-43, jul. 2016.

BOSTRÖM, P.; MANN, N.; WU, J.; QUINTERO, P. A.; PLOVIE, E. R.; PANÁKOVÁ, D.; GUPTA, R. K.; XIAO, C.; MACRAE, C. A.; ROSENZWEIG, A.; SPIEGELMAN, B. M. C/EBP β Controls Exercise-Induced Cardiac Growth and Protects Against Pathological Cardiac Remodeling. **Cell**. v. 143, n. 7, p. 1072-83. dDec. 2010.

BOWERS, S. L. K.; BAUDINO, T. A. Cardiac Myocyte-Fibroblast Interactions and the Coronary Vasculature. **Journal of Cardiovascular Translational Research**. v. 5, n. 6, p. 783-793, dec. 2012.

BOZKURT, B.; KRIBBS, S. B.; CLUBB, F. J.; MICHAEL, L. H.; DIDENKO, V. V.; HORNSBY, P. J.; SETA, Y.; ORAL, H.; SPINALE, F. G.; MANN, D. L. Pathophysiologically Relevant Concentrations of Tumor Necrosis Factor-Alpha Promote Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Rats. **Circulation**. v. 9, n. 14, p. 1382-91, apr. 1998.

BRAY, G. A.; SMITH, S. R.; JONGE, L.; XIE, H.; ROOD, J.; MARTIN, C. K.; MOST, M.; BROCK, C.; MANCUSO, S.; REDMAN, L. Effect of Dietary Protein Content on Weight Gain, Energy Expenditure, and Body Composition During Overeating: A Randomized Trial. **JAMA**. v. 307, n. 1, p. 47–55, sep. 2013.

BRINKWORTH, G. D.; NOAKES, M.; KEOGH, J. B.; LUSCOMBE, N. D.; WITTERT, G. A.; CLIFTON, P. M. Long-term effects of a high-protein, low-carbohydrate diet on weight control and cardiovascular risk markers in obese hyperinsulinemic subjects. **International Journal of Obesity**. v. 28, n. 5, p. 661-70, may. 2004.

BRODERICK, T. L.; SENNOTT, J. M.; GUTKOWSKA, J.; JANKOWSKI, M. Anti-inflammatory and angiogenic effects of exercise training in cardiac muscle of diabetic mice. **Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: target and therapy**. v. 12, p. 565–573, apr. 2019.

BROGI, E.; SCHATTEMAN, G.; WU, T.; VARTICOVSKI, L.; KEYT, B.; ISNER, J. M. Hypoxia-induced paracrine regulation of vascular endothelial growth factor receptor expression. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 97, n. 2, p. 469-476, jan. 1996.

BUBIKAT, A.; DE WINDT, L. J.; ZETSCHKE, B.; FABRITZ, L.; SICKLER, H.; ECKARDT, D.; GODECKE, A.; BABA, H. A.; KUHN, M. Local atrial natriuretic peptide signaling prevents hypertensive cardiac hypertrophy in endothelial nitric-oxide synthase-deficient mice. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 280, n. 22, p. 21594-9, jun. 2005.

BURKE, M. A.; COOK, S. A.; SEIDMAN, J. G.; SEIDMAN, C. E. Clinical and Mechanistic Insights Into the Genetics of Cardiomyopathy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 68, n. 25, p. 2871–2886, dec. 2016.

BUSETTO, L.; MARANGON, M.; DE STEFANO, F. High-protein low-carbohydrate diets: what is the rationale? **Diabetes Metab Res Rev**. v. 27, n. 3, p. 230-232, mar. 2011.

CAMERA, M.; GIESEN, P. L.; FALLON, J.; AUFIERO, B. M.; TAUBMAN, M.; TREMOLI, E.; NEMRSON, Y. Cooperation between VEGF and TNF-alpha is necessary for exposure of active tissue factor on the surface of human endothelial cells. **Arteriosclerosis, Thrombolysis, Vascular Biology**. v. 19, n. 3, p. 531-7, mar. 1999.

CAMPBELL, W. W.; TRAPPE, T. A.; JOZSI, A. C.; KRUSKALL, L. J.; WOLFE, R. R.; EVANS, W. J. Dietary protein adequacy and lower body versus whole body resistive training in older humans. **The Journal Physiology**. v. 542 (Pt 2), p. 631-42, jul. 2002.

CANNON, J. G. Inflammatory cytokines in nonpathological states. **News in Physiological Sciences**, v. 15, n. 6, p. 298–303, dec. 2000.

CANTUÁRIA, A. P. C.; FIGUEIREDO, T. M.; FREIRE, M. S.; LIMA, S. M. F.; ALMEIDA, J. A.; FRANCO, O L.; REZENDE, T. M. B. The effects of glucose concentrations associated with lipopolysaccharide and interferon-gamma stimulus on mediators' production of RAW 264.7 cells. **Cytokine**. v. 107, p. 18-25, jul. 2018.

CARMELIET, P.; NG, Y. S.; NUYENS, D.; THEILMEIER, G.; BRUSSELMANS, K.; CORNELISSEN, I.; EHLER, E.; KAKKAR, V. V.; STALMANS, I.; MATTOT, V.; PERRIARD, J. C.; DEWERCHIN, M.; FLAMENG, W; NAGY, A.; LUPU, F, MOONS, L.; COLLEN, D.; D'AMORE, P. A.; SHIMA, D. T. Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. **Nature Medicine**, v. 5, n. 5, p. 495–502, may. 1999.

CHANDRASEKAR B, MITCHELL DH, COLSTON JT, FREEMAN GL. Regulation of CCAAT/Enhancer binding protein, interleukin-6, interleukin-6 receptor, and gp130 expression during myocardial ischemia/reperfusion. **Circulation**. v. 99, n. 3, p. 427– 433, jan. 1999.

CHENG, T. H.; SHIH, N. L.; CHEN, S. Y.; LIN, J. W.; CHEN, Y. L.; CHEN, C. H.; LIN, H.; CHENG, C. F.; CHIU, W. T.; WANG, D. L.; CHEN, J. J. Nitric Oxide Inhibits endothelin-1-induced Cardiomyocyte Hypertrophy Through cGMP-mediated Suppression of Extracellular-Signal Regulated Kinase Phosphorylation. **Molecular Pharmacology**. v. 68, n. 4, p. 1183-92, oct. 2005.

CHO, N. H.; SHAW, J. E.; KARURANGA, S.; HUANG, T.; FERNANDES, J. D. R.; OHLROGGE, A. W.; MALANDA, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 138, p. 271–281, apr. 2018.

CLAESSENS, M.; BAAK, M. A.; MONSHEIMER, S.; SARIS, W, H. M. The effect of a low-fat, high-protein or high-carbohydrate ad libitum diet on weight loss maintenance and metabolic risk factors. **International Journal of Obesity**, v. 33, n. 3, p. 296–304, mar. 2009.

CURTIS, M. W.; RUSSELL, R. Micromechanical Regulation in Cardiac Myocytes and Fibroblasts: Implications for Tissue Remodeling. **PfluegersArchiv: European journal of physiology**. v. 462, n. 1, p-105-17, jul. 2011.

DAS, S.; BABICK, A. P.; XU, Y. J.; TAKEDA, N.; RODRIGUEZ-LEVYA, D.; DHALLA, N. S. TNF-alpha-mediated signal transduction pathway is a major determinant of apoptosis in dilated cardiomyopathy. **Journal Cellular Molecular Medicine**. v. 14, n. 7, p. 1988–1997. jul. 2010.

DAVIES, R. W.; CARON, B. P.; JAKEMAN, P. M. The Effect of Whey Protein Supplementation on the Temporal Recovery of Muscle Function Following Resistance Training: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**. v. 10, n. 2, feb. 2018.

DAWN, B.; XUAN, Y. T.; GUO, Y.; REZAZADEH, A.; STEIN, A. B.; HUNT, G.; WU, W. J.; TAN, W.; BOLLI, R. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2. **Cardiovascular Research**, v. 64, n. 1, p. 61–71, oct. 2004.

DE SOUSA, I. V. N.; TIBANA, R. A.; NASCIMENTO D. C.; VIEIRA, D. C.I.; DURIGAN, J. L. Q.; PEREIRA, G. B.; NAVALTA, J. W.; MARQUETI, R.C.; PRESTES, J. Effects of Resistance Training Volume on MMPs in Circulation, Muscle and Adipose Tissue. **International Journal Sports and Medicine**. v. 38, n. 4, p. 307-13, apr. 2017.

DE SOUZA, M. R.; PIMENTA, L.; PITHON-CURI, T. C.; BUCCI, M.; FONTINELE, R. G.; DE SOUZA, R. R. Effects of aerobic training, resistance training, or combined resistance-aerobic training on the left ventricular myocardium in a rat model. **Microscopy Research Technique**. v.77, n. 9, p.727–734, sep, 2014.

DE WAARD, M. C.; VAN HAPEREN, R.; SOULLIÉ, T.; TEMPEL, D.; DE CROM, R.; DUNCKER, D. J. Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 48, n. 6, p. 1041–1049, jun. 2010.

DEBRUNNER, M.; SCHUIKI, E.; MINDER, E.; STRAUMANN, E.; NAEGELI, B.; MURY, R.; BERTEÇ, O.; FRIELINGS DORF, J. Proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock. **Clinical Research in Cardiology**, v. 97, n. 5, p. 298–305, may. 2008.

DECOUX A, LINDSEY ML, VILLARREAL F, GARCIA RA, SCHULZ R. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down. **Journal Molecular Cellular Cardiology**. v. 77, p. 64–72. dec. 2014.

DEVRIES, M. C.; PHILLIPS, S. M. Supplemental protein in support of muscle mass and health: advantage whey. **Journal Food Science**. v. 80, n. 1, p. 8-15, mar. 2015.

DICKERMAN, R. D.; SCHALLER, F.; MCCONATHY, W. J. Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroid use. **Cardiology**, v. 90, n. 2, p. 145–148, oct. 1998.

DINARELLO, C. A. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. **Annual Review of Immunology**, v. 27, n. 1, p. 519–550, apr. 2009.

DIWAAN, A.; TRAN, T.; MISRA, A.; MANN, L. Inflammatory Mediators and the

Failing Heart: A Translational Approach. **Current Molecular Medicine**. v. 3, n. 2, p. 161-82, mar. 2003.

DIWAN, A.; DIBBS, Z.; NEMOTO, S.; DEFREITAS, G.; CARABELO, B. A.; SIVSUBRAMANIAN, N.; WILSON, E. M.; SPINALE, F. G.; MANN, D. L. Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes. **Circulation**. v. 109 n. 2, p. 262–268. jan, 2004.

DRUMMEN, M.; TISCHMANN, L.; GATTA-CHERIFI, B.; ADAM, T.; WESTERTERP- PLANTENGA, M. Dietary Protein and Energy Balance in Relation to Obesity and Co- morbidities. **Frontiers Endocrinology**. v. 9, n. 443, aug. 2018.

DUNCAN, D. J.; YANG, Z.; HOPKINS, P. M.; STEELE, D. S.; HARRISON, S. M. TNF- α and IL-1 β increase Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes. **Cell Calcium**, v. 47, n. 4, p. 378–386, apr. 2010.

EFFTING, P. S.; BRESCIANINI, S. M. S.; SORATO, H. R.; FERNANDES, B. B.; FIDELIS, G. DOS S. P.; SILVA, P. R. L.; SILVEIRA, P. C. L.; NESI, R. T.; CEDDIA, R. B.; PINHO, R. A. Resistance Exercise Modulates Oxidative Stress Parameters and TNF-a Content in the Heart of Mice with Diet-Induced Obesity. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 112, n. 5, p. 545-552, may, 2019.

EL-KADER, S. M.; AL-JIFFRI, O. H.; AL-SHREEF, F. M. Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes. **African Health Sciences**. v. 15, n. 4, p. 1142–1148, dec. 2015.

ERIKSSON, U.; KURRER, M. O.; SODEREGGER, I.; IEZZI, G.; TAFURI, A.; HUNZIKER, L.; SUZUKI, S.; BACHMAIER, K.; BINGISSER, R. M. PENNINGER, J. M.; KOPF, M. Activation of dendritic cells through the interleukin 1 receptor 1 is critical for the induction of autoimmune myocarditis. **Journal of Experimental Medicine**, v. 197, n. 3, p. 323–331, feb. 2003.

ESKANDARI, V.; AMIRZARGAR, A. A.; MAHMOUDI, M. J.; RAHNEMOON, Z.; RAHMANI, F.; SADATI, S.; RAHMATI, Z.; GORZIN, F.; HEDAYAT, M.; REZAEI, N. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure. **Irish Journal of Medical Science**, v. 187, n. 2, p. 359–368, may. 2018.

ESSEN, M. V.; GIBALA, M. J. Failure of protein to improve time trial performance when added to a sports drink. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 38, n. 8, p. 1476–1483, aug. 2006.

FAGARD, R. H. Athlete's heart: A meta-analysis of the echocardiographic experience. **International Journal of Sports Medicine**, v. 17, n. 3, p. 140-4, nov. 1996.

FAGARD, R. H. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. **Cardiology Clinics**, v. 15, n. 3, p. 397–412, aug. 1997.

FAHMI, A.; SMART, N.; PUNN, A.; JABR, R.; MARBER, M. HEADS, R. P42/p44-

MAPK and PI3K are sufficient for IL-6 family cytokines/gp130 to signal to hypertrophy and survival in cardiomyocytes in the absence of JAK/STAT activation. **Cellular Signaling**, v. 25, n. 4, p. 898–909, apr. 2013.

FANG, L.; ELLIMS, A. H.; BEALE, A. L.; TAYLOR, A. J.; MURPHY, A.; DART, A. M. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. **American Journal of Translational Research**, v. 9, n. 11, p. 5063–5073, nov. 2017.

FANOLA, C. L.; MORROW, D. A.; CANNON, C. P.; JAROLIM, P.; LUKAS, M. A.; BODE, C.; HOCHMAN, J. S.; GOODRICH, E. L.; BRAUNWALD, E.; O'DONOGHUE, M. L. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: Observations from the SOLID-TIMI 52 (stabilization of plaque using darapladib-thrombolysis in myocardial infarction 52) trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 10, oct. 2017.

FERNANDEZ-PATRON, C.; KASSIRI, Z.; LEUNG, D. Modulation of systemic metabolism by MMP-2: from MMP-2 deficiency in mice to MMP-2 deficiency in patients. *Comprehensive Physiology*. v. 6, n. 4, p. 1935-1949, sep. 2016.

FLECK, S. J. Cardiovascular adaptations to resistance training. **Medicine Science Sports Exercise**. v. 20, n. 5, p. 145-51, oct. 1998.

FONTES, A. J.; ROSE, N. R.; ČIHÁKOVÁ, D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 5, p. 139–148, 2017.

FONTES, J. A.; ROSE, N. R.; CIHAKOVA, D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. **Cytokine**. v. 74, n. 1, p. 62-8, jul. 2015.

FONTES, M. T.; SILVA, T. L.; MOTA, M. M.; BARRETO, A. S.; ROSSONI, L. V.; SANTOS, M. R. Resistance exercise acutely enhances mesenteric artery insulin-induced relaxation in healthy rats. **Life Sciences**. v. 94, n. 1, p. 24-29, jan. 2014.

FOO, S. Y.; HELLER, E. R.; WYKRZYKOWSKA, J.; SULLIVAN, C. J.; MANNING-TOBIN, J. J.; MOORE, K. J.; GERSZTEN, R. E.; ROSENZWEIG, A. Vascular effects of a low-carbohydrate high-protein diet. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 106, n. 36, p. 1–6, sep. 2009.

FORSYTHE, C. E.; PHINNEY, S. D.; FEINMAN, R. D.; VOLK, B. M.; FREIDENREICH, D.; QUANN, E.; BALLARD, K.; PUGLISI, M. J.; MARESH, C. M.; KRAEMER, W. J.; BIBUS, D. M.; FERNADEZ, M. L.; VOLEK, J. S. Limited effect of dietary saturated fat on plasma saturated fat in the context of a low carbohydrate diet. **Lipids**, v. 45, n. 10, p. 947–962, oct. 2010.

FOSTER, G. D. et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 21, p. 2082–2090, 22 maio 2003.

FOSTER, G. D.; WYATT, H. R.; HILL, J. O.; MCGUCKIN, B. G.; BRILL, C.; MOHAMMED, B. S.; SZAPARY, P. O.; RADER, D. J.; EDMAN, J. S.; KLEIN, S. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. **New England Journal**

of Medicine. v. 348, n. 348, p. 2082-2090, may. 2003.

FRIELER, R. A.; MORTENSEN, R. M. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. **Circulation.** v. 17, n. 131, p. 1019-30, mar. 2015.

GABRIEL, A. S.; MARTINSSON, A.; WRETLING, B.; AHNVE, S. IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: Their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure. **European Journal of Internal Medicine,** v. 15, n. 8, p. 523–528, dec. 2004.

GANNON, M. C.; NUTTALL, F. Q.; SAEED, A.; JORDAN, K.; HOOVER, H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. **American Journal of Clinical Nutrition,** v. 78, n. 4, p. 734–741, oct, 2003.

GARCIA, J. A. D.; INCERPI, E. K. Fatores e Mecanismos Envolvidos na Hipertrofia Ventricular Esquerda e o Papel Anti-Hipertrófico do Óxido Nítrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 90, n. 6, p. 443-450. Jun. 2008.

GARDNER, C. D.; KIAZAND, A.; ALHASSAN, S.; KIM, S.; STAFFORD, R. S.; BALISE, R. R.; KRAEMER, H. C.; KING, A. C. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A to Z Weight Loss Study: a randomized trial. **JAMA.** v. 297, n. 9, 297, 969–977 (2007)

GARZA, M. A.; WASON, E. A.; CRUGER, J. R.; CHUNG, E.; ZHANG, J. Q. Strength training attenuates post-infarct cardiac dysfunction and remodeling. **Journal of Physiological Sciences,** v. 69, n. 3, p. 523–530, may. 2019.

EGINAT, J.; LARGHI, P.; PARONI, M.; NIZZOLI, G.; PENATTI, A.; PAGANI, M.; GAGLIANI, N.; MERONI, P.; ABRIGNANI, S.; FLAVELL, R. A. The light and the dark sides of Interleukin-10 in immune-mediated diseases and cancer. **Cytokine and Growth Factor Reviews,** v. 30, n. 2015, p. 87–93, aug. 2016.

GEORGE, K. P.; WOLFE, L. A.; BURGGRAF, G. W.; NORMAN, R. Electrocardiographic and echocardiographic characteristics of female athletes. **Medicine and Science in Sports and Exercise.** v. 27, n. 10, p. 1362-1370, oct. 1995.

GHORBANZADEH, V.; MOHAMMADI, M.; DARIUSHNEJAD, H.; ABHARI, A.; CHODARI, L.; MOHADDES, G. Cardioprotective Effect of Crocin Combined with Voluntary Exercise in Rat: Role of Mir-126 and Mir-210 in Heart Angiogenesis. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 109, n. 1, p. 54-62, jul. 2017.

GOŁĄBEK, K. D.; REGULSKA-IŁOW, B. Dietary support in insulin resistance: An overview of current scientific reports. **Advances in clinical and experimental medicine.** v. 28, n. 11, p. 1577-1585, nov. 2019.

GOLDSMITH, E. C.; BORG, T. K. The Dynamic Interaction of the Extracellular Matrix in Cardiac Remodeling. **Journal of Cardiac Failure.** v. 8, n. 6, p. 314-318, dec. 2002.

GREEN, L. C.; WAGNER, D. A.; GLOGOWSKI, J.; SKIPPER, P. L.; WISHNOK, J. S.; TANNENBAUM, S. R. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**. v. 126, n. 1, p. 131-8, oct. 1982.

GROSS, J.; NAGAI, Y. Specific degradation of the collagen molecule by tadpole collagenolytic enzyme. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 54, n. 4, p. 1197–1204, oct. 1965.

GROTHUSEN, C.; HAGEMANN, A.; ATTMANN, T.; BRAESEN, J.; BROCH, O.; CREMER, J.; SCHOETTLER, J. Impact of an Interleukin-1 Receptor Antagonist and Erythropoietin on Experimental Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. **The Scientific World Journal**, v. 2012, n. II, p. 6. may. 2012.

GRÖTZINGER, J. Molecular mechanisms of cytokine receptor activation. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1592, n. 3, p. 215–223, nov. 2002.

GUZZONI, V.; MARQUETI, R. C.; DURIGAN, J. L. Q.; FAUSTINO DE CARVALHO H.; LINO, R. L. B.; MEKARO, M. S.; SANTOS, T. O. C.; MECAWI, A. S.; RODRIGUES, J. A.; HORD, J. M.; LAWLER, J. M.; DAVEL, A. P.; ARAÚJO, H. S. S. Reduced collagen accumulation and augmented MMP-2 activity in left ventricle of old rats submitted to high-intensity resistance training. **JOURNAL APPLIED Physiology**. v. 123, n. 3, p. 655-663. sep.2017.

HAGBERG, C. E.; FALKEVALL, A.; WANG, X.; LARSSON, E.; HUUSLO, J.; NILSSON, I.; MEETEREN, L. A. V.; SAMEN, E.; LU, L.; WELSH, L. C.; YLA-HERTTUALA, S.; LINDHL, P.; ERIKSSON, U. Vacular Endothelial Groth Factor B Controls Endotheial Fatty Acid Uptake. **Nature**. v. 464, n. 7290, p. 917-21, apr.2010.

HAMID, T.; GU, Y.; ORTINES, R. V.; BHATTACHARYA, C.; WANG, G.; XUAN, Y.T.; PRABHU, S. D. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. **Circulation**. v. 119, n. 10, p. 1386–1397, mar. 2009.

HARADA, M.; WAGONER, D. R. V.; NATTTTEL, S. Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. **Circulation Journal**. v. 79, n. 3, p. 495-502, feb. 2015.

HARDY A. Protein and energy: a study of changing ideas in nutrition. **Medical History**. v. 39, n. 3, p. 389–390, jul. 1995.

HARDY, E.; HARDY-SOZA, A.; FERNADEZ-PATRON, C. MMP-2: is too as bad as too high in the cardiovascular system? **American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology**. v. 315, n. 5, p. 1332-1340, nov. 2018.

HARRISON, D. G. Cellular and Molecular Mechanisms of Endothelial Cell Dysfunction. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 100, n. 9, p. 2153-7, nov. 1997.

HARTMAN, M. H. T.; BUDOIN, I. V.; GROOT, H. E.; KOLK, K. W. A. V.; BOER, R. A.; LEACH, I. M.; Vliegenthart, R.; SILLJE, H. H. W.; HARST, P. V. Inhibition

of interleukin-6 receptor in a murine model of myocardial ischemia-reperfusion. **PLoS ONE**. v. 11, n. 12, p. 1–11, dec. 2016.

HAUDEK, S. B.; TAFFET, G. E.; SHNEIDER, M. D.; MANN, D. L. TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. **Journal of Clinical Investigation**. v. 117, n. 9, p. 2692–2701, sep. 2007.

HAYKOWSKY, M. J.; QUINNEY, H. A.; THOMPSON, C. R. Left ventricular morphology in junior and master resistance trained athletes. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v. 32, n. 2, p. 349–352, feb. 2000.

HE, L.; ZHOU, B. Cardiomyocyte proliferation: Remove brakes and push accelerators. **Cell Research**, v. 27, n. 8, p. 959–960, july. 2017.

HEDAYAT, M.; MAHMOUDI, M. J.; ROSE, N. R.; REZAEI, N. Proinflammatory cytokines in heart failure: Double-edged swords. **Heart Failure Reviews**, v. 15, n. 6, p. 543–562, nov. 2010.

HEINRICH, P. C.; CASTELL, J. V.; ANDUS, T. Interleukin-6 and the acute phase response. **Biochemical Journal**, v. 265, n. 3, p. 621–636, feb. 1990.

HELD, C.; WHITE, H. D.; STEWARD, R. A. H.; BUDAJ, A.; CANNON, C. P.; HOCHMAN, J. S.; KOENIG, W.; SIEGBAHN, A.; STEG, P. G.; SOFFER, J.; WEAVER, W. D.; OSTLUND, O.; WALLENTIN, L. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and c-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 10, oct. 2017.

HILDICK-SMITH, D. J. R.; SHAPIRO, L. M. Echocardiographic differentiation of pathological and physiological left ventricular hypertrophy. **Heart**, v. 85, n. 6, p. 615–619, jun. 2001.

HOEBEN, A.; LANDUYT, B.; HIGHLEY, M. S.; WILDIERS, H.; OOSTERON, A. T. V.; BRUIJIN, E. A. D. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. **Pharmacological Reviews**. v. 56, n. 4, p. 549-80, dec. 2004.

HOJLUND, K. Metabolism and Insulin Signaling in Common Metabolic Disorders and Inherited Insulin Resistance. **Danish Medical Journal**. v. 61, n. 7, jul. 2014.

HOLTE, E.; KLEVELAND, O.; UELAND, T.; KUNSZT, G.; BRATLIE, M.; BROCH, K.; MICHELSEN, A. E.; BENDZ, B.; AMUNDSEN, B. H.; AAKHUS, S.; DAMAS, J. K.; GULLESTAD, L.; AUKRUST, L.; WISETH, R. Effect of interleukin-6 inhibition on coronary microvascular and endothelial function in myocardial infarction. **Heart**. v. 103, n. 19, p. 1521–1527, oct. 2017.

HONSHO, S.; NISHIKAWA, S.; AMANO, K.; ZEN, K.; ADACHI, Y.; KISHITA, E.; MATSUI, A.; KATSUME, A.; YAMAGUCHI, S.; NISHIKAWA, K. ISODA, K.; RICHES, D. W. H.; MATOBA, S.; OKIGAKI, M.; MATSUBARA, H. Pressure-mediated hypertrophy and mechanical stretch induces IL-1 release and subsequent IGF-1 generation to maintain compensative hypertrophy by affecting Akt and JNK

pathways. **Circulation Research**, v. 105, n. 11, p. 1149–1158, nov. 2009.

HORNBERGER, T. A.; FARRAR, R. P. Physiological hypertrophy of the FHL muscle following 8 weeks of progressive resistance exercise in the rat. **Canadian Journal Applied Physiology**. v. 29, n. 1, p. 16-31, feb. 2004.

HUANG,C.Y.;NITHIYANANTHAM,S.;LIAO,J.Y.;LIN,W.T.Bioactivepeptides attenuatecardiachypertrophyandfibrosisinspontaneouslyhypertensiverat hearts. **Journal of Food and Drugs Analysis**.v. 28, n. 1, p. 94-104, jan. 2020.

JANCZEWSKI, A. M. et al. Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- α . **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 284, n. 3 53-3, p. 960–969, 2003.

JANCZEWSKI, A. M.; KADOKAMI, T.; LEMSTER, B.; FRYE, C. S.; MCTIERNAN, C. F.; FELDMAN, A. M. Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF- α . **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 284, n. 3 53-3, p. 960–969, mar. 2003.

JANNEY, N. W. The metabolic relationship of the proteins to glucose. **Journal of Biological Chemistry**, v. 20, p. 321–346, jan. 1915.

JARRAH, A. A.; SCHWARSKOPF, M.; WANG, E. R.; LAROCCA, T.; DHUME, E. A.; ZHANG, S.; HADRI, L.; JAHHAR, R.; SCHECTER, TARZAMI, S. T. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes. **Apoptosis**, v. 23, n. 1, p. 79–91, jan. 2018.

JONG, W. M. C., CATE, H.; LINNENBANK, A. C.; BOER, O. J.; REITSMA, P. H.; WINTER, R. J. ZUURBIER, C. J. Reduced acute myocardial ischemia–reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model. **Inflammation Research**, v. 65, n. 6, p. 489–499, mar. 2016.

JUDE, B.; VETEL, S.; METGES, M. A. G.; PENNEC, J. P. Rapid negative inotropic effect induced by TNF- α in rat heart perfused related to PKC activation. **Cytokine**, v. 107, p. 65–69, jul. 2018.

JUNQUEIRA, A.; CICOONA, A. C.; ENGEL, L. E.; ALDÁ, M. A.; DE TOMASI, L. C.; GIUFFRIDA, R.; GIOMETTI, I. C.; FREIRE, A. P. C. F.; AGUIAR, A. F.; PACAGNELLI, F. L. Effects of Growth Hormone on Cardiac Remodeling During Resistance Training in Rats. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 106, n. 1, dec, 2015.

KALLIKOURDIS, M.; MARTINI, E.; CARULLO, P.; SARDI, C.; ROSELLI, G.; VIGNALI, D.; RIVA, F.; BERRE, A. M. O.; STOLEN, T. O.; FUMERO, A.; FAGGIAN,G.; PASQUALE, E. D.; ELIA, L.; RUMIO, C.; CATALUCCI, D.; PAPAIT, R.; CONDORELLI, G. T cell costimulation blockade blunts pressure overload-induced heart failure. **Nature Communications**, v. 8, p. 1–14, mar. 2017.

KELLIE, S.; AL-MANSOUR, Z. Overview of the Immune System. **Micro- and Nanotechnology in Vaccine Development**, v. 357, p. 63–81, 2017.

KEMPF, T.; WOLLERT, KC. Nitric oxide and the enigma of cardiac hypertrophy. **Bioessays**. v. 26, n. 6, p. 608-15, jun. 2004.

KIM, J. E.; O'CONNOR, L. E.; SANDS, L. P.; SLEBODNIK, M. B.; CAMPBELL, W. W. Effects of dietary protein intake on body composition changes after weight loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition Reviews**, v. 74, n. 3, p. 210–224, mar. 2016.

KIRPICHNIKOV, D.; SOWERS, J. R. Diabetes Mellitus and Diabetes-Associated Vascular Disease. **Trends in Endocrinology & Metabolism**. v. 12, n. 5, p. 225-30, jul. 2001.

KIVELA, R.; BRY, M.; ROBCIUC, M. R.; RASANEN, M.; TAAVITSAINEN, M.; SILVOLA, J. M. U.; SARASTE, A.; HULMI, J. J.; ANISIMOV, A.; MAYRANPAA, M. I.; LINDEMAN, J. H.; EKLUND, L.; HELBERG, S.; HLUSHCHUK, R.; ZHUANG, Z. W.; SIMONS, M.; DJONOV, V.; KNUUTI, JUHANI, K.; MERVAALA, E.; ALITALO. VEGF-B-induced Vascular Growth Leads to Metabolic Reprogramming and Ischemia Resistance in the Heart. **EMBO Molecular medicine**. v. 6, n. 3, p. 307-21, mar. 2014.

KJAER, M. Role of Extracellular Matrix in Adaptation of Tendon and Skeletal Muscle to Mechanical Loading. **Physiological Review**. v. 84, n. 2, p. 649-698, apr. 2004.

KLEVELAND, O.; KUNSZT, G.; BRATLIE, M.; UELAND, T.; BROCH, K.; HOLTE, E.; MICHELSEN, A. E.; BENDZ, B.; AMUNDSSEN, B. H.; ESPEVIK, T.; AAKHUS, S.; DAMAS, J. K.; AUKRUST, P.; WISETH, R.; GULLESTAD. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. **European Heart Journal**, v. 37, n. 30, p. 2406–2413, aug. 2016.

KOSMALA W.; PRZEWLOCKA-KOSMALA M.; MAZUREK. W. Proinflammatory cytokines and myocardial viability in patients after acute myocardial infarction. **International Journal Cardiology**. v. 101, n. 3, p. 449-56, jun. 2005.

KOSTOGRYS, R. B.; FRANCYK-ZAROW, M.; MASLAK, E.; GAJDA, M.; MATEUZUK, L.; JACKSON, C. L.; CHLOPICKI, S. Low carbohydrate, high protein diet promotes atherosclerosis in apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor double knockout mice (apoE/LDLR^{-/-}). **Atherosclerosis**, v. 223, n. 2, p. 327–331, aug. 2012.

KUBOTA, T.; MCTIERNAN, C. F.; FRYE, C. S.; SLAWSON, S. E.; LEMSTER, B. H.; KORESTSKY, A. P.; DEMETRIS, A. J.; FELDMAN, A. M. Dilated Cardiomyopathy in Transgenic Mice With Cardiac-Specific Overexpression of Tumor Necrosis Factor- Alpha. **Circulation Research**. v. 81, n. 4, p. 627-35, oct. 1997.

KUMAR, H.; KAWAI, T.; AKIRA, S. Pathogen recognition by the innate immune system. **International Reviews of Immunology**, v. 30, n. 1, p. 16–34, fev. 2011.

KURZEPA, J.; KURZEPA, J.; GOLAB, P.; CZERSKA S.; BIELEWICZ, J. The

significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the ischemic stroke. **International Journal Neuroscience**. v. 124, n.10, p. 707–16, oct. 2014.

KWAK, H. B. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. **Journal Rehabilitation**. v. 9, n. 3, p. 338-347, jun. 2013.

KWAK, H. B.; KIM, J. H.; JOSHI, K.; YEH, A.; MARTINEZ, D. A.; LAWLER, J. M. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. **FASEB Journal**. v. 25, n.3, p. 1106–17. mar. 2011.

KWAK, S. E.; LEE, J. H.; ZHANG, D.; SONG, W. Angiogenesis: focusing on the effects of exercise in aging and cancer. **The Journal of Exercise Nutrition Biochemistry**. v. 22, n. 3, p. 21-6, sep. 2018.

LAACKONEN, J. P.; LAHTEENVUO, J.; JAUHAINEN, S.; HEIKURA, T.; YLSHERTTUALA, S. Beyond Endothelial Cells: Vascular Endothelial Growth Factors in Heart, Vascular Anomalies and Placenta. *Vascular Pharmacology*. v. 112, p. 91-101, jan. 2019.

LACKIE, J. A dictionary of biomedicine. **Oxford University Press**, ISBN-9780199549351, 2010.

LAGIOU, P. SANDIM, S.; WEIDERPASS, E.; LAGIOU, A.; MUCCI, L.; TRICHOPOULOS, D.; ADAMI, H. O. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. **Journal of Internal Medicine**. v. 261, n. 4, p- 366-74, apr. 2007.

LAHTEENVUO, J. E.; LAHTEENVUO, M. T.; KIVELA, A.; ROSENLEW, C.; FALKEVALL, A.; KLAR, J.; HEIKURA, T.; RISSANEN, T. T.; VAHAKANGAS, E.; KOSPISALO, P.; ENHOLM, A.; CARMELIET, P.; ALITALO, K.; ERIKSSON, U.; YLA-HERTTUALA, S. Vascular Endothelial Growth factor-B Induces Myocardium-Specific Angiogenesis and Arteriogenesis via Vascular Endothelial Growth Factor receptor-1- And Neuropilin receptor-1-dependent Mechanisms. **Circulation**. v. 119, n. 6, p. 845- 56, feb. 2009.

LAZZERINI, P. E.; CAPECCHI, P. L.; EL-SHERIF, N.; PASINI, F. L.; BOUTJDIR, M. Emerging Arrhythmic Risk Of Autoimmune and Inflammatory Cardiac Channelopathies. **Journal of the American Heart Association**. v. 7, n. 22, nov. 2018.

LEITE, R. D.; DURIGAN, R. C.; LINO, A. D. S.; CAMPOS, M. V. S.; SOUZA, M. G.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S.; BOUSKELA, E.; KRAEMER-AGUIAR, L. G. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats. **Metabolism**, v. 62, n. 10, p. 1477-84, out. 2013.

LEVINE, B.; KALMAN, J.; MAYER, L.; FILLIT, H. M.; PACKER, M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. **New England Journal of Medicine**. v. 323, n. 4, p. 236–241, jul. 1990.

LI, M.; LI, W.; YOON, J-H.; JEON, B. H.; LEE, S. K. Resistance exercise training increase activation of AKT-eNOS and Ref-1 expression by FOXO-1 activation in

aorta of F344 rats. **Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry**, v. 6, n. 1, p. 165–71, set. 2015.

LI, W.; MITAL, S.; OJAIMI, C.; CSISZAR, A.; KALEY, G.; HINTZE, T. H. Premature death and age-related cardiac dysfunction in male eNOS-knockout mice. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 37, n. 3, p. 671–680, set. 2004.

LI, X.; ZHANG, F.; ZHOU, H.; HU, Y.; GUO, D.; FANG, X.; CHEN, Y. Interplay of TNF- α , soluble TNF receptors and oxidative stress in coronary chronic total occlusion of the oldest patients with coronary heart disease. **Cytokine**, v. 125, n. 154836, jan. 2020.

LI, Y. Y.; FENG, Y. G.; KADOKAMI, T.; MCTIERNAN, C. F.; DRAVIAM, R.; WATKINS, S. C.; FELDMAN, A. M. Myocardial Extracellular Matrix Remodeling in Transgenic Mice Overexpressing Tumor Necrosis Factor Alpha Can Be Modulated by Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 97, n. 23, p. 12746-51, nov. 2000.

LIAO, C.; TSAUO, J. T.; WU, Y.; CHENG, C.; CHEN, H. C.; HUANG, Y.; CHEN, H.; LIOU, T. H. Effects of Protein Supplementation Combined With Resistance Exercise on Body Composition and Physical Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal Clinical Nutrition**. v. 106, n. 4, p. 1078-1091, oct. 2017.

LIVESEY, G. Energy and protein requirements the 1985 report of the 1981 Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. **Nutrition Bulletin**, v. 12, n. 3, p. 138–149, 1987.

LONGHURST, J. C.; KELLY, A. R.; GONYEA, W. J.; MITCHELL, J. H. Echocardiographic left ventricular masses in distance runners and weight lifters. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, v. 48, n. 1, p. 154–162, jan. 1980.

LONGLAND, T.M.; OIKAWA, S.Y.; MITCHELL, C. J.; DEVRIES, M. C.; PHILIPIS, S. M. Higher compared with lower dietary protein during an energy deficit combined with intense exercise promotes greater lean mass gain and fat mass loss: a randomized trial 1. **American Journal Clinical Nutrition**, v. 103, n. 3, p. 738–746, mar. 2016.

LÓPEZ-OTÍN, C.; OVERALL, C. M. Protease degradomics: A new challenge for proteomics. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 3, n. 7, p. 509–519, jul. 2002.

MACDOUGALL, J. D.; MCKELVIE, R. S.; MOROZ, D. E.; SALE, D. G.; MCCARTNEY, N.; BUICK, F. Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. **Journal of Applied Physiology**, v. 73, n. 4, p. 1590–1597, out. 1992.

MAGADUM, A.; DING, Y.; HE, L.; KIM, T.; VASUDEVARAO, M. D.; LONG, Q.; YANG, K.; WICKRAMASINGHE, N.; RENIKUNTA, H. V.; DUBOIS, N.; WEIDINGER, G.; YANG, Q.; ENGEL, F. B. Live cell screening platform identifies

PPAR δ as a regulator of cardiomyocyte proliferation and cardiac repair. **Cell Research**, v. 27, n. 8, p. 1002–1019, ago. 2017.

MANABE, I.; SHINDO, T.; NAGAI, R. Gene Expression in Fibroblasts and Fibrosis: Involvement in Cardiac Hypertrophy. **Circulation Research**. v. 91, n. 12, p. 1103-13, dec, 2002.

MARATHE, P. H.; GAO, H. X.; CLOSE, K. L. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. **Journal Diabetes**. v. 9, n. 4, pp. 320- 324, apr. 2017.

MARCKMANN, P.; OSTHER, P.; PEDERSEN, A. N.; JESPERSEN, B. High-Protein Diets and Renal Health. **Journal of Renal Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 1–5, jan. 2015.
MARON, B. J. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: Clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 9, p. 649–656, set. 2009.

MARQUETI, R. C.; MICOCCI, K. C.; LEITE, R. D.; SELISTRE-DE-ARAUJO, H. S. Nandrolone inhibits MMP-2 in the left ventricle of rats. **International Journal Sports and Medicine**. v. 33, n. 3, p. 181-5, mar. 2012.

MCCULLY, K. S. Chemical Pathology of Homocysteine VII. Cholesterol, Thioretinaco Ozonide, Mitochondrial Dysfunction, and Prevention of Mortality. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 49, n. 4, p. 425–438, set. 2019.

MCMULLEN, J. R.; AMIRAHMADI, F.; WOODCOCK, E. A.; SCHINKE-BRAUN, M.; BOUWMAN, R. D.; HEWITT, K. A; MOLLICA, J. P.; ZHANG, L.; ZHANG, Y.; SHIOI, T.; BUERGER, A.; IZUMO, S.; JAY, P. Y.; JENNINGS, G. L. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110 α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 2, p. 612–617, jan. 2007.

MELINCOVICI, C. S.; BOSCA, A. B.; SUSMAN, S.; MARGINEAN, M.; MIHU, C.; ISTRATE, M.; MODOVAN, I. M.; ROMAN, A. L.; MIHU, C. M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) - Key Factor in Normal and Pathological Angiogenesis. **Romanian Journal of Morphology and Embriology**. v. 59, n. 2, p. 455-467, 2018.

MELO, S. F. S.; SILVA JUNIOR, N. D.; BARAUNA, V. G.; OLIVEIRA, E. M. Cardiovascular Adaptations Induced by Resistance Training in Animal Models. **International Journal of Medical Sciences**. v. 15, n. 4, p. 403-410, feb. 2018.

MERINO, D.; GIL, A.; GOMES, J.; RUIZ, L.; LLANO, M.; GARCÍA, R.; HURLÉ, M. A.; NISTAL, J. F. Experimental modelling of cardiac pressure overload hypertrophy: Modified technique for precise, reproducible, safe and easy aortic arch banding-debanding in mice. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–10, fev. 2018.

MIHARA, M.; HASHIZUME, M.; YOSHIDA, H.; SUZUKI, M.; SHIINA, M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. **Clinical Science**, v. 122, n. 4, p. 143–159, fev. 2012.

MILKIEWICZ, M.; HUDLICKA, O.; BROWN, M. D.; SILGRAM, H. Nitric oxide, VEGF, and VEGFR-2: interactions in activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 289, n. 1, p. 336-343, jul. 2005.

MIYACHI, M.; KAWANO, H.; SUGAWARA, J.; TAKAHASHI, K.; HAYASHI, K.; YAMAZAKI, K.; TABATA, I.; TANAKA, H. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: A randomized intervention study. **Circulation**. v. 110, n. 18, p. 2858–2863, nov. 2004.

MOCAN, M.; MOCAN HOGNOGI, L. D.; ANTON, F. P.; CHIORESCU, R. M.; GOIDESCU, C. M.; STOIA, M. A.; FARCAS, A. D. Biomarkers of inflammation in left ventricular diastolic dysfunction. **Disease Markers**, v. 2019, p. 1-14, jun.2019.

MORALES FE, M. S.; TINSLEY, G. M.; GORDON, P. M. Acute and Long-Term Impact of High-Protein Diets on Endocrine and Metabolic Function, Body Composition, and Exercise-Induced Adaptations. **The American College of Nutrition**, v. 36, n. 4, p. 295-305, mai. 2017.

MORTON, R. W.; MURPHY, K. T.; MCKELLAR, S. R.; SCHOENFELD, B. J.; HENSELMANS, M.; HELMS, E.; ARAGON, A. A.; DEVRIES, M. C.; BANFIELD, L.; KRIEGER, J. W.; PHILIPS, S. M. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. **British Journal of Sports Medicine**. v. 52, n. 6, p. 376-84, mar. 2018.

MOSLEHI, J. J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 15, p. 1457–1467, out. 2016.

MOTA, M. M.; DA SILVA, T. L. T. B.; MACEDO, F. N.; MESQUITA, T. R. R.; QUINTANS JUNIOR, L. J.; SANTANA-FILHO, V. J.; SANTOS, S. L.; SANTOS, M. R. V. Effects of a Single Bout of Resistance Exercise in Different Volumes on Endothelium Adaptations in Healthy Animals. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 108, n.5, p. 436-442, may, 2017.

NADERI-BOLDAJI, V.; JOUKAR, S.; NOORAFSHAN, A.; RAJI-AMIRHASANI, A.; NADERI-BOLDAJI, S.; BEJESHK, M. A. The effect of blood flow restriction along with low-intensity exercise on cardiac structure and function in aging rat: Role of angiogenesis. **Life Sciences**, v. 209, n. July, p. 202–209, set. 2018.

NAKAMURA, M.; SADOSHIMA, J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. **Nature Reviews Cardiology**, v. 15, n. 7, p. 387–407, jul. 2018.

NAMIKI, A.; BROGI, E.; KEARNEY, M.; KIM, E. A.; WU, T.; COUFFINHAL, T.; VARTICOVSKI, L.; ISNER, J. M. Hypoxia Induces Vascular Endothelial Growth Factor in Cultured Human Endothelial Cells. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 270, n. 52, p. 31189-95, dec. 1995.

NARAZAKI, M.; YASUKAWA, K.; SAITO, T.; OHSUGI, Y.; FUKUI, H.; KOISHIHARA, Y.; YANCOPOULOS, G. D.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human

serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. **Blood**, v.82, n.4, p. 1120–1126, ago. 1993.

NEWBY, A. C. Metalloproteinase Production From Macrophages - A Perfect Storm Leading to Atherosclerotic Plaque Rupture and Myocardial Infarction. **Experimental Physiology**. v. 101, n. 11, p. 1327-1337, nov.2016.

NISHINO, M.; KIMURA, T.; KANDA, T.; KOTAJIMA, N.; YOSHIDA, A.; KUWABARA, A.; TAMAMA, K.; FUKUMURA, Y.; KOBAYASHI, I. Circulating interleukin-6 significantly correlates to thyroid hormone in acute myocardial infarction but not in chronic heart failure. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 23, n. 8, p. 509–514, set. 2000.

NUTTALL, F. Q.; GANNON, M. C. Dietary protein and the blood glucose concentration. **Diabetes**, v. 62, n. 5, p. 1371–1372, mai. 2013.

OKA, T.; AKAZAWA, H.; NAITO, A.T.; KOMURO, I. Angiogenesis and cardiac hypertrophy: Maintenance of cardiac function and causative roles in heart failure. **Circulation Research**, v. 114, n. 3, p. 565–571, jan. 2014.

ONDEN, Y.; KUBOTA, T.; INOUE, T.; TSUTSUMI, T.; KAWANO, S.; IDE, T.; TSUTSUI, H.; SUNAGAWA, K. Tumor necrosis factor- α is toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 293, n. 1, p. 743–753, jul. 2007.

PADDON-JONES, D.; WESTMAN, E.; MATTES, R.D.; WOLFE, R.R.; ASTRUP, A.; PLATENGA, M. W. Protein, Weight Management, and Satiety. **American Journal Clinical Nutrition**. v. 87, n. 5, p.1558-61, may. 2008.

PAL, S.; ELLIS, V.; DHALIWAL, S. Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. 5, p. 716–723, set. 2010.

PEDERSEN, A. N.; KONDRUP, J.; BORSHEIM, E. Health effects of protein intake in healthy adults: a systematic literature review. **Food & Nutrition Research**, v.13, n.57, p. 1-29, jul. 2013.

PELLICCIA, A.; MARON, B. J.; DE LUCA, R.; DI PAOLO, F. M.; SPATARO, A.; CULASSO, F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. **Circulation**, v. 105, n. 8, p. 944–949, fev. 2002.

PERRINO, C.; GARGIULO, G.; PIRONTI, G.; FRANZONE, A.; SCUDIERO, L.; DE LAURENTIS, M.; MAGLIULO, F.; ILARDI, F.; CAROTENUTO, G.; SCHIATTARELLA, G. G.; ESPOSITO, G. Cardiovascular effects of treadmill exercise in physiological and pathological preclinical settings. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 300, n. 6, p. 1983–1989, jun. 2011.

PERRINO, C.; NAGA PRASAD, S. V.; MAO, L.; NOMA, T.; YAN, Z.; KIM, H. S.; SMITHIES, O.; ROCKMAN, H. A. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. **Journal of**

Clinical Investigation, v. 116, n. 6, p. 1547–1560, jun. 2006.

PHILLIPS S.M. Higher protein during an energy deficit: muscle's guardian and fat's enemy? **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v. 40, n. 3, p. 503-504, mar. 2008.

PHILLIPS, S. M. Dietary protein for athletes: From requirements to metabolic advantage. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 31, n. 6, p. 647–654, dez. 2006.

PINTO, A. R.; ILINYKH, A.; IVEY, M. J.; KUWABARA, J. T.; D'ANTONI, M. L.; DEBUQUE, R.; CHANDRAN, A.; WANG, L.; ARORA, K.; ROSENTHAL, N. A.; TALLQUIST, M. D. Revisiting Cardiac Cellular Composition Alexander. **Circulation Research**., v. 118, n. 3, p. 400–409, fev. 2016.

PLUIM, B. M.; ZWINDERMAN, A. H.; VAN DER LAARSE, A.; VAN DER WALL, E. E. The athlete's heart: A meta-analysis of cardiac structure and function. **Circulation**, v. 101, n. 3, p. 336–344, jan. 2000.

PÓSA, A.; SZABÓ, R.; KUPAI, K.; BARÁTH, Z.; SZALAI, Z.; CSONKA, A.; VESZELKA, M.; GYONGYOSI, M.; RADÁK, Z.; MENÉSI, R.; PÁVÓ, I.; BERKÓ, A. M.; VARGA, C. Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in a Rat Model: Role of Matrix Metalloproteinase-2. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, p. 1-9, mar. 2015.

POUNIS, G. D.; TYROVOLAS, S.; ANTONOPOULOU, M.; ZEIMBEKIS, A.; ANASTASIOU, F.; BOUNTZTIOUKA, V.; METALLINOS, G.; GOTSIS, E.; LIOLIOU, E.; POLYCHRONOPOULOS, E.; LIONIS, C.; PANAGIOTAKOS, D. B. Long-term animal-protein consumption is associated with an increased prevalence of diabetes among the elderly: The Mediterranean islands (MEDIS) study. **Diabetes and Metabolism**, v. 36, n. 6, p. 484–490, dec. 2010.

PREEDY, M. E. J.; BALIGA, R.; HOBBS, A. Multiplicity of Nitric Oxide and Natriuretic Peptide Signalling in Heart Failure. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. 24, jul. 2019.

PRUDOVA, A.; KELLER, U. A. D.; BUTLER, G.; OVERALL, C. M. Multiplex N-terminome analysis of MMP-2 and MMP-9 substrate degradomes by iTRAQ-TAILS quantitative proteomics. **Molecular and Cellular Proteomics**, v. 9, n. 5, p. 894–911, may. 2010.

RAINER, P. P.; KASS, D. A. Old dog, new tricks: Novel cardiac targets and stress regulation by protein kinase G. **Cardiovascular Research**, v. 111, n. 2, p. 154–162, jul. 2016.

RATHI, S. S.; XU, Y. J.; DHALLA, N. S. Mechanism of cardioprotective action of TNF- α in the isolated rat heart. **Experimental and Clinical Cardiology**, v. 7, n. 2–3, p. 146–150, 2002.

REDDY, V. S.; TRINATH, J.; REDDY, G. B. Implication of homocysteine in protein quality control processes. **Biochimie**, v. 165, p. 19–31, oct. 2019.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY JR, G. C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. **The Journal of Nutrition**, v. 123, n. 1939-51, nov. 1993.

RIBEIRO, R. F. et al. Effect of a high-protein diet on development of heart failure in response to pressure overload. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 39, n. 2, p. 238–247, 2014.

RIBEIRO, R. F.; DABKOWSKI, E. R.; O'CONNELL, K. A.; XU, W.; GALVAO, T. F.; HECKER, P. A.; SHEKAR, K. C.; STEFANON, I.; STANLEY, W. C. Effect of a High-Protein Diet on Development of Heart Failure in Response to Pressure Overload. **Applied physiology, nutrition and metabolism**, v. 39, n. 2, p. 238-47, feb, 2014.

RIDDLE, M. R.; ASPIRAS, A. C.; GAUDENZ, K.; PEUB, R.; SUNG, J. Y.; MARTINEAU, B.; PAEVEY, M.; BOX, A. C.; TABIN, J. A.; MCGAUGH, S.; BOROWSKY, R.; TABIN, C. J.; ROHNER, N. Insulin resistance in cavefish as an adaptation to a nutrient-limited environment. **Nature**, v. 555, n. 7698, p. 647–651, mar. 2018.

RIETMAN, A.; SCHWARZ, J.; BLOKKER, B.A.; SIEBELINK, E.; KOK, F.J.; AFMAN, L.A.; TOMÉ, D.; MENSINK, M. Increasing Protein Intake Modulates Lipid Metabolism in Healthy Young Men and Women Consuming a High-Fat Hypercaloric Diet. **The Journal of Nutrition**, v. 144, n. 8, p. 1174–1180, ago. 2014.

RIZI, E. P.; LOH, T.P.; BAIG, S.; CHHAY, V.; HUANG, S.; QUEK, J. C.; TAI, E. S.; TOH, S.; KHOO, C. M. A high carbohydrate, but not fat or protein meal attenuates postprandial ghrelin, PYY and GLP-1 responses in Chinese men. **Public Library of Science**, v. 13, n. 1, p. 1–12, jan. 2018.

ROACH, K.M.; BRADDING, P. Ca²⁺ signalling in fibroblasts and the therapeutic potential of KCa3.1 channel blockers in fibrotic diseases. **British Journal of Pharmacology**, nov. 2019.

ROCZKOWSKY, A.; CHAN, B.Y.H.; LEE, T.Y.T.; MAHMUD, Z.; HARTLEY, B.; JULIEN, O; ARMANIOUS, G.; YOUNG, H.S.; SCHULZ, R. Myocardial MMP-2 contributes to SERCA2a proteolysis during cardiac ischemia-reperfusion injury. **Cardiovascular Research**, v. 207, ago. 2019.

RODEN, M.; SHULMAN, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. **Nature**, v. 576, n. 7785, p. 51–60, dez. 2019.

RODRÍGUEZ, D.; MORRISON, C. J.; OVERALL, C. M. Matrix metalloproteinases: What do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1803, n. 1, p. 39–54, jan. 2010.

ROMANCHIKOVA, N.; TRAPENCIERIS, P.; ZEMITIS, J.; TURKS, M. A novel matrix metalloproteinase-2 inhibitor triazolylmethyl aziridine reduces melanoma cell invasion, angiogenesis and targets ERK1/2 phosphorylation. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 29, n.6, p.765–72, dez. 2014

RUAN, Y.; HUANG, S.; HE, D.; GOPAUL, R.; LI, Z.; CHEN, G. Effect of TNFRSF6B neutralization antibody on cell growth suppression and apoptosis induction in glioma cells. **Neoplasma**, v. 62, n. 4, p.574–581, mai. 2015.

SANCHEZ, M. C; NAVAS-CARRILLO, D.; ORENES-PINERO, E. Controversies Surrounding High-Protein Diet Intake: Satiating Effect and Kidney and Bone Health. **Advances in Nutrition: An International Review Journal**, v. 6, n. 3, p. 260–266, may. 2015.

SARDELI, A.V.; TOMELERI, C.M.; CYRINO, E.S.; FERNHALL, B.; CAVAGLIERI, C.R.; CHACON-MIKAHIL, M.P.T. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis. **Experimental Gerontology**, v. 111, n. 1, p. 188–196, out. 2018.

SCHAPER, F.; ROSE-JOHN, S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 26, n. 5, p. 475–487, out. 2015.

SCHIATTARELLA G.G.; HILL J.A. Inhibition of hypertrophy is a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload. **Circulation**, v.131, n.16, p. 1435–1447, abr. 2015.

SCHULZ, R. Intracellular Targets of Matrix Metalloproteinase-2 in Cardiac Disease: Rationale and Therapeutic Approaches. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 47, p. 211-42, 2007.

SCHULZ, R. Intracellular Targets of Matrix Metalloproteinase-2 in Cardiac Disease: Rationale and Therapeutic Approaches. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 47, n. 1, p. 211–242, fev. 2007.

SCHULZ, R.; SMITH, J. A.; LEWIS, M. J.; MONCADA, S. Nitric oxide synthase in cultured endocardial cells of the pig. **British Journal of Pharmacology**. v. 104, n. 1, p. 21-4, sep. 1991.

SCHWINGSCHACKL, L.; HOFFMANN, G. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factor: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition Journal**, v.12, n.48, p. 1-9, abr. 2013.

SHAI, I. et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. **Trial**, v. 359, n. 3, 2008.

SHAI, I; SCHWARZFUCHS, D.; HENKIN, Y.; SHAHAR, D. R.; WITKOW, S.; GREENBERG, I.; GOLAN, R.; FRASER, D.; BOLOTIN, A.; VARDI, H.; TANGI-ROZENTAL, O.; ZUK-RAMOT, R.; SARUSI, B.; BRICKNER, D.; SCHWARTZ, Z.; SHEINER, E.; MARKO, R.; KATORZA, E.; THIERY, J.; FIEDLER, G. M.; BLÜHER, M.; STUMVOLL, M.; STAMPFER, M. J. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. **New England Journal of Medicine**. v. 359, n. 3, p. 229–241, jul. 2008.

SHIMIZU, I.; MINAMINO, T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 97, p. 245–262, ago. 2016.

SILVA, D. V.; WACLAWOVSKY, G.; KRAMER, A. B.; STEIN, C.; EIBEL, B.; GREZANNA, G. B.; SCHAUN, M. I.; LEHNEN, A. M. Original Article Comparison of Cardiac and Vascular Parameters in Powerlifters and Long-Distance Runners: Comparative Cross-Sectional Study. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v.111, n.6, p. 772–781, jul. 2018.

SILVA, F.S.; BORTOLIN, R.H.; ARAÚJO, D.N.; MARQUES, D.E.S.; LIMA, J.P.M.S.; REZENDE, A.A.; VIEIRA, W.H.B.; SILVA, N.B.; MEDEIROS, K.C.P.; ACKERMANN, P.W.; ABREU, B.J.; DIAS, F.A.L. Exercise training ameliorates matrix metalloproteinases 2 and 9 messenger RNA expression and mitigates adverse left ventricular remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats. **Cardiovascular Pathology**, v.29, p. 37–44, mai. 2017.

SILVA, S. D.; JR; JARA, Z. P.; PERES, R.; LIMA, L. S.; SCAVONE, C.; MONTEZANO, A. C.; TOUYZ, R. M.; CASARINI, D. E.; MICHELINI, L. C. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling induced by exercise in hypertension: Role for local angiotensin II reduction. **Public Library of Science**. v.12, n.12, p. 1–19, dez. 2017.

SIVASUBRAMANIAN, N.; COKER, M. L.; KURRELMAYER, K. M.; MACLELLAN, W. R.; DEMAYO, F. J.; SNIPALE, F. G.; MANN, D. L. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. **Circulation**, v. 104, n. 7, p. 826–831, aug. 2001.

SOUZA, R. R.; FRANÇA, E.; MADUREIRA, D.; PONTES, C. C. R.; SANTANA, J. O.; CAPERUTO, E. C. Resistance training improves aortic structure in Wistar rats. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 21, n. 4, p. 244–250, aug. 2017.

STRØM, C. C.; MARK, A.; THORKIL, P.; CHRISTOFFERSEN, T. E. H.; JOZEF, L.; MICHAEL, V. H.; GALBO, S. H.; SØREN, P. S. Expression profiling reveals differences in metabolic gene expression between exercise-induced cardiac effects and maladaptive cardiac hypertrophy. **FEBS Journal**, v. 272, n. 11, p. 2684–2695, 2005.

SUN, M.; CHEN, M.; DAWOOD, F.; ZURAWSKA, U.; LI, J. Y.; PARKER, T.; KASSIRI, Z.; KIRSHENBAUM, L. A.; ARNOLD, M.; KHOKHA, R.; LIU, P. P. Tumor necrosis factor- α mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. **Circulation**, v. 115, n. 11, p. 1398–1407, mar. 2007.

SUN, M.; FINK, P. J. A New Class of Reverse Signaling Costimulators Belongs to the TNF Family. **The Journal of Immunology**, v. 179, n. 7, p. 4307–4312, 2007.

TAKAWALE, A.; SAKAMURI, S. S. V. P.; KASSIRI, Z. Extracellular matrix communication and turnover in cardiac physiology and pathology. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 2, p. 687–719, apr. 2015.

TAKIMOTO, E.; NORIMICHI, K.; STEVEN, H.; ELIZABETH, A. K.; MANLING, Z.; TAKAHIRO, N.; DJAHIDA, B.; KATHLEEN, L. G.; ROBERT, B.; DAVID, P. S.; MICHAEL, E. M.; DAVID, A. K KOITABASHI, N.; HSU, S.; KETNER, E. A.; ZHANG, M.; NAGAYAMAT.; BEDJA, D.; GABRIELSON, K. L.; BLANTON, B.; SIDERVSKI, D. P.; MENDELSON, M. E.; KASS, D. A. Regulator of G protein signaling 2

mediates cardiac compensation to pressure overload and antihypertrophic effects of PDE5 inhibition in mice. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 2009;119, n. 2, p. 408–420, feb. 2009. doi:10.1172/JCI35620

TAMAKI, T.; UCHIYAMA, S.; NAKANO, S. A Weight-Lifting Exercise Model for Inducing Hypertrophy in the Hindlimb Muscles of Rats. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v. 24, n. 8, p. 881-6, aug. 1992.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. **Cold Harbor Perspectives in Biology**. v. 6, n. Kishimoto 1989, p. 1–16, sep. 2014.

TIAN, M.; YUAN, Y. C.; LI, J. Y.; GIOFRIDDO, M. R.; HUANG, R. C. Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. **Chronic Diseases and Translational Medicine**, v. 1, n. 1, p. 18–26, mar. 2015.

TISONCIK, J. R.; KORTH, M. J.; SIMMONS, C. P.; FARRAR, J.; MARTIN, T. R.; KATZE. Into the Eye of the Cytokine Storm. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 76, n. 1, p. 16–32, mar. 2012.

TOBOREK, M.; HENNIG, B. Dietary methionine imbalance, endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. **Nutrition Research**, v. 16, n. 7, p. 1251–1266, july. 1996.

TOLDO, S.; SCHATZ, A. M.; MEZZAROMA, E.; CHAWLA, R.; STALLARD, T. W.; STALLARD, W. C.; JAHANGINI, A.; TASSEL, B. W. V.; ABBATE, A. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection during myocardial ischemia reperfusion in the mouse. **Cardiovascular Drugs and Therapy**. v. 26, n. 3, p. 273–276, jun. 2012.

TSUJITA, Y.; MURASKI, J.; SHIRAISHI, I.; KATO, T.; KAJSTURA, J.; ANVERSA, P.; SUSSMAN, M. A. Nuclear targeting of Akt antagonizes aspects of cardiomyocyte hypertrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 32, p. 11946–11951, aug. 2006.

TURA, A.; BARBARAB, C.; CARMENB, C.; PAOLOB, S.; PIETROB, M.; ANNAB, V.; GIOVANNIA, P.; ANGELO, A. Insulin sensitivity and secretion in young, healthy subjects are not changed by Zone and Mediterranean diets. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 3, n. 3, p. 233–237, sept. 2010.

TURKB EY.E. B.; MCCLELLAND, R. L.; KRONMAL, R. A.; BURKE, G. L.; BILD. D. E.; TRACY, R. P.; ARAI, A. E.; LIMA J. A. C.; BLUEMKE, D. A. The Impact of Obesity on the Left Ventricle. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 3, n. 3, p. 266–274, mar. 2010.

TUYSUS, B.; MOSIG, R.; ALTUM, G.; SANCAK, S.; GLUCKSMAN, M. J.; MARTIGNETTI, J. A. A Novel Matrix Metalloproteinase 2 (MMP2) Terminal Hemopexin Domain Mutation in a Family With Multicentric Osteolysis With Nodulosis and Arthritis With Cardiac Defects. **European Journal of Human Genetics**. v. 17, n. 5, p. 565-72, may. 2009.

URHAUSEN, A.; KINDERMANN, W. Echocardiographic Findings in Strength- and

Endurance-Trained Athletes. **Sports Medicine**. v. 13, n. 4, p. 270–284, oct. 2012.

VALGIMIGLI, M.; CECONI, C.; MALAGUTTI, P.; MERLI, E.; SOUKHOMOVSKAIA, O.; FRANCOLINI, G.; CICCHITELLI, G.; ADRIANA OLIVARES, A.; PARRINELLO, G.; PERCOCO, G.; GUARDIGLI, G.; MELE, D.; PIRANI, R.; FERRARI, R. Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: The cytokine-activation and long-term prognosis in myocardial infarction (C-ALPHA) study. **Circulation**, v. 111, n. 7, p. 863–870, feb. 2005.

VAN HUL, M.; LIJNEN, H. R. Matrix metalloproteinase inhibition impairs murine adipose tissue development independently of leptin. **Endocrine Journal**. v. 58, n. 2, p. 101-107, 2011.

VAN TASSELL, B. W.; CNADA, J.; CARBONE, S.; TANKLE, C.; BUCKLEY, L.; ERDLE, C. O.; ABOUZAKI, N. A.; DIXON, D.; KADARIYA, D.; CHRISTOPHER, S.; SCHATZ, A.; REGAN, J.; VISCUSI, M.; BUONO, M. D.; MELCHIOR, R.; MANKAD, P.; LU, J.; SCULTHORPE, R.; ZOCCAI, G. B. LESNESKY, E.; ARENA, R.; ABBATE, A. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results from the Recently Decompensated Heart failure Anakinra Response Trial (REDHART). **Circulation. Heart failure**, v. 10, n. 11, p. 1–23, nov. 2017.

VARMA, A.; DAS, A.; HOKE, N. H.; DURRANT, D. E.; SALLOUM, F. N.; KUKREJA, R. C. Anti-Inflammatory and Cardioprotective Effects of Tadalafil in Diabetic Mice. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, p. 1–10, 2012.

VEGA, R. B.; KONHILAS, J. P.; KELLY, D. P.; LEINWAND, L. A. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. **Cell Metabolism**. v.25, n.5, p. 1012–1026, may. 2017.

VEJA, R. B.; KONHILAS, J. P.; KELLY, D. P.; LEINWAND, L. A. Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Adaptation to Exercise. **Cell Metabolism**. v.25, n.5, p. 1012–1026, may. 2017.

VELDHORST, M.; SMEETS, A.; SOENEN, S.; HOCHSTENBACH-WAELEN, A.; HURSEL, R.; DIEPVENS, K.; LEJEUNE, M.; LUSCOMBE-MARSH, N.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. Protein-induced satiety: Effects and mechanisms of different proteins. **Physiology and Behavior**, v. 94, n. 2, p. 300–307, may.2008.

VELLAICHHAMY, E.; SOMMANA, N. K.; PANDEY, K. N. Reduced cGMP Signaling Activates NF- κ B in Hypertrophied Hearts of Mice Lacking Natriuretic Peptide receptor-A. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 327, n. 1, p. 106-111, feb. 2005.

VEMPATI, P.; POPEL, A. S.; GABHANN, F. M. Extracellular Regulation of VEGF: Isoforms, Proteolysis, and Vascular Patterning. **Cytokine Growth Factor Reviews**. v. 25, n. 1, p. 1-19, feb. 2014.

VERGNAUD, A. C.; NORAT, T.; MOUW, T.; ROMAGUERA, D.; MAY, A. M.; MESQUITA, H. B. B.; DAPHNE VAN DER A, D.; AGUDO, A.; WAREHAM, N.; KHAW, K. T.; ROMIEU, I.; FREISLING, H.; SLIMANI, N.; PERQUIER, F.;

BOUTRON-RUAULT, M. C.; CHAPELON, F. C.; PALLI, D.; BERRINO, F.; MATTIELLO, A.; TUMINO, R.; RICCERI, F.; RODRÍGUEZ, L.; ESTHER MOLINA-MONTES, E. M.; AMIANO, P.; BARRICARTE, A.; CHIRLAQUE, M. D.; FRANCESCA L CROWE, F. L.; ORFANOS, P.; NASKA, A.; TRICHOPOULOU, A.; TEUCHER, B.; KAKS, R.; BOEING, H.; BUIJSSE, B.; JOHANSSON, I.; HALLMANS, G.; DRAKE, I.; SONESTEDT, E.; JAKOBSEN, M. U.; OVERVAD, K.; TJØNNELAND, A.; HALKJÆR, J.; SKEIE, G.; BRAATEN, T.; LUND, E.; RIBOLI, E.; PEETERS, P. H.M. Macronutrient Composition of the Diet and Prospective Weight Change in Participants of the EPIC-PANACEA Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, 2013.

VERMA, S. K.; KRISHNAMURTHY, P.; BAREFIELD, D.; SINGHH, N.; GUPTA, R.; MABERS, E.; THAL, M.; MACKIE, A.; HOXHA, E.; RAMIREZ, V.; QIN, G.; SADAYAPPAN, S.; GHOSH, A. K.; KISHORE, R. IL 10 Treatment Attenuates Pressure Overload-Induced Hypertrophic Remodeling and Improves Heart Function via STAT3 Dependent Inhibition of NFκB. **Circulation**, v. 126, n. 4, p. 418–429, jul. 2013.

VETTOR, R.; VALERIO, A.; RAGNI, M.; TREVELLIN, E.; GRANZOTTO, M.; OLIVIERI, M.; TEDESCO, T.; RUOCCO, C.; ANDREA FOSSATI, A.; FABRIS, R.; SERRA, R.; CARRUBA, M. O.; NISOLI, E. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: Role in adaptation of glucose metabolism. **American Journal Physiology - Endocrinology Metabolism**. v. 306, n. 5, p. 519– 28, mar. 2014.

VIRTANEN, H. E. K.; VOUTILAINEN, S.; KOSKINEN, T. T.; MURSU, J.; KOKKO, P.; YLILAURI, M. P. T.; TOUMAINEN, T. P.; SALONEN, J. T.; VIRTANEN, J. K. Dietary proteins and protein sources and risk of death: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. **American Journal Clinical Nutrition**. v. 109, n. 5, p. 1462-1471, may, 2019.

WALRAND, S.; Short, K. R.; Bigelow, M. L.; Sweatt, A. J.; Hutson, S. M.; Nair, K. S. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 4, p. 921–928, oct.2008.

WANG, H.; IANG, X. H.; YANG, F.; GAUBATZ, J. W.; MA, L.; MAGERA, M. J.; YANG, X. F.; BERGER, P. B.; DURANTE, W.; POWNALL, H. J., SCHAFER, A. I. Hyperhomocysteinemia accelerates atherosclerosis in cystathionine beta-synthase and apolipoprotein E double knock-out mice with and without dietary perturbation. **Blood**. v. 101, n. 10, p. 3901–3907, may. 2003.

WANG, T. J.; LARSON, M. G.; VASAN, R. S.; CHENG, S.; RHEE, E. P.; MCCABE, E.; LEWIS, G. D.; FOX, C. S.; JACQUES, P. F.; FERNANDEZ, C.; O'DONNELL, C. J.; CARR, S. A.; MOOHTA, V. K.; FLOREZ, J. C.; SOUZA, A.; MELANDER, O.; CLISH, C. B.; GERSZTEN, R. E. Metabolite profiles and diabetes. **Nature Medicine**, v. 17, n. 4, p. 448–453, apr. 2011.

WANG, X.; XIAN, T.; JIA, X.; ZHANG, L.; LIU, L.; MAN, F.; ZHANG, X.; ZHANG, J.; PAN, Q.; GUO, L. A cross-sectional study on the associations of insulin resistance with sex hormone, abnormal lipid metabolism in T2DM and IGT patients. **Medicine**

(United States), v. 96, n. 26, jun. 2017.

WEICKERT, M. O.; RODEN, M.; ISKEN, F.; HOFFMANN, D.; NOWOTNY, P.; OSTERHOFF, M.; BLAUT, M.; ALPERT, C.; GOGEBAKAN, O.; BUMKE-VOGT, C.; MUELLER, F.; MACHANN.; BARBER, T. M. PETZKE, K L. HIERHOLZER, J.; HORNEMANN, S.; KRUSE, M.; ILLNER, A. K.; KOHL, A., LOEFFEOLHOLZ, ARAFAT, A. M.; MOHHLIG, M.; PFEIFFER, H. Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 2, p. 459–471, aug. 2011.

WEISENSEE, D.; HAHN, J. B.; SHOEPPE, W.; FRIEDRICH, I. L. Effects of cytokines on the contractility of cultured cardiac myocytes. **International Journal of Immunopharmacology**, v. 15, n. 5, p. 581–587, jul. 1993.

WESTERTERP-PLANTEGA, M. Protein, weight management, and satiety. The **American Journal of Clinical Nutrition**. v.87, n.5, p. 1558–1561, mai. 2008.

WHITING, D. R.; GUARIGUATA, L.; WEIL, C.; SHAW, J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 94, n. 3, p. 311–321, dec. 2011.

WILKOWSKA, A.; PIKUŁA, M.; RYNKIEWICZ, A.; WDOWCZYK-SZULC, J.; TRZONKOWSKI, P.; LANDOWSKI, J. Increased plasma pro-inflammatory cytokine concentrations after myocardial infarction and the presence of depression during next 6-months. **PsychiatriaPolska**. v. 49, n. 3, p.455–464, jun. 2015.

WING, R. R. et al. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2005.

WING, R. R.; BOLIN, P.; BRANCATI, F. L.; BRAY, G. A.; CLARK, J. M.; CODAY, M.; CROW, R. S.; CURTIS, J. M.; EGAN, C .M.; ESPELAND, M. A.; EVANS, M.; FOREYT, J. P.; GHAZARIAN, S.; GREGG, E. W.; HARRISON, B.; HAZUDA, H. P.; HILL, J. O.; HORTON, E. S.; HUBBARD, V. S.; JAKICIC, J. M.; JEFFERY, R. W.; JOHNSON, K. C.; KAHN, S. E.; KITABCHI, A. E.; KNOWLER, W. C.; LEWIS, C. E.; MASCHAK-CAREY, B. J.; MONTEZ, M. G.; MURILLO, A.; NATHAN, D. M.; PATRICIO, J.; PETERS, A.; PI-SUNYER, X.; POWNALL, H.; REBOUSSIN, D.; REGENSTEINER, J. G.; RICKMAN, A. D.; RYAN, D. H.; SAFFORD, M.; WADDEN, T. A.; WAGENKNECHT, L. E.; WEST, D. S.; WILLIAMSON, D. F.; YANOVSKI, S. Z. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**. v. 369, n. 2, p. 145-54, jul. 2013.

WITARD, O. C.; GARTHE, I.; PHILLIPS, S. M. Dietary Protein for Training Adaptation and Body Composition Manipulation in Track and Field Athletes. **International Journal Sport Nutrition and Exercise Metabolism**. v. 29, n. 2, p. 165-74, mar. 2019.

WOLFE, R. R. Protein Summit: Consensus areas and future research. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 5, p. 1582–1583, may. 2008.

WOLLERT, K. C.; FIEDLER, B.; GAMBARYAN, S.; SMOLENSKI, A.; HEINEKE, J.; BUTT, E.; TRAUTWEIN, C.; LOHMANN, S. M.; DREXLER, H. Gene Transfer of

cGMP-dependent Protein Kinase I Enhances the Antihypertrophic Effects of Nitric Oxide in Cardiomyocytes. **Hypertension**. v. 39, n. 1, p. 87-92, jan. 2002.

WOOLARD, J.; BEVAN, H. S.; HARPER, S. J.; BATES, D. O. Molecular Diversity of VEGF-A as a Regulator of Its Biological Activity. **Microcirculation**. v. 16, n. 7, p. 572-92, oct. 2009.

WRIGHT, C. S.; ZHOU, J.; SAYER, R. D.; KIM, J. E.; CAMPBELL, W. W. Effects of a high-protein diet including whole eggs on muscle composition and indices of cardiometabolic health and systemic inflammation in older adults with overweight or obesity: A randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 10, n. 7, p. 1–17, jul. 2018.

WU, G.; FLYNN, N. E.; FLYNN, S. P.; JOLLY, C. A.; DAVIS, P. K. Dietary protein or arginine deficiency impairs constitutive and inducible nitric oxide synthesis by young rats. **The Journal Nutrition**. v. 129, n. 7, p. 1347-54, jul. 1999.

WU, G.; RANA, J. S.; WYKRZYKOWSKA, J.; DU, Z.; KE, Q.; KANG, P.; LI, J.; LAHAM, R. J. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. **American Journal Physiology Heart Circulatory Physiology**. v. 296, n. 2, p. H389-95, feb. 2009.

XIE, K.; HUANG, S.; WANG, Y.; BELTRAN, P. J.; JUANG, S. H.; DONG, Z.; REED, J. C.; MCDONNELL, T. J.; MCCONKEY, D. J.; FIDLER, I. J. Bcl-2 protects cells from cytokine-induced nitric-oxide-dependent apoptosis. **Cancer Immunology, Immunotherapy**. v. 43, n. 2, p. 109-115, nov. 1996.

YANG, Z.; XIA, W. H.; SU, C.; WU, F.; ZHANG, Y. Y.; XU, S. Y.; LIU, X.; ZHANG, X. Y.; OU, Z. J.; LAI, G. H.; LIAO, X. X.; JIN, Y. F. TAO, J. Regular exercise-induced increased number and activity of circulating endothelial progenitor cells attenuates age-related decline in arterial elasticity in healthy men. **International Journal of Cardiology**, v. 165, n. 2, p. 247–254, may. 2013.

YASMIN, W.; STRYNADKA, K. D.; SCHULZ, R. Generation of Peroxynitrite Contributes to Ischemia-Reperfusion Injury in Isolated Rat Hearts. **Cardiovascular Research**. v. 33, n. 2, p. 422-32, feb. 1997.

YOGASUNDARAM, H.; NIKHANJ, A.; PUTKO, B. N.; BOUTIN, M.; JAIN-GHAI, S.; KHAN, A.; AURAY-BLAIS, C.; WEST, M. L.; OUDIT, G. Y. Elevated Inflammatory Plasma Biomarkers in Patients With Fabry Disease: A Critical Link to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Journal of the American Heart Association**. v. 7, n. 21, nov. 2018.

YU, Z.; NAN, F.; WANG, L.Y.; JIANG, H.; CHEN, W.; JIANG, Y. Effects of high-protein diet on glycemic control, insulin resistance and blood pressure in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition**. aug. 2019.

ZHANG, M.; XU, Y. J.; SAINI, H. K.; TURAN, B.; LIU, P. P.; DHALLA. TNF- α as a potential mediator of cardiac dysfunction due to intracellular Ca²⁺-overload. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 327, n. 1, p. 57–63, dec, 2005.

ZHANG, Q.; DENG, S.; SUN, K.; LIN, S.; LIN, Y.; ZHU, B.; CAI, X. MMP-2 and Notch signal pathway regulate migration of adipose-derived stem cells and chondrocytes in co-culture systems. **Cell Proliferation**. v. 5, n. 6, p.1–10, june 2017.

ZHANG, X.; SERGIN, I.; EVANS, T. D.; JEONG, S.-J.; RODRIGUEZ-VELEZ, A.; KAPOOR, D.; CHEN, S.; SONG, E.; HOLLOWAY, K. B.; CROWLEY, J. R.; EPELMAN, S.; WEIHL, C. C.; DIWAN, A.; FRAN, D.; MITTENDORFER, B.; STITZIEL, N. O.; SCHILLING, J. D.; LODHI, I. J.; RAZANI, B. High-protein diets increase cardiovascular risk by activating macrophage mTOR to suppress mitophagy. **Nature Metabolism**. v. 2, n. 1, p. 110–125, jan. 2020.

ZHAO, T.; ZHAO, W.; CHEN, Y.; LIU, L.; AHOKAS, R. A.; SUN, Y. Differential Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Isoforms and Receptor Subtypes in the Infarcted Heart. **International Journal of Cardiology**. v. 167, n. 6, p. 2638-45, sep. 2013

ZHAO, X. J.; LIU, X. L.; HE, G.X.; XU, H. P. Effects of single-dose atorvastatin on interleukin-6, interferon gamma, and myocardial no-reflow in a rabbit model of acute myocardial infarction and reperfusion. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 47, n. 3, p. 245–251, feb. 2014.

ZHOU, Y.; ZHAO, M.; PU, Z.; XU, Z.; LI, X. Relationship Between Oxidative Stress and Inflammation in Hyperuricemia: Analysis Based on Asymptomatic Young Patients With Primary Hyperuricemia. **Medicine (Baltimore)**. v. 97, n. 49. Dec. 2018.

ZUCKER, S; PEI, D; CAO, J; LOPEZ-OTIN. Membrane type-matrix metalloproteinases (MT-MMP). **Current Topics in Developmental Biology**, v. 54, p. 1–74, fev, 2003.