

Efeitos do exercício físico na prevenção e tratamento de lesões por isquemia: uma revisão de literatura

Effects of physical exercise on the prevention and treatment of ischemia injuries: a literature review

Felipe Cruz Costa¹, Amanda Freitas Teixeira da Silva¹, Bernardo Felipe Santana de
Macedo¹, Giulia Vitória Nascimento da Silva¹, Tereza Maria Meireles Fernandes da Silva¹,
Marcus Vinicius Henriques Brito²

Costa FC, Silva AFT, Macedo BFS, Silva GVN, Silva TMMF, Brito MVH. Efeitos do exercício físico na prevenção e tratamento de lesões por isquemia: uma revisão de literatura / *Effects of physical exercise on the prevention and treatment of ischemia injuries: a literature review*. Rev Med (São Paulo). 2020 set.-out.;99(5):480-90.

RESUMO: *Introdução:* Em 2013 mais de 17,3 milhões de mortes/ano foram causadas por doenças cardiovasculares, acompanhado de uma estimativa de mais de 23,6 milhões de mortes para 2030, representando a maior causa global de morte. *Objetivo:* Esta revisão de literatura tem como objetivo a sistematização do conhecimento acerca dos efeitos do exercício físico como medida de prevenção e/ou tratamento em lesões causadas por isquemia, a fim de instigar novas pesquisas e contribuir para a disseminação de informação atual. *Metodologia:* Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico dos estudos a respeito dos efeitos do exercício físico como medida de prevenção e tratamento de lesões causados por isquemia nos tecidos de animais submetidos a experimentação científica, em que foram coletados 99 artigos a partir de uma busca nas bases de dados Pubmed, SciELO e Lilacs com os descritores: “ischemia”, “exercise”, “rats” e “muscle”. *Resultados e Conclusão:* A atual literatura aponta para um consenso acerca dos efeitos cardioprotetores e neuroprotetores do atividade física, com ênfase no aumento da resistência contra agentes oxidantes, melhoria no processo de angiogênese, maior resistência contra acidificação do meio, melhoria no processo de cardiomiogênese, e apresenta as vias de sinalização moleculares que possivelmente explicam os efeitos advindos do exercício físico nas suas mais diferentes intensidades.

Descritores: Isquemia; Exercício físico; Estresse oxidativo.

ABSTRACT: *Introduction:* In 2013, more than 17.3 million deaths / year were caused by cardiovascular diseases, accompanied by an estimate of more than 23.6 million deaths by 2030, registering the largest global cause of death. *Objective:* This literature review aims to systematize knowledge about the effects of physical exercise such as measuring and / or treating injuries caused by ischemia, in order to instigate new research and contribute to the dissemination of current information. *Methodology:* This study analyzed a bibliographic review of an analytical nature of the studies and respect for the effects of physical exercise, as a treatment and treatment measure for injuries caused by ischemia in tissues of scientific experimentation animals, in which 99 articles were collected from a search in the Pubmed, SciELO and Lilacs databases with the descriptors: “ischemia”, “exercise”, “mice” and “muscle”. *Results and Conclusion:* The current literature points to a consensus on the cardioprotective and neuroprotective effects of physical exercise, with increased resistance against oxidants, improvement in the angiogenesis process, greater resistance against acidification of the environment, improvement in the cardiomyogenesis process, and presents as molecular signaling pathways that can explain the advanced effects of physical exercise in its different intensities.

Keywords: Ischemia; Exercise; Oxidative stress.

1. Universidade do Estado do Pará. Acadêmicos de medicina. ORCID: Costa FC - <https://orcid.org/0000-0003-4273-0039>; Silva AFT - <https://orcid.org/0000-0001-8431-1452>; Macedo BFS - <https://orcid.org/0000-0002-9891-6038>. Silva GVN - <https://orcid.org/0000-0003-4303-9063>, Silva TMMF - <https://orcid.org/0000-0001-9178-1655>. Email: felipecruzcosta2000@gmail.com, amandaftsm@gmail.com, bernardofelipe.macedo@gmail.com, giulianascimentox@gmail.com, tmeireles95@gmail.com.
 2. Universidade do Estado do Pará. Professor titular. <https://orcid.org/0000-0003-1476-0054>. Email: marcusvhbrito@gmail.com.
- Endereço para correspondência:** Felipe Costa. Rua Raul Soares, 62, Belém, PA. Email: felipecruzcosta2000@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Em 2013 mais de 17,3 milhões de mortes/ano foram causadas por doenças cardiovasculares, acompanhado de uma estimativa de mais de 23,6 milhões de mortes para 2030, representando a maior causa global de morte¹. A fim de diminuir significativamente as possíveis consequências adversas das doenças cardiovasculares (DCV), em 2011, as Nações Unidas definiram oficialmente as doenças não transmissíveis como o principal interesse para a saúde global².

Nesse sentido, o exercício físico quando se constitui em uma parte integrante das atividades laborativas e de lazer tem como efeitos benéficos a prevenção da doença coronariana e a diminuição da mortalidade por todas as causas, como indicado claramente por dados epidemiológicos^{3,4,5}. Assim, destaca-se a relevância de estudos nessa área para compreender de que maneira a atividade física age no corpo humano para obtenção desses benefícios.

Além disso, vantagens do exercício físico praticado antes da isquemia cerebral foram indicados por diversos estudos, denotando um efeito neuroprotetor no cérebro, além de benefícios no desempenho motor^{6,7,8}. A angiogênese em corações isquêmicos também é melhorada quando o treinamento é usado como tratamento, em esteiras, por exemplo, foi capaz de produzir melhora significativa no crescimento colateral de vasos em pacientes com doença arterial coronariana⁹.

Logo, esta revisão de literatura tem como objetivo a sistematização do conhecimento acerca dos efeitos da atividade física como medida de prevenção e/ou tratamento em lesões causadas por isquemia, com a finalidade instigar

novas pesquisas e contribuir para a disseminação de informação atual.

MÉTODO

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico dos estudos a respeito dos efeitos do exercício físico como medida de prevenção e tratamento de lesões causados por isquemia nos tecidos de animais submetidos a experimentação científica.

A coleta de dados foi realizada no dia 5 de janeiro de 2020, e utilizou-se para a pesquisa as bases de dados National Library of Medicine (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura latino-americana e do caribe em ciências da saúde (LILACS). Foi definido como critério de inclusão; artigos publicados a partir do ano de 2015 até a data de coleta de dados, com o objetivo de selecionar informações atuais sobre o assunto. Outro critério diz respeito aos descritores utilizados. Foram incluídos nesse estudo artigos encontrados na busca pelos descritores; “ischemia”, “exercise”, “rats” e “muscle”.

Após a seleção dos artigos conforme os critérios de inclusão previamente definidos, foram seguidos, nessa ordem, os seguintes passos: leitura exploratória; leitura seletiva e escolha do material que se adequam aos objetivos e tema deste estudo; leitura analítica e análise dos textos, finalizando com a realização de leitura interpretativa e redação. Não foram utilizados critérios baseados em Escala de Jadad, pontuação pela PEDro ou quality of research. Todos os artigos encontrados foram avaliados conjuntamente pelos cinco autores responsáveis pela redação desse estudo. Apenas artigos disponíveis em inglês ou português foram incluídos nos resultados desse estudo. O fluxograma a seguir detalha o processo de seleção dos artigos.

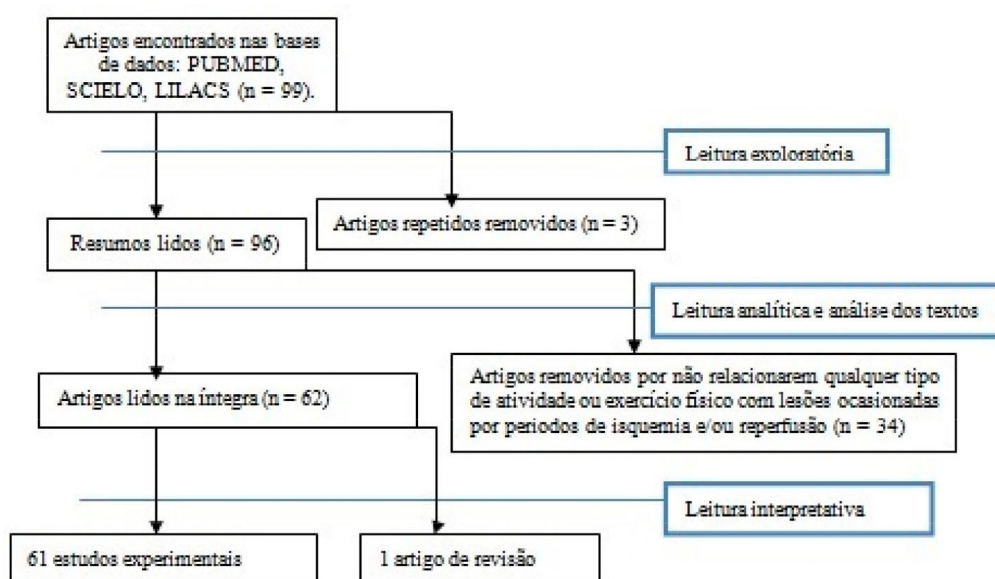


Figura 1 - Artigos selecionados

RESULTADOS

Foram selecionados 99 artigos por meio dos descritores nas bases de dados citadas, dos quais apenas 62 foram mantidos a partir da análise dos critérios de inclusão e exclusão, 3 artigos removidos por estarem presentes em mais de uma base de dados, 34 artigos foram removidos após a leitura exploratória e seletiva por não relacionarem

qualquer tipo de atividade ou exercício físico com lesões ocasionadas por períodos de isquemia/reperfusão.

A Tabela 1 contém os artigos que corresponderam a todos os critérios de inclusão definidos, com seu autor principal, ano de publicação e conclusão mais relevante de cada estudo, todos são posteriormente analisados durante a discussão nesse estudo.

Tabela 1 - Artigos selecionados

AUTOR	ANO	CONCLUSÃO
Szabó et al. ¹⁰	2018	Exercício aumenta a atividade da MMP-2 e reduz a fibrose e minimiza a lesão de isquemia-reperfusão no tecido cardíaco.
Teixeira ¹¹	2017	Efeitos dos tratamentos hormonais T3 e T4 foram semelhantes, ou melhores, aos proporcionados pelo treinamento físico aeróbio.
Alánová ¹²	2017	O treinamento físico não amplifica a cardioproteção conferida aos corações submetidos a infarto por hipóxia normobárica contínua.
Bulut ¹³	2016	Agonistas do receptor de estrogênio, bem como a oxitocina, em conjunto com o exercício, podem ser novas terapêuticas eficazes para proteger contra a isquemia miocárdica em mulheres na pós-menopausa.
Rinaldi ¹⁴	2015	Dados sugerem que há uma reação cerebral precoce à indução do infarto do miocárdio, envolvendo células não neuronais, que é atenuada pelo exercício.
Peng ¹⁵	2017	Resultados revelaram em primeiro lugar que a irisina mitigou a lesão neuronal induzida por privação de oxigênio-glicose.
Shiragaki ¹⁶	2019	Achados demonstram que o estímulo elétrico assume características comuns de exercício no modelo de claudicação de rato, o que pode facilitar as investigações sobre os mecanismos locais de recuperação funcional induzida por exercício.
Sharma ¹⁷	2019	O pré-condicionamento do exercício aeróbio diminui significativamente a regulação dos eventos patológicos ou biomarcadores e aumenta os biomarcadores fisiológicos nas fases pré e pós-infarto do miocárdio.
Lu ¹⁸	2018	Pré-condicionamento alivia a lesão miocárdica induzida por exercício exaustivo por meio da regulação negativa dos canais KATP cardíacos e da autofagia.
Walters ¹⁹	2015	A atividade protege contra dano muscular de longo prazo, mas não contra lesão neural de curto prazo ou desacoplamento excitação-contração.
Garza ²⁰	2019	Treinamento de força pode ser benéfico para pós-infarto do miocárdio ao atenuar a dilatação do ventrículo esquerdo e a disfunção cardíaca concomitante.
Xu ²¹	2017	Treinamento físico de intensidade moderada aumenta significativamente a expressão das proteínas TR- α 1 e TR- β 1, que por sua vez pode aumentar o α -MHC e melhorar a função contrátil miocárdica e o prognóstico.
Schaun ²²	2017	Treinamento físico preservou parcialmente a função cardíaca e aumentou a resposta antioxidante intracelular no tecido cardíaco após infarto agudo do miocárdio.
Naderi ²³	2019	Treinamento físico melhorou a função cardíaca e os níveis de marcadores de células-tronco e cardiomiócitos, e reduziu o tamanho do infarto.
Cunha ²⁴	2017	Treinamento físico aeróbio melhora a homeostase redox plantaris na insuficiência cardíaca associada a uma diminuição da NADPH oxidase, ativação de proteínas sensíveis a redox e hiperatividade do proteossoma, prevenindo atrofia.
Vujic ²⁵	2018	Cardiomiogênese pode ser ativada pelo exercício no coração de camundongo adulto normal e lesado e sugere que a estimulação da geração de cardiomiócitos endógenos pode contribuir para os benefícios do exercício.
Wang ²⁶	2018	Exercício confere certos aspectos de seus efeitos cardioprotetores por meio da ativação do eixo BDNF / TrkB de uma maneira dependente de NO.
Lee ²⁷	2017	Treinamento físico pode contribuir para a melhora da disfunção muscular e da função cardíaca pós-infarto no miocárdio.
Farah ²⁸	2017	As células endoteliais coronarianas, ao invés dos cardiomiócitos, desempenham um papel fundamental na cardioproteção dependente da eNOS do exercício.
Glean ²⁹	2015	Infusão de NO ₂ – pode aumentar o controle vascular do músculo esquelético durante o exercício em ratos com insuficiência cardíaca crônica.
Melo ³⁰	2019	Processo de angiogênese pode ter influenciado a recuperação muscular e reduzido a atrofia muscular das fibras do tipo I em animais que se exercitaram antes da isquemia cerebral.
Shen ³¹	2015	Receptores Kinin B1 e B2 desempenham papéis na angiogênese do músculo cardíaco induzida por exercício.
Pósa ³²	2015	Seis semanas de treinamento de exercício voluntário preservaram o coração contra lesões cardíacas.
Schaun ³³	2017	Treinamento aeróbio antes do infarto agudo do miocárdio preserva parcialmente a função cardíaca.
Daliang ³⁴	2019	O exercício aeróbio aumentou os níveis séricos de netrina-1, netrina-1 miocárdica e do receptor DCC e reduziu a expressão das proteínas MMP2 e MMP9 miocárdicas, para melhorar o grau de fibrose após infarto do miocárdio em ratos.
Calegari ³⁵	2018	Treinamento físico atenua o nível de TNF- α e também melhora o nível de citocina IL-10 no músculo esquelético de ratos com insuficiência cardíaca.
Sharma ³⁶	2018	Tratamento com CuNP e treinamento físico sozinho ou em combinação fosforila favoravelmente as vias da GSK-3 β quinase e diminui ainda mais o estresse oxidativo, citocinas inflamatórias, apoptose e aumenta a biodisponibilidade sérica de NO em ratos insultados isquemia-reperfusão, o que protege o dano miocárdico.
Meng ³⁷	2017	O pré-condicionamento de curto e longo prazo pode reduzir a lesão miocárdica após exercício exaustivo.
Sun ³⁸	2018	Pré-condicionamento do exercício desempenha seu papel cardioprotetor por meio da ativação da via de sinalização JAK2 / STAT3, reduzindo a apoptose das células miocárdicas e aliviando a lesão de isquemia miocárdica.

continua

Tabela 1 - Artigos selecionados*continuação*

AUTOR	ANO	CONCLUSÃO
Jia ³⁹	2018	Exercício intervalado aumentou o desempenho funcional do coração e foi acompanhado com a reversão da remodelação patológica cardíaca.
Bo ⁴⁰	2019	Treinamento intervalado pode melhorar o transiente de cálcio e a função contrátil do miócito ventricular único em ratos adultos com infarto do miocárdio.
Xiao ⁴¹	2017	Exercício aeróbio intermitente controlado pode inibir a via do TGF β por meio da regulação positiva para a expressão de miR-29a e miR-101a e, finalmente, causar uma fibrose reduzida e formação de cicatriz no tecido cardíaco.
Shi ⁴²	2017	MicroRNAs-17-3p contribui para o crescimento cardíaco induzido pelo exercício e protege contra a remodelação ventricular adversa.
Lu ⁴³	2016	Peptídeo natriurético tipo C e o receptor B do peptídeo natriurético cardíacos tem papel importante na cardioproteção mediada por pré-condicionamento contra lesão miocárdica induzida por exercício de alta intensidade em ratos.
Melo ⁴⁴	2015	Treinamento físico restaura os níveis de expressão de microRNA-1 e -214 e evita a mudança na proteína NCX e Serca-2a e nas expressões gênicas.
Xi ⁴⁵	2016	Follistatin-likel é um mediador potencial da cardioproteção induzida por exercício em ratos pós-infarto do miocárdio.
Lu ⁴⁶	2015	Treinamento intervalado de alta intensidade foi superior ao treinamento contínuo de intensidade moderada no que diz respeito à atenuação do estresse oxidativo e à melhora do metabolismo dos glicolipídios do miocárdio pós-infarto do miocárdio.
Feriani ⁴⁷	2017	A associação de treinamento físico e brometo de piridostigmina promovem alguns benefícios adicionais na modulação autonômica cardiovascular e no perfil inflamatório em ratos infartados.
Wang ⁴⁸	2018	Corrida em roda elevou a cinética da ponte cruzada dos cardiomiócitos, a sensibilidade ao Ca ²⁺ e a responsividade da função contrátil à estimulação do receptor β -adrenérgico em ambos os sexos animais estudados.
Danes ⁴⁹	2018	Exercício físico gera um mecanismo de proteção que limita o grau de acidose miocárdica e dano subsequente que acompanha o estresse de isquemia-reperfusão ⁹ .
Li ⁵⁰	2019	O nível de autofagia ativada durante a fase cardioprotetora iniciada por pré-condicionamento pode estar parcialmente envolvido nos efeitos cardioprotetores.
Parry ⁵¹	2017	A síntese de proteínas e a degradação de proteínas estão ligadas com a cardioproteção associada ao exercício e suscetibilidade mitocondrial pela primeira vez em isquemia-reperfusão no tecido cardíaco.
Bozi ⁵²	2016	Estudo fornece evidências para a atenuação de treinamento físico aeróbio do estresse de retículo endoplasmático cardíaco por meio do restabelecimento do controle de qualidade da proteína cardíaca, o que contribui para uma melhor função cardíaca em ratos com insuficiência cardíaca pós-infarto do miocárdio.
Guizoni ⁵³	2016	O exercício tardio melhora a função sistólica e modula as proteínas de sinalização do cálcio intracelular em ratos com infarto no miocárdio moderado e grande.
Alleman ⁵⁴	2016	O exercício ajuda a sustentar a bioenergética mitocondrial pós-isquêmica e a homeostase redox.
Bei ⁵⁵	2017	O aumento induzido por exercício nas vesículas extracelulares circulantes aumenta os efeitos protetores das vesículas extracelulares endógenas contra a lesão de isquemia-reperfusão cardíaca.
Feng ⁵⁶	2018	O exercício aeróbico precoce combinado com tratamento de água salina rica em hidrogênio tem o potencial de ser uma nova medida de precaução para proteger a lesão miocárdica após o infarto no miocárdio.
Cai ⁵⁷	2018	Todos os tipos de exercícios podem inibir efetivamente a atrofia do músculo esquelético através do aumento da capacidade antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo e a degradação de proteínas e regulando a expressão dos fatores de crescimento no músculo esquelético.
Ranjbar ⁵⁸	2016	Dez semanas de treinamento físico aeróbio e suplementação de L-arginina promovem a arteriogênese dos músculos cardíacos e gastrocnêmios.
Togoe ⁵⁹	2019	O treinamento aeróbio de alta intensidade em um modelo animal de doença renal resultou no aumento do número de fibras musculares com área transversal menor.
Lavorato ⁶⁰	2016	A combinação da terapia precoce com células-tronco mesenquimais e exercícios de resistência não potencializa os benefícios de tais tratamentos para a remodelação cardíaca estrutural e funcional em ratos infartados.
Huang ⁶¹	2016	Treinamento físico suprimiu as vias apoptóticas dependentes do receptor Fas cardíaco induzida pela ovariectomia e dependentes da mitocôndria em modelos de ratos ovariectomizados.
Chen ⁶²	2015	Sistema proposto proporciona maior neuroproteção em um modelo de acidente vascular cerebral animal na comparação com uma esteira convencional e uma roda motorizada para uma determinada intensidade de exercício.
Confortim ⁶³	2019	Exercício acrobático pode ser uma boa opção terapêutica principalmente em crianças acometidas por hipóxia-isquêmica neonatal e pode ser responsável por bons resultados nos aspectos cognitivos e motores.
Zhou ⁶⁴	2018	Estudo forneceu uma base preliminar para pesquisas futuras sobre o efeito terapêutico do treinamento movimento voluntário contra danos neuronais induzidos por AVC.
Li ⁶⁵	2017	A irisina reduz a lesão neuronal induzida por isquemia através da ativação das vias de sinalização Akt e ERK1 / 2 e contribui para o efeito neuroprotetor do exercício físico contra a isquemia cerebral.
Kiuchi ⁶⁶	2019	Foi discutido o papel e a relevância de novas ferramentas direcionadas ao sistema nervoso simpático.
Smenes ⁶⁷	2018	O exercício pode tornar o miocárdio e as mitocôndrias mais vulneráveis a danos perioperatórios
Yuan ⁶⁸	2018	O exercício exaustivo causa graves lesões às cardiomiofibrilas, induzindo hipóxia-isquemia e alterando a ultraestrutura.
Liao ⁶⁹	2015	Treinamento de exercício de alta intensidade em longo prazo induziria hipertrofia cardíaca acompanhada por danos ao coração, acarretando um risco de alterações patológicas.
Reyes ⁷⁰	2015	O exercício pode ser um estressor secundário na função cardíaca.
Carfagna ⁷¹	2015	A capacidade de G. sulphuraria de reduzir o dano oxidativo associado ao exercício e a disfunção mitocondrial o torna potencialmente útil mesmo em outras condições que levam ao estresse oxidativo, incluindo hipertireoidismo, inflamação crônica e isquemia-reperfusão.

DISCUSSÃO

Há um consenso na literatura sobre o exercício físico ser benéfico ao corpo humano, como, por exemplo, seus efeitos cardioprotetores¹⁰⁻¹³, neuroprotetores¹³⁻¹⁵ e melhora da angiogênese¹⁶, no entanto, ao detalhar cada um desses benefícios e como o mesmo é causado que o conhecimento se mostra rico, porém não completo.

Nesse sentido, o exercício físico aeróbico aumenta a força e consolida os músculos cardíacos para trabalhar sobre estresse^{17,18}, protegendo contra danos musculares a longo prazo¹⁹. Resultados demonstram que treinamento de força pode ser benéfico para o pós-infarto do miocárdio, atenuando a dilatação do ventrículo esquerdo e a disfunção cardíaca concomitante associada ao infarto do miocárdio²⁰, enquanto o treinamento de resistência aumenta as dimensões interiores do ventrículo esquerdo como resultado da expansão plasmática induzida pela albumina²⁰. Já o treinamento físico de intensidade moderada aumenta significativamente a expressão das proteínas TR- α 1 e TR- β 1, que por sua vez podem regular positivamente a cadeia pesada de α -miosina e melhorar a função contrátil do miocárdio e o prognóstico após infarto no miocárdio²¹.

Efeito Caridoprotetor e Resposta Anti-Oxidante

Além disso, estes estudos demonstram que o treinamento físico preserva parcialmente a função cardíaca e aumenta a resposta antioxidante intracelular no tecido cardíaco de animais após infarto agudo no miocárdio²².

Este, quando realizado em diferentes intensidades, melhora a função cardíaca e os níveis dos marcadores de células-tronco e cardiomiócitos, reduzindo o tamanho do infarto. Ademais foi relatado que exercícios de alta intensidade causam maiores aumentos que exercícios de baixa e moderada intensidade²³, o que mostra que a intensidade do exercício tem alta influência sobre seus efeitos. O exercício físico aeróbico evitou os sinais de insuficiência cardíaca e a atrofia muscular esquelética em ratos com infarto no miocárdio treinados, que mostraram uma melhor tolerância ao exercício, atenuaram a disfunção cardíaca e aumentaram a área transversal da fibra plantar²⁴. A atividade física aeróbica melhora a homeostase redox na insuficiência cardíaca associada a uma diminuição da NADPH oxidase, ativação de proteínas sensíveis a redox e hiperatividade do proteassomo, impedindo ainda mais a atrofia²⁴. Esses dados reforçam o papel do exercício físico aeróbico como uma terapia eficiente para perda de massa muscular na insuficiência cardíaca. Exercício após o infarto do miocárdio também induz uma resposta cardiomiogênica robusta em uma zona de borda estendida da área infartada²⁵.

Ativação do Eixo Neurotrófico e Angiogênese

Em um estudo experimental realizado com ratos foi observado que os ratos do grupo do exercício exibiram aumento da angiogênese miocárdica e melhora da função cardíaca²⁶.

No geral, os resultados demonstram que o exercício confere certos aspectos de seus efeitos cardioprotetores através da ativação do eixo fator neurotrófico derivado do cérebro / TrkB de maneira dependente de NO²⁶, um processo no qual o estresse de cisalhamento induzida por fluido pode desempenhar um papel crucial. O fator neurotrófico derivado do cérebro é induzido pelo treinamento físico no músculo esquelético e na área não infartada do ventrículo esquerdo²⁷, o que pode contribuir para a melhora da disfunção muscular e da função cardíaca após o infarto no miocárdio.

Ainda sobre o NO, foi observado que são as células endoteliais coronarianas, em vez dos cardiomiócitos, que desempenham um papel fundamental na cardioproteção dependente de eNOS²⁸, além disso, dados demonstram que a infusão de NO²⁻ pode aumentar o controle vascular do músculo esquelético durante o exercício em ratos com insuficiência cardíaca crônica²⁹. Em outros estudos o processo ampliado de angiogênese foi repetido^{30,31}, o que mostra a consistência dessa informação.

Os níveis de mRNA e proteína dos receptores B1 e B2 no grupo de treinamento físico foram significativamente maiores do que os do grupo com infarto do miocárdio, maiores do que os do grupo controle³¹. O número capilar no músculo cardíaco também mostrou a mesma tendência. Houve correlação entre o número capilar e a proteína do receptor B1 (não a proteína do receptor B2) em todos os grupos³¹. Logo, os receptores Kinin B1 e B2 desempenham um papel na angiogênese do músculo cardíaco induzida pelo exercício. No entanto, o receptor B1 parece ter um papel mais proeminente³¹.

Vias de Sinalização Ativadas Pelo Exercício Físico

Em outro estudo, após um treinamento de seis semanas, obteve-se a preservação do coração contra lesões cardíacas, este também associou esse mecanismo de proteção à diminuição da atividade da metaloproteinases da matriz-2³².

O treinamento aeróbico associado a um infarto agudo no miocárdio também é responsável por um aumento na expressão do GLUT4³³ e aumentou os níveis séricos de netrina-1, netrina-1 do miocárdio e receptor DCC, reduziu a expressão das proteínas miocárdicas MMP2 e MMP9, para melhorar o grau de fibrose após infarto do miocárdio em ratos³⁴, e, também, não apenas atenua o nível de TNF- α , mas também melhora o nível de citocina IL-10 no músculo esquelético de ratos com insuficiência cardíaca³⁵.

Outrossim, foi apontado um tratamento com CuNP e treinamento físico, isoladamente ou em combinação, pois favorecem as vias da fosforilato GSK-3 β quinase e diminuem ainda mais o estresse oxidativo, citocinas inflamatórias, apoptose e aumentam a biodisponibilidade sérica de NO nos ratos que sofreram com isquemia-reperusão, o que tende a proteger os danos do miocárdio³⁶. Além disso, o exercício físico em longo prazo inibe significativamente a expressão de Caspase-8, 3 mRNA e reduz a síntese de proteínas³⁷.

A atividade física desempenha seu papel cardioprotetor, também, ao ativar a via de sinalização JAK2/STAT3, reduzindo a apoptose das células do miocárdio e aliviando a lesão de isquemia do miocárdio³⁸. O exercício físico intervalado aumentou o desempenho funcional do coração e foi acompanhado pela reversão da remodelação patológica cardíaca e aumentou expressão de fator inibidor da leucemia e receptor do fator inibidor da leucemia, transdutor de sinal ativado e ativador de transcrição (STAT3)³⁹ e, também, pode melhorar a função transitória e contrátil do cálcio do miócito ventricular único em ratos adultos com infarto do miocárdio⁴⁰.

O exercício aeróbico intermitente controlado pode inibir a via do TGF β através da regulação positiva da expressão de miR-29a e miR-101a e, finalmente, causar fibrose reduzida e formação de cicatriz no tecido cardíaco⁴¹.

Enquanto o miR-17-3p contribui para o crescimento cardíaco induzido pelo exercício e protege contra a remodelação ventricular adversa⁴², podendo representar um novo alvo terapêutico para promover a recuperação funcional após isquemia-reperusão cardíaca.

O peptídeo natriurético do tipo C e o receptor B do peptídeo natriurético cardíacos desempenham um papel importante na cardioproteção mediada por pré-condicionamento ao exercício contra lesão miocárdica induzida por exercício de alta intensidade em ratos⁴³. Como também, restaura os níveis de expressão de microRNA-1 e -214 e evita alterações nas expressões de proteínas e genes de NCX e Serca- 2⁴⁴.

Foi relatado que o exercício melhorou o desempenho funcional, reduziu a fibrose dos corações com infarto no miocárdio e induziu a expressão de FSTL1, a sinalização de TGF β -Smad2 / 3 e a angiogênese no miocárdio⁴⁵.

O exercício físico aeróbico, em especial o de alta intensidade, aumenta significativamente os níveis de mRNA e a atividade máxima de fosfofructoquinase-1 e carnitina palmitoil transferase-1, bem como a proporção máxima de síntese de ATP⁴⁶. Treino de alta intensidade foi superior ao treino de moderada intensidade na sua capacidade de melhorar a função cardíaca e capacidade de exercício em um modelo de rato pós-MI⁴⁶. O treino de alta intensidade também foi superior ao treino de moderada intensidade no que diz respeito à atenuação do estresse

oxidativo e à melhoria do metabolismo glicolípídico do miocárdio pós-infarto no miocárdio⁴⁶.

Exercícios físicos aeróbicos, associados ou não ao tratamento do brometo de piridostigmina em animais com infarto do miocárdio, foram capazes de: redução da área infarto do miocárdio, função sistólica e diastólica, sensibilidade barorreflexa, modulação autonômica cardiovascular e atividade tônica do sistema nervoso simpático e parassimpático⁴⁷.

Efeito Mioprotetor

Exercício regular aumentou significativamente a velocidade de relaxamento e encurtamento de miócitos ventriculares e a taxa de aumento nos transientes intracelulares de Ca²⁺ e melhorou a resposta da biomecânica e da recaptção de Ca²⁺ à estimulação β - adrenérgica⁴⁸. Também foram encontrados resultados acerca do aumento da capacidade de lidar com a acidose conferida pelo treinamento físico o que melhora a tolerância e os resultados do exercício em resposta à lesão de isquemia e reperusão do miocárdio⁴⁹. Outros resultados sugerem que o nível de autofagia ativada durante a fase cardioprotetora iniciada por pré-condicionamento ao exercício pode estar parcialmente envolvido nos efeitos cardioprotetores, mantendo um nível basal de autofagia normal durante o exercício exaustivo subsequente no miocárdio de rato⁵⁰. Achados também ligam a síntese e degradação de proteínas (mecanismos de controle de qualidade das proteínas) à cardioproteção ligada ao exercício e suscetibilidade mitocondrial pela primeira vez na isquemia e reperusão cardíaca⁵¹.

Treinamento aeróbico atenua o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e o desequilíbrio de cálcio⁵², pode ser uma estratégia potencial para restabelecer a homeostase cardíaca do retículo endoplasmático. O treinamento aeróbico atenuou o estresse do retículo endoplasmático induzido por infarto no miocárdio, reduzindo os níveis de proteína dos marcadores de resposta proteica desdobrada e o acúmulo de proteínas dobradas e poliquinadas⁵², que foi associado à atividade restaurada do proteassoma.

Exercício Físico no Pós Condicionamento Isquêmico

O exercício tardio melhora a função sistólica e modula as proteínas sinalizadoras intracelulares de cálcio em ratos com infarto no miocárdio moderado e grande⁵³. A expressão de calsequestrina aumentou nos grupos exercitados em comparação aos sedentários⁵³. O exercício ajuda a sustentar a bioenergética mitocondrial pós-isquêmica e a homeostase redução-oxidação (redox), que está associada ao potencial de membrana da mitocondria preservada e à proteção contra arritmia por reperusão⁵⁴. O aumento induzido pelo exercício nos

vesículas extracelulares circulantes aumenta os efeitos protetores das vesículas extracelulares endógenos contra lesões cardíacas de isquemia e reperfusão, com isso, vesículas extracelulares derivados de exercícios podem servir como uma terapia potente para lesão miocárdica no futuro⁵⁵.

O exercício aeróbico precoce combinado com água salina rica em hidrogênio aumentou os níveis induzidos de infarto no miocárdio da superóxido dismutase e a capacidade antioxidante total, atenuou os níveis induzidos de infarto no miocárdio de malondialdeído e catalase⁵⁶. Já em outro estudo o exercício regulou negativamente os níveis de mRNA demurf1 e atrogina-1, diminuiu o nível de espécies reativas de oxigênio, aumentou a capacidade antioxidante, regulou a expressão do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1), fator de crescimento mecânico (MGF), neuregulina1 (NRG1) e Miostatina (MSTN), e ativou as sinalizações de Akt e Erk1 / 2 no músculo sóleo⁵⁷.

Em um experimento foi descoberto que 10 semanas de treinamento aeróbico e suplementação de l-arginina promovem a arteriogênese dos músculos cardíaco e gastrocnêmio paralelamente à superexpressão do TGF- β e regulação negativa da angiostatina em ratos com infarto do miocárdio⁵⁸. Outros resultados indicam que treinamento aeróbico protege os rins em lesões de isquemia e reperfusão, e não reverte a atrofia das fibras musculares de maior área transversal, mas aumentaram o número de fibras de menor área transversal⁵⁹.

A combinação de terapia precoce com células-tronco mesenquimais e exercícios de resistência não potencializam os benefícios de tais tratamentos para a remodelação cardíaca estrutural e funcional em ratos infartados⁶⁰. Por outro lado, exercício físico suprimiu as vias apoptóticas cardíacas induzidas por ovariectomia e dependentes do receptor Fas e dependentes de mitocôndrias em modelos de ratos ovariectomizados. Esses achados podem indicar um novo efeito terapêutico para o treinamento físico para prevenir apoptose cardíaca em mulheres na menopausa ou ooforectomizadas bilateralmente⁶¹.

Efeito Neuroprotetor

Dados experimentais demonstraram que um sistema focado proposto proporciona maior neuroproteção em um modelo de acidente vascular cerebral em comparação com uma esteira convencional e um volante motorizado para uma determinada intensidade de exercício⁶². Isso prova que os efeitos do exercício físico nas lesões por isquemia variam de acordo com a quantidade e qualidade proposta. Em outro estudo ratos exercitados isquêmicos apresentaram performance e coordenação motora melhor que ratos sedentários isquêmicos (efeito neuroprotetor)³⁰.

Resultados evidenciam que o treinamento

acrobático pode reverter a hiperatividade e a ansiedade, causa também melhora na locomoção e diminuição da atrofia cerebral em animais com encefalopatia hipóxico-isquêmica⁶³. Esse pode ser adaptado para futuramente tratar crianças com essa encefalopatia. Em outro estudo o exercício prolongado normalizou essas alterações morfológicas da microglia e astrócitos no córtex pré-frontal, hipocampo e tálamo, mas não no PVN. Nossos dados sugerem que há uma reação cerebral precoce à indução de infarto do miocárdio, envolvendo células não neuronais, atenuada pelo exercício prolongado¹⁴.

Em uma pesquisa foi possível observar que o treinamento de movimento baseado na vontade, busca por comida, por exemplo, exibiu uma melhora no desempenho neurocomportamental em comparação a outros tipos de treinamento⁶⁴.

Um estudo recente descobriu que a irisina, uma miocina derivada do músculo esquelético recém-descoberta durante o exercício, também é sintetizada em vários tecidos de diferentes espécies e protege contra lesões neuronais na isquemia cerebral¹⁵. A irisina reduz a lesão neuronal induzida por isquemia por meio da ativação das vias de sinalização Akt e ERK1 / 2 e contribui para o efeito neuroprotetor do exercício físico contra a isquemia cerebral, sugerindo que a irisina pode ser um fator que liga o metabolismo e as doenças cardio- cerebrovasculares⁶⁵.

Possíveis Efeitos Adversos

Em cães a estimulação simpática dos nervos renais por 3 horas aumentou a atividade neuronal do gânglio estrelado esquerdo, facilitando a ocorrência de arritmias ventriculares no curso de isquemia miocárdica aguda⁶⁶. Outro risco foi relatado em um estudo diferente em que os resultados indicam que o exercício não pré-condicionou o coração contra danos relacionados à cirurgia⁶⁷. O exercício pode tornar o miocárdio e as mitocôndrias mais vulneráveis a danos perioperatórios. Além disso, o exercício exaustivo causa lesões graves nas cardiomiocélulas, induzindo hipóxia-isquemia e alterando a ultraestrutura⁶⁸.

Os resultados indicam que o treinamento com exercícios de alta intensidade em longo prazo induziria hipertrofia cardíaca acompanhada de dano ao coração, implicando risco de alterações patológicas. Pode haver um papel regulatório essencial da via de sinalização do mTOR na hipertrofia cardíaca após exercícios moderados a longo prazo, mas não após exercícios de alta intensidade⁶⁹.

Em outro estudo experimental na prole masculina com restrição de crescimento intrauterino, o exercício pode ser um estressor secundário da função cardíaca. Foi observada uma redução no desempenho cardíaco juntamente com um aumento na produção de superóxido em resposta ao exercício neste grupo suscetível⁷⁰. Além disso, foi descoberta a capacidade de G. sulphuraria de reduzir o dano oxidativo associado ao exercício e

a disfunção mitocondrial tornam potencialmente útil mesmo em outras condições que levam ao estresse oxidativo, incluindo hipertireoidismo, inflamação crônica e isquemia e reperfusão⁷¹.

CONCLUSÃO

A partir disso conclui-se que existem diversos efeitos causados pelo exercício físico em lesões por isquemia nas mais diversas partes do corpo humano, com ênfase para o efeito cardioprotetor e o efeito neuroprotetor, na literatura foi possível observar um número considerável de pesquisas que buscavam estabelecer um protocolo recomendado na quantidade de atividade física que

ocasionaria o melhor efeito possível.

Além disso, percebe-se que o conhecimento acerca do mecanismo de ação para que ocorram tanto efeitos benéficos ou maléficos não estão totalmente claros, apesar de um grande número de vias de sinalização já serem conhecidas, ainda não é possível apontar exatamente como ocorre a interação com as milhares de moléculas no corpo, o que gera resultados variáveis.

Por fim, o número elevado de pesquisas voltadas para a criação de novas medidas terapêuticas ou preventivas utilizando do exercício físico isolado ou como complementar com outra medicação mostra a importância dessa prática para a manutenção da saúde do corpo humano.

Participação dos autores: Costa FC: redação do artigo científico, concepção e interpretação dos resultados. Silva AFT: redação e revisão do artigo científico. Macedo BFS: redação e revisão do artigo científico. Silva GVN: redação e revisão do artigo científico. Silva TMMF: redação e revisão do artigo científico. Brito MVH: orientação e revisão do artigo científico.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
2. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO; 2014. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114>.
3. Morris NJ, Pollard R, Everitt MG, et al. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease. *Lancet*. 1980;2:1207. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92476-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92476-9).
4. Paffenbarger RS, Laughlin ME, Gima AS, et al. Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. *N Engl J Med*. 1970;282:1109. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197005142822001>.
5. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing A, et al. Physical activity, all-cause mortality and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. 1986;314:605. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198603063141003>.
6. Yang YR, Chang HC, Wang PS, Wang RY. Desempenho motor melhorado por exercícios em ratos isquêmicos cerebrais. *J Mot Behav*. 2012;44:97-103. doi: <https://doi.org/10.1080/00222895.2012.654524>.
7. Damazio LCM, Melo RTR, Lima MC, dos Santos HB, Alves NR, Monteirto BS, et al. Efeitos do exercício antes ou depois da isquemia na densidade de neurônios e astrócitos no cérebro de ratos. *Neurosci Int*. 2014;5:18-25. doi: <https://doi.org/10.3844/amjnsp.2014.18.25>.
8. Damazio LCM, Melo RTR, Lima MC, Pereira VG, Ribeiro RIMA, Alves NR, et al. Exercício físico promove neuroproteção estrutural e funcional em ratos com isquemia cerebral. *Rev Neurocienc*. 2015;23:581-588. doi: <https://doi.org/10.4181/RNC.2015.23.04.1051.08p>.
9. Möbius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, Sandri M, Erbs S, Lenk K, Mangner N, Mueller U, Adam J, Grunze M, et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: Results of the impact of intensive exercise training on coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease (EXCITE) trial. *Circulation*. 2016;133:1438-48. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016442>.
10. Szabó R, Karácsonyi Z, Börzsei D, Juhász B, Al-awar A, Török S, et al. Role of Exercise-Induced Cardiac Remodeling in Ovariectomized Female Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6709742>.
11. Teixeira R, Zimmer A, de Castro A, de Lima-Seolin B, Türck P, Siqueira R, et al. Long-term T3 and T4 treatment as an alternative to aerobic exercise training in improving cardiac function post-myocardial infarction. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:965-73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.09.021>.
12. Alánová P, Chytilová A, Neckář J, Hrdlička J, Mičová P, Holzerová K, et al. Myocardial ischemic tolerance in rats subjected to endurance exercise training during adaptation to chronic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2017;122(6):1452-61. doi: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00671.2016>.
13. Bulut E, Abueid L, Ercan F, Süleymanoğlu S, Ağırbaşlı

- M, Yeğen B. Treatment with oestrogen-receptor agonists or oxytocin in conjunction with exercise protects against myocardial infarction in ovariectomized rats. *Exp Physiol*. 2016;101(5):612-27. doi: <https://doi.org/10.1113/EP085708>.
14. Rinaldi B, Guida F, Furiano A, Donniacuo M, Luongo L, Gritti G, et al. Effect of prolonged moderate exercise on the changes of nonneuronal cells in early myocardial infarction. *Neural Plast*. 2015;2015:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/265967>.
15. Peng J, Deng X, Huang W, Yu J, Wang J, Wang J, et al. Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS- NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Mol Immunol*. 2017;91:185-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.09.014>.
16. Shiragaki-Ogitani M, Kono K, Nara F, Aoyagi A. Neuromuscular stimulation ameliorates ischemia-induced walking impairment in the rat claudication model. *J Physiol Sci*. 2019;69(6):885-893. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00701-9>.
17. Sharma G, Sahu M, Kumar A, Sharma A, Aeri V, Katare D. Temporal dynamics of pre and post myocardial infarcted tissue with concomitant preconditioning of aerobic exercise in chronic diabetic rats. *Life Sci*. 2019;225:79-87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.077>.
18. Lu J, Pan S, Wang Q, Yuan Y. Alterations of cardiac K_{ATP} channels and autophagy contribute in the late cardioprotective phase of exercise preconditioning. *Int Heart J*. 2018;59(5):1106-15. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.17-003>.
19. Walters T, Garg K, Corona B. Activity attenuates skeletal muscle fiber damage after ischemia and reperfusion. *Muscle Nerve*. 2015;52(4):640-8. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.24581>.
20. Garza M, Wason E, Cruger J, Chung E, Zhang J. Strength training attenuates post- infarct cardiac dysfunction and remodeling. *J Physiol Sci*. 2019;69(3):523-30. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00672-x>.
21. Xu X, Wan W, Garza M, Zhang J. Post-myocardial infarction exercise training beneficially regulates thyroid hormone receptor isoforms. *J Physiol Sci*. 2017;68(6):743-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0587-z>.
22. Schaun M, Motta L, Teixeira R, Klamt F, Rossato J, Lehnen A, et al. Preventive physical training partially preserves heart function and improves cardiac antioxidant responses in rats after myocardial infarction preventive physical training and myocardial infarction in rats. *Int J Sport Nutr Exe*. 2017;27(3):197-203. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2016-0300>.
23. Naderi N, Hemmatinafar M, Gaeini A, Bahramian A, Ghardashi-Afousi A, Kordi M, et al. High-intensity interval training increase GATA4, CITED4 and c-Kit and decreases C/EBP β in rats after myocardial infarction. *Life Sci*. 2019;221:319-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.045>.
24. Cunha T, Bechara L, Bacurau A, Jannig P, Voltarelli V, Dourado P, et al. Exercise training decreases NADPH oxidase activity and restores skeletal muscle mass in heart failure rats. *J Appl Physiol*. 2017;122(4):817-27. doi: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00182.2016>.
25. Vujic A, Lerchenmüller C, Wu T, Guillermier C, Rabolli C, Gonzalez E, et al. Exercise induces new cardiomyocyte generation in the adult mammalian heart. *Nat Commun*. 2018;9(1):1659. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04083-1>.
26. Wang B, Jin H, Han X, Xia Y, Liu N. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in exercise-induced cardioprotection of post-myocardial infarction rats. *Int J Mol Med*. 2018;42(5):2867-80. doi: [10.3892/ijmm.2018.3841](https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3841).
27. Lee H, Ahmad M, Wang H, Leenen F. Effects of exercise training on brain-derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2017;102(3):314-28. doi: <https://doi.org/10.1113/EP086049>.
28. Farah C, Nascimento A, Bolea G, Meyer G, Gayraud S, Lacampagne A, et al. Key role of endothelium in the eNOS-dependent cardioprotection with exercise training. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;102:26-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.11.008>.
29. Glean A, Ferguson S, Holdsworth C, Colburn T, Wright J, Fees A, et al. Effects of nitrite infusion on skeletal muscle vascular control during exercise in rats with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart C*. 2015;309(8):H1354-H1360. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00421.2015>.
30. Melo R, Damázio L, Lima M, Pereira V, Okano B, Monteiro B, et al. Effects of physical exercise on skeletal muscles of rats with cerebral ischemia. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(12):8576. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20198576>.
31. Shen M, Yu M, Li J, Ma L. Effects of exercise training on kinin receptors expression in rats with myocardial infarction. *Arch Physiol Biochem*. 2017;123(4):206-11. doi: <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1302962>.
32. Pósa A, Szabó R, Kupai K, Baráth Z, Szalai Z, Csonka A, et al. Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in a Rat Model: Role of Matrix Metalloproteinase-2. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/876805>.
33. Schaun M, Marschner R, Peres T, Markoski M, Lehnen A. Aerobic training prior to myocardial infarction increases

- cardiac GLUT4 and partially preserves heart function in spontaneously hypertensive rats. *Appl Physiol Nutr Me*. 2017;42(3):334-7. doi: <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0439>.
34. Daliang Z, Lifang Y, Hong F, Lingling Z, Lin W, Dapeng L, et al. Netrin-1 plays a role in the effect of moderate exercise on myocardial fibrosis in rats. *PLOS One*. 2019;14(2):e0199802. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199802>.
 35. Calegari L, Nunes R, Mozzaquattro B, Rossato D, Dal Lago P. Exercise training improves the IL-10/TNF- α cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure. *Braz J Phys Ther*. 2018;22(2):154-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.09.004>.
 36. Sharma A, Kumar A, Sahu M, Sharma G, Datusalia A, Rajput S. Exercise preconditioning and low dose copper nanoparticles exhibits cardioprotection through targeting GSK-3 β phosphorylation in ischemia/reperfusion induced myocardial infarction. *Microvasc Res*. 2018;120:59-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.06.003>.
 37. Meng D, Li P, Huang X, et al. Protective effects of short-term and long-term exercise preconditioning on myocardial injury in rats. *Chinese J Physiol*. 2017;33(6):531-4. doi: <https://doi.org/10.12047/j.cjap.5601.2017.126>.
 38. Sun X, Mao J. Role of janus kinase 2/ signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway in cardioprotection of exercise preconditioning. *Eur Rev Med Pharmacol*. 2018;22(15):4975-86. doi: 10.26355/eurrev_201808_15638.
 39. Jia D, Cai M, Xi Y, Du S, Zhenjun Tian. Interval exercise training increases LIF expression and prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle atrophy in rats. *Life Sci*. 2018;193:77-86. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.009.
 40. Bo W, Li D, Tian Z. Effect of interval training on calcium transiente and contractile function of single ventricular myocyte in myocardial infarction adult rats. *Chinese J Physiol*. 2019;35(2):121-5. doi: <https://doi.org/10.12047/j.cjap.5721.2019.027>.
 41. Xiao L, He H, Ma L, Da M, Cheng S, Duan Y, et al. Effects of miR-29a and miR-101a Expression on Myocardial Interstitial Collagen Generation After Aerobic Exercise in Myocardial-infarcted Rats. *Arch Med Res*. 2017;48(1):27-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.01.006>.
 42. Shi J, Bei Y, Kong X, Liu X, Lei Z, Xu T, et al. miR-17-3p Contributes to Exercise- Induced Cardiac Growth and Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Theranostics*. 2017;7(3):664-76. doi: 10.7150/thno.15162.
 43. Lu J, Pan S. Elevated C-type natriuretic peptide elicits exercise preconditioning-induced cardioprotection against myocardial injury probably via the up-regulation of NPR-B. *J Physiol Sci*. 2016;67(4):475-87. doi: <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0477-9>.
 44. Melo S, Barauna V, Neves V, Fernandes T, Lara L, Mazzotti D, et al. Exercise training restores the cardiac microRNA-1 and -214 levels regulating Ca²⁺ handling after myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0156-4>.
 45. Xi Y, Gong D, Tian Z. FSTL1 as a potential mediator of exercise-induced cardioprotection in post-myocardial infarction rats. *Sci Rep*. 2016;6(1). doi: <https://doi.org/10.1038/srep32424>.
 46. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Mol Med Rep*. 2015;12(2):2374-82. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3669>.
 47. Feriani D, Souza G, Carrozzi N, Mostarda C, Dourado P, Consolim-Colombo F, et al. Impact of exercise training associated to pyridostigmine treatment on autonomic function and inflammatory profile after myocardial infarction in rats. *Int J Cardiol*. 2017;227:757-65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.061>.
 48. Wang X, Fitts R. Effects of regular exercise on ventricular myocyte biomechanics and KATP channel function. *Am J Physiol-Heart C*. 2018;315(4):H885-H896. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00130.2018>.
 49. Danes V, Anthony J, Rayani K, Spitzer K, Tibbits G. pH recovery from a proton load in rat cardiomyocytes: effects of chronic exercise. *Am J Physiol Heart C*. 2018;314(2):H285-H292. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00405.2017>.
 50. Li J, Pan S, Wang J, Lu J. Changes in autophagy levels in rat myocardium during exercise preconditioning-initiated cardioprotective effects. *Int Heart J*. 2019;60(2):419-28. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.18-310>.
 51. Parry T, Starnes J, O'Neal S, Bain J, Muehlbauer M, Honcoop A, et al. Untargeted metabolomics analysis of ischemia-reperfusion-injured hearts ex vivo from sedentary and exercise-trained rats. *J Metabolomics*. 2017;14(1). doi: <https://doi.org/10.1007/s11306-017-1303-y>.
 52. Bozi L, Jannig P, Rolim N, Voltarelli V, Dourado P, Wisløff U, et al. Aerobic exercise training rescues cardiac protein quality control and blunts endoplasmic reticulum stress in heart failure rats. *J Cell Mol Med*. 2016;20(11):2208-12. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.12894>.
 53. Guizoni D, Oliveira-Junior S, Noor S, Pagan L, Martinez P, Lima A, et al. Effects of late exercise on cardiac remodeling and myocardial calcium handling proteins in rats with moderate and large size myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;221:406-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.072>.

54. Alleman R, Tsang A, Ryan T, Patteson D, McClung J, Spangenburg E, et al. Exercise- induced protection against reperfusion arrhythmia involves stabilization of mitochondrial energetics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(10):H1360-H1370. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00858.2015>.
55. Bei Y, Xu T, Lv D, Yu P, Xu J, Che L, et al. Exercise-induced circulating extracellular vesicles protect against cardiac ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(4). doi: <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0628-z>.
56. Feng R, Cai M, Wang X, Zhang J, Tian Z. Early aerobic exercise combined with hydrogen-rich saline as preconditioning protects myocardial injury induced by acute myocardial infarction in rats. *Appl Biochem*. 2018;187(3):663-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2841-0>.
57. Cai M, Wang Q, Liu Z, Jia D, Feng R, Tian Z. Effects of different types of exercise on skeletal muscle atrophy, antioxidant capacity and growth factors expression following myocardial infarction. *Life Sci*. 2018;213:40-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.015>.
58. Ranjbar K, Rahmani-Nia F, Shahabpour E. Aerobic training and l-arginine supplementation promotes rat heart and hindleg muscles arteriogenesis after myocardial infarction. *J Physiol Biochem*. 2016;72(3):393-404. doi: <https://doi.org/10.1007/s13105-016-0480-x>.
59. Togoe E, Silva I, Cury J, Guarnier F. Muscle changes with high-intensity aerobic training in an animal model of renal disease. *Acta Cir. Bras*. 2019;34(5):201900503. doi: <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201900500000003>.
60. Lavorato V, Del Carlo R, da Cunha D, Okano B, Belfort F, de Freitas J, et al. Mesenchymal stem cell therapy associated with endurance exercise training: Effects on the structural and functional remodeling of infarcted rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;90:111-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2015.12.012>.
61. Huang C, Lin Y, Hsu C, Cheng S, Shyu W, Ting H, et al. Antiapoptotic effect of exercise training on ovariectomized rat hearts. *J Appl Physiol*. 2016;121(2):457-65. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01042.2015>.
62. Chen C, Chang M, Chang C, Chang W, Chang S, Lin M, et al. Improved Infrared- Sensing Running Wheel Systems with an Effective Exercise Activity Indicator. *PLOS One*. 2015;10(4):e0122394. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122394>.
63. Confortim H, Deniz B, de Almeida W, Miguel P, Bronauth L, Vieira M, et al. Neonatal hypoxia-ischemia caused mild motor dysfunction, recovered by acrobatic training, without affecting morphological structures involved in motor control in rats. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2019;1707:27-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.11.021>.
64. Zhou Z, Yang Q, Tang Q, Yang J, Guo R, Jiang W. Effect of willed movement training on neurorehabilitation after focal cerebral ischemia and on the neural plasticity-associated signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;17(1):1173-81. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7964>.
65. Li D, Li Y, Yuan H, Qu L, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism*. 2017;68:31-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.003>.
66. Kiuchi M, Nolde J, Villacorta H, Carnagarin R, Chan J, Lugo-Gavidia L, et al. New approaches in the management of sudden cardiac death in patients with heart failure—targeting the sympathetic nervous system. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2430. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102430>.
67. Smenes B, Bækkerud F, Slagsvold K, Hassel E, Wohlwend M, Pinho M, et al. Acute exercise is not cardioprotective and may induce apoptotic signalling in heart surgery: a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac*. 2018;27(1):95-101. doi: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx439>.
68. Yuan Y, Pan S. Parkin Mediates mitophagy to participate in cardioprotection induced by late exercise preconditioning but Bnip3 does not. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;77(5):303-16. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000572>.
69. Liao J, Li Y, Zeng F, Wu Y. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy. *Int J Sports Med*. 2015;36(05):343-50. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395585>.
70. Reyes L, Kirschenman R, Quon A, Morton J, Shah A, Davidge S. Aerobic exercise training reduces cardiac function in adult male offspring exposed to prenatal hypoxia. *Am J Physiol-Reg I*. 2015;309(5):R489-R498. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00201.2015>.
71. Carfagna S, Napolitano G, Barone D, Pinto G, Pollio A, Venditti P. Dietary supplementation with the microalga *Galdieria sulphuraria* (Rhodophyta) reduces prolonged exercise-induced oxidative stress in rat tissues. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1-11. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/732090>.

Recebido: 03.08.2020

Aceito: 22.09.2020