



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA – UFPB
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

DANIELE DINIZ DA SILVA

**MECANISMOS DE REGULAÇÃO CARDIOMETABÓLICA INDUZIDOS PELO
EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE:
UMA ANÁLISE *IN SILICO***

JOÃO PESSOA

2026

DANIELE DINIZ DA SILVA

**MECANISMOS DE REGULAÇÃO CARDIOMETABÓLICA INDUZIDOS PELO
EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE:
UMA ANÁLISE *IN SILICO***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal da Paraíba como requisito
parcial para obtenção do título Bacharel/a em
Biomedicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Christina Pacheco Santos Martin

**JOÃO PESSOA
2026**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586m Silva, Daniele Diniz da.

Mecanismos de regulação cardiometabólica induzidos pelo exercício físico na prevenção da aterosclerose : uma análise in-silico / Daniele Diniz da Silva. - João Pessoa, 2026.

50 f. : il.

Orientação : Christina Pacheco Santos Martin.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Disfunção endotelial. 2. Óxido nítrico. 3. Placa de ateroma. 4. PLCG1. 5. Stress oxidativo. I. Martin, Christina Pacheco Santos. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.15


DANIELE DINIZ DA SILVA

**MECANISMOS DE REGULAÇÃO CARDIOMETABÓLICA INDUZIDOS PELO
EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE:
UMA ANÁLISE IN-SILICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Universidade Federal da Paraíba como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel/a em Biomedicina.


DATA DE APROVAÇÃO: 06/04/2026.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **CHRISTINA PACHECO SANTOS MARTIN**
Data: 07/04/2026 13:04:45-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Prof^a. Dr^a.Christina Pacheco Santos Martin - Orientadora

Universidade Federal da Paraíba

Documento assinado digitalmente
 **MOACIR FERNANDES DE QUEIROZ NETO**
Data: 06/04/2026 12:49:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Moacir Fernandes de Queiroz Neto

Universidade Federal da Paraíba

Documento assinado digitalmente
 **ARTHUR TENORIO RIBEIRO CLARK**
Data: 06/04/2026 12:57:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Arthur Tenório Ribeiro Clark

Universidade Federal da Paraíba

Dedico este trabalho a Deus, por me conceder força e sabedoria durante essa trajetória. E aos meus pais, Divaneide e Manoel, pelo amor incondicional, pelos sacrifícios que fizeram para que eu pudesse alcançar este sonho. Esta vitória é nossa.

AGRADECIMENTOS

Chegar à conclusão deste ciclo é, antes de tudo, testemunhar o cuidado de Deus. Fui guiada à Biomedicina pela paixão pelas Suas obras, e ao longo destes anos pude contemplar a grandeza do Criador na infinidade de detalhes da biologia e da vida. Essa vivência me colocou em uma postura de humildade e me deu a determinação necessária para superar as minhas próprias limitações. Foi a mão do Senhor que me sustentou nos dias em que os desafios pareciam grandes demais, ensinando-me a viver um dia de cada vez. A Ele, entrego e dedico esta vitória.

Essa jornada jamais seria possível sem as pessoas que foram a minha base. À minha mãe, Divaneide, pelo cuidado diário, me ajudando com o máximo de suas forças. Ao meu pai, Manoel, por sempre apoiar os meus sonhos de todas as formas. Ao meu irmão e aos amigos e irmãos de fé que caminharam comigo, dividindo os fardos e as alegrias a cada semestre.

Ao meu namorado, Daniel, meu exemplo de força e determinação. Obrigada por me escutar e me apoiar mesmo quando a distância se fez presente e por me ensinar, diariamente, a ter coragem e a olhar adiante com esperança.

A universidade me permitiu viver experiências que moldaram não só o meu conhecimento, mas a minha visão de mundo. Sou profundamente grata à minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Christina Pacheco, por abraçar comigo este tema tão desafiador e me conduzir durante o processo. Aos professores da banca, Prof. Dr. Moacir Fernandes, Prof. Dr. Arthur Clark e Prof^ª. Dr^ª. Mayara dos Santos, pelas contribuições valiosas. Aos mestres e a toda a equipe da Universidade Federal da Paraíba, que foram fundamentais para a minha formação e amadurecimento profissional.

Ao final, percebo que os anos de curso não me entregaram apenas um grau acadêmico. Deus não apenas determinou o tempo, Ele cuidou da pessoa que eu me tornaria. É um ciclo que se encerra com o coração transbordando de gratidão, moldado pelo Autor desta história.

RESUMO

A aterosclerose é uma patologia inflamatória crônica e multifatorial que se destaca como uma das principais causas de mortalidade global, exigindo a investigação de estratégias preventivas assertivas. Este trabalho teve como objetivo investigar, por meio de abordagens de bioinformática e biologia de sistemas, os mecanismos moleculares pelos quais o exercício físico atua na modulação cardiometabólica e na prevenção da progressão desta doença. A metodologia consistiu em uma pesquisa *in silico* quantitativa e descritiva, fundamentada no cruzamento de dados transcriptômicos do catálogo *Fitnoma* com a via de aterosclerose do banco de dados *KEGG*, seguida da construção de Redes de Interação Proteína-Proteína (PPI) na plataforma *STRING* e análise de enriquecimento funcional via *WebGestalt*. Os resultados permitiram a identificação de 42 genes comuns, revelando uma rede molecular de altíssima conectividade. Destacou-se o gene *PLCG1* como o *hub* primário atuante na sinalização de cálcio e da ativação da enzima *eNOS*, processos participantes na manutenção da homeostase vascular, além da identificação de eixos críticos de sobrevivência celular (*PI3K-AKT*) e de modulação inflamatória (*TLR4-MAPK*). A análise de enriquecimento destacou a regulação do sistema imunológico como o processo biológico central mediado pelo exercício. Conclui-se que a atividade física promove um impacto cardioprotetor sistêmico ao funcionar como um *cluster* biológico coordenado que ameniza a inflamação sistêmica, reverte danos celulares e estabiliza a placa aterosclerótica por meio da modulação da transcrição genética, validando o uso de ferramentas computacionais para a descoberta de alvos terapêuticos e para a fundamentação da prescrição de exercícios baseada em evidências.

Palavras-chave: disfunção endotelial. óxido nítrico. placa de ateroma. *PLCG1*. stress oxidativo.

ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic, multifactorial inflammatory pathology and a leading cause of global mortality, necessitating the investigation of robust preventive strategies. This study aimed to investigate, through bioinformatics and systems biology approaches, the molecular mechanisms by which physical exercise modulates cardiometabolic pathways and prevents disease progression. The methodology consisted of quantitative and descriptive *in silico* research, based on cross-referencing transcriptomic data from the Fitnoma catalog with the atherosclerosis pathway from the KEGG database, followed by the construction of Protein-Protein Interaction (PPI) networks via the STRING platform and functional enrichment analysis using WebGestalt. The results identified 42 common genes, revealing a molecular network with remarkably high connectivity. The *PLCG1* gene emerged as the primary hub involved in calcium signaling and eNOS enzyme activation—processes essential for maintaining vascular homeostasis. Furthermore, critical axes for cell survival (PI3K-AKT) and inflammatory modulation (TLR4-MAPK) were identified. Enrichment analysis highlighted immune system regulation as the central biological process mediated by exercise. In conclusion, physical activity exerts a systemic cardioprotective impact by acting as a coordinated biological cluster that mitigates systemic inflammation, reverses cellular damage, and stabilizes atherosclerotic plaques through gene transcription modulation. These findings validate the use of computational tools for discovering therapeutic targets and providing a biological foundation for evidence-based exercise prescription.

Keywords: atheromatous plaque. endothelial dysfunction. nitric oxide. oxidative stress. *PLCG1*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Geral:.....	13
2.2 Objetivos Específicos:.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Aterosclerose: Conceito, Epidemiologia Mecanismos Fisiopatológicos.....	14
3.2 Fatores de Risco para a Aterosclerose.....	17
3.3 Perfil Lipídico da Aterosclerose.....	18
3.4 Efeitos do Exercício Físico relacionados à Aterosclerose.....	20
4 METODOLOGIA.....	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1 Análise Topológica da Rede de Interação Proteína-Proteína (PPI).....	30
5.3 Validação Funcional por Análise de Sobre-representação.....	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
APÊNDICE A – QUADRO DA INTERSECÇÃO DE GENES (EXERCÍCIO FÍSICO, FITNOMA X LIPID AND ATHEROSCLEROSIS, KEGG).....	42
REFERÊNCIAS.....	44

REFERÊNCIAS

- BATTISTA, F. *et al.* Effect of exercise on cardiometabolic health of adults with overweight or obesity: Focus on blood pressure, insulin resistance, and intrahepatic fat—A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**. v. 22, 2021. DOI: 10.1111/obr.13269. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33960110/>. Acesso em: 06 fev. 2025.
- BEHL, T. *et al.* Bioinformatics Accelerates the Major Tetrad: A Real Boost for the Pharmaceutical Industry. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 22, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22126184>.
- BHAT, G. *et al.* Innovative in Silico Approaches for Characterization of Genes and Proteins. **Frontiers in Genetics**. v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.865182>.
- BHOL, N. *et al.* The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compounds. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 178, p. 117177, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117177>.
- BIOINFORMATICS & EVOLUTIONARY GENOMICS. **Calculate and draw custom Venn diagrams**. Ghent: Ghent University, 2025. Disponível em: <http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>. Acesso em: 13 dez. 2025.
- BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo: patologia geral**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- CHEN, L.; YIN, Y.; LIU, G. Metformin alleviates bevacizumab-induced vascular endothelial injury by up-regulating GDF15 and activating the PI3K/AKT/FOXO/PPAR γ signaling pathway. **Annals of Translational Medicine**. 9, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/atm-21-4764>.
- CHEN, R.; KANG, R.; TANG, D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. **Experimental & Molecular Medicine**. v. 54, p. 91-102, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00736-w>.
- CLEMENTE-SUÁREZ, V. *et al.* Antioxidants and Sports Performance. **Nutrients**. v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15102371>.
- CUNHA, C. L. A influência da obesidade e da atividade física no risco cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, 119, n. 2, p. 244-245, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20220381>.
- DE ALMEIDA, J. L. *et al.* Aterosclerose: o caminho silencioso para as internações hospitalares. **Brazilian Journal of Health Review**, Belo Horizonte, v. 7, n. 5, p. e73489, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n5-398>.
- ELIZARRARAS, J. M. *et al.* WebGestalt 2024: faster gene set analysis and new support for metabolomics and multi-omics. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 52, n. W1, p. W415-W421, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae456>.

GAGGINI, M.; GORINI, F.; VASSALLE, C. Lipídios na Aterosclerose: Fisiopatologia e o Papel dos Índices Lipídicos Calculados na Avaliação do Risco Cardiovascular em Pacientes com Hiperlipidemia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 75, 2022.

GAO, J. *et al.* Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 15, p. 604-620, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12265-021-10171-3>.

GAO, Z. *et al.* Mechanistic Insight into PPAR γ and Tregs in Atherosclerotic Immune Inflammation. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.750078>.

GHOSH, P. *et al.* Mitochondria Targeting as an Effective Strategy for Cancer Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21093363>.

GU, C. *et al.* Kurarinone regulates Th17/Treg balance and ameliorates autoimmune uveitis via Rac1 inhibition. **Journal of Advanced Research**, v. 69, p. 381-398, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.03.013>.

GUELLI, M. *et al.* **Atherosclerosis in Brazil**: An ecological study. *Atherosclerosis*, v. 355, p. 184, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.759>.

GUO, M. *et al.* Overexpression of Wnt5a promoted the protective effect of mesenchymal stem cells on Lipopolysaccharide-induced endothelial cell injury via activating PI3K/AKT signaling pathway. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09204-4>.

HACKAM, G. D.; ANAND, S. S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. **JAMA**, v. 290, n. 7, p. 932-940, 2003. Disponível em: [10.1001/jama.290.7.932](https://doi.org/10.1001/jama.290.7.932).

HORNIGOLD, K. *et al.* The Rac-GEF Tiam1 controls integrin-dependent neutrophil responses. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1223653>.

HSIEH, C. *et al.* Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis via generation of reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells. **Cardiovascular Research**, v. 49, n. 1, p. 135-145, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00218-2).

ISHAQUE, I. *et al.* Repetitive Molecular Biology Interpretations toward the unspecific bio-structural analysis in contexts of genetic relevance across situational organismic complexities. **Insights-Journal of Health and Rehabilitation**, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.71000/jpht1q16>.

JIANG, H. *et al.* Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923>.

KANEHISA, M. *et al.* KEGG: biological systems database as a model of the real world. **Nucleic Acids Research**, v. 53, n. D1, p. D672-D677, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae909>.

KANEHISA LABORATORIES. **Atherosclerosis - Pathway map05417**. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Disponível em: <https://www.kegg.jp/entry/hsa05417?hl=pt-BR>. Acesso em: 10 fez. 2025.

KATTOOR, A.; KANURI, S.; MEHTA, J. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 9, p. 1693-1700, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180508100950>.

KIM, B. *et al.* Endothelial lipid droplets suppress eNOS to link high fat consumption to blood pressure elevation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 133, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci173160>.

KUMAR, R. Bioinformatics as a modern tool in forensic science for data understanding & investigation in research. **Journal of Forensic Science and Research**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.29328/journal.jfsr.1001040>.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. **Robbins: patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

LARROQUE-CARDOSO, P. *et al.* Role of protein kinase C δ in ER stress and apoptosis induced by oxidized LDL in human vascular smooth muscle cells. **Cell Death & Disease**, v. 4, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.47>.

LU, Y. *et al.* Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation. **Theranostics**, v. 13, p. 736-766, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/thno.79876>.

MAILER, R. *et al.* Repetitive Antigen Responses of LDL-Reactive CD4+ T Cells Induce Tr1 Cell-Mediated Immune Tolerance. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 43, p. 1510-1523, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.123.319135>.

MAIOLINO, G. *et al.* The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts. **Mediators of Inflammation**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/714653>.

MARTIN, C. P. S. *et al.* The Fitnome Catalog: a resource for physical exercise genetics data mining. **Latin American Data in Science**, v. 1, n. 3, p. 81-86, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.53805/lads.v1i3.32>.

MARTIN, T. *et al.* Islet beta-cells and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1): integrating immune responses that influence autoimmunity and graft rejection. **Autoimmunity Reviews**, v. 22, n. 12, p. 103414, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103414>.

MELO, E. A. *et al.* Nuances between sedentary behavior and physical inactivity: cardiometabolic effects and cardiovascular risk. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, p. 335-343, 2021.

MEYER-LINDEMANN, U. *et al.* The impact of exercise on immunity, metabolism, and atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3394, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24043394>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Eu quero me exercitar. Como diminuir o comportamento sedentário?** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quero-me-exercitar/noticias/2022/como-diminuir-o-comportamento-sedentario>. Acesso em: 05 fev. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Glossário Saúde Brasil**. Aterosclerose. Brasília, [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/glossario/aterosclerose>. Acesso em: 05 fev. 2025.

MONTAIGNE, D.; BUTRUILLE, L.; STAELS, B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, p. 809-823, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00569-6>.

MUNNO, M. *et al.* Radical Oxygen Species, Oxidized Low-Density Lipoproteins, and Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1: A Vicious Circle in Atherosclerotic Process. **Antioxidants**, v. 13, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox13050583>.

OKURA, Y. *et al.* Oxidized Low-Density Lipoprotein Is Associated With Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in Human Atherosclerotic Plaques. **Circulation**, v. 102, p. 2680-2686, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.22.2680>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Doenças cardiovasculares (DCV)**. 2021. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 05 fev. 2025.

PAZ, G. *et al.* Acute and chronic effects of physical exercise on atherosclerosis, kynurenine pathway, endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease: a clinical trial protocol. **BMJ Open Sport & Exercise Medicine**, v. 11, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2024-002432>.

PÉREZ-TORRES, I. *et al.* Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>.

POZNYAK, A. V. *et al.* Anti-Inflammatory Therapy for Atherosclerosis: Focusing on Cytokines. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 7061, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22137061>.

POZNYAK, A. V. *et al.* Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.613780>.

RAFEA, R.; SIRAGUSA, M.; FLEMING, I. The Ever-Expanding Influence of the Endothelial Nitric Oxide Synthase. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 136, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcpt.70029>.

REYES, C. *et al.* Multi Omics Applications in Biological Systems. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 46, n. 6, p. 5777-5793, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cimb46060345>.

RITCHIE, M. D. *et al.* Methods of integrating data to uncover genotype–phenotype interactions. **Nature Reviews Genetics**, v. 16, n. 2, p. 85-97, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg3868>.

ROBINSON, A. T.; BANKS, N. F.; JENKINS, N. T. Exercise as Vascular Medicine: Can Exercise Combat Negative Health Behaviors From Causing Endothelial Dysfunction? **Exercise, Sport & Movement**, v. 3, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1249/esm.0000000000000054>.

SCHMITZ, E.; TAKAHASHI, H.; KARAKAS, E. Structural basis for activation and gating of IP3 receptors. **Nature Communications**, v. 13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29073-2>.

SCUTO, M. *et al.* Redox modulation of stress resilience by *Crocus sativus* L. for potential neuroprotective and anti-neuroinflammatory applications in brain disorders: From molecular basis to therapy. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 205, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111686>.

SHU, Y.; JIN, S. Caveolin-1 in endothelial cells: A potential therapeutic target for atherosclerosis. **Heliyon**, v. 9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18653>.

SINGH, S. Bioinformatics – Supporting modern life science research, applications, and challenges. **Brazilian Journal of Development**, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv10n2-011>.

SONG, L. *et al.* A Bibliometric and Knowledge-Map Analysis of Macrophage Polarization in Atherosclerosis From 2001 to 2021. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.910444>.

SOUSA, J. R.; RIBEIRO, J. K. A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 7, n. 3, p. 49-55, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.18316/sdh.v7i3.4328>.

SSENGONZI, R. *et al.* Endothelial Nitric Oxide synthase (eNOS) in Preeclampsia: An Update. **Journal of Pregnancy and Child Health**, v. 6, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.29011/jpch-121.100021>.

SZKLARCZYK, D. *et al.* The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D638-D646, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>.

TORRES, A. *et al.* Variants in inflammation-related genes influence the outcomes of physical exercise programs: A longitudinal study in Brazilian adolescents with overweight and obesity. **Genetics and Molecular Biology**, v. 47, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2023-0211>.

WANG, H. *et al.* Immune and Inflammation in Acute Coronary Syndrome: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. **Journal of Immunology Research**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/4904217>.

WANG, X. *et al.* Integrin subunit alpha 5 maintains mitochondrial function in ox-LDL-induced cardiac microvascular endothelial cells via activating the PI3K/AKT signaling pathway. **Folia Morphologica**, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/fm.95500>.

WANG, Y. *et al.* Exercise-induced endothelial Mecp2 lactylation suppresses atherosclerosis via the Ereg/MAPK signalling pathway. **Atherosclerosis**, v. 375, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.009>.

WATRAL, J. *et al.* Comprehensive proteomics of monocytes indicates oxidative imbalance functionally related to inflammatory response in chronic kidney disease-related atherosclerosis. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 11, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1229648>.

WOJTASIŃSKA, A. *et al.* Novel insights into the molecular mechanisms of atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13434, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms241713434>.

WOLDE, T.; BHARDWAJ, V.; PANDEY, V. Current Bioinformatics Tools in Precision Oncology. **MedComm**, v. 6, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.70243>.

XING, Y.; LIN, X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis. **Journal of Advanced Research**, v. 71, p. 317-335, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.06.016>.

YIN, M.; GUO, L. Exercise in atherosclerosis: its beneficial effects and underlying mechanism. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 13, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1598794>.

YOU, Y. *et al.* Mediation Role of Recreational Physical Activity in the Relationship between the Dietary Intake of Live Microbes and the Systemic Immune-Inflammation Index: A Real-World Cross-Sectional Study. **Nutrients**, v. 16, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16060777>.

ZERIHUN, M.; SUKUMARAN, S.; QVIT, N. The Drp1-Mediated Mitochondrial Fission Protein Interactome as an Emerging Core Player in Mitochondrial Dynamics and Cardiovascular Disease Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24065785>.

ZHANG, G. *et al.* Impaired Autophagy Induced by oxLDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI Complex through PI3K/AKT/mTOR and eNOS Signaling Pathways Contributes to Endothelial Cell Dysfunction. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/6662225>.

ZHANG, M. *et al.* G protein-coupled receptors (GPCRs): advances in structures, mechanisms and drug discovery. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01803-6>.

ZHANG, Y. *et al.* Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. **JAMA Cardiology**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3508>.

ZHAO, Y. *et al.* NAD⁺ improves cognitive function and reduces neuroinflammation by ameliorating mitochondrial damage and decreasing ROS production in chronic cerebral hypoperfusion models through Sirt1/PGC-1 α pathway. Journal of **Neuroinflammation**, v. 18, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02250-8>.