

## Exercício Físico e MicroRNAs: Novas Fronteiras na Insuficiência Cardíaca

*Physical Exercise and MicroRNAs: New Frontiers in Heart Failure*

Miguel Morita Fernandes-Silva<sup>1,2</sup>, Vagner Oliveira Carvalho<sup>1</sup>, Guilherme Veiga Guimarães<sup>1</sup>, Fernando Bacal<sup>1</sup>, Edimar Alcides Bocchi<sup>1</sup>

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo-INCOR<sup>1</sup>, São Paulo, SP; Hospital Cardiológico Costantini<sup>2</sup>, Curitiba, PR, Brasil

### Resumo

Embora recentemente tenha sido questionado o impacto do exercício na sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca, o treinamento físico melhora a qualidade de vida, a capacidade funcional, a inflamação, a função autonômica e a função endotelial. Nos últimos anos, vem crescendo o interesse em um grupo de pequenos RNAs não codificadores de proteína chamados microRNAs.

Estudos têm demonstrado que a expressão dessas moléculas se modifica em diversas condições patológicas, como a hipertrofia miocárdica, a isquemia miocárdica e a insuficiência cardíaca, e, quando ocorre melhora clínica, elas parecem se normalizar. Com o potencial de aplicabilidade prática, já foram identificados marcadores que poderão ser úteis na avaliação diagnóstica e prognóstica da insuficiência cardíaca, como o miR-423-5p. Além disso, resultados de estudos experimentais indicam haver possíveis efeitos terapêuticos dos microRNAs.

Implicados na regulação da expressão genética durante o desenvolvimento fetal e no indivíduo adulto, os microRNAs aumentam ou diminuem no coração em resposta a estresse fisiológico, injúria ou sobrecarga hemodinâmica. Assim, o estudo do comportamento dessas moléculas no exercício físico vem trazendo informações importantes quanto aos efeitos dessa modalidade terapêutica e representa uma nova era no entendimento da insuficiência cardíaca.

Esta revisão tem por objetivo integrar as evidências sobre microRNAs na insuficiência cardíaca com maior relevância no estudo do exercício físico.

### Introdução

Diversos avanços no entendimento da fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca (IC) permitiram desenvolver novas modalidades terapêuticas, ou até mesmo otimizá-las com consequente aumento na sobrevida. Apesar disso, a IC ainda é

uma condição com elevada mortalidade e morbidade, sendo a principal causa de internação por doença cardiovascular no Brasil<sup>1</sup>.

Apesar de evidências recentes questionando o impacto do exercício na sobrevida<sup>2</sup>, o treinamento físico melhora a qualidade de vida<sup>3</sup>, a capacidade funcional<sup>4</sup>, a inflamação<sup>5</sup>, a função autonômica<sup>4</sup> e a função endotelial<sup>4</sup>. Os mecanismos envolvidos nesse fenômeno ainda não estão totalmente esclarecidos. Nos últimos anos, vem crescendo o interesse em uma área de pesquisa que envolve aspectos relacionados à resposta do organismo ao exercício em âmbito genético, em que os microRNAs parecem exercer um papel fundamental.

Está cada vez mais evidente que os microRNAs têm um papel crítico em diversos processos biológicos, e as pesquisas em neoplasias e doenças cardiovasculares vêm sendo o principal foco na medicina translacional. Estudos recentes avaliaram a expressão de diversos microRNAs em hipertrofia miocárdica, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, e isso permitirá melhorar o entendimento da fisiopatologia dessas condições clínicas, além de ter seu uso promissor no diagnóstico e prognóstico das principais doenças cardiovasculares<sup>6,7</sup>. Ainda, possibilidades de mimetizar microRNAs com sua expressão reduzida, ou de antagonizar aqueles cuja expressão aumentada teria uma relação causal com determinada patologia, representam um potencial terapêutico e um novo paradigma no manejo das doenças cardíacas.

Implicados na regulação da expressão genética durante o desenvolvimento fetal e no indivíduo adulto<sup>8,9</sup>, muitos desses microRNAs aumentam ou diminuem no coração em resposta ao estresse fisiológico, injúria ou sobrecarga hemodinâmica<sup>10</sup>. O estudo do comportamento dessas moléculas no exercício físico representa, portanto, um grande potencial de novas descobertas dessa modalidade terapêutica na IC.

Esta revisão tem por objetivo integrar as evidências sobre microRNAs na insuficiência cardíaca com maior relevância no estudo do exercício físico.

### MicroRNAs

Em resposta a estímulos externos, como o exercício físico, a expressão dos genes pode ser modulada mediante diferentes mecanismos, entre eles o silenciamento gênico mediante pequenos RNAs, incluindo os chamados microRNAs (miRNAs)<sup>11</sup>.

Os miRNAs, descritos inicialmente em 1993 ao ser estudado o desenvolvimento de nematódeos<sup>12</sup>, são caracterizados como um grupo de pequenos RNAs, não codificadores de proteínas, com aproximadamente 19-25 nucleotídeos de extensão. Diferindo

### Palavras-chave

Exercício, microRNAs, insuficiência cardíaca / fisiopatologia.

Correspondência: Miguel Morita Fernandes da Silva •

Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco I, 1º Andar, Bairro Cerqueira Cesar, CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: miguelmorita@cardiol.br, miguelmorita@me.com  
Artigo recebido em 29/09/11; revisado recebido em 25/10/11; aceito em 03/11/11.

da ampla gama de RNAs codificados pelo genoma humano, essa variedade de RNA tem se destacado por sua singular habilidade de modular uma enorme e complexa rede regulatória de expressão dos genes<sup>13</sup>.

Atualmente sabe-se que, em geral, os miRNAs são sintetizados a partir de genes específicos ou de determinadas regiões gênicas que não estão associadas à produção de proteínas (introns)<sup>11</sup>. O processo de maturação dos miRNAs envolve uma complexa via metabólica que se inicia no núcleo e se estende até o citoplasma celular (fig. 1). O primeiro passo para a maturação do miRNA é a transcrição de uma longa fita de miRNA primário (pri-miRNA) a partir de um determinado gene<sup>14</sup>. O pri-miRNA é clivado por um complexo enzimático chamado Drosha, liberando regiões precursoras, chamadas pre-miRNAs, que irão formar os miRNAs distintos<sup>15</sup>. No citoplasma, após serem exportados do núcleo pela exportina-5<sup>16</sup>, o pre-miRNA é clivado pela enzima Dicer, formando um RNA de dupla fita com aproximadamente 22 nucleotídeos<sup>17</sup>. As duas fitas são então separadas, porém, apenas uma delas irá potencialmente atuar como um miRNA funcional, enquanto a outra geralmente é degradada<sup>18</sup>.

Em sua forma madura, os miRNAs, com o auxílio de um complexo enzimático denominado Complexo de Indução do

Silenciamento do RNA (RISC), se ligam ao RNA mensageiro (RNAm)-alvo. Essa ligação impossibilita que os ribossomos consigam acessar a informação genética contida nos RNAm, acarretando na diminuição da síntese proteica do gene-alvo<sup>19,20</sup>. De modo geral, a função dos miRNAs é servir como um componente de reconhecimento para o complexo enzimático de silenciamento RISC, uma vez que eles se ligam ao RNAm, identificando-o como um alvo. A complexidade da regulação da expressão proteica pelo miRNA é ilustrada pelo fato de que um único miRNA pode regular centenas de genes-alvo distintos, e por outro lado, cooperam no controle de um único gene-alvo<sup>12,13</sup>.

Mais de 700 miRNAs humanos já foram identificados e parece haver 150 a 200 expressos no coração<sup>10</sup>. Esse número tende a crescer ainda mais, devido ao recente desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento e métodos de predição computacional<sup>19,20</sup>. Embora as funções biológicas dos miRNAs não estejam totalmente compreendidas, acredita-se que 30% a 60% dos genes codificadores de proteína sejam regulados pelos miRNAs<sup>11</sup>.

Estudos mostraram que apesar de os miRNAs serem expressos em diversos tipos celulares, miRNAs específicos são sintetizados exclusivamente em determinados tecidos ou grupos de células<sup>19,20</sup>.

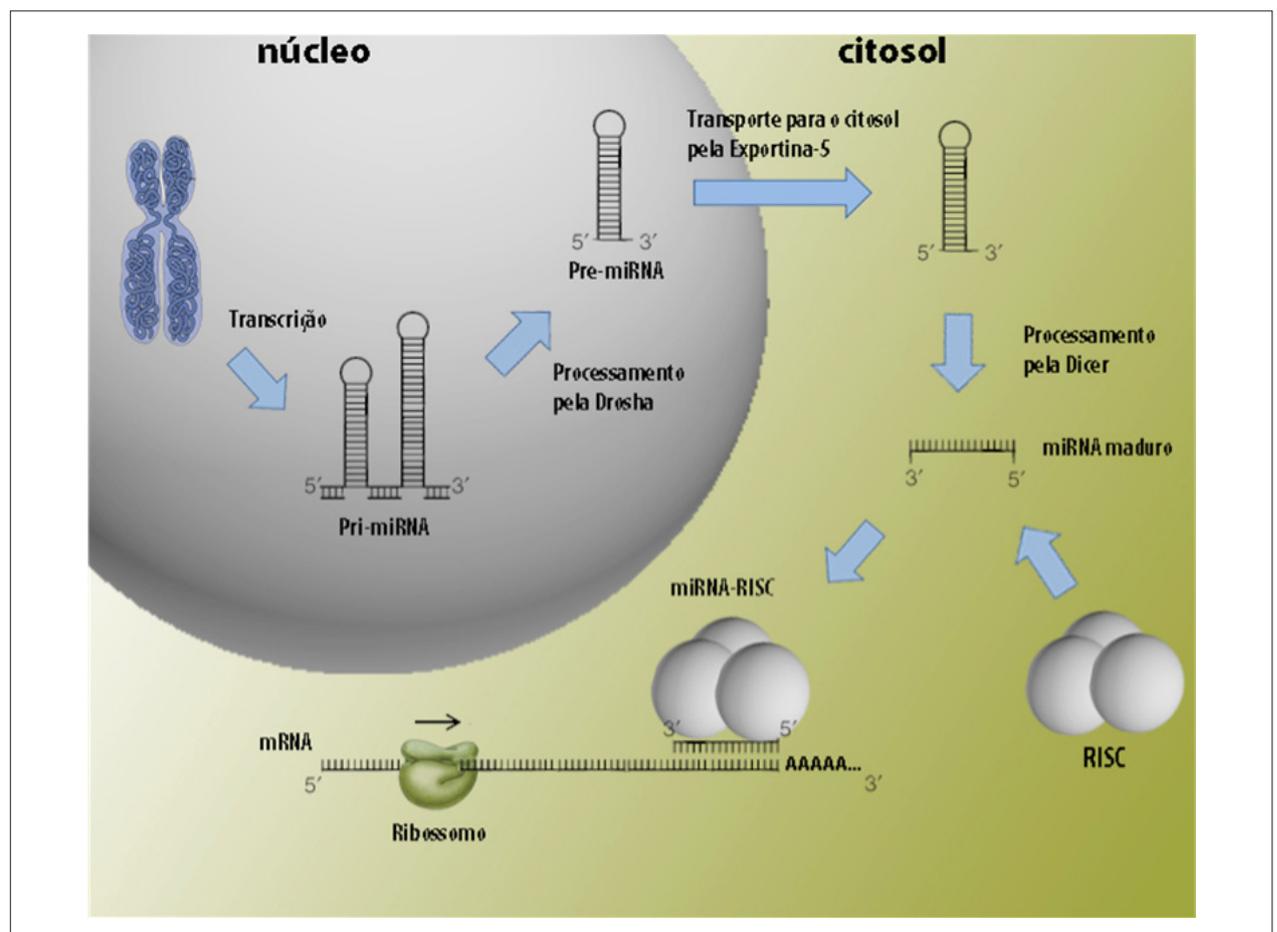


Fig. 1 – Esquema representativo da biogênese e mecanismo de ação dos microRNAs em células de mamíferos. mRNA - RNA mensageiro; miRNA - microRNA; RISC - Complexo de indução do silenciamento do RNA. Adaptado de Oliveira-Carvalho V e cols., Arq Bras Cardiol.2012;98(4):362-70.

### MicroRNAs e insuficiência cardíaca

Nos últimos anos, tem se demonstrado que diversos miRNAs se expressam de maneira específica em algumas condições cardiovasculares. Especialmente, observa-se uma expressão diferenciada na hipertrofia, na isquemia miocárdica e na disfunção endotelial.

A IC sistólica é caracterizada por remodelamento e dilatação ventricular parecendo haver ativação de um programa genético fetal que desencadeia alterações patológicas no miocárdio associadas com disfunção ventricular progressiva<sup>21</sup>. No coração de pacientes com IC em estágio avançado, foi encontrado um padrão de expressão do miRNA muito similar ao encontrado nos corações fetais<sup>21</sup>. Além disso, em um estudo<sup>22</sup> avaliando indivíduos com miocardiopatia dilatada, isquêmica e valvar (estenose aórtica), o perfil de expressão foi diferente conforme a etiologia da IC, e a assinatura do miRNA foi capaz de prever o diagnóstico com uma acurácia de 70%.

Quatro famílias de miRNAs são altamente expressos no coração: miR-1, miR-133, miR-208 e miR-499. A família miR-1 representa 40% de todo o miRNA expresso no coração, enquanto o miR-208 é o único conhecido como cardíacospecífico. A tabela 1 contém alguns miRNAs e seus possíveis efeitos biológicos no coração adulto.

O miR-1 está diminuído na hipertrofia miocárdica, e estudos *in vitro*<sup>23</sup> e *in vivo*<sup>24</sup> indicam haver uma relação causal, em que a redução desse miRNA é uma condição necessária para o aumento da massa celular<sup>25</sup>. Experimento em ratos<sup>26</sup> demonstrou que uma das alterações mais precoces observadas após uma sobrecarga pressórica ao coração é a redução do miR-1, antes mesmo do aumento na massa cardíaca. O miR-1 está reduzido no ventrículo hipertrofico de indivíduos com acromegalia<sup>26</sup> e estenose aórtica<sup>22</sup> com fração de ejeção preservada.

Por outro lado, a expressão do miR-1 tem achados divergentes na IC. Enquanto alguns autores<sup>22,27,28</sup> observaram redução do miR-1 na cardiomiopatia dilatada isquêmica e não isquêmica, outros<sup>21,29</sup> observaram aumento. Han e cols.<sup>25</sup> sugerem a possibilidade de que o miR-1 esteja reduzido na

hipertrofia, mas volta ao normal ou acima do normal quando evolui para IC.

A família do miR-208 é restrita ao coração e é composta pelos miRs-208a e -208b, os quais são codificados nos introns dos genes da cadeia pesada de miosina (MHC)  $\alpha$  e  $\beta$  respectivamente<sup>30,31</sup>. Interações desses miRNAs com os genes da MHC estão implicadas no desenvolvimento de hipertrofia em adultos.

Outros miRNAs também apresentam expressão diferenciada na hipertrofia e na isquemia miocárdica. Alguns exemplos estão descritos na tabela 2.

Modificações na expressão do miRNA em resposta a alterações cardíacas funcionais também já foi demonstrada. Em um estudo interessante<sup>29</sup>, foram avaliados os perfis de RNAm e do miRNA em 10 corações tratados com dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE), 17 corações de indivíduos com IC não tratados com DAVE e 11 controles (sem IC). Nos corações dos indivíduos com IC sem DAVE, foi encontrado aumento significativo na expressão de 28 miRNAs, enquanto naqueles tratados com DAVE, 20 desses miRNAs estavam completamente normalizados, e os outros 8 apresentavam uma tendência a normalização.

Estudos experimentais<sup>32</sup> têm demonstrado que é possível reverter um fenótipo, através da inibição de determinado miRNA que tem sua expressão aumentada nessa condição. Isso pode ser realizado pela administração de um oligonucleotídeo anti-miRNA, que age como inibidor competitivo do miRNA em questão e é chamado antagoniR. Recentemente, Montgomery e cols.<sup>33</sup> demonstraram que a administração de um antagoniR anti-miR-208a foi capaz de prevenir a hipertrofia miocárdica, o remodelamento cardíaco e a letalidade por IC em ratos Dahl (sensíveis ao sal) submetidos a uma dieta hipersódica. O estudo sugere fortemente que os efeitos desse antagoniR foram decorrentes da redução dos níveis de miR-208a. Esse resultado estabelece não somente uma correlação causal desse miRNA no mecanismo da hipertrofia, mas também traz uma aplicação terapêutica bastante promissora na reversão do remodelamento. No entanto, em ratos adultos,

**Tabela 1 - Exemplos de microRNAs e seus efeitos biológicos no coração adulto**

microRNA	Efeito biológico
miR-208a	Regula produção da $\alpha$ MCH <sup>31</sup> /induz a hipertrofia <sup>33</sup>
miR-208b	Regula produção da $\beta$ MCH <sup>31</sup>
miR-499	Induz hipertrofia <sup>33</sup>
miR-1	Inibe hipertrofia <sup>60</sup>
miR-133a	Inibe hipertrofia <sup>24</sup>
miR-126	Papel na regulação da função endotelial <sup>61</sup> /inibe expressão da VCAM-1 <sup>62</sup>
miR-210	Reduz apoptose na célula isquêmica <sup>42</sup>
miR-92a	Inibe a neovascularização pós IAM <sup>63</sup>
miR-29	Inibe a fibrose <sup>61</sup>
miR-21	Aumenta a fibrose <sup>61</sup>

MCH – cadeia pesada de miosina; VCAM – molécula de adesão celular vascular; IAM – infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 - Expressão de alguns microRNAs na hipertrofia cardíaca e na isquemia miocárdica<sup>25</sup>

Condição clínica	microRNAs com expressão aumentada	microRNAs com expressão reduzida
Hipertrofia cardíaca	miR-208b	miR-133
	miR-21	miR-1
	miR-23a	miR-30c
	miR-1	miR-92a
	miR-133	miR-199a
Isquemia miocárdica	miR-21 (fibrose)	miR-21 (viabilidade celular)
	miR-210	miR-29
	miR-126	miR-320
	-	miR-494

o perfil miR-208a/ $\alpha$ -MHC é predominante, e quando ocorre uma sobrecarga pressórica, há um desvio da produção de  $\alpha$  para  $\beta$ -MHC<sup>30,31</sup>. Já em humanos, o papel desse mecanismo na hipertrofia ainda precisa ser esclarecido, já que essa espécie não é capaz de inverter as isoformas de MHC, além de o  $\beta$ -MHC já ser a forma predominante, juntamente ao miR-208b<sup>31</sup>. Além disso, modelos experimentais devem ser observados com cautela na extrapolação dos seus dados, já que eles são artificiais e podem não mimetizar com precisão as condições clínicas observadas em humanos<sup>10</sup>.

#### MicroRNA como biomarcador na insuficiência cardíaca

Para que haja uso disseminado do miRNA como biomarcador na insuficiência cardíaca, a sua determinação deve ser simples e confiável, dispensando, preferivelmente, a necessidade de realização de um procedimento invasivo como a biópsia. Embora a pesquisa dos miRNAs no tecido e células venha ocorrendo a algum tempo, somente recentemente é que vem se descobrindo a existência de uma série destes miRNAs no sangue circulante. Mitchell e cols.<sup>34</sup> demonstraram em pacientes com câncer de próstata que miRNAs circulantes específicos do tecido poderiam ser detectados no plasma. Os mecanismos pelos quais eles são liberados são incertos, mas postula-se que seja por meio da secreção dentro de microvesículas chamadas exossomos<sup>35</sup>. Não se sabe se isso ocorre com outros miRNAs, mas características como especificidade e estabilidade no plasma tornam-no bastante promissor como marcador de lesão tecidual<sup>36</sup>.

Os miRs-208a, -208b e -499 são específicos do cardiomiócito e foram avaliados no diagnóstico de condições que provocam lesão miocárdica. Observou-se um aumento acima de 1.000 vezes no IAM<sup>6,37-39</sup> dos miRs-208b e -499. Nessa condição, eles refletem injúria tecidual e morte celular. Além disso, o miR-208a apresentou acurácia diagnóstica semelhante à troponina, com a vantagem de ser detectado mais precocemente no plasma<sup>6</sup>.

No intuito de determinar qual(is) miRNA(s) poderiam ser biomarcadores na Insuficiência Cardíaca (IC), Tijssen e cols.<sup>40</sup> compararam o perfil de expressão dos miRNAs no plasma de 12 indivíduos saudáveis com 12 pacientes admitidos por IC

aguda. Dentre os 108 miRNAs que apresentaram diferença significativa entre os grupos, foram selecionados 16 e validados em um grupo maior, incluindo 30 pacientes com IC, 20 que tinham dispnéia por outras causas que não a IC, e um terceiro grupo de 39 indivíduos saudáveis. Nessa coorte de validação, o aumento do miR-423-5p foi um forte preditor do diagnóstico de IC em um modelo de regressão logística, incluindo idade e sexo. Os mecanismos pelos quais existe aumento nesse marcador em pacientes com IC ainda é desconhecido. Se isto é decorrente de lesão celular e consequente liberação do mesmo no plasma, ou se está relacionado a uma via secretória específica de determinada célula ainda precisa ser esclarecido<sup>41</sup>. Em outro estudo<sup>7</sup>, concentrações plasmáticas do miR-126 apresentaram correlação inversa com os níveis de peptídeo natriurético cerebral (BNP). No entanto, a amostra de pacientes foi heterogênea e os critérios de definição de IC não foram muito bem estabelecidos. Mais estudos ainda são necessários para definir o papel desses miRNAs como biomarcadores na IC.

#### MicroRNA e exercício

Exercício físico, gestação e o próprio crescimento do indivíduo são estímulos para o crescimento fisiológico do coração. Em meados do século XIX, descrições referentes ao chamado "coração de atleta" tinham conotação deletéria<sup>8</sup>. Mais recentemente, os diversos benefícios do treinamento físico na sobrevida e os efeitos maléficos da inatividade tornaram essa modalidade terapêutica obrigatória no tratamento de pacientes com doenças cardíacas, incluindo aqueles com disfunção ventricular sistólica, os quais já apresentam aumento patológico dos volumes e massas ventriculares. Seus benefícios na capacidade funcional podem ser explicados pelos efeitos na função endotelial, resistência vascular periférica e modificações na estrutura da musculatura esquelética, embora não tenha sido demonstrado melhora significativa na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O estudo dos microRNAs pode gerar hipóteses quanto aos mecanismos pelos quais o exercício físico interfere na fisiopatologia da IC. Interessante notar que as vias de sinalização que levam a hipertrofia decorrente do estímulo

fisiológico, como exercício, são diversas daquelas que provocam a hipertrofia patológica e, conseqüentemente, podem desencadear expressão diferente nos miRNAs<sup>8</sup>. O pré-condicionamento isquêmico e sua relação com o miRNA já começou a ser avaliada em estudos experimentais<sup>42</sup>.

Ao analisar as respostas individuais do treinamento físico, dúvidas são levantadas quanto às razões da variabilidade de seus resultados. Há indícios de que a adaptabilidade fisiológica ao exercício tenha um paralelo com a expressão genética<sup>43</sup>. Entretanto, a complexidade da interação genética limita a identificação de genes individuais que possam explicar essa variabilidade<sup>44</sup>. Além disso, a sua expressão se modifica de acordo com o estímulo que o organismo recebe e é nesse aspecto que o estudo dos miRNAs tem um papel promissor.

O músculo esquelético também é um órgão que apresenta uma elevada plasticidade, capaz de alterar o fenótipo em resposta a uma sobrecarga mecânica<sup>45</sup>. Estudos experimentais permitiram identificar mudanças no perfil muscular esquelético de miRNAs específicas do exercício aeróbico e do exercício resistido<sup>46</sup> (tab. 3).

Há vários miRNAs presentes no músculo esquelético, e os miRs-1, -133a, -133b e -206 compreendem 25% deles, sendo muitas vezes referidos como “miomirs”<sup>47</sup>. Em indivíduos saudáveis, esses quatro miomirs diminuem significativamente após 12 semanas de treinamento aeróbico<sup>48</sup>, indicando que eles se ajustam rapidamente ao nível de atividade física. Interessante notar que esses níveis voltam aos valores basais após 14 dias da sua interrupção. Quando avaliada a resposta a uma única sessão de exercício, foi encontrado aumento na expressão dos miR-1 e -133a somente antes do período de treinamento.

Com relação a exercício resistido, o ganho em massa muscular também é altamente variável entre os indivíduos. Essa variabilidade é acompanhada por diferenças no comportamento dos miRNAs. Um estudo<sup>47</sup> que analisou biópsias do músculo vasto lateral de 56 homens submetidos a treinamento resistido por 12 semanas encontrou que a expressão do miR-378 reduziu e a do miR-478 aumentou, ambos significativamente, somente naqueles que responderam pouco ao treinamento. Além disso, houve uma forte correlação entre a variação na expressão do miR-378 com o ganho em massa magra. Já os miomirs miRs-1 e -133 não se modificaram com o exercício resistido.

Com relação aos níveis de miRNAs no sangue circulante, Baggish e cols.<sup>49</sup> estudaram o comportamento de miRNAs que foram previamente implicados na angiogênese (miR-20a, miR-210, miR-221, miR-222, miR-328), inflamação (miR-21, miR-146a), contratilidade muscular cardíaca e esquelética (miR-21, miR-133a) e adaptação muscular à hipóxia e isquemia (miR-21, miR-146a, e miR-210). Os resultados deste e outros estudos envolvendo o comportamento dos miRNAs no exercício em humanos estão resumidos na tabela 4.

O estudo dos miRNAs pode contribuir também no entendimento dos efeitos do exercício na resposta imune, cujos mecanismos ainda não estão esclarecidos. Por exemplo, a partir da análise de citocinas, observou-se que ambas as vias pro-inflamatórias e anti-inflamatórias são ativadas após exercício estenuante<sup>50</sup>. Estudando o comportamento de neutrófilos no sangue periférico<sup>51</sup> após uma sessão de exercício, foi possível observar alteração no perfil de expressão dos miRNAs, sugerindo que esses contribuem para alterações na expressão genética de células imunocompetentes<sup>52</sup>.

Até o momento da publicação desta revisão, não temos conhecimento de estudos que tenham avaliado o comportamento dos miRNAs em resposta ao treinamento físico especificamente em pacientes com IC.

### Perspectivas

Muito já foi descoberto quanto aos efeitos do treinamento físico na IC. Além da melhora na capacidade funcional e na sobrevida, evidências tem demonstrado outros resultados positivos dessa terapia, como aumento nas células progenitoras endoteliais circulantes<sup>53</sup>, efeitos anti-inflamatórios e no endotélio, com modificações nos níveis de interleucinas-1 $\beta$ <sup>54</sup>, -6<sup>54,55</sup>, -10<sup>56</sup>, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e seus receptores 1 e 2 e da proteína C reativa<sup>56</sup>, óxido nítrico sintase induzível (iNOS)<sup>54</sup>, molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM)<sup>55</sup>, adiponectina<sup>57,58</sup>, peptídeo natriurético cerebral (BNP)<sup>59</sup> e outros (fig. 2). Surge, portanto, uma promissora ferramenta de avaliação prognóstica e diagnóstica de tratamento na IC, que permitirá ampliar os conhecimentos dos efeitos do exercício físico nesses pacientes, indo mais a fundo nos mecanismos moleculares, com a vantagem de refletir de maneira

**Tabela 3 - Efeitos do exercício físico na expressão de diversos microRNAs em estudos experimentais**

microRNA	Correlação com o exercício físico	População estudada	Tipo de amostra	Ref
miR-1, -107, -161	Aumento após 90 minutos de exercício aeróbico exaustivo (agudo)	Ratos C57BL/6J	Músculo esquelético	Safdar e cols. <sup>64</sup>
miR-23	Redução após 90 minutos de exercício aeróbico exaustivo (agudo)	Ratos C57BL/6J	Músculo esquelético	Safdar e cols. <sup>64</sup>
miR-1 e -133a	Redução em 50% após sobrecarga funcional muscular	Ratos C57BL/6J	Músculo esquelético	McCarthy e cols. <sup>65</sup>
miR-696	Redução após 4 semanas de treinamento aeróbico e aumento após 5 dias de imobilização	Ratos C57BL/6	Músculo esquelético	Aoi e cols. <sup>66</sup>
miR-27a e -27b	Elevação após treinamento aeróbico	Ratos Wistar	Tecido cardíaco	Fernandes e cols. <sup>67</sup>
miR-143	Redução após treinamento aeróbico	Ratos Wistar	Tecido cardíaco	Fernandes e cols. <sup>67</sup>

Tabela 4 - Efeitos do exercício físico na expressão de diversos microRNAs em humanos

microRNA	Correlação com o exercício físico	População estudada	Tipo de amostra	Ref
miR-133a	Redução após 7 dias de repouso	12 homens jovens saudáveis	Biópsia do vasto lateral	Ringholm e cols. <sup>68</sup>
miR-21, -146a, -221, 222,	Aumento após 90 dias treinamento aeróbico	10 homens atletas	Plasma	Baggish e cols. <sup>49</sup>
miR-146, -222	Aumento no exercício agudo antes e após treinamento aeróbico por 90 dias	10 homens atletas	Plasma	Baggish e cols. <sup>49</sup>
miR-21, -221	Aumento no exercício agudo antes, mas não após treinamento aeróbico por 90 dias	10 homens atletas	Plasma	Baggish e cols. <sup>49</sup>
miR-20a	Aumento com treinamento aeróbico, mas não modifica no exercício agudo; Sua variação tem correlação linear com a mudança no VO2 pico	10 homens atletas	Plasma	Baggish e cols. <sup>49</sup>
miR-146	Correlação linear com o VO2 pico*	10 homens atletas	Plasma	Baggish e cols. <sup>49</sup>
miR-1	Redução aguda após exercício único resistido (8 séries, 10 repetições) nos jovens	12 homens saudáveis	Biópsia do vasto lateral	Drummond e cols. <sup>69</sup>
miR-378	Redução somente nos pouco respondedores após 12 semanas de exercício resistido.	56 homens saudáveis	Biópsia do vasto lateral	Davidson e cols. <sup>47</sup>
miR-451	Aumento somente nos pouco respondedores após 12 semanas de exercício resistido	56 homens saudáveis	Biópsia do vasto lateral	Davidson e cols. <sup>47</sup>
miR-1, -133a, -133b, -206	Redução após exercício aeróbico por 12 semanas	10 homens saudáveis	Biópsia do vasto lateral	Nielsen e cols. <sup>48</sup>

\*VO2 pico - consumo pico de oxigênio.

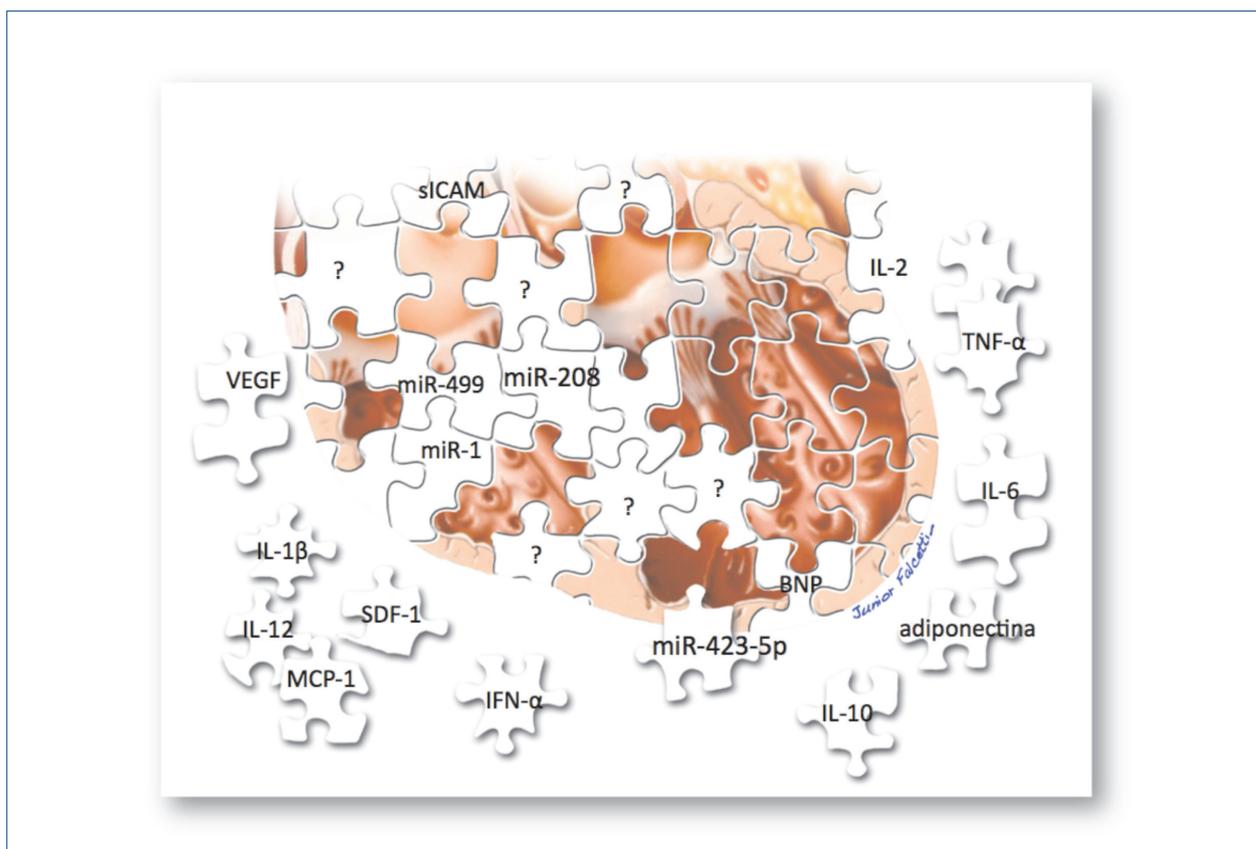


Fig. 2 – Esquema ilustrativo de diversos marcadores e moléculas implicados na insuficiência cardíaca. VEGF - fator de crescimento endotelial vascular; sICAM - molécula de adesão intracelular solúvel; SDF-1 - fator derivado da célula estromal 1; IL - interleucina; MCP-1 - proteína quimioatrativa do monócito 1; IFN - interferon; TNF - fator de necrose tumoral; BNP - peptídeo natriurético cerebral. Figura cedida por Edmar Bocchi.

mais direta as vias de sinalização genética, conectando o estímulo ambiental aos aspectos hereditários do indivíduo. Os microRNAs representam uma nova era no conhecimento da insuficiência cardíaca e dos possíveis efeitos que o exercício exerce sobre ela.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Referências

1. Ministério da Saúde. Dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - DATASUS - SIH / SUS. [Acesso em 2011 jul 15]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>, 2011.
2. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
3. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1451-9.
4. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(6):561-9.
5. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008;13(1):39-49.
6. Wang GK, Zhu JQ, Zhang JT, Li Q, Li Y, He J, et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur Heart J*. 2010;31(6):659-66.
7. Fukushima Y, Nakanishi M, Nonogi H, Goto Y, Iwai N. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure. *Circ J*. 2011;75(2):336-40.
8. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1370-80.
9. Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science*. 2006;313(5795):1922-7.
10. Condorelli G, Latronico MV, Dorn GW 2<sup>nd</sup>. microRNAs in heart disease: putative novel therapeutic targets? *Eur Heart J*. 2010;31(6):649-58.
11. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. 2004;14(10A):1902-10.
12. Miranda KC, Huynh T, Tay Y, Ang YS, Tam WL, Thomson AM, et al. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. *Cell*. 2006;126(6):1203-17.
13. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*. 2005;120(1):15-20.
14. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004;23(20):4051-60.
15. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-97.
16. Lund E, Guttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*. 2004;303(5654):95-8.
17. Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Balint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science*. 2001;293(5531):834-8.
18. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell*. 2003;115(2):199-208.
19. Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell*. 2006;11(4):441-50.
20. Beuvink I, Kolb FA, Budach W, Garnier A, Lange J, Natt F, et al. A novel microarray approach reveals new tissue-specific signatures of known and predicted mammalian microRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2007;35(7):e52.
21. Thum T, Galuppo P, Wolf C, Fiedler J, Kneitz S, van Laake LW, et al. MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation*. 2007;116(3):258-67.
22. Ikeda S, Kong SW, Lu J, Bisping E, Zhang H, Allen PD, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics*. 2007;31(3):367-73.
23. Elia L, Contu R, Quintavalle M, Varrone F, Chimenti C, Russo MA, et al. Reciprocal regulation of microRNA-1 and insulin-like growth factor-1 signal transduction cascade in cardiac and skeletal muscle in physiological and pathological conditions. *Circulation*. 2009;120(23):2377-85.
24. Care A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007;13(5):613-8.
25. Han M, Toli J, Abdellatif M. MicroRNAs in the cardiovascular system. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(3):181-9.
26. Sayed D, Hong C, Chen IY, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2007;100(3):416-24.
27. Sucharov C, Bristow MR, Port JD. miRNA expression in the failing human heart: functional correlates. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):185-92.
28. Naga Prasad SV, Duan ZH, Gupta MK, Surampudi VS, Volinia S, Calin GA, et al. Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling networks. *J Biol Chem*. 2009;284(40):27487-99.
29. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Youker KA, Torre-Amione G, Diwan A, Eschenbacher WH, et al. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation*. 2009;119(9):1263-71.
30. Schroen B, Heymans S. MicroRNAs and beyond: the heart reveals its treasures. *Hypertension*. 2009;54(6):1189-94.
31. Dorn GW 2<sup>nd</sup>. MicroRNAs in cardiac disease. *Transl Res*. 2011;157(4):226-35.
32. da Costa Martins PA, Salic K, Gladka MM, Armand AS, Leptidis S, el Azzouzi H, et al. MicroRNA-199b targets the nuclear kinase Dyrk1a in an auto-amplification loop promoting calcineurin/NFAT signalling. *Nat Cell Biol*. 2010;12(12):1220-7.
33. Montgomery RL, Hullinger TG, Semus HM, Dickinson BA, Seto AG, Lynch JM, et al. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*. 2011;124(14):1537-47.
34. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10513-8.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte do projeto de doutorado de Miguel Morita Fernandes da Silva pela Universidade de São Paulo.

35. Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One*. 2008;3(11):e3694.
36. Laterza OF, Lim L, Garrett-Engle PW, Vlasakova K, Muniappa N, Tanaka WK, et al. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clin Chem*. 2009;55(11):1977-83.
37. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(6):499-506.
38. D'Alessandra Y, Devanna P, Limana F, Straino S, Di Carlo A, Brambilla PG, et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2765-73.
39. Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, Nishimura K, Hirokawa G, Goto Y, et al. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010;56(7):1183-5.
40. Tijssen AJ, Creemers EE, Moerland PD, de Windt LJ, van der Wal AC, Kok WE, et al. miR423-5p as a circulating biomarker for heart failure. *Circ Res*. 2010;106(6):1035-9.
41. Elton TS, Khan M, Terentyev D. MicroRNAs in cardiovascular disease. *F1000 Med Rep*. 2011;3:10-4.
42. Kim HW, Haider HK, Jiang S, Ashraf M. Ischemic preconditioning augments survival of stem cells via miR-210 expression by targeting caspase-8-associated protein 2. *J Biol Chem*. 2009;284(48):33161-8.
43. Timmons JA, Jansson E, Fischer H, Gustafsson T, Greenhaff PL, Riddin J, et al. Modulation of extracellular matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. *BMC Biol*. 2005;3:19.
44. Keller P, Volllaard N, Babraj J, Ball D, Sewell DA, Timmons JA. Using systems biology to define the essential biological networks responsible for adaptation to endurance exercise training. *Biochem Soc Trans*. 2007;35(Pt 5):1306-9.
45. Hoppeler H, Fluck M. Normal mammalian skeletal muscle and its phenotypic plasticity. *J Exp Biol*. 2002;205(Pt 15):2143-52.
46. Guller I, Russell AP. MicroRNAs in skeletal muscle: their role and regulation in development, disease and function. *J Physiol*. 2010;588(Pt 21):4075-87.
47. Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, Tarnopolsky MA, Dela F, Helge JW, et al. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J Appl Physiol*. 2011;110(2):309-17.
48. Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Akerstrom T, Nielsen AR, Pedersen BK, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2010;588(Pt 20):4029-37.
49. Baggish AL, Hale A, Weiner RB, Lewis GD, Systrom D, Wang F, et al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol*. 2011;589(Pt 16):3983-94.
50. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 1999;515 (Pt 1):287-91.
51. Radom-Aizik S, Zaldivar F Jr, Leu SY, Galassetti P, Cooper DM. Effects of 30 min of aerobic exercise on gene expression in human neutrophils. *J Appl Physiol*. 2008;104(1):236-43.
52. Wessner B, Gryadunov-Masutti L, Tschan H, Bachl N, Roth E. Is there a role for microRNAs in exercise immunology? A synopsis of current literature and future developments. *Exerc Immunol Rev*. 2010;16:22-39.
53. Sarto P, Balducci E, Balconi G, Fiordaliso F, Merlo L, Tuzzato G, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(9):701-8.
54. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):861-8.
55. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):189-93.
56. Batista ML Jr, Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):643-51.
57. Ferraz A, Bocchi E, Meneghelo R, Carvalhais C, Doi A, Guimaraes G, et al. Adiponectin is reduced by exercise training in chronic heart failure patients: a prospective randomized controlled study [abstract]. *Eur Heart J*. 2009;30 (Suppl 1):74.
58. Van Berendoncks AM, Beckers P, Hoymans VY, Possemiers N, Wuytss FL, Vrints CJ, et al. Exercise training reduces circulating adiponectin levels in patients with chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118(4):281-9.
59. Maria Sarullo F, Cristina T, Brusca I, Milia S, Raimondi R, Sajevo M, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(5):812-7.
60. Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA, Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(6):E1333-40.
61. Ringholm S, Bienso RS, Kiilerich K, Guadalupe-Grau A, Aachmann-Andersen NJ, Saltin B, et al. Bed rest reduces metabolic protein content and abolishes exercise-induced mRNA responses in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):E649-58.
62. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhaes FC, Fernandes FB, Casarini DE, Carmona AK, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory microRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin II, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension*. 2011;58(2):182-9.
63. Aoi W, Naito Y, Mizushima K, Takanami Y, Kawai Y, Ichikawa H, et al. The microRNA miR-696 regulates PGC-1 {alpha} in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(4):E799-806.
64. McCarthy JJ, Esser KA. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol*. 2007;102(1):306-13.
65. Safdar A, Abadi A, Akhtar M, Hettinga BP, Tarnopolsky MA. miRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6j male mice. *PLoS One*. 2009;4(5):e5610.
66. Bauersachs J, Thum T. Biogenesis and regulation of cardiovascular microRNAs. *Circ Res*. 2011;109(3):334-47.
67. Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A, et al. MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice. *Science*. 2009;324(5935):1710-3.
68. Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, Mendell JT, Lowenstein CJ. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(5):1516-21.
69. Li Q, Song XW, Zou J, Wang GK, Kremneva E, Li XQ, et al. Attenuation of microRNA-1 derepresses the cytoskeleton regulatory protein twinfilin-1 to provoke cardiac hypertrophy. *J Cell Sci*. 2010;123(Pt 14):2444-52.