

## Exercício Físico e MicroRNAs: Mecanismos Moleculares na Hipertensão e Infarto do Miocárdio

*Physical Exercise and MicroRNAs: Molecular Mechanisms in Hypertension and Myocardial Infarction*

Alex Cleber Improta-Caria<sup>1</sup>

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, Universidade Federal da Bahia,<sup>1</sup> Salvador, BA – Brasil

### Introdução

Evidências científicas mostram que a prática regular de exercício físico (EF) é benéfica para diversos órgãos e sistemas do corpo humano, principalmente para o coração e sistema cardiovascular.<sup>1</sup> Em ambos os sistemas, o EF aeróbico e de força promovem hipertrofia cardíaca fisiológica, respectivamente excêntrica e concêntrica, melhorando a função miocárdica.<sup>2</sup>

Além dos benefícios para o coração, o EF impacta os vasos sanguíneos através do estresse de cisalhamento e altera a função vascular em longo prazo, melhorando a função das células endoteliais e das células musculares lisas, gerando remodelação arterial e um potencial efeito antiaterogênico.<sup>3</sup> Esses benefícios sobre o sistema cardiovascular ocorrem tanto em indivíduos saudáveis quanto em indivíduos com doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>4</sup> e infarto do miocárdio (IM),<sup>5</sup> por exemplo.

No entanto, os mecanismos moleculares que governam esses benefícios induzidos pelo EF ainda não foram completamente elucidados, principalmente os mecanismos regulados por microRNAs (miRs), que são pequenos RNAs não codificantes que modulam o padrão de expressão gênica e de proteína em indivíduos saudáveis e naqueles com doenças cardiovasculares.<sup>6</sup>

Assim, o presente estudo tem como objetivo enfatizar a importância do EF na prevenção e tratamento da HAS e IM, bem como explicar o papel dos miRs induzidos pelo EF nestas condições patológicas.

### Hipertensão arterial sistêmica, miRs e EF

A HAS é uma doença multifatorial e está associada a fatores genéticos e fatores de risco modificáveis, como dieta hipercalórica e rica em sal, tabagismo, estresse, comportamento sedentário e inatividade física, sendo considerada fator de risco independente para IM.<sup>7</sup> O EF, por sua vez, é extremamente benéfico para indivíduos com HAS, pois reduz os níveis pressóricos após o treinamento.<sup>8</sup> Essa diminuição da pressão arterial deve-se, em parte, ao remodelamento arterial,

### Palavras-chave

MicroRNAs/genética; Hipertensão; Infarto do Miocárdio; Exercício; Esforço Físico.

**Correspondência:** Alex Cleber Improta-Caria •

Universidade Federal da Bahia - Medicina e Saúde - Rua Dr. Augusto Viana, s/n. CEP 40301-155, Canela, Salvador, BA - Brasil

E-mail: alexcaria.personal@hotmail.com

Artigo recebido em 17/06/2021, revisado em 21/10/2021, aceito em 08/12/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210538>

atenuando a resistência vascular periférica e também devido à redução da atividade nervosa simpática.<sup>8</sup> Entretanto, o papel dos miRs na redução da pressão arterial permanece incerto.

Poucos estudos demonstraram o papel regulador dos miRs na redução da pressão arterial. Em um estudo, os autores mostraram que o EF aeróbico reduziu a pressão arterial em ratos hipertensos ao reduzir a expressão do miR-16 que tem como alvo o gene do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), com consequente aumento da expressão do VEGF, melhorando a função endotelial e diminuição da expressão do miR-21, com consequente aumento do seu alvo, Bcl-2, atenuando a apoptose, demonstrando assim que o EF promoveu uma alteração nos fatores angiogênicos e apoptóticos, minimizando as anormalidades microvasculares e gerando revascularização periférica na HAS.<sup>9</sup>

Nesse contexto, também foi demonstrado que o EF aeróbico aumentou a expressão do miR-27a, reduzindo a expressão do seu alvo, o gene ACE, aumentou a expressão do miR-155, reduzindo a expressão do AT1R, e diminuiu a expressão do miR-153, aumentando a expressão do ACE2. Essas alterações moleculares induzidas pelo EF geraram alterações no fenótipo da artéria aorta em ratos hipertensos, como redução do peso e comprimento da aorta, redução da espessura da parede, atenuação da expressão de elastina e hidroxiprolina, com consequente melhora no relaxamento da aorta e da função endotelial, diminuindo a pressão arterial.<sup>10</sup>

Em outro estudo, o EF aeróbico aumentou a expressão de miR-145 com modulação da via de sinalização AKT, induzindo a alteração do fenótipo das células musculares lisas vasculares em ratos hipertensos, diminuindo a espessura da camada média, promovendo remodelamento arterial e reduzindo a pressão arterial sistólica e diastólica.<sup>11</sup>

Corroborando os estudos acima mencionados, outro estudo também mostrou que o EF reduziu a pressão arterial sistólica em ratos hipertensos, mas um aumento na expressão de miR-214 foi observado nesse estudo, exacerbando a disponibilidade de cálcio intracelular e o relaxamento de cardiomiócitos isolados.<sup>12</sup>

Assim, o EF é uma excelente ferramenta para modular a expressão de miRs e regular as vias de sinalização, induzindo alterações fenotípicas cardíacas e vasculares de longo prazo em ratos hipertensos; entretanto, esses experimentos ainda precisam ser feitos em humanos com HAS, para verificar se esses efeitos observados em estudos *in vivo* ocorrem em humanos.

### Infarto do miocárdio, miRs e EF

O IM é uma condição na qual o fluxo sanguíneo é reduzido em uma ou mais artérias coronárias, resultando

em redução no fornecimento de oxigênio e nutrientes para alguns cardiomiócitos, com consequente morte dessas células. O IM é considerado uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.<sup>13</sup> Por outro lado, a prática regular de EF é importante para prevenir e tratar os indivíduos após IM, mas os mecanismos moleculares desses benefícios precisam ser melhor elucidados.

Em relação aos efeitos do EF na expressão de miRs em modelos animais pós-IM, o EF aeróbio aumentou a expressão de miR-29a, miR-29b e miR-29c, diminuindo a expressão dos genes COL1A1 e COL3A1, reduzindo o conteúdo de colágeno no miocárdio de ratos pós-IM quantificados pela concentração de hidroxiprolina, promovendo melhora na função cardíaca avaliada por ecocardiografia.<sup>14</sup>

Outro estudo também mostrou que o EF aeróbio exacerbou a expressão de miR-29a, inibindo a expressão de TGF- $\beta$  e inativando sua via de sinalização, que é pró-fibrótica. Além do miR-29a, os autores também mostraram que o PE aumentou a expressão do miR-101a, que tem como alvo o gene FOS, reduzindo sua expressão e atenuando ainda mais a via do TGF- $\beta$ . Essas alterações moleculares induzidas pelo EF resultaram em redução da fibrose intersticial miocárdica em ratos pós-IM<sup>15</sup> (Figura 1).

Portanto, o EF tem um grande potencial para reduzir o perfil fibrótico cardíaco em ratos pós-IM através da modulação de miRs; entretanto, esses resultados também precisam ser elucidados em humanos, tanto a nível molecular quanto tecidual.

## Conclusões

Em conclusão, o EF é uma excelente estratégia para prevenir e tratar indivíduos com HAS e pós-IM. Os miRs modulados por EF têm sido descritos como reguladores das vias de sinalização, induzindo modificação do fenótipo cardíaco e vascular em ratos hipertensos, promovendo redução da pressão arterial, hipertrofia cardíaca fisiológica e remodelação arterial, com melhora da função endotelial. Além disso, miRs modulados por EF também regularam as vias de sinalização associadas ao processo de fibrose cardíaca em ratos pós-IM, melhorando a função cardíaca. No entanto, esses efeitos benéficos dos miRs regulados por EF têm sido descritos em modelos animais, necessitando de ensaios clínicos para confirmar esses resultados obtidos *in vivo*, sendo essa uma nova linha de pesquisa promissora e desafiadora.

## Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Impronta-Caria AC.

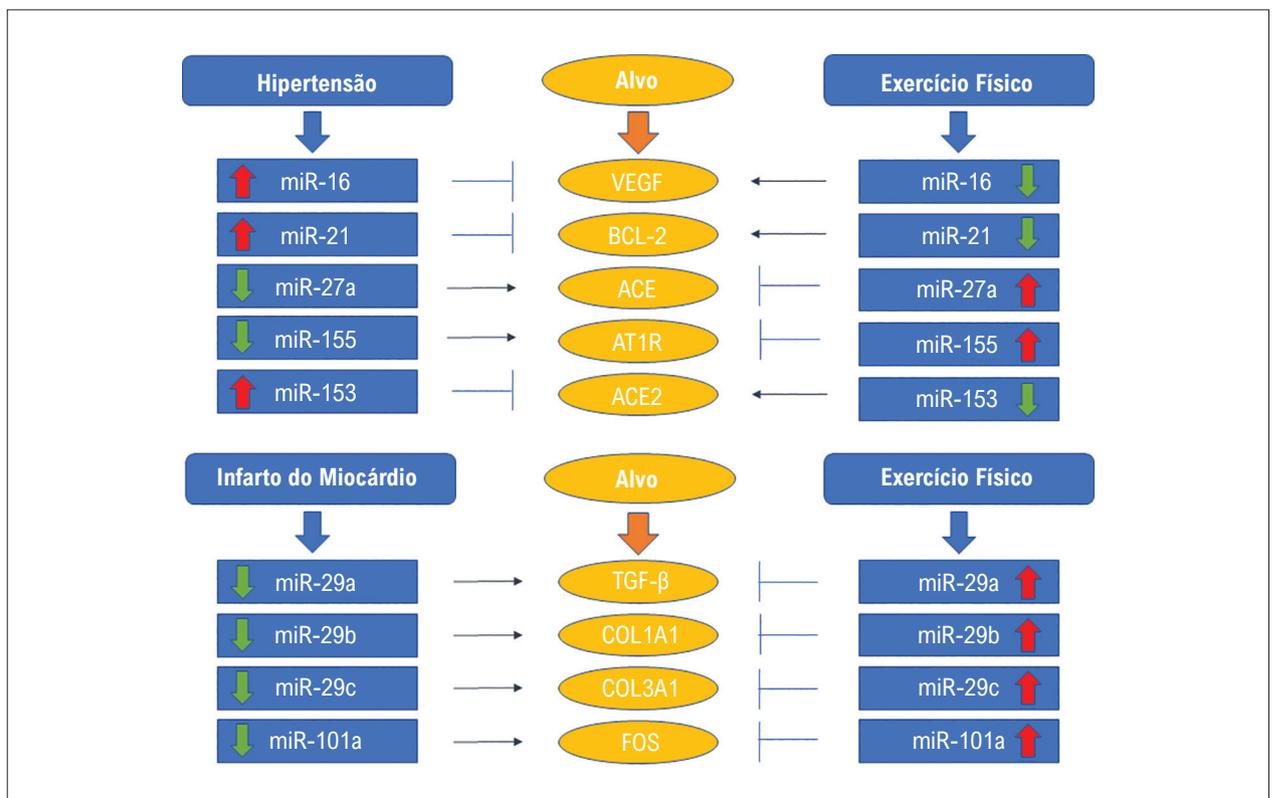


Figura 1 – EF modulando miRNAs e alvos em HAS e IM.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

## Referências

1. Carber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(7):1334–59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213fefb
2. Fernandes T, Soci UPR, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol.* 2011;44(9):836–47. doi: 10.1590/s0100-879x2011007500112
3. Newcomer SC, Thijssen DHJ, Green DJ. Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: Role of exercise-induced hemodynamics. *J Appl Physiol.* 2011;111(1):311–20. doi: 10.1152/jappphysiol.00033.2011
4. Caria ACI, Nonaka CKV, Pereira CS, Soares MBP, Macambira SC, Souza BS de F. Exercise training-induced changes in microRNAs: Beneficial regulatory effects in hypertension, type 2 diabetes, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):1–36. doi: 10.3390/ijms19113608
5. Peixoto TCA, Begot I, Bolzan DW, Machado L, Reis MS, Papa V, et al. Early Exercise-Based Rehabilitation Improves Health-Related Quality of Life and Functional Capacity After Acute Myocardial Infarction: A Randomized Controlled Trial. *Can J Cardiol.* 2015;31(3):308–13. doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.014
6. Baek D, Villén J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature.* 2008;455(7209):64–71. doi: 10.1038/nature07242
7. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. VII Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1–6. doi: 10.5935/abc.20160151.
8. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* 2002;16(4):225–36.
9. Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. *Hypertens.* 2012;59(2):513–20. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185801
10. Gu Q, Wang B, Zhang XF, Ma YP, Liu JD, Wang XZ. Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(5):298–305. doi: 10.1016/j.carpath.2014.05.006
11. Liao J, Zhang Y, Wu Y, Zeng F, Shi L. Akt modulation by miR-145 during exercise-induced VSMC phenotypic switching in hypertension. *Life Sci.* 2018;199:71–9. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.011
12. Rodrigues JA, Prímola-Gomes TN, Soares LL, Leal TF, Nóbrega C, Pedrosa DL, et al. Physical exercise and regulation of intracellular calcium in cardiomyocytes of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):172–9. doi: 10.5935/abc.20180113
13. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Vol. 116, *Circulation.* 2007.116(22):2634–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107
14. Melo SFS, Fernandes T, Baraúna VG, Matos KC, Santos AAS, Tucci PJF, et al. Expression of microRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(3):657–69. doi: 10.1159/000358642
15. 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: 10.1016/j.arcmed.2017.01.006



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons