



O PAPEL DOS lncRNAs NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

GILSON AQUINO CAVALVANTE

RESUMO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma das principais causas de internação hospitalar no Brasil e no mundo e tem um elevado grau de morbidade e mortalidade, sendo um dos mais graves problemas de saúde pública que gera muitos gastos públicos. Os RNA longos não codificantes (lncRNAs) são RNAs que possuem mais de 200 nucleotídeos em sua estrutura e apresentam funções regulatórias transcricionais ou pós transcricionais bem complexas e que ainda não são totalmente claras. Estudos demonstraram que esse grupo de RNAs exerce influência sobre as doenças cardiovasculares, dentre elas a IC. O objetivo deste estudo foi verificar na literatura o papel dos lncRNA na IC. Revisão integrativa com busca sistemática de estudos observacionais realizada nas bases PubMed, Cochrane Library e Embase. Nesta pesquisa foi adotada a escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos observacionais para avaliar o risco de viés e a qualidade dos estudos. Três artigos foram considerados elegíveis para a leitura na íntegra e composição do estudo. Os principais papéis desse tipo de RNA na IC foram relatados como marcadores biológicos para diagnóstico e prognóstico na IC devido à expressividade aumentada na corrente sanguínea, outra possível função que os estudos mostraram é que os lncRNA podem estar relacionados à capacidade funcional dos pacientes com IC. Após aplicação da escala NOS foi demonstrado má qualidade metodológica entre os artigos, portanto, um alto risco de viés. Pacientes com IC apresentam níveis elevados de expressão de lncRNA possuindo função de marcador biológico para diagnóstico e prognóstico dos pacientes, bem como modulador da capacidade funcional.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, RNA, RNA longo não codificante, Expressão Gênica, Doenças Cardíacas.

1 INTRODUÇÃO

Aproximadamente 23 milhões de pessoas no mundo são portadoras de Insuficiência Cardíaca (IC) no mundo e estima-se que 2 milhões de novos casos são registrados por ano (POFFO et al, 2019). No Brasil, 2 milhões de pessoas possuem IC sendo 240 casos diagnosticados a cada ano e a primeira causa de internação hospitalar em pacientes acima de 60 anos (DOURADO et al., 2019). A IC é uma das principais causas de internação hospitalar no mundo e tem um elevado grau de morbidade e mortalidade, sendo um dos mais graves problemas de saúde pública que gera muitos gastos aos públicos (PAZ et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020).

A IC é o estágio final de diversas cardiopatias, e por isso afeta a saúde da população em relação à qualidade de vida (PONIKOWSKI et al., 2016). Diversos processos

fisiopatológicos estão relacionados a esta patologia, tais como: hipertrofia de cardiomiócitos; fibrose miocárdica; metabolismo energético; distúrbio do canal iônico, e a sobrecarga da pressão cardíaca podendo levar a hipertrofia cardíaca, dentre outras vias (NOMURA et al., 2018). Esses mecanismos podem estar relacionados à superexpressão ou baixa expressão de genes funcionais e agrupamentos de genes (NOORDALI et al., 2018).

No entanto, a precisão da patogênese e a regulação específica da expressão gênica ainda não estão bem elucidadas (NOMURA et al., 2018; NOORDALI et al., 2018). RNAs longo não codificantes (lncRNA) são um grupo heterogêneo de transcritos não codificadores com mais de 200 nucleotídeos (MERCER et al., 2009). Os lncRNAs combinam outros RNAs ou DNAs e têm funções regulatórias transcricionais ou pós transcricionais bem complexas e que ainda não são totalmente claras (UCHIDA; DIMMELER, 2015). Estudos demonstraram que esse grupo de RNAs exerce influência sobre as doenças cardiovasculares, dentre elas a IC, principalmente em relação aos processos fisiopatológicos (GEISLER; COLLIER, 2013).

Embora muitos lncRNAs tenham sido descobertos recentemente, bem como sua relação com o desenvolvimento dos distúrbios cardíacos e sua fisiopatologia, os achados encontrados são bastante limitados e requer mais exploração, principalmente em relação a sua influência na IC (BAR et al., 2016). Além disso, os papéis e a regulação dos lncRNAs na IC ainda não estão claros. Alguns estudos atuais investigaram os perfis de expressão de lncRNA em IC com diferentes etiologias, incluindo insuficiência cardíaca isquêmica (YANG et al., 2014; GAO et al., 2015) e cardiomiopatia dilatada (LI et al., 2018). Diante do exposto, o presente estudo objetivou identificar na literatura o papel dos lncRNA na IC.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa com busca sistemática, na qual foram incluídos estudos observacionais que abordassem alguma influência dos lncRNAs na IC. A pesquisa dos artigos ocorreu nas bases de dados: PubMed, Cochrane Library e Embase utilizando os seguintes descritores: Insuficiência Cardíaca, RNA, RNA longo não codificante, Expressão Gênica, Doenças Cardíacas. A escolha dos descritores foi realizada conforme disponibilidade no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MESH (Medical Subject Headings) e Emtree.

Os artigos encontrados nas bases foram arquivados e transferidos para o aplicativo Rayyan, onde foi iniciada a seleção dos artigos pela leitura dos títulos e resumo e em seguida aplicados os critérios de inclusão e exclusão bem como foi solucionado as duplicatas. Essa seleção foi realizada por dois revisores independentes que incluíram e excluíram os estudos às cegas e as discordâncias e conflitos que apareceram durante o processo foram solucionados por consenso.

Os critérios de inclusão utilizados foram: Artigos originais classificados como estudos observacionais, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol e que estivessem disponíveis para download. Foram excluídos artigos duplicados, aqueles com delineamento de estudo do tipo revisões narrativas, integrativas e sistemáticas e os que não abordassem o papel dos lncRNA na IC.

Nesta pesquisa foi adotada a escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos observacionais para avaliar o risco de viés e a qualidade dos estudos. A escala tem três dimensões: seleção, comparação e exposição para os estudos caso-controle e seleção, comparação e resultados para os demais estudos observacionais. Em cada dimensão existem respostas que destacam a melhor qualidade, que é pontuada por uma estrela, quando o item não é descrito recebe pontuação 0 (nula) e quando uma estrela é marcada num item ele recebe um ponto.

Uma pontuação igual ou menor que 6 indica má qualidade metodológica. As pontuações de 6 e 7 indicam boa qualidade metodológica. As pontuações de 8 e 9 indicam muito boa

qualidade metodológica (WELLS et al., 2011). A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por dois avaliadores e as discordâncias foram resolvidas por meio de reuniões de consenso.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial selecionou 961 artigos, sendo 306 artigos na PubMed, 7 artigos na Cochrane Library e 648 na Embase. Foram excluídos inicialmente 280 estudos que estavam duplicados nas bases restando 681 artigos. Desses, 559 foram excluídos a partir da leitura dos títulos e 114 excluídos a partir da leitura dos resumos. Assim, 08 artigos foram considerados elegíveis para a leitura na íntegra e quatro foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão integralmente. Ao final, três artigos foram considerados para esta revisão (Figura 1).

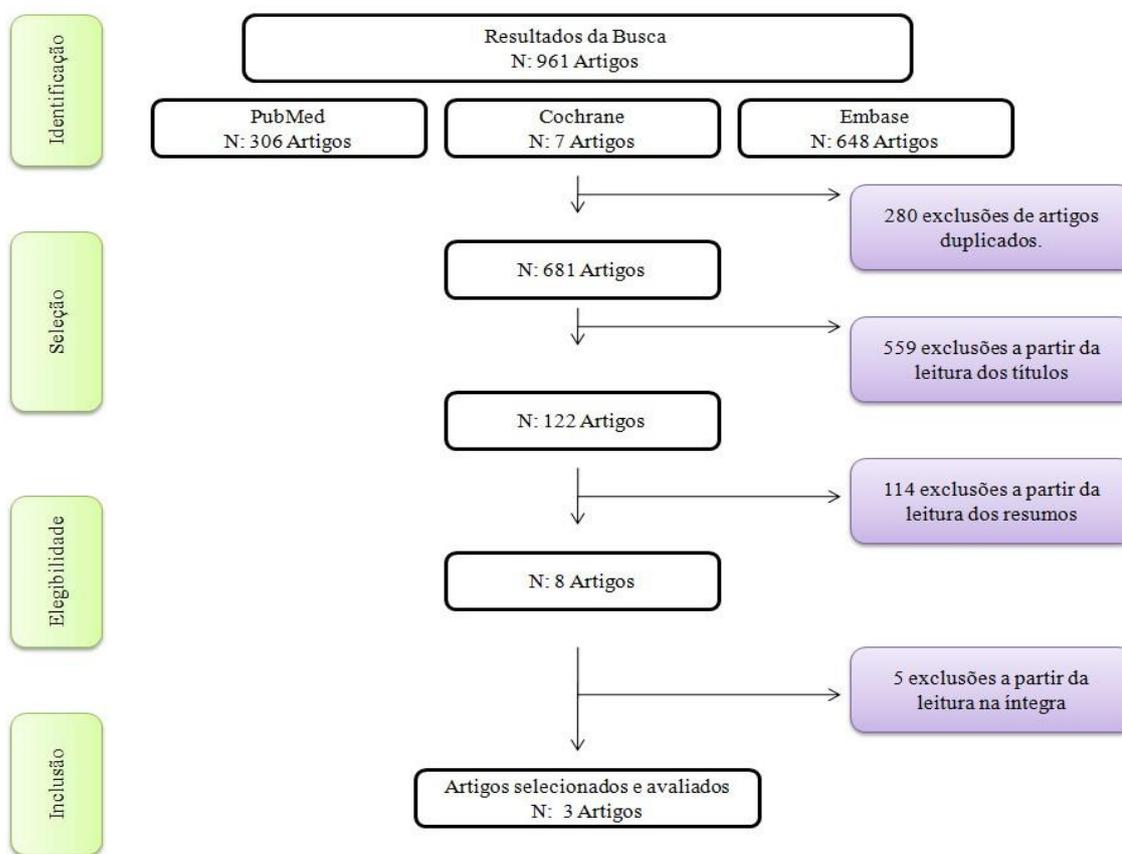


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos.

As principais informações e desfechos apresentados nos artigos selecionados para a presente revisão estão descritos na tabela 1. De modo geral, os artigos verificaram algum efeito ou influência da expressão de lncRNAs na IC.

Tabela 1. Características dos Estudos Incluídos.

Autor, Ano	Objetivo	Delineamento do estudo	Amostra	Resultados	Conclusão
YAN et al, 2020	Investigar o papel do lncRNA-NRF na insuficiência cardíaca (IC) após o infarto agudo do miocárdio (IAM).	Estudo Transversal	76 pacientes com IC e 58 pacientes sem IC	Foi demonstrado que o lncRNA-NRF estava aumentado em pacientes com IAM com IC em comparação com pacientes com IAM sem IC e tinha valor preditivo para o diagnóstico de IC.	Os achados sugerem que o lncRNA-NRF pode representar um marcador de risco para o desenvolvimento de IC pós-IAM.
KONTARAKI et al, 2018	Avaliar os níveis de expressão gênica dos lncRNAs com insuficiência cardíaca.	Caso-Controlle	55 pacientes com IC e 23 pacientes sem IC	Pacientes hipertensos com IC apresentaram níveis de expressão de lncRNA significativamente maiores em comparação com os controles.	Os dados revelam que os níveis de expressão de lncRNA estão aumentados em pacientes hipertensos com IC e podem estar relacionados à sua capacidade funcional.
MARKETOU et al, 2018	Avaliar os níveis de expressão gênica dos lncRNAs com insuficiência cardíaca.	Caso-Controlle	45 pacientes com IC e 21 pacientes sem IC	Pacientes com IC apresentaram níveis de expressão de lncRNA significativamente maiores em comparação com o grupo controle.	Nossos dados revelam que os níveis de expressão de lncRNAs em pacientes com IC podem estar relacionados à sua capacidade funcional.

Fonte: Autor

Foram analisados dados de 172 pacientes com quadro de IC e 102 participantes do grupo controle. A análise dos três artigos mostrou que ambos os artigos verificaram aumento da expressão de lncRNAs nos casos quando comparados aos grupos controle. Todos os artigos foram estudos observacionais sendo que dois artigos com delineamento caso-controlle e um transversal. Além disso, os principais papéis desse tipo de RNA na IC foram relatados como marcadores biológicos para diagnóstico e prognóstico na IC devido à expressividade aumentada na corrente sanguínea (YAN et al., 2020; KONTARAKI et al., 2018; MARKETOU et al., 2018).

Além do mais, outra possível função que os estudos mostraram é que os lncRNA podem estar relacionados à capacidade funcional dos pacientes com IC. Os pacientes que fizeram parte do grupo caso todos apresentavam alguma comorbidade cardiovascular como hipertensão nos estudos de Kontaraki et al, 2018 e Marketou et al, 2018 e histórico prévio de infarto agudo do miocárdio, fato mostrado no artigo de Yan et al, 2020.

De acordo com a Escala de Newcastle-Ottawa que avaliou a qualidade metodológica e o risco de viés descrita na tabela 2, o estudo transversal de Yan et al, 2020 ganhou 6 estrelas

na escala. Os estudos de Kontaraki et al, 2018 e Marketou et al, 2018, ambos com delineamento de estudo do tipo caso-controle ganharam 4 estrelas cada. Logo, após aplicação da escala foi demonstrado má qualidade metodológica entre os artigos, portanto, um alto risco de viés.

Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica usando a Escala de Newcastle-Ottawa.

Autor, Ano	Seleção	Comparação	Exposição	Total
YAN et al, 2020	****	*	*	6
KONTARAKI et al, 2018	**	*	*	4
MARKETOU, 2018	**	*	*	4

Fonte: Autor

Os lncRNAs estão emergindo como componentes importantes de redes regulatórias subjacentes ao desenvolvimento cardiovascular e fisiopatologia (MARKETOU et al., 2018). Eles exibem papéis distintos na modulação epigenômica específica de tecido afirma que são críticos para a reprogramação transcricional e epigenética que está na base da patogênese da insuficiência cardíaca (IC) (YAN et al, 2020).

O acúmulo de evidências tem mostrado que lncRNA regulado de forma anormal está correlacionado com a progressão de várias doenças, como doenças cardiovasculares (TAO et al, 2016). Embora pouco se saiba sobre a origem e função dos lncRNAs em circulação, suas sensíveis e estáveis expressão diferencial no sangue de pacientes com doenças cardiovasculares e pessoas saudáveis os tornam um potencial biomarcador (LEUNG, NATARAJAN, 2014). O mecanismo de ação é provável que o dano ao tecido cardíaco leva a uma liberação adicional de lncRNAs, semelhantes à liberação de proteínas (BUSCH, EKEN, MAEGDEFESSEL, 2016).

A progressão da IC após eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio está principalmente relacionada à remodelação ventricular esquerda, que é um processo heterogêneo influenciado por múltiplos fatores, incluindo disfunção microvascular, tamanho do infarto, localização anterior do infarto, extensão transmural da necrose e a estado perfusional da artéria relacionada ao infarto (ARASZKIEWICZ et al., 2014). Estudos anteriores relataram que muitos lncRNAs virtuais foram associados com o desenvolvimento de IC após IAM. Por exemplo, o lncRNA NRF foi intimamente relacionado à morte necrótica de cardiomiócitos (KONTARAKI et al., 2018).

Esses resultados mostram que lncRNAs desempenham papéis importantes no desenvolvimento e progressão da IC (TAO et al., 2016). No estudo de KONTARAKI et al, 2018 confirmou-se que pacientes com e sem IC tinha diferentes padrões de expressão de lncRNA no sangue periférico: níveis circulantes de lncRNA em pacientes com IC foram significativamente elevados em comparação com indivíduos sem IC. O presente estudo também confirmou que os níveis circulantes de lncRNA foram associados positivamente com a gravidade da IC bem como que a expressão anormal está relacionada com o diagnóstico da patologia cardíaca (KONTARAKI et al., 2018, MARKETOU et al., 2018).

Os lncRNAs mostram perfis de expressão em pacientes com IC que podem estar relacionados a capacidade funcional podendo ajudar na intolerância ao exercício durante o esforço, pois este é o sintoma cardinal em insuficiência cardíaca e difícil de tratar (DIMITRIADIS, TSIOUFIS, TOUSOULIS, 2018; DHAKAL et al., 2015). Demonstrou-se que

esses transcritos não codificantes estão envolvidos na regulação de remodelação cardíaca, o que sugere que eles representam um potencial alvo terapêutico para o tratamento da insuficiência cardíaca (ZHOU et al., 2019; ALEXANIAN et al., 2019). Assim, representam uma ferramenta poderosa em potencial para medicina personalizada devido aos seus padrões de expressão específicos associados a distintas patologias (GOMES et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

Pacientes com IC apresentam níveis elevados de expressão de lncRNA possuindo função de marcador biológico para diagnóstico e prognóstico dos pacientes. Além disso, indicam que esses transcritos funcionais podem ser marcadores ou moduladores da capacidade funcional em pacientes com IC e podem ter potencial para serem usados no futuro como ferramentas de prognóstico ou alvos terapêuticos. No entanto, os dados são apenas indicativos e mais estudos de pesquisa permanecem necessários nessa direção para se ter um conhecimento mais amplo e completo dos mecanismos fisiopatológicos.

REFERÊNCIAS

ALEXANIAN M. et al. Epigenetic therapies in heart failure. **J Mol Cell Cardiol.** May. v.130,p. 197-204. 2019.

ARASZKIEWICZ, A. et al. Relations of diabetes mellitus, microvascular reperfusion and left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. **Kardiologia Polska**, v.72, n.1, p.20–26. 2014.

BAR, C., CHATTERJEE, S., THUM, T. Long noncoding RNAs in cardiovascular pathology, diagnosis, and therapy. **Circulation.** v.134, n19, p.1484–1499. 2016.

BUSCH, A., EKEN, S. M., MAEGDEFESSEL, L. Prospective and therapeutic screening value of non-coding RNA as biomarkers in cardiovascular disease. **Annals of Translational Medicine.** v.4, n.12, p.236–236. 2016.

DHAKAL, B. P. et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. **Circ Heart Fail.** v.8, n.2, p. 286-294. 2015.

DIMITRIADIS, K, TSIOUFIS, C, TOUSOULIS, D. Do we need biomarkers for diabetics progressing to heart failure? **Hellenic J Cardiol.** v.59, n.2, p.98-99. 2018.

DOURADO, M. B. et al. Perfis clínicos e epidemiológico de idosos com insuficiência cardíaca. **Revista de Enfermagem UFPE Online.** v.13, p.408-15. 2019.

GEISLER, S., COLLIER, J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.** v.14, n.11, p.699–712. 2013.

GOMES, C. et al. Regulatory RNAs in Heart Failure. **Circulation.** v.141, n.4, p.313-328. 2020.

KONTARAKI, J E. et al. Long noncoding RNA is peripheral blood mononuclear cells of hypertensivs whit heart failure with preserved ejection fraction in relation to their

functional capacity. **Eur. Heart J.** v.39, p. 785. 2018

LEUNG, A., NATARAJAN, R. Noncoding RNAs in vascular disease. **Current Opinion in Cardiology.** v.29, n.3, p.199–206. 2014.

MARKETOU, M. et al. Long noncoding RNA is peripheral blood mononuclear cells in hypertensives with heart failure with preserved ejection fraction in relation to their functional capacity. **J. Hypertens.** v.36, p. e95. 2018

MERCER, T. R., DINGER, M. E., MATTICK, J. S. Long non-coding RNAs: insights into functions. **Nat. Rev. Genet.** v.10, n.3, p.155–159. 2009.

NOMURA, S. et al. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. **Nat. Commun.** v. 9, n.1, p.4435. 2018.

NOORDALI, H. et al. Cardiac metabolism - a promising therapeutic target for heart failure. **Pharmacol. Ther.** v.182, p.95–114. 2018.

OLIVEIRA, A.P D. et al. Educação em saúde: efetividade das intervenções em pacientes com insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Enfermagem.** v.73, n. 2, 2020.

PAZ, L. F. A. et al. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Enfermagem.** v.72, supl. 2p. 148-54, 2019.

POFFO, M. R. et al. Perfil dos Pacientes Internados por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário. **International Journal of Cardiovascular Sciences** v.30, n.3, p.189-198, 2017.

PONIKOWSKI, P. et al. guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur. Heart J.** v.37, n.27, p. 2129–2200. 2016.

TAO H. et al. Noncoding RNA as regulators of cardiac fibrosis: current insight and the road ahead. **Pflügers Archiv / European Journal of Physiology**, v.468, n.6, p.1103–1111. 2016.

UCHIDA, S., DIMMELER, S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. **Circ. Res.** v.116, n.4, p.737–750. 2015

WELLS, G. A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. 2011.

YAN, L. et al. LncRNA-NRF is a potential biomarker of heart failure after acute myocardial infarction. **J. of Cardiovasc. Trans. Res.** v.13, p.1008-1015. 2020.

ZHOU, H. et al. Long Noncoding RNAs in Pathological Cardiac Remodeling: A Review of the Update Literature. **BioMed Res Int.** 2019.