

O PAPEL DOS RNAs LONGOS NÃO CODIFICANTES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Recebido em: 24/02/2023

Aceito em: 29/03/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i3.2023-007

Gilson Aquino Cavalcante¹
Ana Paula Andrade Meireles²
João Paulo da Silva Liberalino³
Fernando Liberalino Fernandes⁴
Amanda Estevam Carvalho⁵
Valéria Duarte de Almeida⁶
Micássio Fernandes de Andrade⁷
Ivana Alice Teixeira Fonseca⁸
Ellany Gurgel Cosme do Nascimento⁹
Thales Allyrio Araújo de Medeiros Fernandes¹⁰

RESUMO: A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma das principais causas de internação hospitalar no mundo e tem um elevado grau de morbidade e mortalidade, sendo um grave problema de saúde pública. Os lncRNAs (RNAs longo não codificantes), têm funções regulatórias transcricionais e/ou pós transcricionais bem complexas e que ainda não são totalmente claras, mas que podem exercer influência sobre as doenças cardiovasculares, dentre elas a IC. Assim o estudo teve como objetivo identificar na literatura o papel dos lncRNAs na patogênese da IC por meio de uma revisão integrativa com busca sistemática. Foram considerados elegíveis para leitura e composição do estudo 33 artigos e os principais papéis dos lncRNA na IC foram relatados como possíveis marcadores biológicos para diagnóstico e prognóstico da doença devido a sua expressividade na corrente sanguínea. Além disso, os lncRNAs podem estar relacionados à capacidade funcional uma vez que o aumento ou diminuição de sua expressão promove redução da apoptose de células endoteliais, melhora a disfunção cardíaca, distúrbios de contratilidade e dos canais de cálcio em pacientes com IC. Portanto, os lncRNAs parecem estar envolvidos na patogênese e/ou fisiopatologia da IC, podendo ser utilizados como

¹ Mestrando em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: gilsonaquino@alu.uern.br

² Graduanda em Medicina. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: anameireles@alu.uern.br

³ Graduando em Medicina, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: joaliberalino@alu.uern.br

⁴ Mestrando em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: fernandoliberalino@alu.uern.br

⁵ Mestre em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: amandae.carvalho@outlook.com

⁶ Doutoranda em Ciências Fisiológicas. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: valeriaddalmeida@gmail.com

⁷ Doutor em Imunologia Básica e Aplicada. Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA). E-mail: micassioandrade@uern.br

⁸ Doutora em Ciências do Esporte. Faculdade de Educação Física, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: ivanatfonseca@gmail.com

⁹ Doutora em Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: ellanygurgel@uern.br

¹⁰ Doutor em Ciências Médicas. Departamento de Ciências Biomédicas, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN). E-mail: thalesallyrio@uern.br

biomarcadores genéticos com sensibilidade e especificidade semelhantes ou superiores aos empregados atualmente no diagnóstico e prognóstico da IC.

PALAVRAS-CHAVE: RNA Longo não Codificante; Expressão Gênica; Cardiopatias; Insuficiência Cardíaca; Prognóstico.

THE ROLE OF NON-CODING LONG RNAs IN HEART FAILURE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Heart Failure (HF) is one of the main causes of hospitalization worldwide and has a high degree of morbidity and mortality being considered a public health problem. lncRNAs (non-coding long RNAs) have very complex transcriptional and/or post-transcriptional regulatory functions that are still not entirely clear but may influence cardiovascular diseases, including HF. Thus, the study aimed to identify in the literature the role of lncRNAs in the pathogenesis of HF through an integrative review with a systematic search. A total of 33 articles were considered eligible for reading and composition of the study. The roles of lncRNA in HF were reported as possible biological markers for the diagnosis and prognosis of the disease due to its expressiveness in the bloodstream. In addition, lncRNAs may be related to functional capacity since the increase or decrease in their expression promotes a reduction in endothelial cell apoptosis, and improves cardiac dysfunction, contractility, and calcium channel disorders in patients with HF. Therefore, lncRNAs seem to be involved in the pathogenesis and/or pathophysiology of HF and can be used as genetic biomarkers with sensitivity and specificity similar or superior to those currently employed in the diagnosis and prognosis of HF.

KEYWORDS: Non-Coding Long RNA; Gene Expression; Cardiopathies; Heart Failure; Prognosis.

EL PAPEL DE LAS RNAs LARGAS NO CODIFICANTES EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: La Insuficiencia Cardíaca (IC) es una de las principales causas de hospitalización en el mundo y tiene un alto grado de morbimortalidad considerándose un problema de salud pública. Los lncRNAs (ARN largos no codificantes) tienen funciones reguladoras transcripcionales y/o post-transcripcionales muy complejas que aún no están del todo claras pero que pueden influir en las enfermedades cardiovasculares, incluida la IC. Así pues, el estudio se propuso identificar en la literatura el papel de los lncRNAs en la patogénesis de la IC mediante una revisión integradora con una búsqueda sistemática. Un total de 33 artículos fueron considerados elegibles para su lectura y composición del estudio. Las funciones de los lncRNA en la IC se señalaron como posibles marcadores biológicos para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad debido a su expresividad en el torrente sanguíneo. Además, los lncRNAs pueden estar relacionados con la capacidad funcional, ya que el aumento o disminución de su expresión promueve una reducción de la apoptosis de las células endoteliales y mejora la disfunción cardíaca, la contractilidad y los trastornos de los canales de calcio en pacientes con IC. Por tanto, los lncRNAs parecen estar implicados en la patogénesis y/o fisiopatología de la IC y pueden ser utilizados como biomarcadores genéticos con sensibilidad y especificidad similares o superiores a los empleados actualmente en el diagnóstico y pronóstico de la IC.

PALABRAS CLAVE: ARN Largo no Codificante; Expresión Génica; Cardiopatías; Insuficiencia Cardíaca; Pronóstico.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de internação hospitalar no mundo, com elevado grau de morbimortalidade, sendo um grave e custoso problema de saúde pública (PAZ *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020). Caracteriza-se como o estágio final de diversas cardiopatias e acomete aproximadamente 23 milhões de pessoas no mundo, sendo 2 milhões de casos novos registrados por ano (PONIKOWSKI *et al.*, 2016; POFFO *et al.*, 2019). No Brasil, a IC é a primeira causa de internação hospitalar em pacientes acima de 60 anos e afeta 2 milhões de pessoas, sendo 240.000 casos diagnosticados a cada ano (DOURADO *et al.*, 2019).

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por uma série de sintomas (dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores) e sinais (pressão venosa jugular elevada, congestão pulmonar) frequentemente causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, resultando em débito e/ou pressões intracardíacas elevadas (KURMANI; SQUIRE, 2017; SANTOS *et al.*, 2008).

Diversos processos fisiopatológicos estão relacionados a esta patologia, como hipertrofia de cardiomiócitos; fibrose miocárdica; distúrbios do metabolismo energético e de canais iônicos, sobrecarga pressórica, dentre outros (NOMURA *et al.*, 2018). Esses mecanismos podem estar relacionados à superexpressão ou baixa expressão de determinados genes (NOORDALI *et al.*, 2018). No entanto, o papel da desregulação da expressão gênica na IC ainda não está bem elucidado (NOMURA *et al.*, 2018; NOORDALI *et al.*, 2018).

RNAs longos não codificantes (lncRNAs) são um grupo heterogêneo de transcritos não codificantes com mais de 200 nucleotídeos com a capacidade de se combinar com DNA, RNA ou proteínas, exercendo funções regulatórias transcricionais e/ou pós transcricionais, processando múltiplos sinais que ainda não são completamente elucidados (MERCER; DINGER; MATTICK, 2009; UCHIDA; DIMMELER, 2015). Estudos demonstraram que esse grupo de RNA tem influência sobre a fisiopatologia das cardiopatias, incluindo a IC (GEISLER; COLLER, 2013).

O diagnóstico e a avaliação precoces são essenciais para o tratamento efetivo e redução da mortalidade em pacientes com IC e durante muito tempo seu diagnóstico foi baseado na análise da ecocardiografia, pois existem poucos biomarcadores para diagnóstico precoce eficaz e avaliação prognóstica (HUA *et al.*, 2020). Contudo, estudos mostraram que os mecanismos subjacentes que contribuem para a progressão da IC podem levar a alterações estereotipadas na expressão gênica. Portanto, a investigação de

perfis transcricionais e alterações relacionadas podem trazer novos insights sobre seus mecanismos moleculares, ajudando a desenvolver melhores estratégias diagnósticas e prognósticas (HUA *et al.*, 2020).

Os lncRNAs ganharam atenção por seu papel em vários processos biológicos, incluindo migração celular, proliferação, autofagia e apoptose. Embora muitos lncRNAs tenham sido descobertos recentemente, revelando suas relações com o desenvolvimento, os mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios cardíacos específicos ainda não estão claros, e os achados encontrados são bastante limitados e requerem maior exploração, principalmente em relação à IC (GE *et al.*, 2022; HOBUS; BAR; THUM, 2019; BAR; CHATTERJEE; THUM, 2016). Diante disso, o presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura sobre a relação dos RNAs longos não codificantes com a IC.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa com busca sistemática na literatura, na qual foram incluídos estudos observacionais que abordassem alguma influência dos lncRNAs na IC. A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases de dados: PubMed, Cochrane Library e Embase utilizando os seguintes descritores: “lncRNA” e “Heart Failure” e os termos variantes destes e artigos publicados até dezembro de 2022.

A escolha dos descritores e dos termos variantes foi realizada conforme disponibilidade no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), MESH (Medical Subject Headings) e Emtree. Esses descritores foram combinados com todos os seus sinônimos, utilizando operadores booleanos OR e AND para a interseção entre as linhas da estratégia de busca das informações e aplicando a ferramenta de busca avançada das bases de dados de forma a realizar uma estratégia de busca de alta sensibilidade. Não foi utilizado critério de restrição referente ao ano da publicação, em nenhuma base de dados.

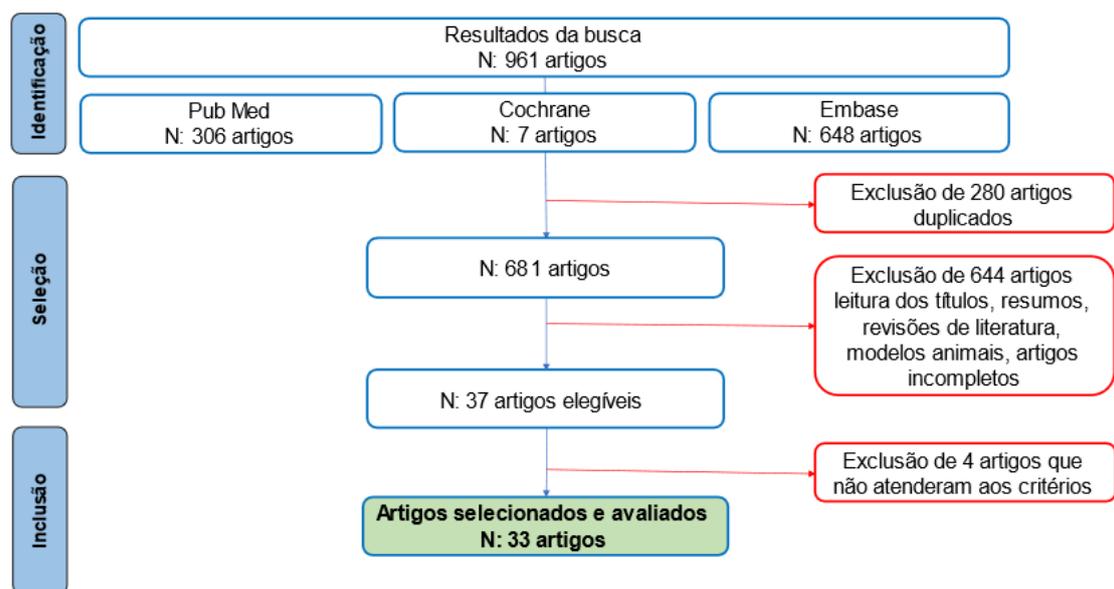
O processo de seleção foi realizado por três revisores independentes que incluíram e excluíram os estudos às cegas e as discordâncias e conflitos que apareceram durante o processo foram solucionados por consenso. Os critérios de inclusão utilizados foram: Artigos originais, completos, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, que comparem a expressão gênica de lncRNA e/ou a frequência alélica e genotípica de polimorfismos em lncRNA entre pessoas com e sem IC e que estivessem disponíveis para download. Foram excluídos artigos incompletos, duplicados, aqueles com delineamento de estudo do tipo revisões narrativas, integrativas e sistemáticas e os que não abordassem

o papel dos lncRNA na IC. Ademais, foi utilizado como critério de exclusão estudos realizados apenas em modelos animais de IC.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, obteve-se o quantitativo de 961 publicações, encontrados nas bases de dados e arquivados. Para otimizar o processo, os arquivos foram transferidos para o aplicativo Rayyan, onde foi iniciada seleção dos artigos pela leitura dos títulos, resumo e em seguida aplicados os critérios de inclusão e exclusão bem como foi solucionado as duplicatas. Após a avaliação de título, temática, resumo e duplicatas, o número de arquivos diminuiu para 37 artigos. Desses, foram excluídos 4 artigos que não abordaram o papel dos lncRNAs na IC. Assim, confirmou-se a elegibilidade pela leitura detalhada de um quantitativo de 33 artigos. (Figura 1)

Figura 1: Fluxograma da busca e seleção de artigos. Fonte-Autor.



Os estudos incluídos apresentaram grande heterogeneidade metodológica, sendo a característica mais comum entre a sua maioria apenas a comparação dos achados em pacientes com IC com grupos controle. 6 estudos (18,18%) incluíram IC isquêmica, 7 (21,21%) cardiomiopatia dilatada não isquêmica e 6 (18,18%) incluíram ambos em seu espaço amostral e 14 (42,42%) não descreveram o tipo de IC dos pacientes incluídos em seus estudos.

Quanto ao tipo de estudo, 17 (51,51%) realizaram estudo de corte transversal, 13 (39,39%) de coorte e 3 (9,09%) de caso-controle. 15 estudos (45,45%) realizaram suas

observações a partir de biópsias cardíacas, sendo 14 dessas (93,33%) de ventrículo esquerdo e apenas uma (6,66%) de ventrículo direito. Além disso, 17 (51,51%) foram feitas a partir de amostras de sangue periférico, sendo 15 dessas (88,24%) de plasma ou soro, uma (5,88%) de plasma e células mononucleares de sangue periférico (PBMC) e uma de sangue total e PBMC. Apenas um artigo (3,03%) fez suas observações a partir de tecido adiposo epicárdico.

Dentre os estudos selecionados, 20 analisaram de forma isolada os lncRNAs (Quadro 1) e 13 realizaram a análise transcriptômica (Quadro 2). Os artigos que analisaram isoladamente os lncRNAs, identificou-se que 7 estavam com a expressão diminuída nos pacientes com IC: ZNF593-AS, LUCAT1, GAS5, GASL1, MHRT em dois artigos e o LIPCAR. Em relação ao ZNF593-AS, o estudo mostrou que uma superexpressão melhorou a disfunção cardíaca e o controle do cálcio de forma a melhorar a contração cardíaca. Logo, ao diminuir a expressão desse lncRNA estimulará disfunções cardíacas que estão relacionadas com a IC (FAN, *et al.*, 2021).

O LUCAT1 e o GAS5 tiveram sua expressão diminuída em pacientes com IC congestiva em comparação com pacientes saudáveis mostrando uma correlação com um mau prognóstico dessa cardiopatia. Isso ocorre devido a inibição da proliferação celular que por sua vez provoca a apoptose dos cardiomiócitos intensificando a IC fazendo com que os pacientes tenham um prognóstico ruim (LI, *et al.*, 2020). Esse mesmo mecanismo esteve presente na expressão diminuída do GASL1 e do MHRT em pacientes com IC que encontrou uma relação com aterosclerose e fibrose miocárdica que ocorre devido a morte celular. Esse mecanismo de morte celular é considerado um dos principais potencializadores da IC crônica (LI, *et al.*, 2020; DENG, *et al.*, 2019).

A baixa expressão do lncRNA MHRT foi indicada como um marcador de diagnóstico e prognóstico para o tratamento da IC, principalmente da forma crônica, devido sua influência no mecanismo fisiopatológico da patologia (ZHANG *et al.*, 2019). Além do mais, outro estudo mostrou que a baixa da expressão do MHRT possui um papel protetor contra o estresse cardíaco por interferir na habilidade de outro gene (Brg1) interagir com seus alvos no DNA genômico, mostrando a variabilidade de mecanismos que o MHRT pode influenciar (WU, *et al.*, 2015).

Por fim, o LIPCAR teve sua expressão diminuída em pacientes com IC pós Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e foi considerado também um biomarcador de remodelação cardíaca e preditor de morte futura em pacientes com IC (KUMARSAMY, *et al.*, 2014). No entanto, o mesmo estudo mostrou um aumento da expressão em pacientes com IC

crônica, porém o mecanismo desse aumento não foi esclarecido (KUMARSAMY, *et al.*, 2014).

Em contrapartida, 10 artigos apresentaram 14 lncRNAs com expressão aumentada: MHRT, LIPCAR, NEAT1, PVT1, NRF, CASC7, MALAT1, UNC93B1, HEAT2, BACE1 e BACE1-AS, KCNA2-AS, NRON, UCA1. O MHRT teve sua expressão aumentada em dois estudos Zhang *et al* (2020) e Xuan *et al* (2017), corroborando com os achados de Zhang (2019) que analisou a expressão do MHRT. Essa diferença de resultados está relacionada com o fato de que os estudos que encontrou o MHRT elevado analisaram polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e o outro avaliou a expressão do referido lncRNA junto com a expressão do NRON (FILHO *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2019; XUAN *et al.*, 2017).

Por outro lado, todos os estudos que analisaram o MHRT tanto com expressão diminuída quanto aumentada, esteve sempre relacionado ao risco de desenvolver IC por meio do mecanismo de inibição da apoptose podendo ser utilizado como um possível biomarcador (ZHANG *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2019; XUAN *et al.*, 2017). O LIPCAR também apareceu com expressão aumentada o que está em desacordo com o estudo de Kumarsamy *et al* (2014) que nos seus achados o LIPCAR estava diminuído, porém o referido autor avaliou em pacientes com IC pós IAM. Já o estudo que encontrou o aumento do LIPCAR analisou apenas pacientes com IC que apresentavam fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, podendo esse achado está relacionado com a diferença de resultados em relação a expressão, pois ambos tiveram influência na remodelação cardíaca, no risco de IC e como possível utilização como biomarcador de prognóstico (SANTER *et al.*, 2019; KUMARSAMY, *et al.*, 2014).

A expressão aumentada do NEAT1, PVT1, NRF e CASC7 estiveram associados à função miocárdica, estimulação da apoptose e inibição da proliferação celular, hipertrofia e fibrose atrial e um papel cardioprotetor. Os referidos lncRNAs foram considerados biomarcadores não invasivos para diagnóstico e prognóstico de IC (ZHANG *et al.*, 2021; SUN *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020). A expressão aumentada do MALAT1 relacionou-se com a diminuição da injúria cardíaca, melhoramento do metabolismo cardíaco e redução da inflamação em ratos com IC (ZHAO *et al.*, 2020).

O lncRNA do gene UNC93B1, teve sua expressão aumentada relacionada com a regulação da sinalização do receptor toll-like que influencia na resposta inflamatória e no funcionamento da função diastólica do ventrículo esquerdo, sendo um mecanismo para o

desenvolvimento da IC (ZHENG *et al.*, 2019). Além disso, o referido lncRNA também se relacionou com a morbidade e a mortalidade por IC (ZHENG *et al.*, 2019). No que se refere ao aumento da expressividade do HEAT2, estudos mostraram sua associação com alterações do sistema imunológico de forma que aumente a resposta inflamatória e consequentemente a progressão da IC (BOECKEL *et al.*, 2018).

O aumento da expressão do BACE1 e o BACE1-AS esteve relacionado com alterações de processos biológicos como: ciclo celular, proliferação celular, apoptose e reparo de DNA, ambos mecanismos relacionados com a fisiopatologia da IC (GRECO *et al.*, 2017). Em relação a elevação da expressão do KCNA2-AS, mostrou que esse lncRNA aumentou a incidência de arritmias ventriculares, principalmente àquelas relacionadas com a IC congestivo conforme mostrado em outros estudos (LONG *et al.*, 2017). O UCA1 é um lncRNA que na literatura tem sua expressão diminuída quando está associado a supressão de crescimento e agressividade tumorais, mas no estudo com pacientes com IC apresentou expressão aumentada associada à proliferação celular e considerado um biomarcador de IAM (YU *et al.*, 2017).

13 artigos avaliaram a expressão dos lncRNAs por meio da análise transcriptômica, isto é, em vez de analisar a expressão de um único lncRNA de forma isolada, é analisado a expressão de um conjunto de lncRNAs. Sendo assim, um estudo não identificou se a expressão foi aumentada ou diminuída, porém, foi sugerido um papel dos lncRNAs na remodelação reversa induzida por suporte circulatório mecânico. Além do mais, sugere que os lncRNAs atuam na regulação gênica *cis*- em vez de *trans*- e isso é provavelmente o mecanismo predominante dos lncRNAs cardíacos, dentre eles, os que estão envolvidos com a IC (YANG *et al.*, 2014).

De acordo com HUA *et al* (2020), em um estudo com 16 lncRNAs mostrou que esses transcritos atuam na regulação da matriz extracelular e regula a expressão do miR-190a -5p. Essa regulação estimula vias associadas com a IC, uma vez que age na pressão sanguínea e na contração muscular (HUA *et al.*, 2020). No estudo de Jiang *et al* (2020) analisou 84 lncRNAs estando relacionados com a secreção de insulina quando em baixa expressão, e quando em alta expressividade foi associado com a regulação da frequência cardíaca, contração cardíaca e atividade da proteína quinase B. Esse mesmo conjunto de lncRNAs foram associados com a IC, pois, mostrou regular a contração miocárdica e atuar na diferenciação celular do músculo cardíaco ventricular conforme já mostrado na literatura (JIANG *et al.*, 2020).

Em um estudo com 6 lncRNAs a expressão foi aumentada quando analisou a autofagia, proteína acetiltransferase e a atividade da DNA polimerase, já quando analisou a estrutura da matriz extracelular a expressão foi diminuída (ZHANG *et al.*, 2020). Outro com 3 lncRNAs (GAS5, TUG1, HOTAIR) o primeiro teve baixa expressão no tecido cardíaco e um papel supressor na IC, os demais tiveram alta expressividade e teve seu papel relacionado a função de biomarcador em pacientes com IC e um papel importante na doença coronariana (WANG *et al.*, 2019). Esses dados estão de acordo com o estudo de Lin *et al.* (2019) que analisou 3222 lncRNAs e detectou que a expressão estava relacionada a morte celular promovendo a IC. Logo, a alta expressão dos lncRNAs estiveram associados ao desenvolvimento e evolução clínica da IC (LIN *et al.*, 2019).

Conforme achados de Tao *et al.*, (2019) que também avaliou 6 lncRNAs 2 estavam aumentados tanto em relação a rede genética que verificou que os miR-144-3p e miR-451a eram os alvos dos lncRNAs entrados aumentados nos pacientes com cardiomiopatia dilatada. Na análise ontológica esses mesmos transcritos relacionaram-se com o processo apoptótico e quando analisou as vias regulatórias eles foram envolvidos em vários processos metabólicos importantes na cardiomiopatia (TAO *et al.*, 2019). No mesmo estudo 4 lncRNAs foram encontrados diminuídos nos pacientes com IC estudados e possuíam o miR-21-5p como um alvo em comum (TAO *et al.*, 2019).

A expressão aumentada em estudos de análise transcriptômica mostra que os lncRNAs atuam alterando os miócitos cardíacos humanos, fibroblastos e o tecido endotelial cardíaco, influenciando na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e aumentando a resposta inflamatória do organismo contribuindo dessa maneira para a progressão da IC podendo ser utilizado como biomarcadores (LI *et al.*, 2018; FAN *et al.*, 2018; PANG *et al.*, 2016;). Os mecanismos fisiopatológicos da IC relacionados com alta expressão de lncRNAs ocorrem devido esses transcritos atuarem na regulação de diversos microRNAs como mostrado nos estudos de Di salvo *et al.*, (2015) e corroborado por achados na literatura (TAO *et al.*, 2019; DI SALVO *et al.*, 2015).

Em um estudo com 27 lncRNAs, 24 estavam aumentados e 3 diminuídos e a expressão deles aumentou as proteínas do citoesqueleto em detrimento dos filamentos contráteis que são umas das causas morfológicas da disfunção cardíaca (SHIANO *et al.*, 2017). Outrossim, em uma análise com 13 lncRNAs sendo 10 aumentados e 3 diminuídos nos pacientes com cardiomiopatia isquêmica hipocinética dilatada que é um dos subtipos de IC e em outra análise 6 com expressão aumentada 4 com expressão diminuída em pacientes com cardiomiopatia isquêmica em estágio terminal. Essa variação de expressão

mostra que os lncRNAs apresentam alta ou baixa expressividade conforme o mecanismo que está sendo estudado (SHIANO *et al.*, 2017; GRECO *et al.*, 2016).

4. CONCLUSÃO

Diante do exposto, a literatura mostrou que os lncRNAs podem estar relacionados com a IC por meio da função de biomarcador genético com sensibilidade e especificidade semelhante ou superior aos empregados atualmente para o diagnóstico e prognóstico da IC. Além disso, esses transcritos relacionaram-se com a morte necrótica dos cardiomiócitos e ao processo de apoptose dessas células cardíacas, sendo alguns lncRNAs inibindo e outros estimulando essa morte celular programada, desempenhando um papel importante na evolução clínica dessa patologia.

Os resultados dessa pesquisa são de grande relevância para academia uma vez que estimula o desenvolvimento de pesquisas de bancada que busque criar biomarcadores específicos para IC que mostrem a chance de agravamento da doença de forma a facilitar o tratamento das patologias cardíacas prevenindo dessa maneira a IC, que é o principal desfecho das cardiopatias, bem como criar novos alvos terapêuticos baseados no melhoramento genético que aumentem a expressão dos lncRNAs inibidores da apoptose dos cardiomiócitos, impedindo a morte dessas células e diminuindo o risco de morte dos pacientes. Dessa forma, a sociedade também será beneficiada, uma vez que reduzindo o risco ou o agravamento da IC, diminuirá os altos custos com internações em unidades de terapia intensiva e aumentará as chances de sucesso no tratamento de pacientes portadores de IC.

O estudo teve como principal limitação o baixo quantitativo de estudos de bancada e ensaios clínicos, e um número reduzido das amostras das populações estudadas, impedindo confirmar de fato os achados encontrados. Sendo assim, sugerimos a elaboração de mais estudos clínicos com um maior número amostral que mostrem com mais precisão a função dos lncRNAs na IC.

REFERÊNCIAS

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

BOECKEL, J. N. *et al.* Identification and regulation of the long non-coding RNA Heat2 in heart failure. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 126, n. 1, p. 13 - 22, 2019.

DENG, H. *et al.* LncRNA GASL1 is downregulated in chronic heart failure and regulates cardiomyocyte apoptosis. **Cellular and Molecular Biology Letters**, v. 24, n. 1, p. 1 - 7, 2019.

DISALVO, T. G. *et al.* Right ventricular long noncoding RNA expression in human heart failure. **Pulmonary Circulation**, v. 5, n. 1, p. 135 - 161, 2015.

DOURADO, M. B. *et al.* Perfis clínicos e epidemiológico de idosos com insuficiência cardíaca. **Revista de Enfermagem UFPE Online**, v. 13, n. 1, p. 408 - 15. 2019.

FAN, J. *et al.* LncRNA ZNF593-AS Alleviates Contractile Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy. **Circulation Research**, v. 1, n. 1, p. 1708–1723, 2021.

FAN, Z. *et al.* Integrative analysis of competing endogenous RNA networks reveals the functional lncRNAs in heart failure. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 22, n. 10, p. 4818 - 4829, 2018.

FILHO, B. P. *et al.* A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) sobre o gene FTO, sua relevância e influência na obesidade: Levantamento cienciométrico. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 25, n. 1, p. 61 – 77, 2021.

Ge, Z. *et al.* Long noncoding RNA NEAT1 promotes cardiac fibrosis in heart failure through increased recruitment of EZH2 to the Smad7 promoter region. **Journal of translational medicine**, v. 20, n. 1, p. 1 – 7, 2022.

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.

GRECO, S. *et al.* Increased BACE1-AS long noncoding RNA and β -amyloid levels in heart failure. **Cardiovascular Research**, v. 113, n. 5, p. 453 - 463, 2017.

GRECO, S. *et al.* Long noncoding RNA dysregulation in ischemic heart failure. **Journal of Translational Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1 - 14, 2016.

HUA, X. *et al.* Multi-level transcriptome sequencing identifies COL1A1 as a candidate marker in human heart failure progression. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1 - 16, 2020.

HOBUS, B.; BAR, C.; THUM, T. Long Non-coding RNAs: At the Heart of Cardiac Dysfunction?

Front. Physiol, v. 10, n. 30, 2019.

JIANG, F. *et al.* An Integrative Transcriptome Analysis Reveals Consistently Dysregulated Long Noncoding RNAs and Their Transcriptional Regulation Relationships in Heart Failure. **Journal of Computational Biology**, v. 27, n. 6, p. 958 - 964, 2020.

KUMARSWAMY, R. *et al.* Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. **Circulation Research**, v. 114, n. 10, p. 1569 - 1575, 2014.

KURMANI, S.; SQUIRE, I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. **Current Heart Failure Reports**, v. 14, p. 385 - 92, 2017.

- LI, G. *et al.* Low-expressed GAS5 injure myocardial cells and progression of chronic heart failure via regulation of miR-223-3P. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 117, n. 1, p. 1 - 10, 2020.
- LI, H. *et al.* Identification of cardiac long non-coding RNA profile in human dilated cardiomyopathy. **Cardiovascular Research**, v. 114, n. 5, p. 747 - 758, 2018.
- LI, T. *et al.* Downregulated long noncoding RNA LUCAT1 inhibited proliferation and promoted apoptosis of cardiomyocyte via miR-612/HOXA13 pathway in chronic heart failure. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 24, n. 1, p. 385 - 395, 2020.
- LIN, F. *et al.* Distinct Circulating Expression Profiles of Long Noncoding RNAs in Heart Failure Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. **Frontiers in Genetics**, v. 10, n. 1, p. 1 - 14, 2019.
- LONG, Q. Q. *et al.* Long noncoding RNA Kcna2 antisense RNA contributes to ventricular arrhythmias via silencing Kcna2 in rats with congestive heart failure. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 12, 2017.
- 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. 44 - 35, 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.
- PANG, L. *et al.* Dysregulated long intergenic non-coding RNA modules contribute to heart failure. **Oncotarget**, v. 7, n. 37, p. 59676 - 59690, 2016.
- PAZ, L. F. A. *et al.* Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, supl. 2, p. 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.
- SANTER, L. *et al.* Circulating long noncoding RNA LIPCAR Predicts heart failure outcomes in patients without chronic kidney disease. **Hypertension**, v. 73, n. 4, p. 820 - 828, 2019.

SANTOS, J. J. A. *et al.* Qualidade de vida e lactacidemia durante a prova de seis minutos em portadores de insuficiência cardíaca. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 12, n. 1, p. 9-17, 2008.

SCHIANO, C. *et al.* Heart failure: Pilot transcriptomic analysis of cardiac tissue by RNA-sequencing. **Cardiology Journal**, v. 24, n. 5, p. 539 - 553, 2017.

SUN, B. *et al.* Long noncoding RNA PVT1 contributes to vascular endothelial cell proliferation via inhibition of miR-190a-5p in diagnostic biomarker evaluation of chronic heart failure. **Experimental and Therapeutic Medicine**, p. 3348 - 3354, 2020.

TAO, L. *et al.* Reconstruction and Analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA Network Based on Competitive Endogenous RNA Reveal Functional lncRNAs in Dilated Cardiomyopathy. **Frontiers in Genetics**, v. 10, n. 1, p. 1 - 11, 2019.

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

WANG, G. *et al.* Construction and analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA network based on competitive endogenous RNA reveals functional genes in heart failure. **Molecular Medicine Reports**, v. 19, n. 2, p. 994–1003, 2019.

WU, C.; ARORA, P. Long noncoding Mhrt RNA: Molecular crowbar unravel insights into heart failure treatment. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 8, n. 1, p. 213 - 215, 2015.

XU, Y. L. *et al.* Long non-coding RNA CASC7 is associated with the pathogenesis of heart failure via modulating the expression of miR-30c. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 19, p. 11500 - 11511, 2020.

XUAN, L. *et al.* Circulating long non-coding RNAs NRON and MHRT as novel predictive biomarkers of heart failure. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 21, n. 9, p. 1803 - 1814, 2017.

YAN, L. *et al.* lncRNA-NRF is a Potential Biomarker of Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 13, n. 6, p. 1008 - 1015, 2020.

YANG, K. C. *et al.* Deep RNA sequencing reveals dynamic regulation of myocardial noncoding RNAs in failing human heart and remodeling with mechanical circulatory support. **Circulation**, v. 129, n. 9, p. 1009 - 1021, 2014.

YU, X. *et al.* Plasma long noncoding rna urothelial carcinoma associated 1 predicts poor prognosis in chronic heart failure patients. **Medical Science Monitor**, v. 23, p. 2226 - 2231, 2017.

ZHANG, G.; DOU, L.; CHEN, Y. Association of long-chain non-coding RNA MHRT gene single nucleotide polymorphism with risk and prognosis of chronic heart failure. **Medicine**, v. 99, n. 29, p. e19703, 2020.

ZHANG, H. *et al.* Clinical significance of the long non-coding RNA NEAT1/miR-129-5p axis in the diagnosis and prognosis for patients with chronic heart failure. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 21, n. 5, p. 1 - 8, 2021.

ZHANG, H. *et al.* Identification of a Novel Six-Long Noncoding RNA Signature for Molecular Diagnosis of Dilated Cardiomyopathy. **DNA and Cell Biology**, v. 39, n. 12, p. 2174 - 2183, 2020.

ZHANG, L.; WU, Y.; ZHANG, S. Circulating lncRNA MHRT predicts survival of patients with chronic heart failure. **Journal of Geriatric Cardiology**, v. 16, n. 11, p. 818-821, 2019.

ZHAO, P. *et al.* Mechanism of long non-coding RNA metastasis-associated long adenocarcinoma transcript 1 in lipid metabolism and inflammation in heart failure. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 3, p. 1107 – 3756, 2020.

ZHENG, M.; ZHAO, L.; YANG, X. Expression profiles of long noncoding RNA na mRNA in epicardial adipose tissue in patients with Heart Failure. **BioMed Research International**, v. 2019, n. 1, p. 1 – 11, 2019.

ANEXO

Quadro 1: Artigos que analisaram os lncRNAs de forma isolada.

Autores e ano de publicação	População analisada	Tecido analisado	lncRNAs analisados e sua expressão	Papel no diagnóstico e/ou prognóstico da IC
FAN <i>et al.</i> , 2021	14 IC por cardiomiopatia dilatada Grupo controle: 10	Tecido cardíaco	ZNF593-AS (diminuído)	Expressão associada a melhora no controle de Ca ⁺⁺ e função contrátil.
ZHANG <i>et al.</i> , 2021	70 ICC Grupo controle: 62	Tecido sanguíneo: plasma	NEAT1 (aumentado)	Um biomarcador associado à função miocárdica e apoptose.
LI <i>et al.</i> , 2020	60 ICC Grupo controle: 60	Tecido sanguíneo: plasma	LUCAT1 (diminuído)	Inibe a proliferação celular e promove apoptose em cardiomiócitos.
LI <i>et al.</i> , 2020	94 IC crônica Grupo controle: 102	Tecido sanguíneo: soro	GAS5 (diminuído)	Diminui a proliferação celular e promove apoptose de cardiomiócitos.
SUN <i>et al.</i> , 2020	92 IC crônica Grupo controle: 60	Tecido sanguíneo: soro	PVT1 (aumentado)	Associado a hipertrofia e fibrose atrial.
YAN <i>et al.</i> , 2020	76 IC pós IAM Grupo controle: 58	Tecido sanguíneo	NRF (aumentado)	Relacionado como biomarcador para a IC.
XU <i>et al.</i> , 2020	186 IC Grupo controle: 62	Tecido sanguíneo: plasma e monócitos	CASC7 (aumentado)	Relacionado como um biomarcador com efeito cardioprotetor.
ZHANG <i>et al.</i> , 2020	240 IC Grupo controle: 240	Tecido sanguíneo: plasma	MHRT (aumentado)	Relacionado como um fator de risco para IC.
ZHAO <i>et al.</i> , 2020	57 IC Grupo controle: 48	Tecido sanguíneo: soro	MALAT1 (aumentado)	Relacionado com aterosclerose e inflamação endotelial na IC.
DENG <i>et al.</i> , 2019	72 ICC Grupo controle: 62	Tecido sanguíneo	GASL1 (diminuído)	Relacionado a menor sobrevida e apoptose de cardiomiócitos na IC.
SANTER <i>et al.</i> , 2019	234 ICC	Tecido sanguíneo: plasma	LIPCAR (aumentado)	Foi considerado um biomarcador relacionado à menor sobrevida e a remodelação ventricular esquerda na IC.
ZHANG <i>et al.</i> , 2019	88 IC Grupo controle: 65	Tecido sanguíneo: plasma	MHRT (diminuído)	Expressão associada com a progressão da IC e inibição da apoptose de cardiomiócitos.
ZHENG <i>et al.</i> , 2019	5 IC com DAC Grupo controle: 5	Tecido sanguíneo: plasma Tecido cardíaco: epicárdio	UNC3B1 (aumentado)	Relacionado à menor sobrevida e a resposta inflamatória na IC.

BOECKEL <i>et al.</i> , 2018	4 IC Grupo controle: 4	Tecido sanguíneo	HEAT2 (aumentado)	Expressão associada com a progressão da IC por aumento da resposta inflamatória.
GRECO <i>et al.</i> , 2017	18 IC cardiomiopatia dilatada isquêmica hipocinética Grupo controle: 17	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo	BACE1 e BACE-AS (aumentado)	Relacionado com alterações no ciclo celular, apoptose e reparo de DNA.
LONG <i>et al.</i> , 2017	3 ICC Grupo controle: 3	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo	KCNA2-AS	Expressão associada ao aumento da incidência de arritmias ventriculares.
XUAN <i>et al.</i> , 2017	72 IC Grupo controle: 60	Tecido sanguíneo: plasma	MHRT e NRON (aumentado)	Foram considerados biomarcadores que inibe a apoptose de cardiomiócitos e altera estrutura e função cardíaca.
YU <i>et al.</i> , 2017	67 IC crônica Grupo controle: 67	Tecido sanguíneo: plasma	UCA1 (aumentado)	Foi considerado um biomarcador relacionado com a proliferação celular e inibição da apoptose de cardiomiócitos.
WU <i>et al.</i> , 2015	Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica isquêmica ou idiopática e um grupo controle	Tecido Cardíaco	MHRT (diminuído)	Possui papel protetor contra o estresse cardíaco.
KU-MARSWAMY <i>et al.</i> , 2014	246 IC pós IAM 542 IC crônica	Tecido sanguíneo: plasma	LIPCAR (diminuído)	Foi considerado um biomarcador de remodelação cardíaca e relacionado com a menor sobrevivência de pacientes com IC.

IC: Insuficiência Cardíaca

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

DAC: Doença Arterial Coronariana

Quadro 2: Artigos que analisaram os lncRNAs por análise transcriptômica.

Autores e ano de publicação	População analisada	Tecido analisado	Análise transcriptômica	Expressão	Papel no diagnóstico e/ou biológicos
HUA <i>et al.</i> , 2020	21 IC Grupo controle: 9	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo	Nº genes alterados: 16 lncRNAs	8 (aumentados) 8 (diminuídos)	Regulação da matriz extracelular e ação sinérgica na IC.
JIANG <i>et al.</i> , 2020	60 IC Grupo controle: 23	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo	Nº genes alterados: 84 lncRNAs	Aumentada	Regulação da frequência cardíaca e secreção de insulina.
ZHANG <i>et al.</i> , 2020	504 IC e Grupo controle	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo	Nº genes alterados: 6 lncRNAs	Aumentada	Regulação da matriz extracelular.
WANG <i>et al.</i> , 2019	13 IC Grupo Controle: 12	Tecido sanguíneo: plasma	Nº genes alterados: 3 lncRNAs	Diminuída	Biomarcador, papel supressor na IC e influência na doença coronariana.
LIN <i>et al.</i> , 2019	11 ICC 9 ICM	Tecido sanguíneo: plasma	Nº genes alterados 3222 lncRNAs	Aumentada	Promove o desenvolvimento da IC.
TAO <i>et al.</i> , 2019	4 IC Grupo controle: 4	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo	Nº genes alterados 6 lncRNAs	2 (aumentados) 4 (diminuídos)	Regulação da apoptose.
LI <i>et al.</i> , 2018	14IC Grupo controle:14	Tecido cardíaco, aórtico, hepático, pulmonar e adiposo	Nº genes alterados 2 lncRNAs	Aumentada	Progressão da IC, atua na fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
FAN <i>et al.</i> , 2018	15 IC Grupo controle: 11	Tecido cardíaco	Nº genes alterados: não descrito	Aumentada	Biomarcador de diagnóstico da IC.
SHIANO <i>et al.</i> , 2017	4 IC Grupo controle: 4	Tecido cardíaco	Nº genes alterados: 27 lncRNAs	24 (aumentados) 3 (diminuídos)	Elevação proteica do citoesqueleto e perda de filamentos contráteis.
GRECO <i>et al.</i> , 2016	23 IC Grupo controle: 12	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo Tecido sanguíneo	Nº genes alterados: 13 lncRNAs	10 (aumentados) 3 (diminuídos)	Biomarcador de diagnóstico do estágio terminal da IC.
PANG <i>et al.</i> , 2016	16 Pacientes com IC Grupo controle: 8	Tecido cardíaco	Nº genes alterados: 3 lncRNAs	Aumentada	Biomarcador da IC e atuação na função sistólica do ventrículo esquerdo.
DI SALVO <i>et al.</i> , 2015	22 IC Grupo controle: 5	Tecido cardíaco: Ventrículo direito	Nº genes alterados: 78 lncRNAs	Aumentada	Biomarcador da IC.
YANG <i>et al.</i> , 2014	8 IC Grupo controle: 8	Tecido cardíaco: ventrículo esquerdo	Nº genes alterados: não descrito	Não descrito	Função na remodelação reversa induzida por suporte circulatório mecânico.

IC: Insuficiência cardíaca

lncRNA: RNA longo não codificante

ICC: Insuficiência cardíaca congestiva

ICM: Insuficiência cardíaca miocárdica

RE: Retículo endoplasmático