

EXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO (HSPs) NO MÚSCULO CARDÍACO EM RESPOSTA AO TREINAMENTO FÍSICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EXPRESSION OF HEAT SHOCK PROTEINS (HSPs) IN HEART IN RESPONSE TO EXERCISE TRAINING: A SYSTEMATIC REVIEW

Lucas Rios Drummond*
Luis Henrique Lobo Silame Gomes*
Miguel Araújo Carneiro-Júnior**
Thales Nicolau Prímola-Gomes***
Antônio José Natali****

RESUMO

O aumento da expressão das proteínas de choque térmico (HSPs) em resposta ao treinamento físico vem sendo considerado um dos mecanismos envolvidos na proteção ao miocárdio. O objetivo do presente estudo consiste em realizar uma revisão sistemática sobre a relação do treinamento físico na expressão das HSPs no músculo cardíaco. Para tanto, realizou-se revisão sistemática de artigos publicados entre 2000 e 2013. Os descritores utilizados foram: heat shock protein, HSP, exercise, training, cardiac e heart, no idioma inglês na base de dados Pubmed e Scielo. Foram encontrados 203 artigos, sendo 26 incluídos para análise. O treinamento físico aumentou a expressão das HSPs 20, 27, 60, 70, 72, 73 e não alterou a expressão da HSP 25. A HSP 90 foi alterada apenas pelo treinamento realizado em ambiente frio (4°C). Conclui-se que o treinamento físico é capaz de aumentar a expressão das HSPs no músculo cardíaco, promovendo proteção celular e aumentando a proteção ao miocárdio como um todo.

Palavras-chave: Proteínas de choque térmico (HSP). Coração. Treinamento físico.

INTRODUÇÃO

A prática de exercício físico está relacionada com a diminuição do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (TANASESCU et al., 2002). Porém, os mecanismos envolvidos na proteção do miocárdio induzida pelo treinamento físico ainda não estão totalmente claros. Nesse contexto, o aumento da expressão das proteínas de choque térmico (HSPs) no miocárdio de roedores em resposta ao treinamento físico surge como uma das possíveis explicações (PLUMIER et al., 1995; DEMIREL et al., 2001).

Em 1962, em estudo pioneiro, Ritossa (RITOSSA, 1962) observou o aumento dos níveis

das HSPs após submeter células de *Drosophila busckii* aos estresses térmico e químico. Após inúmeros estudos que avaliaram a expressão dessas proteínas, sabe-se que a exposição de células a diferentes situações estressantes induz a expressão das HSPs (WELCH, 1992; KIANG; TSOKOS, 1998).

Tem sido reportado que as HSPs promovem a proteção do músculo cardíaco contra eventos estressores, especialmente durante a isquemia-reperusão (PLUMIER et al., 1995; RADFORD et al., 1996) e cardiotoxicidade (CHICCO et al., 2006). Essas proteínas agem, interagindo com proteínas danificadas por

* Mestrando no Programa de Pós-graduação em Educação Física, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa - MG, Brasil.

** Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória-ES, Brasil.

*** Doutor. Professor de Departamento de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, Brasil.

agentes estressores, resultando na degradação ou no reparo das últimas. Dessa forma, as HSPs possuem papel importante na prevenção da agregação das proteínas que sofrem estresse. Além disso, elas participam no processo de importação das proteínas danificadas para organelas específicas (LUNZ; NATALI, 2005).

O controle da expressão das HSPs atua dentro de um complexo HSP-HSF, regulado através de *feedback* negativo. A HSF (fator de transcrição de choque térmico) é uma proteína capaz de se ligar ao DNA, regulando a expressão das HSP 70. Esse complexo mantém-se inativado na ausência de agentes estressores. A liberação da HSP 70 do complexo HSP-HSF ocorre quando agentes estressores são percebidos pela célula. A HSP 70 liberada interage com proteínas danificadas, rompendo o equilíbrio do complexo HSP-HSF. Finalmente, a HSF fica livre para ser fosforilada no citosol (LUNZ; NATALI, 2005).

As HSPs 70 podem ser representadas por duas isoformas: HSP 72 e HSP 73. A primeira é induzida rapidamente durante o estresse e tem funções citoprotetora e anti-inflamatória. A HSP 73 é encontrada no citoplasma em condições basais, com função constitutiva (LUNZ; NATALI, 2005; HECK; SCHOLER; BITTENCOURT, 2011).

Estudos têm demonstrado o aumento da expressão de HSPs no músculo cardíaco após algumas situações de estresse, como o exercício físico e o estresse térmico (LI et al., 1991; HARRIS; STARNES, 2001; MELO et al., 2009; STAIB; TUMER; POWERS, 2009). Portanto, o treinamento físico, ou até mesmo sessões agudas de exercício físico, podem induzir a expressão de HSPs no músculo cardíaco (KIM, K.; KIM, M.; LEE, 2004; HUANG et al., 2009; MELO et al., 2009). Todavia, alguns fatores podem interferir na expressão das HSPs em resposta ao treinamento físico, como sexo (PAROO et al., 2002; THORP et al., 2007), intensidade do

treinamento físico (MILNE; NOBLE, 2002; MELO et al., 2009), idade (DEMIREL et al., 2003; RINALDI et al., 2006; LAWLER et al., 2009) e condições ambientais (HARRIS; STARNES, 2001; KIM, K.; KIM, M.; LEE, 2004). Apesar da grande quantidade de trabalhos que estudam o efeito do treinamento físico sobre a expressão das HSPs no músculo cardíaco, ainda não existe na literatura uma revisão sistemática que apresente uma compilação dos dados e discuta esse tema.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática sobre a relação entre o treinamento físico e a indução da expressão das HSPs no músculo cardíaco. Pretende-se também discutir a influência do sexo, a intensidade do treinamento físico, a idade e as condições ambientais na expressão das HSPs em resposta ao treinamento físico, além do envolvimento das HSPs na proteção ao miocárdio.

MÉTODOS

Para a revisão de literatura e direcionamento do objeto de estudo, foram utilizados critérios convencionados pelo sistema Prisma (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*), elaborado para guiar estudos de revisão sistemática e revisão por meta-análise (LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2009).

Foram analisados artigos publicados no período de janeiro de 2000 a setembro de 2013 nos idiomas inglês, português e espanhol, nas bases de dados PubMed e SciELO (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed e www.scielo.org). A pesquisa foi realizada com a utilização dos seguintes descritores indexados na base de dados *National Library of Medicine* (NLM), usados isoladamente ou em combinação: *heat shock protein, HSP, exercise training, cardiac muscle e heart*.

Foram selecionados para esta revisão apenas artigos originais que analisaram a expressão da HSP no músculo cardíaco após um período de treinamento físico. Foram excluídos: (a) artigos de revisão; (b) artigos com protocolo de intervenção, consistindo em apenas uma ou nenhuma sessão de exercício físico; (c) associações com patologias, castração, gravidez e obesidade; (d) emprego de agentes farmacológicos; e (e) medida das HSPs realizada em outros tecidos, que não o cardíaco.

RESULTADOS

Ao realizar a busca nas bases de dados PubMed e Scielo, foi encontrado um total de 203 estudos relacionados ao tema, sendo excluídos 177 após serem submetidos aos critérios de exclusão. Portanto, foram selecionados 26 artigos originais para serem analisados nessa revisão (Figura 1).

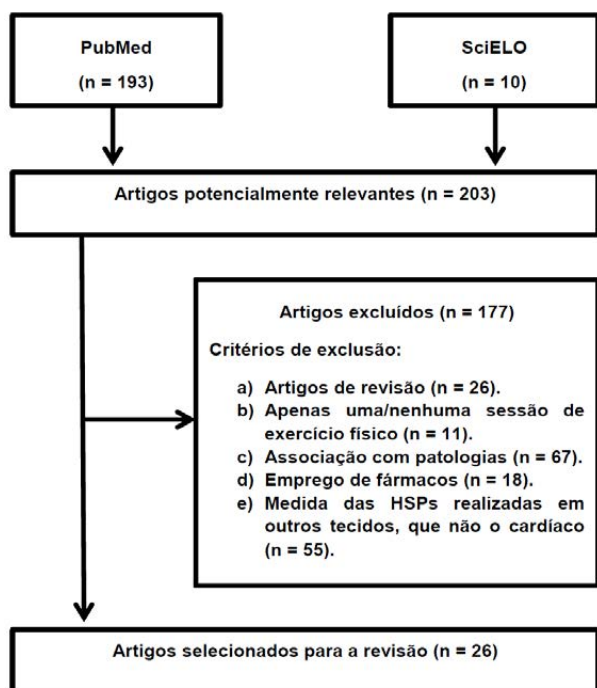


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Os pontos específicos dos 26 estudos selecionados, tais como: autor (ano), família da HSP estudada, amostra, gênero, idade, protocolo de treinamento físico, condições ambientais e os principais achados estão resumidos na Tabela 1. Os resultados foram agrupados na ordem do mais novo para o mais antigo.

A justificativa de não haver trabalhos realizados com seres humanos deve-se aos procedimentos invasivos que compõem o processo metodológico que investigam a resposta da expressão das HSPs no músculo cardíaco. O Quadro 1 apresenta um resumo das funções das principais HSPs estudadas.

HSP (família)	Funções
HSP 90	São requeridas para diferenciação e maturação celular. Apresenta atividade chaperona. Auxilia na estabilidade da estrutura celular.
HSP 70	Mantêm a integridade dos componentes celulares e possui ação anti-inflamatória. Induzida rapidamente pelo estresse. Interage de forma seletiva e não covalente com ATP e nucleotídeos.
HSP 72	Apresentam características semelhantes à HSP 70. Induzidas principalmente pelo choque térmico. Auxilia na restauração da estrutura celular.
HSP 73	Apresenta-se na forma constitutiva (encontrada no citoplasma em condições basais). Ligam-se a polipeptídeos para facilitar o dobramento correto.
HSP 60	Sintetizada no citoplasma e transportada para a mitocôndria. Participa na poupança, produção e transporte de proteínas nas mitocôndrias.
Small HSP (20,25,27)	Bloqueiam agregação de proteínas. Possuem habilidade de oligomerização.

Quadro 1 - Tipo de HSPs e respectivas funções

Tabela 1 – Estudos com os efeitos do treinamento físico sobre a expressão de HSPs no músculo cardíaco.

(continua)

Estudos	Família	Amostra	Gênero/Idade	Treinamento físico*	Condições ambientais	Resultados
Milne, Wolff e Noble (2012)	HSP 70	32 ratos Sprague-Dawley	Machos com 8 sem. de idade	Corrida em esteira (60/5/1), 30 m/min, inclinação de 2%	NR	↑HSP 70
Shirinbaian, Roshan (2012)	HSP 70	16 ratos Wistar	Machos com 10 sem. de idade	Corrida em esteira (39/5/3), 17 m/min, inclinação de 0%	NR	↑HSP 70
Burniston (2009)	HSP 20	16 ratos Wistar	Machos adultos	Corrida em esteira (30/4/6), 70-75% do VO_{2peak} , inclinação de 0%	NR	↑HSP 20
Huang et al. (2009)	HSP 70	32 ratos Sprague-Dawley	Machos com 6 sem. de idade	Corrida em esteira (60/5/12), 30 m/min, inclinação de 3%	21-25°C	↑HSP 70
Lawler et al. (2009)	HSP 70	40 ratos Fischer-344	Machos com 3 meses (J) e 24 meses (I) de idade	Corrida em esteira (60/5/12), 15 m/min, inclinação de 15%	21-25°C	(J) ↑HSP 70 (I) ↔HSP 70
Melo et al. (2009)	HSP 72	18 ratas Wistar	Fêmeas com 7 sem. de idade	Corrida voluntária (CV) (8 sem.) x Corrida forçada (CF) (60/5/8), 18 m/min, inclinação de 0%	22°C	↑HSP 72 CV ↑↑HSP 72 CF
Soufi et al. (2008)	HSP 70	72 ratos Wistar	Machos com 3, 6 e 9 meses	Corrida em esteira (60/6/NR), 25 m/min, inclinação de 0%	NR	↑HSP 70
Staib, Tumer e Powers (2009)	HSP 72	28 ratos Sprague-Dawley	Machos com 6 meses de idade	Corrida (10-60/5/2), 30 m/min, inclinação de 0% Corrida (10-60/5/2), 30 m/min, inclinação de 0%	22°C 4°C	↑HSP 72 ↔HSP 72
Huey E Meador (2008)	HSP 25 e HSP 72	70 camundongos C57BL/6J	Machos com 3 meses de idade	Corrida voluntária (2 sem.)	NR	↔HSP 25 e ↑HSP 72
Kavazis et al. (2009)	HSP 70	16 ratos Sprague-Dawley	Machos com 4-6 meses de idade	Corrida em esteira (30-60/5/1), 70% VO_{2max} , inclinação de 0%	NR	↑HSP 70
Ascensão, Ferreira e Magalhães (2007)	HSP 60 e HSP 70	20 ratos Wistar	Machos com 6-8 sem. de idade	Corrida em esteira (60/5/14), 30 m/min, inclinação de 6%	21-22°C	↑HSP 60 e ↑HSP 70
Marini et al. (2007)	HSP 70	40 ratos Sprague-Dawley	Machos com 2 meses de idade	Corrida em esteira (60/3/14), 55% VO_{2max} , inclinação de 0%	19-23°C	↑HSP 70
Melling et al. (2007)	HSP 70	35 ratos Sprague-Dawley	Machos com 8 sem. de idade	Corrida (60/5/8), 30 m/min, inclinação de 2%	NR	↑HSP 70 (RNAm)
Murlasits, Lee e Powers (2007)	HSP 72	13 ratos Sprague-Dawley	Machos adultos	Corrida (60/5/1), 70% VO_{2max} , inclinação de 0%	NR	↑HSP 72
Boluyt et al. (2006)	HSP 20	30 ratas Wistar e Sprague-Dawley	Fêmeas sem idade mencionada	Corrida em esteira (40/5/1), 39-66 m/min, inclinação de 0%	NR	↑HSP 20
Rinaldi et al. (2006)	HSP 27 e HSP 70	24 ratos Wistar	Machos (J) com 6 meses e (I) com 24 meses	Corrida em esteira (45/5/8), 30 m/min, inclinação de 0%	22-28°C	↑HSP 27 (IS) e ↑↑HSP 27 (IT) ↓HSP 70 (IS) e ↑HSP 70 (IT)
Ascensão et al., (2005)	HSP 60 e HSP 70	44 Camundongos (CD1)	Machos com 8 sem. de idade	Natação (60/5/14), 4% do PC (31-34 °C)	21-22°C	↑HSP 60 e ↔ HSP 70

						(conclusão)
Starnes et al. (2005)	HSP 70	40 ratos Fisher 344	Machos (J) com 3 meses e (I) com 22 meses de idade	Corrida (1/5/12), 15 m/min, inclinação de 15%	NR	↑HSP 70 (J) e ↔ HSP 70 (I) ↔ HSP 70 RNA _m (J) e (I)
Lennon et al. (2004)	HSP 72	47 ratos Sprague-Dawley	Machos com 4 meses de idade	Corrida em esteira (60/8), 70% VO ₂ máx, inclinação de 0%	NR	(1 AE) ↑ HSP 72 (3 AE) ↑ HSP 72 (9 AE) ↔ HSP 72
Moran et al. (2004)	HSP 72	30 ratos Wistar	Machos com 6 sem. de idade	Corrida em esteira (45/5/12) 25 m/min (45/5/24) 25 m/min	22 – 24°C	↔HSP 72 – 12 sem ↑HSP 72 – 24 sem
Siu et al. (2004)	HSP 70	16 ratos Sprague-Dawley	Machos com 3 meses de idade	Corrida em esteira (55/5/8), 28 m/min, inclinação de 0%	20°C	↑HSP 70
Campisi et al. (2003)	HSP 72	24 ratos Fischer-344	Machos com 8-9 sem. de idade	Corrida voluntária (8 sem)	22-23°C	↔HSP 72
Demirel et al. (2003)	HSP 72, HSP 73 e HSF-1	44 ratos Fischer-344	Machos com 8 meses (J) e 24 meses (I) de idade	Corrida em esteira (30-60/5/1), 70% VO ₂ máx, inclinação de 0%	NR	(J) ↑↑HSP 72 (I) ↑HSP 72
Taylor, Ciccolo e Starnes (2003)	HSP 70	18 ratos Fisher 344	Machos com 6 meses de idade	Corrida em esteira (1/5/9), 22 m/min, inclinação de 6%	NR	↑HSP 70
Harris e Starnes (2001)	HSP 70 e HSP 90	94 ratos Sprague-Dawley	Machos com 10 sem. de idade	Corrida em esteira (60/5/3), 20 m/min, inclinação de 0%	23°C	↔HSP 90 e ↑HSP 70
				Corrida em esteira (60/5/3), 20 m/min, inclinação de 0%	4°C	↑HSP 90 e ↔HSP 70
				Corrida em esteira (60/5/6), 20 m/min, inclinação de 0%	23°C	↔HSP 90 e ↑HSP 70
				Corrida em esteira (60/5/6), 20 m/min, inclinação de 0%	4°C	↑HSP 90 e ↔HSP 70
				Corrida em esteira (60/5/9), 20 m/min, inclinação de 0%	23°C	↔HSP 90 e ↑HSP 70
				Corrida em esteira (60/5/9), 20 m/min, inclinação de 0%	4°C	↔HSP 90 e ↔HSP 70
Samelman (2000)	HSP 60 e HSP 72/73	16 ratos Fisher 344	Machos com 10 meses de idade	Corrida em esteira (60/5/4), 15 m/min, inclinação de 10%	NR	↑HSP 60 e ↑HSP 72/73

* (minutos por dia/dias por semana/semanas de treinamento). NR = Não relatado. AE = Dias após a última sessão de exercício. PC = peso corporal. CV = corrida voluntária. CF = corrida forçada. J = Jovens, I = Idosos. ↑ Aumento da expressão, ↔ sem alteração ↑↑ Resposta maior do que ↑ no mesmo estudo.

DISCUSSÃO

A partir da análise dos 22 estudos selecionados na revisão sistemática, percebe-se que a maioria investigou, principalmente, as HSPs 70, 72 e 73 (SAMELMAN, 2000; HARRIS; STARNES, 2001; CAMPISI et al., 2003; DEMIREL et al., 2003; TAYLOR; CICOLO; STARNES, 2003; LENNON et al., 2004; MORAN et al., 2004; SIU et al., 2004; ASCENSAO et al., 2005; STARNES et al., 2005; RINALDI et al., 2006; ASCENSAO; FERREIRA; MAGALHAES, 2007; MARINI et al., 2007; MELLING et al., 2007; MURLASITS; LEE; POWERS, 2007; HUEY; MEADOR, 2008; HUANG et al., 2009; KAVAZIS et al., 2009; LAWLER et al., 2009; MELO et al., 2009; STAIB; TUMER; POWERS, 2009), enquanto outros analisaram as HSPs 20 (BOLUYT et al., 2006), 25 (HUEY; MEADOR, 2008), 27 (RINALDI et al., 2006), 60 (SAMELMAN, 2000; ASCENSAO et al., 2005; ASCENSAO; FERREIRA; MAGALHAES, 2007) e 90 (HARRIS; STARNES, 2001). De forma geral, o treinamento físico aumentou a expressão das HSPs 20, 27, 60, 70, 72, 73 e não alterou a expressão da HSP 25. A HSP 90 foi alterada apenas pelo treinamento físico realizado em ambiente frio (4°C).

As HSPs são identificadas e agrupadas em famílias, de acordo com seu peso molecular e sua localização celular. Elas possuem funções de chaperonas, portanto são proteínas envolvidas no processo de reparo ou degradação de proteínas que, por algum motivo, estejam prejudicadas/danificadas. Elas também facilitam o processo de dobragem e montagem de novas proteínas e previnem a agregação de outras, conferindo proteção celular sob condições de estresse (BENJAMIN; MCMILLAN, 1998).

Vários fatores podem ativar a expressão das HSPs no miocárdio em resposta ao exercício físico, como a temperatura muscular,

as espécies reativas de oxigênio, a depleção de ATP, hipóxia, aumento das concentrações de cálcio e redução do pH (CHANG et al., 2001; NOBLE, 2002; WHITHAM; FORTES, 2008). Outras variáveis como o sexo (PAROO et al., 2002; THORP et al., 2007), a idade (DEMIREL et al., 2003; LAWLER et al., 2009), a intensidade do treinamento físico (MILNE; NOBLE, 2002; MELO et al., 2009) e as condições ambientais (HARRIS; STARNES, 2001; KIM, K.; KIM, M.; LEE, 2004) também interferem nas respostas das HSPs ao treinamento físico.

Dentre as HSPs estudadas, as HSP 70s foram destacadas, principalmente, nos protocolos de exercício com corrida forçada. Nos exercícios com 60 minutos de duração, os estudos mostraram aumento na expressão das HSP 70s no músculo cardíaco após a intervenção. No entanto, quando o exercício foi realizado em ambiente frio (HARRIS; STARNES, 2001; STAIB; TUMER; POWERS, 2009) ou a natação foi escolhida como modelo de exercício (ASCENSAO ET AL., 2005), não foram encontradas mudanças na expressão da HSP 70s no músculo cardíaco. Dentre os trabalhos que utilizaram corrida voluntária, apenas o estudo de Campisi et al. (2003) não encontraram alterações na expressão da HSP 72 no músculo cardíaco.

Com relação ao sexo dos animais, apenas dois estudos (BOLUYT et al., 2006; MELO et al., 2009) foram realizados com fêmeas, sendo que o treinamento físico aumentou a expressão de HSP 20 (BOLUYT et al., 2006) e HSP 72 (MELO et al., 2009) no miocárdio das ratas. Todavia, nenhum dos estudos analisados comparou animais machos e fêmeas com o mesmo protocolo de treinamento. O aumento da expressão das HSPs no miocárdio em resposta ao exercício físico parece ser mediado por hormônios sexuais (PAROO et al., 2002; MILNE et al., 2006; MILNE; NOBLE, 2008). O estrogênio inibe o aumento da expressão das

HSPs no miocárdio em resposta a uma única sessão de exercício (PAROO et al., 2002), o que não acontece em relação à testosterona (MILNE et al., 2006). Essas respostas sexo-específicas parecem ser mais pronunciadas no exercício agudo, quando comparado ao crônico. Em resposta ao treinamento físico, exercício crônico, a expressão das HSPs no miocárdio aumentou tanto em ratos machos (ASCENSAO; FERREIRA; MAGALHAES, 2007; HUANG et al., 2009) quanto em fêmeas (BOLUYT et al., 2006; MELO et al., 2009).

Todavia, os mecanismos envolvidos nas diferenças sexuais em relação à expressão das HSPs no miocárdio ainda não são bem claros. As fêmeas parecem se beneficiar de outros mecanismos protetores, além das HSPs, contra os estresses celulares. De fato, já foi demonstrado que o estrogênio age como antioxidante e na estabilização de membranas (WISEMAN, 1994; PERSKY et al., 2000), e pode estimular também a liberação de óxido nítrico (CAULIN-GLASER et al., 1997).

Com relação à idade dos animais, 4 estudos (DEMIREL et al., 2003; STARNES et al., 2005; RINALDI et al., 2006; LAWLER et al., 2009) mostraram a interferência desse parâmetro na expressão das HSPs no miocárdio, em resposta ao treinamento físico. Nesses estudos, o treinamento físico aumentou a expressão de HSP 27 (RINALDI et al., 2006), de HSP 70 (STARNES et al., 2005; RINALDI et al., 2006; LAWLER et al., 2009) e HSP 72 (DEMIREL et al., 2003) no miocárdio de ratos jovens e adultos, sendo que essa resposta foi atenuada e/ou anulada nos grupos de ratos idosos. O envelhecimento é um processo multifatorial, que resulta em danos moleculares, celulares e teciduais. Eventualmente, esses danos excedem a capacidade do organismo em se adaptar e/ou reparar esses prejuízos (MARTIN; DANNER; HOLBROOK, 1993). Dessa

forma, o organismo pode apresentar redução da expressão de HSPs no miocárdio de ratos idosos, após serem submetidos a situações de estresse.

Alguns mecanismos têm sido sugeridos para explicar a atenuação da expressão da HSP 72 no miocárdio em resposta ao treinamento físico em ratos idosos. Uma possível resposta seria um menor nível de expressão do HSF-1 (fator de transcrição de choque térmico) no miocárdio dos ratos idosos, embora a expressão desse fator tenha se mostrado inalterada quando comparada a de ratos jovens (DEMIREL et al., 2003). Portanto, outros mecanismos podem estar envolvidos nessa resposta atenuada da expressão das HSPs no miocárdio. Com o processo de envelhecimento, ocorre a diminuição da estabilidade do RNA_m das HSPs, resultando na diminuição da síntese proteica de HSP 72 no miocárdio de ratos idosos (DEMIREL et al., 2003). Todavia, esses mecanismos ainda precisam ser mais bem esclarecidos.

Uma variável de controle muito importante nos estudos que avaliam a expressão de HSPs no miocárdio após o treinamento físico é a temperatura ambiente. Três estudos analisaram a expressão de algumas HSPs em diferentes condições ambientais. Previamente, Harris e Starnes (2001) testaram a expressão da HSP 70 e HSP 90 no miocárdio de ratos, em três distintos volumes de treino (3, 6 e 9 semanas) em ambiente termoneutro e frio. As respostas na expressão das HSPs apresentaram-se bem distintas, já que a HSP 70 aumentou apenas no ambiente termoneutro, enquanto a HSP 90 aumentou apenas no ambiente frio. Esse estudo evidencia que a temperatura central é o principal fator que determina a magnitude de expressão da HSP 70 após o exercício físico, haja vista os valores elevados dessa variável no exercício físico no ambiente termoneutro quando comparado ao ambiente

frio. Diferentemente da indução da expressão HSP 70, a HSP 90 aumentou no ambiente frio, mas não foi alterada no ambiente termoneutro. Essa resposta foi atribuída ao seu papel de sinalizador do crescimento muscular, considerando a maior hipertrofia cardíaca promovida pelo treinamento nessa condição (HARRIS; STARNES, 2001).

Posteriormente, Ascenção et al. (ASCENSAO; FERREIRA; MAGALHAES, 2007) analisaram a expressão da HSP 60 e HSP 70 no miocárdio de ratos, após o treinamento de natação em água aquecida (31-35°C), com duração de 14 semanas. Houve aumento na expressão da HSP 60, o que não foi verificado na HSP 70. Dessa forma, o tipo de exercício físico também parece influenciar na expressão diferenciada das HSPs no miocárdio.

Recentemente, Staib et al. (STAIB; TUMER; POWERS, 2009) verificaram aumento na expressão da HSP 72 no miocárdio de ratos submetidos ao treinamento físico com corrida em ambiente termoneutro (22 °C). No entanto, o treinamento físico realizado a 4°C não foi capaz de alterar a expressão dessa proteína, quando as mesmas condições de volume e intensidade foram mantidas. Assim, considera-se que a maior elevação da temperatura corporal durante a realização do exercício físico em ambiente termoneutro possa explicar as diferenças nos resultados.

A temperatura é uma das variáveis mais importantes que afeta a expressão da HSPs no músculo cardíaco. Negligentemente, quase metade dos trabalhos analisados não relatou as condições ambientais em que o treinamento físico foi realizado.

A intensidade do exercício físico foi pouco explorada nos estudos que avaliaram a expressão das HSPs no miocárdio. Os protocolos experimentais dos trabalhos apresentaram intensidades variadas. No estudo

de Melo et al. (2009), compararam-se os efeitos de treinamentos físicos distintos que consistiam em corrida voluntária e corrida forçada sobre a expressão da HSP 72 no miocárdio de ratas Wistar. Após 8 semanas de treinamento físico, houve elevação na expressão da HSP 72 no miocárdio das ratas, embora esse aumento tenha sido mais pronunciado no protocolo com corrida forçada. Assim, o maior aumento na expressão de HSP 72 no miocárdio das ratas pode ser explicado pelo maior estresse causado pelo protocolo de corrida forçada.

Milne e Noble (2002) demonstraram que a indução da expressão de HSP72 no músculo cardíaco é dependente da intensidade do exercício físico, sendo que as velocidades de corrida acima de 24 m/min, foram as mais eficientes na indução da expressão de HSP 72 no miocárdio de ratos, após sessões agudas de corrida em esteira. No trabalho de Melo et al. (2009), a velocidade de corrida na esteira foi de 18 m/min durante o período de treinamento físico. Sabendo que, na corrida voluntária, os animais podem correr em velocidades superiores a 40 m/min, outros fatores, além da intensidade do exercício físico, podem ter induzido maior expressão de HSP 72 no miocárdio dos animais submetidos ao programa de corrida forçada.

Contrariamente, Campisi et al. (2003), utilizando ratos Fisher-344, não encontraram alteração na expressão da HSP 72 no miocárdio, após um protocolo de treinamento com corrida voluntária. Assim, a relação entre intensidade e a expressão das HSPs no miocárdio necessita de maiores investigações.

Por fim, muito se discute sobre a cardioproteção oferecida pelas HSPs. Alguns estudos demonstraram que o aumento na expressão das HSP 72 oferece proteção ao miocárdio contra eventos de estresse, como na isquemia-reperusão (DEMIREL et al., 2001; PAROO et al., 2002; THORP et al., 2007), mantendo

a função vascular e preservando a função coronária (THORP et al., 2007), diminuindo a acidose celular causada pela isquemia e recuperando a função contrátil (RADFORD et al., 1996) e na cardiotoxicidade, preservando a função proteica durante o estado de estresse celular (CHICCO et al., 2006). Dessa forma, acredita-se que o aumento na expressão das HSPs no miocárdio, promovido pelo exercício físico, possa explicar, ao menos em parte, a proteção do coração associada ao treinamento físico.

CONCLUSÃO

O treinamento físico aumenta a expressão das HSPs no músculo cardíaco, oferecendo proteção e melhora na sua função. Porém, os mecanismos subjacentes envolvidos nessa proteção não estão totalmente elucidados. Fatores como sexo, idade, intensidade do esforço e condições climáticas podem influenciar a magnitude da sua expressão.

ABSTRACT

Increased expression of heat shock proteins (HSPs) in response to physical training has been considered one of the mechanisms involved in myocardial protection. Objective: To perform a systematic review on the relationship of physical training on the expression of HSPs in cardiac muscle. Data Sources: We conducted a systematic review of articles published between 2000 and 2013. The descriptors used were: heat shock protein, HSP, exercise, training, cardiac and heart, in english and in the Pubmed database. Results: We found 203 articles, 26 were included for analysis. Data Synthesis: Exercise training increased the expression of HSPs 20, 27, 60, 70, 72, 73 and did not alter the expression of HSP 25. The HSP 90 was changed only by training performed in a cold environment (4 ° C). Conclusion: Physical training is able to increase expression of HSPs in cardiac muscle, promoting cellular protection, increasing protection to the myocardium as a whole.

Keywords: Heat shock proteins (HSP). Heart. Physical training.

REFERÊNCIAS

- ASCENSAO, A.; FERREIRA, R.; MAGALHAES, J. Exercise-induced cardioprotection--biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. **International journal of cardiology**, Amsterdam, v. 117, no. 1, p. 16-30, apr. 2007.
- ASCENSAO, A. et al. Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. **International journal of cardiology**, Amsterdam, v. 100, no. 3, p. 451-460, apr. 2005.
- BENJAMIN, I. J.; MCMILLAN, D. R. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. **Circulation research**, Dallas v. 83, no. 2, p. 117-132, jul. 1998.
- BOLUYT, M. O. et al. Changes in the rat heart proteome induced by exercise training: increased abundance of heat shock protein hsp20. **Proteomics**, Weinheim, v. 6, no. 10, p. 3154-3169, may 2006.
- BURNISTON, J. G. Adaptation of the rat cardiac proteome in response to intensity-controlled endurance exercise. **Proteomics**, Weinheim, v. 9, no. 1, p. 106-115, jan. 2009.
- CAMPISI, J. et al. Habitual physical activity facilitates stress-induced HSP72 induction in brain, peripheral, and immune tissues. **American journal of physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, v. 284, no. 2, p. R520-R530, feb. 2003.
- CAULIN-GLASER, T. et al. 17 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. **Circulation research**, Dallas, v. 81, no. 5, p. 885-892, nov. 1997.
- CHANG, J. et al. Activation of the heat shock response: relationship to energy metabolites. A (31)P NMR study in rat hearts. **American journal of physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, v. 280, no. 1, p. H426-H433, jan. 2001.
- CHICCO, A. J. et al. Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. **Journal of applied physiology**, Washington, DC, v. 100, no. 2, p. 519-527, feb. 2006.
- DEMIREL, H. A. et al. Age and attenuation of exercise-induced myocardial HSP72 accumulation. **American journal of physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, v. 285, no. 4, p. H1609-H1615, oct. 2003.
- DEMIREL, H. A. et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. **Journal of applied physiology**, Washington, DC, v. 91, no. 5, p. 2205-2212, nov. 2001.
- HARRIS, M. B.; STARNES, J. W. Effects of body temperature during exercise training on myocardial adaptations. **American journal of physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, v. 280, no. 5, p. H2271-H2280, may 2001.
- HECK, T. G.; SCHOLER, C. M.; DE BITTENCOURT, P. I. HSP70 expression: does it a novel fatigue signalling factor from immune system to the brain? **Cell biochemistry and function**, Chichester, v. 29, no. 3, p. 215-226, apr. 2011.
- HUANG, C. C. et al. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats. **European journal of applied physiology**, Berlin, v. 107, no. 6, p. 697-706, dec. 2009.

- HUEY, K. A.; MEADOR, B. M. Contribution of IL-6 to the Hsp72, Hsp25, and alphaB-crystallin [corrected] responses to inflammation and exercise training in mouse skeletal and cardiac muscle. **Journal of applied physiology**, Washington, DC, v. 105, no. 6, p. 1830-1836, dec. 2008.
- KAVAZIS, A. N. et al. Exercise training induces a cardioprotective phenotype and alterations in cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial proteins. **American journal of physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, v. 297, no. 1, p. H144-H152, jul. 2009.
- KIANG, J. G.; TSOKOS, G. C. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. **Pharmacology and therapeutics**, Oxford, v. 80, no. 2, p. 183-201, nov. 1998.
- KIM, K. B.; KIM, M. H.; LEE, D. J. The effect of exercise in cool, control and hot environments on cardioprotective HSP70 induction. **Journal of physiological anthropology and applied human science**, Tokyo, v. 23, no. 6, p. 225-230, nov. 2004.
- LAWLER, J. M. et al. Exercise training inducibility of MnSOD protein expression and activity is retained while reducing prooxidant signaling in the heart of senescent rats. **American journal of physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, v. 296, no. 5, p. R1496-R1502, may 2009.
- LENNON, S. L. et al. Loss of exercise-induced cardioprotection after cessation of exercise. **Journal of applied physiology**, Washington, DC, v. 96, no. 4, p. 1299-1305, apr. 2004.
- LI, G. C. et al. Thermal response of rat fibroblasts stably transfected with the human 70-kDa heat shock protein-encoding gene. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**. Washington, DC, v. 88, no. 5, p. 1681-1685, mar. 1991.
- LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 151, no. 4, p. W65-94, aug. 2009.
- LUNZ, W.; NATALI, A. J. Exercício e proteínas de estresse (HSP72) no músculo cardíaco. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, São Caetano do Sul, v. 13, n. 2, p. 7-15, 2005.
- MARINI, M. et al. Mild exercise training, cardioprotection and stress genes profile. **European journal of applied physiology**, Berlin, v. 99, no. 5, p. 503-510, mar. 2007.
- MARTIN, G. R.; DANNER, D. B.; HOLBROOK, N. J. Aging-causes and defenses. **Scientific basis of medicine annual reviews**, London, v. 44, p. 419-429, 1993.
- MELLING, C. W. et al. Exercise-mediated regulation of Hsp70 expression following aerobic exercise training. **American journal of physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, v. 293, no. 6, p. H3692-3698, dec. 2007.
- MELO, S. F. et al. Different levels of Hsp72 in female rat myocardium in response to voluntary exercise and forced exercise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 93, no. 5, p. 456-462, nov. 2009.
- MILNE, K. J.; NOBLE, E. G. Exercise-induced elevation of HSP70 is intensity dependent. **Journal of applied physiology**, Washington, DC, v. 93, no. 2, p. 561-568, aug. 2002.
- MILNE, K. J.; NOBLE, E. G. Response of the myocardium to exercise: sex-specific regulation of hsp70. **Medicine and science in sports and exercise**, Madison, v. 40, no. 4, p. 655-63, apr. 2008.
- MILNE, K. J. et al. Castration inhibits exercise-induced accumulation of Hsp70 in male rodent hearts. **American journal of physiology: heart and circulatory physiology**, Bethesda, v. 290, no. 4, p. H1610-H1616, apr. 2006.
- MILNE, K. J.; WOLFF, S.; NOBLE, E. G. Myocardial accumulation and localization of the inducible 70-kDa heat shock protein, Hsp70, following exercise. **Journal of applied physiology**, Washington, DC, v. 113, no. 6, p. 853-860, sep. 2012.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 151, no. 4, p. 264-269, W64, aug. 2009.
- MORAN, M. et al. Responses of rat myocardial antioxidant defences and heat shock protein HSP72 induced by 12 and 24-week treadmill training. **Acta physiologica scandinavica**, Stockholm, v. 180, no. 2, p. 157-166, feb. 2004.
- MURLASITS, Z.; LEE, Y.; POWERS, S. K. Short-term exercise does not increase ER stress protein expression in cardiac muscle. **Medicine and science in sports and exercise**, Madison, v. 39, no. 9, p. 1522-1528, sep. 2007.
- NOBLE, E. G. Heat shock proteins and their induction with exercise. In: LOCKE, M.; NOBLE, E. G. (Ed.). **Exercise and stress response: the role of stress proteins**. Barcelona: Boca Raton, 2002. p. 43-78.
- PAROO, Z. et al. Exercise improves postischemic cardiac function in males but not females: consequences of a novel sex-specific heat shock protein 70 response. **Circulation research**, Dallas, v. 90, no. 8, p. 911-917, may 2002.
- PERSKY, A. M. et al. Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle in vivo and in vitro. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, Malden, v. 223, no. 1, p. 59-66, jan. 2000.
- PLUMIER, J. C. et al. Transgenic mice expressing the human heat shock protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. **Journal of clinical investigation**, New York, v. 95, no. 4, p. 1854-1860, apr. 1995.
- RADFORD, N. B. et al. Cardioprotective effects of 70-kDa heat shock protein in transgenic mice. **Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America**, Washington, DC, v. 93, no. 6, p. 2339-2342, mar. 1996.
- RINALDI, B. et al. Exercise training affects age-induced changes in SOD and heat shock protein expression in rat heart. **Experimental gerontology**, Oxford, v. 41, no. 8, p. 764-770, aug. 2006.
- RITOSSA, F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. **Experientia**, Basel, v. 18, p. 571-573, 1962.
- SAMELMAN, T. R. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training. **Experimental physiology**, Cambridge, v. 85, no. 1, p. 92-102, jan. 2000.
- SHIRINBAYAN, V.; ROSHAN, V. D. Pretreatment effect of running exercise on HSP70 and DOX-induced cardiotoxicity. **Asian pacific journal of cancer prevention**, Bangkok, v. 13, no. 11, p. 5849-5855, 2012.
- SIU, P. M. et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. **FASEB Journal**, Bethesda, v. 18, no. 10, p. 1150-1152, jul. 2004.
- SOUFI, F. G. et al. Long-term exercise training affects age-induced changes in HSP70 and apoptosis in rat heart. **General physiology and biophysics**, Bratislava, v. 27, no. 4, p. 263-270, dec. 2008.

STAIB, J. L.; TUMER, N.; POWERS, S. K. Increased temperature and protein oxidation lead to HSP72 mRNA and protein accumulation in the in vivo exercised rat heart. **Experimental Physiology**, Cambridge, v. 94, no. 1, p. 71-80, jan. 2009.

STARNEs, J. W. et al. Myocardial heat shock protein 70 expression in young and old rats after identical exercise programs. **Journals of gerontology - Series A - Biological sciences and medical sciences**, Washington, DC, v. 60, no. 8, p. 963-969, aug. 2005.

TANASESCU, M. et al. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. **JAMA**, Chicago, v. 288, no. 16, p. 1994-2000, oct. 2002.

TAYLOR, R. P.; CICCOLO, J. T.; STARNEs, J. W. Effect of exercise training on the ability of the rat heart to tolerate hydrogen peroxide. **Cardiovascular Research**, London, v. 58, no. 3, p. 575-581, jun. 2003.

THORP, D. B. et al. Exercise training improves myocardial tolerance to ischemia in male but not in female rats. **American journal of physiology: regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, v. 293, no. 1, p. R363-371, jul. 2007.

WELCH, W. J. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. **Physiological reviews**, Bethesda, v. 72, no. 4, p. 1063-1081, oct. 1992.

WHITHAM, M.; FORTES, M. B. Heat shock protein 72: release and biological significance during exercise. **Frontiers in bioscience**, Tampa, v. 13, p. 1328-1339, 2008.

WISEMAN, H. Tamoxifen and estrogens as membrane antioxidants: comparison with cholesterol. **Methods in enzymology**, New York, v. 234, p. 590-602, 1994.

Recebido em: 24/03/2013

Revisado em: 25/09/2013

Aceito em: 30/09/2013

Endereço para correspondência: Lucas Rios Drumond DES. UFV. Laboratório de Biologia do Exercício. Avenida P.H.Rolfs - S/N Campus Universitário, CEP 36570-000. Viçosa MG.