



Artigo Original

Remodelamento Miocárdico Reverso na Cardiomiopatia Hipertrófica: Benefício Pouco Explorado do Exercício Físico

JEFFERSON PETTO^{#1,2,3}, EDNA C. DE OLIVEIRA^{*4}, RAISSA V. A. DE ALMEIDA^{*4}, ALICE M. DE OLIVEIRA^{*1}, DANIELLY S. N. DO AMARAL^{*4}, and BRÁULIO J. B. DE PINNA JÚNIOR^{#3}.

¹Centro Universitário Social da Bahia, Salvador, BA, BRASIL; ²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, BRASIL; ³Actus-Cordios, Reabilitação Cardiovascular e Metabólica, Salvador, BA, BRASIL; ⁴Faculdade Adventista da Bahia, Cachoeira, BA, BRASIL.

*Denota o autor estudante de graduação, #Denota autor profissional

RESUMO

International Journal of Exercise Science 14(2): 1018-1026, 2021. A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma doença autossômica dominante que provoca remodelamento miocárdico. O exercício físico (EF) é um recurso terapêutico utilizado na Reabilitação Cardíaca Supervisionada (RCS) para melhorar a Qualidade de Vida (QV), reduzindo morbidade e mortalidade cardiovascular. Portanto, o objetivo desse estudo é relatar como a RCS utilizando uma prescrição de exercício personalizada, promoveu Remodelamento Miocárdico Reverso (RMR), melhora na funcionalidade e QV de uma paciente com CMH. Trata-se de um relato de caso, paciente do sexo feminino, sedentária, 43 anos, Índice de Massa Corporal (IMC) 24,7kg/m². Diagnosticada com CMH Assimétrica Tipo Septal. Insuficiência Cardíaca (IC) grau III/IV segundo a *New York Heart Association* (NYHA), tratada inicialmente com 40mg de Cloridrato de Propranolol 2x ao dia, fadiga excessiva e angina. No ecodopplercardiograma, foi verificado volume diastólico final (VDF) de 130ml, volume sistólico final (VSF) 44ml, com massa ventricular esquerda (MVE) de 236g, espessura de septo interventricular 14mm, espessura de parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) = 9mm, diâmetro de átrio esquerdo 46mm, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo de 52mm, relação septo/parede do ventrículo esquerdo de 1,55mm, fração de ejeção (FE) de 66% (Teicholz). Foi obtido como resultado: Diminuição do VDF 130 vs 102ml, diminuição do VSF 44 vs 32ml, diminuição da MVE 236 vs 201g e aumento da FE 66 vs 69%. Melhora de 26% na QV e redução de 50% da dosagem do Cloridrato de Propranolol. Esses resultados sugerem que um programa personalizado de RCS é um tratamento adjuvante capaz de promover RMR e melhora na QV e funcionalidade de uma paciente com CMH.

PALAVRAS CHAVE: Remodelação ventricular, reabilitação cardíaca, insuficiência cardíaca, qualidade de vida

INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é uma doença autossômica dominante que provoca remodelamento miocárdico (hipertrofia concêntrica) (8). Ela expressa uma anomalia intracelular, afetando a organização espacial dos miofilamentos, favorecendo o desenvolvimento de arritmias como, taquicardia supraventricular e ventricular não sustentada e/ou sustentada, que confere um risco aumentado para a morte súbita (3, 8).

A CMH apresenta-se com disfunção ventricular diastólica, preservação da função sistólica, e Fração de Ejeção (FE) normal, avaliada pelo Ecocardiograma (ECO) (3). Clinicamente, observa-se uma diminuição na capacidade funcional, que compromete diretamente as Atividades de Vida Diárias (AVD's) levando o indivíduo a um declínio progressivo da Qualidade de Vida (QV) (12). O exercício físico (EF), é capaz de promover Remodelamento Miocárdico Reverso (RMR) em corações com hipertrofia concêntrica e/ou dilatação, sendo um recurso terapêutico utilizado na Reabilitação Cardíaca (RC) para melhorar a QV, reduzindo morbidade e mortalidade cardiovascular (13).

Estudos sobre EF na CMH apontaram melhora na capacidade funcional e QV, no entanto, não investigaram RMR (4, 11). Desse modo, o presente estudo tem como objetivo relatar como um trabalho de Reabilitação Cardíaca Supervisionada (RCS), utilizando uma prescrição de exercício personalizada, promoveu RMR, melhora na funcionalidade e QV de uma paciente com CMH.

MÉTODOS

Participantes

Este estudo se trata de um relato de caso, paciente sexo feminino, sedentária, 43 anos e Índice de Massa Corporal (IMC) 24,7kg/m². Aos 16 anos foi diagnosticada com CMH Assimétrica de Predomínio Septal, através de exames de triagem (Eletrocardiograma e ECO). Esses exames eram repetidos anualmente, devido a carga genética de origem materna. Entretanto, os sintomas só apareceram aos 16 anos se acentuando aos 17 anos. Desde então, exames anuais passaram a ser realizados em conjunto com investigação familiar, na qual foi descoberta carga genética de origem materna. A partir de 2010 passou a realizar o ECO sempre com o mesmo ecocardiografista.

A paciente foi encaminhada ao serviço de Reabilitação Cardiovascular na Clínica Escola da Faculdade Adventista da Bahia - Cachoeira, BA/ Brasil em fevereiro de 2019. Para tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC), decorrente da CMH ela utilizava Cloridrato de Propranolol (40mg) 2x ao dia. Apresentando complicações cardiovasculares, dentre elas, um quadro de arritmias supraventriculares e ventriculares não sustentadas determinadas através do exame ECG-Holter 24h, IC grau III/IV segundo a *New York Heart Association* (NYHA), fadiga excessiva e angina a esforços habituais.

Durante a avaliação fisioterapêutica à paciente respondeu o questionário *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ), com score variando de 0 a 105 obtendo uma pontuação de 64. Relatou desconforto durante o sono, sensação de sufocamento característico de dispneia paroxística noturna, sendo necessário apoiar-se sobre os travesseiros em ângulo de 45°, permanecendo em decúbito dorsal para conseguir dormir. Relatou também grande dificuldade em realizar atividades de vida diária como tomar banho, caminhar, varrer a casa, estender roupa, se vestir, subir e descer escadas, pegar objetos em lugares altos ou muito baixos devido a dispneia aos pequenos esforços e síncope recorrentes.

No exame ecodopplercardiograma realizado no dia 24 de abril de 2018, foi verificado as seguintes variáveis descritivas: volume diastólico final de 130ml, volume sistólico final 44ml, com massa ventricular esquerda de 236g, espessura de septo interventricular 14mm, espessura de parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) = 9mm, diâmetro de átrio esquerdo 46mm, diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo de 52mm, relação septo/parede do ventrículo esquerdo de 1,55mm, fração de ejeção de 66% (Teicholz). O laudo atestou disfunção diastólica do ventrículo esquerdo de grau moderado (Tipo II), aumento da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, dilatação atrial esquerda de grau moderado (Tipo II), insuficiência de valva mitral de grau discreto, insuficiência de valva aórtica de grau discreto, hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e dilatação.

O ECG-Holter realizado no dia 04 de dezembro de 2017, demonstrou a presença de arritmias ventriculares, das quais 5 eram isoladas e 1 episódio em pares; arritmias supraventriculares, das quais 115 eram isoladas, 19 pareadas e 3 taquicardias não sustentadas. Segundo as Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis (7), as recomendações para implante de cardiodesfibrilador implantável em pacientes com CMH são divididas por classes: Classe I - Pacientes com CMH que tenham apresentado Taquicardia Ventricular/Fibrilação Ventricular sustentada de causa não reversível e expectativa de vida de pelo menos 1 ano; Classe II - Pacientes com CMH que apresentem 1 ou mais fatores de risco maiores para morte súbita cardíaca e expectativa de vida de pelo menos 1 ano; Classe III - Pacientes com CMH sem fatores de risco. Após a paciente passar por avaliação com o arritmologista a mesma não foi indicada para o implante do cardiodesfibrilador implantável. Diante da avaliação fisioterapêutica realizada e do quadro clínico da paciente os objetivos da RCS foram: Aumento da capacidade funcional, melhora das AVD's, sem que a mesma apresentasse dispneia ou quadro de síncope e por consequência melhora da QV.

Este relato de caso foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Adventista da Bahia, Cachoeira, BA, Brasil sob CAAE nº 39825620.2.0000.0042, de acordo com a Declaração de Helsinque. Esta pesquisa foi realizada em total conformidade com os padrões éticos do *International Journal of Exercise Science* (9).

Protocolo

O protocolo de RCS individualizado foi iniciado em 12 de fevereiro de 2019 e teve duração de 5 meses, com frequência de duas sessões semanais. As sessões consistiam em treinamento muscular inspiratório (TMI), exercícios neuromusculares, *handgrip* e exercícios cíclicos, executados sob monitorização eletrocardiográfica (monitor cardíaco multiparâmetro da ECAFIX, modelo Active®, São Paulo, SP, Brasil).

Inicialmente foi apresentado e ancorado duas Escalas de Percepção Subjetiva de Esforço (EPSE) para determinar a intensidade dos exercícios. A escala de Borg aplicada nos exercícios cíclicos e a EPSE de Omni utilizada para determinar o esforço da musculatura ativa nos exercícios neuromusculares. No primeiro mês foi elaborado um treino adaptativo, após esse período a paciente passou por uma reavaliação e o protocolo de RCS foi atualizado para um treino de condicionamento (Tabela 1). Vale salientar, que o Borg foi aplicado nos exercícios

neuromusculares de forma limitante, ou seja, para que não fosse ultrapassado um esforço cardiorrespiratório > 9 no primeiro mês, e > 13 nos meses seguintes. No entanto, a intensidade do exercício neuromuscular foi determinada pelo Omni.

A carga do TMI foi prescrita de acordo com Oliveira et al. (10) que se baseada no limiar glicêmico através do teste incremental máximo de resistência dos músculos inspiratórios. A resistência dos músculos inspiratórios foi avaliada através do *POWERbreathe*® K5, devidamente conectado ao computador no software *BreatheLink*®. Este teste se caracteriza como incremental não contínuo e é composto por até 10 estágios com intervalo de 2 minutos entre eles. Inicia-se com 10% do valor máximo incrementando 10% a cada nível, realizando no final de cada um, as coletas de Glicemia, Borg, Pressão Arterial e Frequência Cardíaca. Como o equipamento só impõe a carga determinada na quarta inspiração, foram realizadas 19 incursões em cada nível, com ciclo respiratório de 5 segundos guiado por um bip do aparelho. O teste foi interrompido na carga em que o voluntário não foi capaz de vencê-la ou expressasse incapacidade de continuar o teste, denominando este o ponto de exaustão.

O limiar glicêmico foi detectado por meio de coletas sanguíneas, através de punção em uma das polpas digitais, após a assepsia com álcool (70%) utilizando lancetas e luvas de procedimentos descartáveis. Os valores de glicemia foram obtidos pela aplicação do sangue em fita teste acoplada ao monitor de glicose *G-TECH free*® (expressos em mg/dL), obtendo o resultado imediatamente após o contato com o sangue na lanceta. O limiar glicêmico foi determinado por meio de inspeção visual, no menor valor da curva glicêmica construída no teste. No ponto onde foi encontrado o limiar glicêmico, foi ancorado o Borg da carga obtida, isso nos permitiu evoluir a carga nos demais meses ajustando-a pelo Borg. Durante o primeiro mês optamos que o TMI fosse executado na sessão de atendimento na clínica escola, objetivando adaptação do paciente ao aparelho. Posteriormente, o TMI foi liberado para ser feito em domicílio 3 vezes na semana nos dias em que não frequentava a RCS.

Para determinar a carga do *handgrip* utilizamos o dinamômetro manual *HandGrip* da *WCT Fitness*®, seguindo o protocolo de dinamometria da *American Society of Hand Therapists* (2). Portanto, a paciente foi posicionada em sedestação em uma cadeira com encosto reto e sem suporte para os braços, ombro aduzido e neutralmente rotado, cotovelo flexionado a 90° e antebraço em posição neutra. Após encontra-se na posição orientada, foi solicitada a apertar o dinamômetro o mais forte possível, realizando três tentativas em cada mão com repouso de um minuto entre as tentativas. Ao final consideramos 10% da força máxima obtida da mão não dominante.

Tabela 1. Protocolo de exercícios do mês de fevereiro (treino adaptativo) e dos meses de março a junho (treino de condicionamento).

Mês/Ano	Exercício empregado	Volume	Duração	Intervalo	Intensidade
Fevereiro/2019	Treinamento Muscular Inspiratório	3 séries de 10 inspirações 2 vezes semanais 4 exercícios monoarticulares [‡]	-	1 minuto de recuperação entre as séries	Leve Borg de 7 a 9*
	Exercício Neuromuscular	2 séries de 10 repetições 2 vezes semanais	-	1 minuto de recuperação entre as séries	Leve Omni de 1 a 3# Borg de 7 a 9*
	Esteira Ergométrica	2 séries 2 vezes semanais	30 segundos	1 minuto de recuperação entre as séries	Leve Borg de 7 a 9*, alcançando velocidade em média de 0,8km/h
Março a Junho/2019	<i>Handgrip</i>	5 séries em 10% da carga obtida na dinamometria 2 vezes semanais 4 exercícios monoarticulares [‡]	1 minuto de preensão manual	1 minuto de recuperação entre as séries	Moderada Omni de 3 a 5# Borg de 11 a 13*
	Exercício Neuromuscular	2 séries de 12 repetições 2 vezes semanais	-	2 minutos de recuperação entre as séries	Moderada Omni de 3 a 5# Borg de 11 a 13*
	Esteira Ergométrica	5 séries 2 vezes semanais	1 minuto	2 minutos de recuperação entre as séries	Moderada Borg de 11 a 13* Vel. aquecimento em média a 1.1km/h Vel. condicionamento em média a 2.0km/h

[‡]Flexão de cotovelo, extensão de cotovelo, flexão de joelho e extensão de joelho, *Borg utilizado para que a paciente atingisse o esforço muscular proposto, sem ultrapassar um esforço cardiorrespiratório >9 no treino de adaptação e >13 no treino de condicionamento, #Escala Subjetiva de Esforço referida para musculatura em atividade.

RESULTADOS

A tabela 2, representa a comparação das variáveis do ecodopplercardiograma e o percentual de melhora antes e após a paciente ingressar em um programa de RCS. Vale salientar que ambos os exames foram realizados pelo mesmo ecocardiografista e as variáveis peso e altura, foram respectivamente 72kg e 167cm nos dois exames.

Dos resultados obtidos na tabela 2 podemos destacar diminuição de 15% da massa ventricular esquerda, diminuição de 27% do volume sistólico final, diminuição de 22% do volume diastólico final e redução de 4% no diâmetro do Átrio Esquerdo (AE) o que reflete diminuição da dilatação e melhora funcional cardíaca.

Tabela 2. Medidas ecocardiográficas comparando valores pré e pós RCS.

Variáveis	Pré RCS 12/02/2019	Pós RCS 07/05/2019	Valores de referência*	Percentual de evolução
Diâmetro do Átrio Esquerdo (mm)	46	44	40	4%
Volume Diastólico Final (ml)	130	102	46 - 106	22%
Volume Sistólico Final (ml)	44	32	14 - 42	27%
Espessura Diastólica da PPVE (mm)	9	9	7 - 10	-
Espessura Diastólica do Septo (mm)	14	14	7 - 10	-
Massa Ventricular Esquerda (g)	236	201	67 - 162	15%
Massa do VE/ Superfície Corporal (g/m ²)	131	111	43 - 95	15%
Fração de Ejeção (%) #	66	69	54 - 74	5%

*Valores de referência da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Associação Europeia de Imagem Cardiovascular (6), #Fração de Ejeção (Simpson), PPVE: Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo; VE: Ventrículo Esquerdo.

A figura 1, representa o score do MLHFQ, que foi aplicado antes e após a RCS, sendo este uma ferramenta importante para avaliar a QV em indivíduos com IC. Após a RCS verificou-se uma melhora nos aspectos físicos e emocionais, como: maior facilidade para caminhar, realizar as atividades domésticas e menor preocupação.

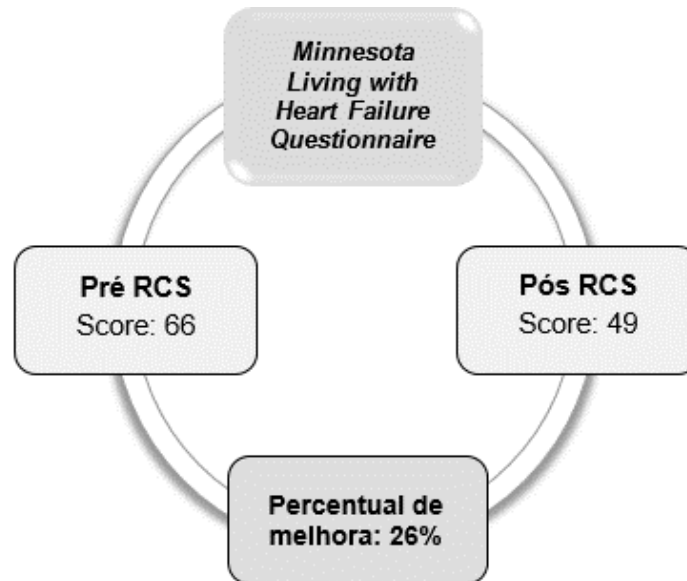


Figura 1. Pontuação obtida no teste de QV antes e após a RCS.

O programa de RCS também possibilitou a redução da dosagem do fármaco Cloridrato de Propranolol pela metade. No último mês de RCS, a paciente começou a apresentar bradicardia e hipotensão arterial durante e após o exercício. Diante desses acontecimentos, a mesma foi encaminhada ao médico cardiologista que diminuiu a dosagem de 40mg 2x ao dia para 20mg 2x ao dia.

DISCUSSÃO

Os resultados desse relato de caso sugerem que um programa de RCS é um tratamento adjuvante com custo-benefício viável na CMH, capaz de promover RMR e melhora da funcionalidade e QV. É bem estabelecido pela literatura que o exercício físico é capaz de induzir o RMR, tanto da dilatação como da hipertrofia concêntrica (5). Embora não tenhamos visualizado regressão da hipertrofia concêntrica observamos reversão da dilatação. Isso é observado na Tabela 2 na qual se nota a redução substancial dos volumes diastólico e sistólico finais, diâmetro do átrio esquerdo, e da massa ventricular esquerda indexada e não indexada. Essas melhoras, numericamente e percentualmente expressivas, são reforçadas pelo caráter avaliador dependente do ECO. O fato de ter sido o mesmo avaliador antes e após o programa, e o fato dele já acompanhar a paciente há 10 anos consecutivos, reforçam a fidedignidade dos resultados ecocardiográficos. Ademais, deve-se ressaltar também que não somente houve regressão dos volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo como também adequação aos valores de normalidade dessas variáveis.

O volume aumentado do AE é um importante preditor de desfechos cardiovasculares negativos (3, 6). A regressão da dilatação do AE (como observado na Tabela 2), mesmo uma melhora de 4%, para uma paciente com CMH é extremamente significativo. A diminuição do AE reflete-se em redução do risco de mortalidade e hospitalização, incidência de fibrilação atrial e acidente vascular encefálico, bem como, no aumento da expectativa de vida (4).

Os mecanismos pelos quais o exercício desencadeia o RMR, já foram há tempo descritos pela literatura. Destacamos aqui o efeito do exercício cíclico de intensidade aeróbica sobre os microRNAs, utilizado no programa da paciente. Estudos experimentais com ratos, demonstram que o exercício físico induz a ação dos microRNAs 21,132,155,146b, 208b, 212 e 214 apontados como indutores do RMR e da melhora da função cardíaca (14). Embora neste caso, a função cardíaca tenha sofrido discreta melhora quantitativa, fração de ejeção aumentando 5%, foi significativa no contexto clínico da paciente. A melhora expressiva da QV avaliada pelo questionário de Minnessota, aponta isso. A evolução da realização de AVD's como realizar as atividades domésticas foram os pontos mais destacados pela paciente após o programa de RCS. Não podemos nos olvidar de que outros fatores como a diminuição da hiperatividade simpática (comum nesses pacientes), melhora da atividade do sistema renina-angiotensina e adaptações na musculatura periférica, podem ter impactado tão fortemente na QV como as melhoras centrais (4, 12).

Nos quadros de CMH alguns pacientes podem cursar com síncope, no início do tratamento, essa era uma das principais queixas da paciente, juntamente com a dispnéia a esforços leves e moderados, possivelmente causado por uma hipoperfusão miocárdica e aumento da demanda de oxigênio característico da CMH (1). Após os 5 meses de RCS, foi referido pela paciente que não estava mais apresentando os episódios de síncope, condição que contribuiu na melhora da sua percepção emocional, e conseqüentemente, na QV.

Mais um ponto a ser destacado neste caso é o trabalho da equipe multidisciplinar. Os benefícios acima mencionados se deram devido a uma prescrição de exercício físico personalizada, individualizada de acordo com as características clínicas e biológicas da paciente. Para tanto, os momentos de reavaliação e periodização do treinamento realizados pela equipe multidisciplinar, composta por médicos (cardiologista assistente e arritmologista) e fisioterapeutas (especialistas em Reabilitação Cardiovascular) fizeram toda diferença na relevância dos resultados obtidos.

Finalmente, pontuamos que como se trata de um relato de caso os resultados aqui apresentados devem ser analisados com cautela e imparcialidade. Apesar disso, este relato de caso aventa algo novo, a possibilidade de o exercício provocar reversão da dilatação na CMH, algo que em nosso conhecimento ainda não foi referido pela literatura. Sabemos que um relato de caso é apenas base na escala hierárquica da evidência científica, porém, é capaz de atizar luz em campos ainda poucos explorados da ciência, principal contribuição desse trabalho. Diante do exposto, este estudo sugere que um programa individualizado e personalizado de RCS é um tratamento adjuvante capaz de promover RMR e melhora na QV e funcionalidade de pacientes com CMH.

REFERÊNCIAS

1. Cao Y, Zhang PY. Review of recent advances in the management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21(22): 5207-5210, 2017.
2. Fess EE. Grip strength. In: *Clinical assessment recommendations*. 2nd Ed. Chicago: American Society of Hand Therapists; 1992.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American Ass. *J Am Coll Cardiol* 58(25): 212-260, 2011.
4. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol* 22(1): 13-19, 2015.
5. Konhilas JP, Watson PA, Maass A, Boucek DM, Horn T, Stauffer BL, et al. Exercise can prevent and reverse the severity of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 98(4): 540-548, 2006.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for quantification of cardiac chambers by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European cardiovascular imaging association citation for original document: Recommendations for cardiac. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 1-39, 2015.
7. Martinelli Filho M, Zimerman LI, Lorga AM, Vasconcelos JTM RAJ. Guidelines for implantable electronic cardiac devices of the Brazilian society of cardiology. *Arq Bras Cardiol* 89(6): 210-238, 2007.
8. Mattos BP, Torres MAR, Freitas VC, Scolari FL, Loreto MS. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 5(100): 452-459, 2013
9. Navalta JW, Stone WJ, Lyons TS. Ethical issues relating to scientific discovery in exercise science. *Int J Exerc Sci* 12(1): 1-8, 2019.

10. Oliveira FTO, Petto J, Esquivel MS, Dias CMCC, Oliveira ACS, Aras R. Comparison of the strength and resistance of inspirational muscles between assets and sedentary. *J Phys Res* 8(2): 223-229, 2018.
11. Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, et al. Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 111(7): 1034-1039, 2013.
12. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, Hornsby W, Agarwal PP, Attili A, et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 317(13): 1349-1357, 2017.
13. Saberi S, Day SM. Exercise and hypertrophic cardiomyopathy: Time for a change of heart. *Circulation* 137(5): 419-421, 2018.
14. Souza RWA, Fernandez GJ, Cunha JPQ, Piedade WP, Soares LC, Souza PAT, et al. Regulation of cardiac microRNAs induced by aerobic exercise training during heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(10): 1629-1641, 2015.

