



HIPERTROFIA CARDÍACA INDUZIDA PELO TREINAMENTO FÍSICO: EVENTOS MOLECULARES E CELULARES QUE MODIFICAM O FENÓTIPO

Flávio de Castro Magalhães

Diego Barretti

Nara Hashimoto

Stéphano Freitas Soares Melo

Fernanda Roberta Roque

Edilamar Menezes de Oliveira

Universidade de São Paulo – Brasil

Resumo: A prática regular de exercícios físicos leva a hipertrofia cardíaca (HC), que é o aumento de massa muscular em resposta a sobrecarga de trabalho sobre o coração. Esta ocorre devido às alterações hemodinâmicas que modificam as condições de sobrecarga cardíaca durante as sessões de treinamento. O músculo cardíaco pode se adaptar a sobrecargas hemodinâmicas de duas formas: uma causada pela sobrecarga de volume, verificada em treinamento aeróbico, chamada de hipertrofia excêntrica; outra causada pela sobrecarga de pressão, observada com o treinamento de força/isométrico, que leva a hipertrofia concêntrica. Assim, esta revisão tem como objetivos caracterizar os tipos de HC induzidas pelo treinamento físico e suas principais vias de sinalização intracelular que levam a mudança de fenótipo no músculo cardíaco. Os mecanismos intracelulares da HC induzida pelo exercício mostram vias dependentes de receptores de IGF1 que ativam PI3-K e Akt como resposta ao treinamento físico aeróbico e pouco se sabe com relação treinamento físico de força. Assim, esse é uma área com muito a ser investigado.

Palavras-chave: hipertrofia cardíaca; treinamento físico aeróbico; treinamento físico de força; vias de sinalização celular.

CARDIAC HYPERTROPHY INDUCED BY EXERCISE TRAINING: MOLECULAR AND CELLULAR EVENTS THAT MODIFIES THE PHENOTYPE.

Abstract: Physical training leads to cardiac hypertrophy (CH), which is the increase in muscle mass in response to cardiac work overload. It occurs due to hemodynamic alterations that modify the cardiac overload conditions during each training sessions. The cardiac muscle can be adapted in two ways: by volume overload, which happens in response to aerobic training and leads to an eccentric hypertrophy; and by pressure overload, in response to strength/isometric training, leading to a concentric hypertrophy. This review focuses on the CH induced by physical training and its main intracellular signaling pathways that are involved in the change of the heart's phenotype. The intracellular mechanism of CH shows pathways dependent of IGF1 receptors that activate PI3-K and Akt induced by aerobic physical training and this pathway are not clear with straight physical training. Then, this is open area for investigation.

Keywords: cardiac hypertrophy; aerobic physical training; strength physical training; cellular signal transduction pathway.

INTRODUÇÃO

A prática regular de exercícios físicos leva a uma série de adaptações fisiológicas no organismo de forma gradual que variam conforme as características do treinamento. Entre essas adaptações estão às cardiovasculares, dentre as quais se destaca a hipertrofia cardíaca (HC), que ocorre frente a alterações hemodinâmicas que modificam as condições de sobrecarga cardíaca durante as sessões de treinamento.

A hipertrofia cardíaca induzida pelo treinamento físico é considerada fisiológica e desenvolvida de forma simétrica no coração, sendo que as mudanças estruturais são dependentes da natureza, duração e intensidade do exercício. Os diversos esportes podem ser classificados, fundamentalmente, em dois grandes grupos: esportes de *endurance*, nos quais prevalecem formas isotônicas ou dinâmicas de exercício, e esportes de força, nos quais componentes isométricos ou estáticos são mais prevalentes durante o exercício. Entretanto, o condicionamento atlético raramente é puramente isotônico ou isométrico e a maioria das atividades físicas envolve um componente dinâmico e estático, porém com predominância de um deles.

A HC induzida pelo treinamento físico refere-se ao aumento de massa muscular em resposta a sobrecarga de trabalho nas sessões de exercício (BARBIER et al., 2006; CARREÑO et al., 2007). Esta hipertrofia é um mecanismo fisiológico compensatório, caracterizado principalmente pelo aumento do comprimento e diâmetro dos cardiomiócitos, desta forma sendo responsável pela manutenção da tensão na parede ventricular em níveis fisiológicos (COLAN, 1997; URHAUSEN & KINDERMANN, 1999).

As células cardíacas que fazem parte da estrutura do coração são os cardiomiócitos e células não-miócitos, tais como: fibroblastos, células endoteliais, musculares lisas e mastócitos, além da matrix extracelular. Embora os miócitos cardíacos sejam 1/3 do total das células cardíacas, estes formam 70-80% da massa cardíaca. Essa característica os torna de fundamental importância na hipertrofia do miocárdio.

Embora a HC seja uma das principais adaptações que ocorrem no sistema cardiovascular em resposta ao treinamento físico, os mecanismos responsáveis por essas alterações ainda são pouco conhecidos e somente recentemente vêm sendo elucidados. Portanto, esta revisão tem como objetivos caracterizar os tipos de HC e as principais vias de sinalização intracelular que levam à hipertrofia dos cardiomiócitos resultando em mudança de fenótipo cardíaco, como resposta ao treinamento físico.

TIPOS DE HIPERTROFIA

As características da HC induzida pelo treinamento físico dependem da intensidade e duração dos estímulos impostos sobre o coração que promovem alterações funcionais, estruturais e moleculares distintas para cada situação. A HC ocorre pela capacidade do músculo cardíaco de adaptar-se a sobrecargas hemodinâmicas, que levam às alterações na estrutura do miocárdio de duas formas: uma causada pela sobrecarga de volume, verificada com o treinamento físico aeróbico, como a corrida e a natação, chamada de *hipertrofia excêntrica* e outra causada pela sobrecarga de pressão, observada com o treinamento de força/isométrico como o levantamento de peso e o judô, que é conhecida como *hipertrofia concêntrica* (FAGARD, 1997).

A HC excêntrica, observada no coração de atletas que realizam treinamento aeróbico, ocorre devido à sobrecarga de volume, ou seja, aumento da pré-carga devido ao aumento do retorno venoso durante as sessões de exercício, o que gera um elevado pico de tensão diastólica, induzindo ao crescimento dos miócitos. Neste, ocorre adição em série dos novos sarcômeros, e conseqüente aumento em seu comprimento pelo aumento no número das miofibrilas, para normalizar o estresse na parede do miocárdio levando a um aumento da cavidade do ventrículo esquerdo (VE). A cavidade aumentada gera

um elevado pico de tensão sistólica, que estimula o crescimento dos miócitos, pela adição de novos sarcômeros em paralelo, aumentando também a espessura da parede do VE de forma compensatória. Como consequência, a relação entre a parede ventricular e o raio do VE permanece inalterada.

A HC concêntrica decorrente do treinamento de força é gerada pela sobrecarga pressórica que ocorre no VE, ou seja, pelo aumento da pós-carga, que é caracterizado pelo elevado pico de tensão sistólica. Como resposta a essa sobrecarga hemodinâmica ocorre aumento no diâmetro dos miócitos, pela adição de novos sarcômeros em paralelo, o que leva a um aumento na espessura da parede do VE (COLAN, 1997; GROSSMAN et al., 1975; SHAPIRO, 1997). Tanto atletas como animais experimentais que realizam exercícios estáticos ou isométricos desenvolvem um aumento predominante da espessura da parede ventricular esquerda sem alteração no tamanho da cavidade do VE. Esta hipertrofia é caracterizada pelo aumento da razão entre a espessura da parede e do raio do VE (COLAN, 1997; PLUIM et al., 2000; BARAUNA et al., 2007a).

Utilizando um modelo de treinamento físico de força adaptado de Tamaki et. al. (1992) reproduzimos em ratos Wistar adaptações crônicas similares às encontradas em seres humanos, como hipertrofia cardíaca e esquelética, principalmente, dos músculos exercitados e de predomínio de fibras brancas (maior capacidade glicolítica) (Tabela 1) (BARAÚNA et al., 2005). Mais recentemente, demonstramos que o aumento da massa cardíaca é proporcional ao tempo de treinamento (1 a 3 meses). Ainda, neste estudo validamos a utilização da ecocardiografia como um bom método para analisar a hipertrofia cardíaca, também em animais de pequeno porte como os roedores. Nesse trabalho, valores de hipertrofia cardíaca semelhantes foram encontrados por três diferentes métodos: massa ventricular estimada pela ecocardiografia, diâmetro dos miócitos e peso das câmaras cardíacas (BARAÚNA et al., 2007b).

Tabela 1- Peso corporal, das câmaras cardíacas e da musculatura esquelética de animais treinados (treinamento resistido).

		Controle	Treinado
Peso Corporal (g)	Inicial	379±7	385±4
	Final	413±5	402±4
Átrios (mg/g)	Final	0,15±0,013	0,14±0,013
Ventrículo Direito (mg/g)	Final	0,53±0,02	0,55±0,04
Ventrículo Esquerdo (mg/g)	Final	2,05±0,05	2,30±0,03*
Músculo Plantáris (mg/g)	Final	0,40±0,013	0,44±0,01*

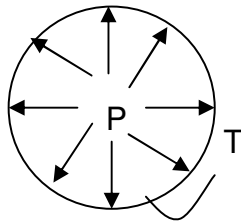
* p < 0,05.

A HC promovida pelo treinamento físico ocorre para ajustar à carga de trabalho imposta ao ventrículo para manter constante a relação entre a pressão sistólica da cavidade e a razão da espessura da parede com o raio ventricular. Estas alterações na estrutura e função cardíaca são determinadas pela lei de Laplace:

$$TP=Pr/h$$

Portanto, se o ventrículo é uma esfera, a pressão (P) é proporcional à tensão da parede (TP) e a sua espessura (h) é inversamente proporcional ao raio da curvatura (r). (ver figura 1).

Figura 1. Lei de Laplace



$$\text{Pressão} = \frac{\text{Tensão da parede} \times \text{espessura da parede}}{\text{Raio}}$$

Figura 1. Lei de Laplace.

A HC induzida pelo treinamento físico está associada à manutenção das funções cardíacas e a melhora na função diastólica, como freqüentemente observado com o treinamento físico aeróbico (NOTTIN et al., 2004; PELÀ et al., 2004; ROCHA et al., 2007). Outra característica importante do coração do atleta é o aumento na relação entre o tamanho cardíaco e o desempenho ergométrico. Sendo representado pela razão entre o volume da cavidade cardíaca e o pulso máximo de oxigênio ou ainda a razão entre a massa do VE e o consumo máximo de oxigênio (HILDICK-SMITH & SHAPIRO, 2001; SHARMA et al., 2000; URHAUSEN & KINDERMANN, 1999).

Visando adequação da velocidade e da força de contração necessárias ao processo de adaptação a HC, ocorrem modificações nas proporções dos diferentes tipos de proteínas estruturais dos sarcômeros, como a actina e a miosina. A síntese destas novas proteínas aumenta principalmente a espessura (treinamento físico de força) e o comprimento das miofibrilas (treinamento físico aeróbico), aumentando o tamanho dos sarcômeros (MORGAN & BAKER, 1991; MORGAN et al., 1987). Esse aumento na síntese protéica é dependente de uma sinalização extracelular, que desencadeia uma cascata bioquímica de sinalização intracelular até chegar ao núcleo da célula levando ao aumento da transcrição gênica e da síntese protéica. Entretanto, ainda são pouco conhecidos os eventos bioquímicos desta sinalização intracelular com treinamento físico.

MECANISMOS INTRACELULARES

Até recentemente, não estava claro como sinais extracelulares eram percebidos pelos miócitos e transformados em mensagens intracelulares na HC induzida pelo treinamento físico aeróbico. No entanto, com o advento das tecnologias dos animais transgênicos e dos nocautes juntamente com os modelos de exercício, os mecanismos delineando as diferentes vias bioquímicas vêm sendo elucidadas.

Os sinais bioquímicos são mediados por receptores, canais iônicos ou por proteínas ancoradas a membrana como as integrinas. Os receptores de membrana são ativados por seus respectivos agonistas. Já as integrinas são proteínas sensíveis ao estresse mecânico. Ao serem acionados, tanto os receptores quanto as integrinas desencadeiam sinais bioquímicos intracelulares, que coordenam o crescimento hipertrófico, alterando no núcleo a expressão gênica e no citoplasma aumentando a velocidade de tradução ribossomal de proteínas, bem como diminuindo a degradação de proteínas do citosol. Na HC induzida pelo treinamento físico aeróbico, a via mais bem conhecida é a do receptor de tirosina quinase, ao qual se ligam fatores de crescimento como o fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-I).

VIA dependente de IGF-I

A ligação do IGF-I ao seu receptor de tirosina quinase na membrana (IGFIR), ativa uma lipídeo quinase do subgrupo I α da PI3K (fosfoinosítídeo 3-cinase) (OUDIT et al., 2004). PI3K α é um heterodímero, que consiste de uma subunidade p85 regulatória e uma subunidade catalítica p110 (α , β ou δ) (OUDIT et al., 2004). A expressão constitutiva da forma p110 α no coração leva a HC como àquela observada em atletas (SHIOI et al., 2000), ou seja, aumento na massa do miocárdio com manutenção da função cardíaca. Por outro lado, a expressão de uma forma inativa da p110 α no coração impediu o desenvolvimento da HC em resposta ao exercício físico (McMULLEN et al., 2003; 2004). Similarmente, camundongos com deleção gênica da subunidade regulatória p85 mostraram um tamanho reduzido do coração após o treinamento físico de natação por 4 semanas (LUO et al., 2005). Esses dados parecem mostrar que a ativação do receptor de IGF1 é essencial para a HC induzida pelo treinamento físico aeróbico (CATALUCCI et al., 2008).

Figura 2 – Esquema ilustrando a principal via de sinalização intracelular envolvendo a Hipertrofia Cardíaca Fisiológica.

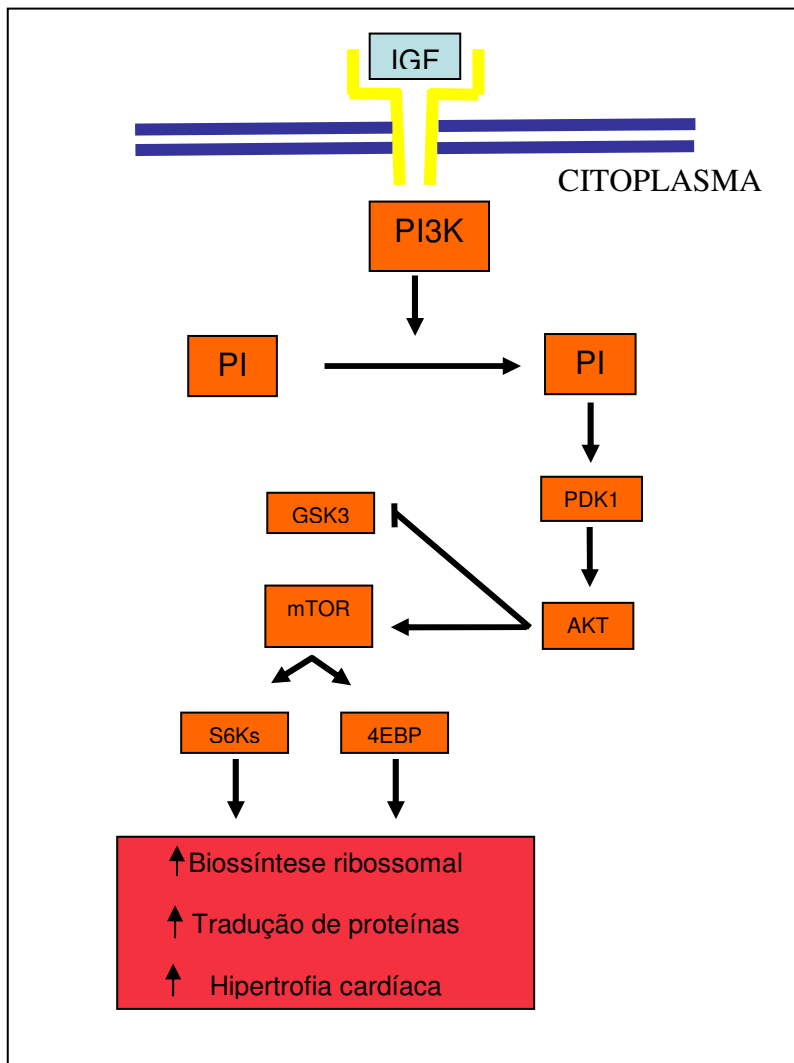


Figura 2. O esquema ilustra o efeito de um estímulo fisiológico como o treinamento físico aeróbico aumentando fatores crescimento (ex. IGF-1) e promovendo a ativação de uma Via de Sinalização que leva a Hipertrofia Cardíaca.

Uma vez ativada, a PI3K α fosforila o fosfatidilinositol 4,5 bisfosfato da membrana plasmática na posição 3' do anel inositol. Isto leva ao recrutamento da proteína quinase Akt (também conhecida como PKB) e seu ativador, proteína quinase-I dependente de fosfoinosítideo-3 (PDK1) do sarcolema, via interação entre domínios de homologia da pleckstrina quinase e do lipídeo 3'-fosforilado (CANTLEY, 2002). Ao ser recrutada a proteína PDK1 fosforila a Akt ativando-a (CANTLEY, 2002). A Akt é uma serina treonina quinase, existente em três isoformas (LAWLOR & ALESSI, 2001; MENDE et al., 2001). Entretanto, dos três genes existentes para a Akt, somente dois são super expressos no coração, sendo eles a Akt1 e a Akt2. Em estudo recente, Kemi et al. (2008) avaliaram a participação da via da Akt na HC após treinamento em esteira por 6 semanas em camundongos e observaram que embora a expressão total de Akt não fosse alterada, a expressão da proteína fosforilada (ativada) estava aumentada. Recentemente, um estudo realizado em camundongos nocautes para Akt1 demonstrou que o treinamento de natação não foi capaz de gerar HC nesse grupo de animais. Isto sugere a participação da Akt 1 na HC induzida pelo treinamento físico juntamente com a PI3K α (DeBOSCH et al., 2006).

Quando ativada, a Akt age em duas moléculas diferentes, uma é a cinase glicogênio sintase 3 β (GSK3 β) inibindo-a. A GSK3 β tem a função de controlar negativamente a HC. A outra é a proteína quinase mTOR, cuja ativação pela Akt aumenta a síntese protéica (PROUD, 2004; CANTLEY, 2002). Uma vez ativada, a mTOR pode ativar as proteínas quinases S6 (S6K1 e S6K2), que aumentam a biossíntese ribossomal, tradução de proteínas, progressão do ciclo celular e hipertrofia. No entanto, estudos realizados com ablação genética da S6K1 e S6K2 não alteraram o crescimento muscular induzido pelo treinamento físico, sugerindo que a mTOR deve atuar através de outros alvos além das S6Ks (McMULLEN et al., 2004). Contudo, a mTOR também aciona a liberação da 4EBP1 do eIF4E (fator de iniciação da tradução). Uma vez liberado da ligação com o 4EBP1, o eIF4E liga-se a um outro fator de iniciação o eIF4G, e este por sua vez leva a iniciação da tradução ribossomal (PROUD, 2004; CANTLEY, 2002). Portanto, parece que a falta de efeito pela ablação das S6Ks, pode ser devido a mTOR atuar na via da eIF4E para promover a HC, embora não existam estudos que comprovem que esta via da mTOR-4EBP1-eIF4E seja responsável pela hipertrofia observada após o treinamento físico. Estudos mais recentes mostram que parte dessa via é ativa com treinamento físico aeróbico. Kemi et al. (2008) observaram ativação de mTOR após o treinamento físico com aumento na expressão de seus substratos S6K1 e 4E-BP1. É possível que tanto a ativação de S6K1, quanto de 4E-BP1 via Akt-mTOR estejam envolvidas no processo de HC induzida pelo treinamento físico, embora não se saiba de que forma cada uma das vias participa nesse processo.

Portanto, fica claro a importância da via IGF1-PI3K-Akt-mTOR no desenvolvimento da HC induzida pelo treinamento físico, uma vez que vários estudos demonstraram que a inibição desta via impede esta adaptação, enquanto a ativação induz HC (SHIOI et al., 2000; McMULLEN et al., 2003). Entretanto, mais estudos são necessários para melhor entender os mecanismos e vias intracelulares envolvidas na HC.

Ainda não existem dados na literatura que descrevam o mecanismo intracelular de HC induzida pelo treinamento físico de força, embora se saiba que esse estímulo gera adaptação diferente do treinamento aeróbico. Estudo realizado recentemente, em nosso laboratório, demonstrou que o bloqueio dos receptores AT₁ de angiotensina II (Ang II) durante o treinamento de força inibiu a HC em ratos (BARAÚNA et al., 2006). Ainda, foi observado aumento da expressão protéica do receptor AT₁ com o treinamento. Esses resultados são corroborados por dados da literatura, os quais mostram que o receptor de angiotensina II (AT₁) pode ser estimulado por estresse mecânico (ZOU, 2004), assim como, por estudos relacionados com polimorfismos do sistema renina angiotensina. O polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina I (ECA) mostra associação entre o alelo D e hipertrofia do ventrículo esquerdo com treinamento de força (NAGASHIMA et al., 2000). A Ang II é um fator de crescimento celular (SADOSHIMA et al., 1993) e a presença do genótipo DD está associada a um maior nível tissular de ECA levando ao aumento do peptídeo. O alelo T do gene do Angiotensinogênio (AGT) tem sido associado à maior

produção de AGT sérico (CORVOL et al., 1997; JEUNEMAITRE et al., 1992). Karjalainen et al. (1999) verificaram associação entre o alelo T do gene do AGT e a hipertrofia miocárdica, em atletas masculinos e femininos pertencentes a um mesmo grupo racial. Estes resultados indicam uma possível participação do SRA na hipertrofia induzida pelo treinamento de força.

Entretanto, as vias de sinalização intracelular ativadas com o treinamento de força ainda não foram estudadas, assim como estudos que comparem essas vias intracelulares de HC induzida pelo treinamento de força e aeróbico, ainda estão em aberto para serem realizados. Muitos estudos ainda serão necessários até identificarmos as vias de sinalização que são ativas ou responsáveis pelo aumento de transcrição gênica, de síntese protéica e fosforilação/defosforilação de proteínas que diferenciam os dois tipos de hipertrofia cardíaca induzidas pelo treinamento físico aeróbico e de força. Talvez o grande desafio esteja em descobrir, em detalhes, quais são as respostas celulares específicas para cada estímulo e como esta especificidade ocorre em meio a uma grande possibilidade de *cross-talk* entre as diversas vias intracelulares.

REFERÊNCIAS

- BARAUNA, V.; ROSA, K. T.; IRIGOYEN, M. C.; OLIVEIRA, E. M.. AT1 receptor participates in resistance training induced cardiac hypertrophy in rats. Federation of American Societies for Experimental Biology, 2006. Resumo.
- BARAUNA VG, BATISTA-JUNIOR ML, COSTA ROSA LFBP, CASARINI DE, KRIEGER JE E OLIVEIRA EM Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 32: 249-254, 2005.
- BARAUNA, V.G., ROSA, K.T., IRIGOYEN, M.C., OLIVEIRA, E.M. Effects of resistance training on ventricular function and hypertrophy in a rat model. *Clinical Medicine & Research*, v. 5, n. 2, p. 114-120. 2007a.
- BARAÚNA, V.G.; ROSA, K.T.; IRIGOYEN, M.C.; OLIVEIRA, E.M. AT1 receptor participates in resistance-training-induced cardiac hypertrophy in rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 42, n. S1, p. S132, 2007b.
- BARBIER, J., LEBILLER, E., VILLE, N., RANNOU-BEKONO, F., CARRÉ, F. Relationships between sports-specific characteristics of athlete's heart and maximal oxygen uptake. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, v. 13, n. 1, p. 115-121, 2006.
- CANTLEY LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*, v. 31;296, n. 5573, p. 1655-1667, 2002.
- CARREÑO, J.E., APABLAZA, F., OCARANZA, M.P., JALIL, J.E. Cardiac hypertrophy: molecular and cellular events. *Revista Española de Cardiología*, v. 59, n. 5, p. 473-486, May, 2006.
- CATALUCCI D, LATRONICO MV, ELLINGSEN O, CONDORELLI G. Physiological myocardial hypertrophy: how and why? *Front Biosci.*, v. 13, n. 1, p. 312-24, 2008.
- COLAN, S.D. Mechanics of left ventricular systolic and diastolic function in physiologic hypertrophy of the athlete's heart. *Cardiology Clinics*, v. 15, n. 3, p. 355-372, Aug.1997.
- CORVOL, P., JEUNEMAITRE, X. Molecular Genetics of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen. *End Rev*, v. 18. p. 662-677, 1997.
- DeBOSCH B, TRESKOV I, LUPU TS, WEINHEIMER C, KOVACS A, COURTOIS M, MUSLIN AJ. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation*, v. 2;113, n. 17, p. 2097-2104, 2006.
- FAGARD, R.H. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiology Clinics*, v. 15, n. 3, p. 397-412, Aug. 1997.
- GROSSMAN, W., JONES, D., MCLAURIN, L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *The Journal of Clinical Investigation*, v.56, n. 1, p.56-64, Jul. 1975.

- HILDICK-SMITH, D.J. & SHAPIRO, L.M. Echocardiographic differentiation of pathological and physiological left ventricular hypertrophy. *Heart*, v. 85, n. 6, p. 615-619, 2001.
- JEUNEMAITRE, X., SOUBRIER, F., KOTELEVTSSEV, Y.V., LIFTON, R.P., WILLIAMS, C.S., CHARRU, A., HUNT, S.C., HOPKINS, P.N., WILLIAMS, P.R., LALOUEL, J.M. Molecular Basis of human hypertension. Role of angiotensinogen. *Cell*, v. 71, p. 169-180, 1992.
- KARJALAINEN, J., KUJALA, U.M., STOLT, A., MANTYSAARI, M., VIITASALO, M., KAINULAINEN, K., KONTULA, K. Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Endurance Athletes. *J Am Coll Cardiol*, v. 34, p. 494-499, 1999.
- KEMI OJ, CECI M, WISLOFF U, GRIMALDI S, GALLO P, SMITH GL, CONDORELLI G, ELLINGSEN O. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. *J Cell Physiol.*, v. 214, n. 2, p. 316-21, 2008.
- LAWLOR MA, ALESSI DR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J Cell Sci*, v. 114, n. 16, p. 2903-2910, 2001.
- LUO J, MCMULLEN JR, SOBKIW CL, ZHANG L, DORFMAN AL, SHERWOOD MC, LOGSDON MN, HORNER JW, DEPINHO RA, IZUMO S, CANTLEY LC. Class IA phosphoinositide 3-kinase regulates heart size and physiological cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biol*, v. 25, n. 21, p. 9491-9502, 2005.
- McMULLEN JR, SHIOI T, ZHANG L, TARNAVSKI O, SHERWOOD MC, DORFMAN AL, LONGNUS S, PENDE M, MARTIN KA, BLENIS J, THOMAS G, IZUMO S. Deletion of ribosomal S6 kinases does not attenuate pathological, physiological, or insulin-like growth factor I receptor-phosphoinositide 3-kinase-induced cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biol*, v. 24, n. 14, p. 6231-6240, 2004.
- McMULLEN JR, SHIOI T, ZHANG L, TARNAVSKI O, SHERWOOD MC, KANG PM, IZUMO S. Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Oct v. 14;100, n. 21, p. 12355-12360, 2003.
- MENDE I, MALSTROM S, TSICHLIS PN, VOGT PK, AOKI M. Oncogenic transformation induced by membrane-target Akt2 and Akt3. *Oncogene*, v. 19;20, n. 32, p. 4419-4423, 2001.
- MORGAN, H.E. & BAKER, K.M. Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation*, v. 83, n. 1, p.13-25, 1991.
- MORGAN, H.E., GORDON, E.E., KIRA, Y.,CHUA, H.L., RUSSO, L.A., PETERSON, C.J., MCDERMOTT, P.J., WATSON, P.A. Biochemical mechanisms of cardiac hypertrophy. *Annual Review of Physiology*, v. 49, p. 533-543, 1987.
- NAGASHIMA, J., MUSHI, H., TAKADA, H., AWAYA, T., OBA, H., MORI, N., OHMIYA, K., NOBUOKA, S., MURAYAMA, M. Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism on development of Athlete's Heart. *Clin Cardiol* v. 23, p. 621-624, 2000.
- NOTTIN, S., NGUYEN, L.-D., TERBAH, M., OBERT, P. Left ventricular function in endurance-trained children by tissue doppler imaging. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 36, n. 9, p 1507-1513, 2004.
- ODUIT GY, SUN H, KERFANT BG, CRACKOWER MA, PENNINGER JM, BACKX PH. The role of phosphoinositide-3 kinase and PTEN in cardiovascular physiology and disease. *J Mol Cell Cardiol*, v. 37, n. 2, p. 449-471, 2004.
- PELÀ, G., BRUSCHI, G., MONTAGNA, L., MANARA, M., MANCA, C. Left and right ventricular adaptation assessed by doppler tissue echocardiography in athletes. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v. 17, n. 3, p. 205-211, Mar, 2004.

- PLUIM, B.M., ZWINDERMAN, A.H., VAN DER LAARSE, A., VAN DER WALL, E.E. The athlete's heart – a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*, v. 101, n. 3, p. 336-344, Jan. 2000.
- PROUD CG. Ras, PI3-kinase and mTOR signaling in cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*, v. 15;63, n. 3, p. 403-413, 2004.
- ROCHA, F.L., CARMO, E.C., ROQUE, F.R., HASHIMOTO, N.Y., ROSSONI, L.V., FRIMM, C., ANÉAS, I., NEGRÃO, C.E., KRIEGER, J.E., OLIVEIRA, E.M. Anabolic steroids induce cardiac renin angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory physiology*, Epub, Sep. 2007.
- SADOSHIMA, J., XU, Y., SLAYTER, H.S., IZUMO, S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell*, v. 75, n. 5, p. 977-84, 1993.
- SHAPIRO, L.M. The morphologic consequences of systemic training. *Cardiology Clinics*, v.15, n. 3, p. 373-379, Aug. 1997.
- SHARMA, S., ELLIOTT, P.M., WHYTE, G., MAHON, N., VIRDEE, M.S., MIST, B., MCKENNA, W.J. Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *Journal of American College of Cardiology*, v. 36, n. 3, p. 864-870, 2000.
- SHIOI T, KANG PM, DOUGLAS PS, HAMPE J, YBALLE CM, LAWITTS J, CANTLEY LC, IZUMO S. The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. *EMBO J*, v. 1;19, n. 11, p. 2537-2548, 2000.
- TAMAKI, S., IWAI, N., TSUJITA, Y., KINOSHITA, M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension* v. 33, p. 266–70, 1999.
- URHAUSEN, A. & KINDERMANN, W. Sports-specific adaptations and differentiation of the athlete's heart. *Sports Medicine*, v. 28, n. 4, p. 237-244, Oct. 1999.
- ZOU Y, AKAZAWA H, QIN Y, SANO M, TAKANO H, MINAMINO T, MAKITA N, IWANAGA K, ZHU W, KUDOH S, TOKO H, TAMURA K, KIHARA M, NAGAI T, FUKAMIZU A, UMEMURA S, IIRI T, FUJITA T, KOMURO I. Mechanical stress activates angiotensin II type I receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol*, v. 6, n. 6, p. 499-506, 2004.

AGRADECIMENTOS:

Edilamar M Oliveira é financiada pelo projeto de pesquisa FAPESP (04/11624-6).

Contatos

Universidade de São Paulo
Fone: (011) 3091-3136
Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 65. Butantã - São Paulo - SP. CEP 05508-900
E-mail: edilamar@usp.br

Tramitação

Recebido em: 01/12/07
Aceito em: 13/03/08