



6º Simposio de Ensino de Graduação

HIPERTROFIA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO: ASPECTOS FISIOLÓGICOS, CELULARES E MOLECULARES

Autor(es)

ANDRE KATAYAMA YAMADA

Orientador(es)

JOSE CARLOS FREITAS BATISTA

1. Introdução

Atualmente o interesse pelos mecanismos celulares e moleculares responsáveis pela hipertrofia muscular tem despertado o interesse dos pesquisadores da biologia muscular e do exercício físico. É sabido através de vários estudos que o ambiente gênico em parte é responsável em modular as respostas fisiológicas desse tecido (STEWART e RITTWEGGER, 2006). Não obstante a isso, vários hormônios, sinalizadores e células tronco regulam o tamanho do músculo esquelético (KADI, 2008; SARTORELLI e FULCO, 2004).

Vários são os ajustes que ocorrem no músculo esquelético. Esses ajustes podem ser causados por inúmeros fatores como doenças, nutrição, exercício físico e a genética. Um dos efeitos mais notáveis sobre a musculatura é a hipertrofia muscular. O tamanho do músculo aumenta quando é aplicado sobrecarga mecânica (HARRIDGE, 2007). Há também evidências da ocorrência da hiperplasia, no entanto os resultados dos estudos referente a essa questão são bastante controversos (RAYNE e CRAWFORD, 1975; GOLLNICK, 1981).

O músculo esquelético possui tipagem de fibras com características únicas, além da funcionalidade específica de cada uma. As diferentes fibras se ajustam por vários fatores, principalmente pelo tipo de treinamento físico. Parece haver também uma estreita relação do tipo das fibras com os aspectos genéticos de cada indivíduo (RAYNE e CRAWFORD, 1975; GOLLNICK, 1981).

Vários sinalizadores intracelulares e hormônios são responsáveis pela regulação da hipertrofia muscular, dentre elas destaca-se: *Mammalian Target of Rapamicin* (mTOR), *Insulin Like Growth Factor 1* (IGF-1), Testosterona, Growth Differentiation Factor 8 (GDF-8/Miostatina) e células-satélite (GLASS, 2005; SORELLI e FULCO, 2004; SANDRI, 2008; HARRIDGE, 2007; KADI, 2008).

É importante o entendimento dessas respostas e vias para a hipertrofia, pois com as técnicas de biologia molecular estão surgindo a cada momento, novos estudos excitantes nessa área. Para o profissional que lida com o paciente ou atleta é de extrema necessidade saber o que pode regular e interferir em tais respostas durante um treinamento físico e na sua recuperação. Nesse sentido, o profissional poderá prescrever treinos que maximizem tais respostas de acordo com o objetivo do cliente.

2. Objetivos

O objetivo desse estudo foi de revisar os aspectos da hipertrofia muscular, discutindo desde os mecanismos fisiológicos até os moleculares.

3. Desenvolvimento

Foram utilizados artigos científicos na sua maioria, internacionais, pesquisados no PubMed e Highwire.

4. Resultado e Discussão

A hipertrofia do músculo esquelético pode ser definida como o aumento do tamanho do músculo, ou seja, da área de secção transversa do músculo (AST) (PHILLIPS, 2000). Segundo Rosenthal, (2002) a hipertrofia ocorre de duas formas: pelo aumento do diâmetro da fibra quando há uma banda de terminação neuromuscular, e também, pelo aumento do comprimento da fibra (aumento do número de fibras na área transversa) com duas bandas de terminação neuromuscular. Importante salientar que nem todos os indivíduos são responsivos da mesma maneira ao estímulo hipertrófico, sendo que algumas variantes genéticas (mutações) estimulam ou diminuem tais respostas. Após um estímulo como o treinamento de força, sinalizadores modulam o tamanho do músculo através de vias específicas. Não é surpresa que fisiculturistas apresentam uma área de secção transversa maior em comparação a indivíduos fisicamente ativos de forma recreacional (D'Antona et al., 2006).

A hiperplasia é o aumento do número de fibras musculares (MACDOUGALL, 1982). Há muitas controvérsias na literatura em relação a ocorrência ou não desse fenômeno. Quando uma fibra muscular se divide na secção longitudinalmente observa-se uma divisão da fibra ao meio. No entanto erros metodológicos foram encontrados indicando se tratar mais do *Splitting*. A maioria dos estudos encontraram hiperplasia em modelos animais (TAMAKI et al., 1997; GONYEA et al., 1980). Já em humanos essa questão é controversa (MCDUGALL et al., 1982; MCCALL et al., 1996).

A tipagem de fibras é determinada geneticamente e pelo treinamento físico. Os vários tipos de fibras apresentam características diferentes quanto a coloração, velocidade de encurtamento entre outros. A classificação pode ser realizada através de análises histoquímicas de ATPase. Foram identificadas três tipos de fibras I, IIA e IIB, além de outras mais recentes (SCOTT et al., 2001). Existem diferentes isoformas de miosinas, sendo que em humanos, apenas 3 dos 10 genes para cadeia pesada de miosina são expressos. Essas 3 miosinas são MHCI, MHCIIa e MHCIIIX. O último é a miosina mais rápida (HARRIDGE et al., 2007).

O mTOR é uma serina treonina que tem papel fundamental na síntese proteica. O mTOR é ativado por diversos estímulos incluindo insulina, fatores de crescimento e aminoácido. Além disso o mTOR inicia o processo de translação por vários mecanismos complexos (NADER et al., 2005).

O IGF-1 é um peptídeo secretado pelo fígado e possui funções tanto autócrinas quanto parácrinas. Mais recentemente foi descoberto uma isoforma do IGF que foi denominado de Fator Mecanocrescimento (MGF) que é produzido na musculatura (GOLDSPINK, 2005). O MGF exerce um potente efeito hipertrófico em combinação a um treinamento de força, pois mostrou exercer efeito superior em ratos do que apenas a administração em si (LEE et al, 2003). Parece que o MGF tem um grande efeito (LEE et al., 2003) quando se refere a hipertrofia, já o IGF circulante um pequeno efeito (YARASHESKI, 1994).

A Testosterona é um hormônio sintetizado pelas células de Leydig nos testículos a partir de reações enzimáticas com o colesterol. A Testosterona se liga a um complexo hormônio receptor denominado de Receptor Androgênico (AR), potencializando a síntese de proteína muscular (KADI, 2008; HARRIDGE). A produção é endógena mas pode ser também exógena, sendo administrada através de injeção. No estudo de Ratamess et al. (2005) verificaram que dois protocolos de treinamento de força modularam de forma

diferente os AR. O treinamento com alto volume promoveu um *downregulation* dos AR, talvez devido a natureza estressante do treinamento levando a um maior catabolismo.

A Miostatina é uma proteína que faz parte da família das supercitocinas dos TGF- β . Ela tem o papel de regular negativamente a massa muscular através da interação com o receptor Act11b pela junção da Miostatina ativada com um propeptídeo (LEE et al., 2004). Várias raças de bois e alguns animais demonstram exibir um fenótipo muscular exacerbado denominado de “Double Muscling” (LEE et al., 2004). Em 2004 foi descrito o único caso de um humano com uma mutação de Miostatina (SCHUELKE et al., 2004). Hoje, os cientistas tentam criar métodos para bloquear a Miostatina (anticorpos como o Myo-029) com o intuito de curar doenças degenerativas que envolvem atrofia muscular, no entanto especula-se que a terapia utilizada na cura de males pode chegar até a esfera esportiva através do Doping Genético.

Células-satélite são células tronco da musculatura esquelética situada entre a lâmina basal e o sarcolema das miofibrilas. Ela permanece em estado quiescente até que um estímulo a ativa, fazendo a proliferar a se diferenciar, se fundir e maturar formando novas fibras musculares ou apenas recuperando a fibra danificada (HAWKE, 2005). Alguns estudos mostram que o exercício é um potente ativador dessas células, assim como alguns fatores de crescimento como o IGF-1, HGF entre outros (HAWKE, 2005). Parece haver alguma relação do dano muscular com a hipertrofia, ou seja, através da regeneração ocorre uma remodelação da fibra deixando a mais forte, no entanto os mecanismos estão começando a ser desvendados (ADAMS, 2006).

5. Considerações Finais

Com a revolução das técnicas de Biologia Molecular, está sendo possível identificar os mecanismos que governam a hipertrofia muscular. A hipertrofia muscular é regulada por finos mecanismos de sinalização intracelular que contribui em parte para o entendimento das respostas hipertróficas. Será imprescindível esses conhecimentos para todos os profissionais que trabalham na área da biologia do músculo esquelético para que possam prescrever treinamentos individualizados através desse intrigante conhecimento.

Referências Bibliográficas

- ADAMS, G.R. Satellite cell proliferation and skeletal muscle hypertrophy. **Appl. Physiol. Nutr. Metab**, v. 31, p. 782-790, 2006.
- D'ANTONA, G.D.; LANFRANCONI, F.; PELLEGRINO, M.A. et al. Skeletal muscle hypertrophy and structure and function of skeletal muscle fibers in male body builders. **J Physiol**, v. 570, p. 611-627, 2006.
- GOLDSPINK, G. Mechanical signals, IGF gene splicing, and muscle adaptation. **Physiology**, v. 20, p. 232-238.
- GOLLNICK, P.D.; TIMSON, B.F.; MOORE, R.L, REIDY, M. Muscle enlargement and number of fibers in skeletal muscle of rats. **Journal of Applied Physiology**, v. 50, p. 939-943, 1981.
- GONYEA, W.J. Role of exercise in inducing increases in skeletal muscle fiber number. **Journal of Applied Physiology**, v. 48, p. 421-426, 1980.
- HARRIDGE, S.D.R. Plasticity of human skeletal muscle: gene expression to in vivo function. **Exp Physiol**, v. 92, p. 783-797, 2007.

- HAWKE, T.J. Muscle stem cells and exercise training. **Exercise and Sports Science Reviews**, v. 33, n. 2, p. 63-68, 2005.
- KADI, F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. **British Journal of Pharmacology**, v. 154, p.522-528, 2008.
- LEE, S.J. Regulation of muscle mass by myostatin. **Annu. Rev. Cell Dev. Biol**, v. 20, p. 61-86, 2004.
- LEE, S.; BARTON, E.R.; SWEENEY, H.R.; FARRAR, R.P. Viral expression of insulin like growth factor-I enhances muscle hypertrophy in resistance-trained rats. **J Appl Physiol**, v. 96, p. 1097-1104, 2004.
- MACDOUGALL, J.D.; SALE, D.G.; ELDER, G.C.B.; SUTTON, J.R. Muscle ultrastructural characteristics of elite powerlifters and bodybuilders. **European Journal of Applied Physiology**, v. 43, p. 117-126, 1982.
- MCCALL, G.E.; BYRNES, W.C.; DICKINSON, A.; PATTANY, P.M.; FLECK, S.J. Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. **Journal of Applied Physiology**, v. 81, p. 2004-2012, 1996.
- NADER, G.A.; MCLOUGHLIN, T.J.; ESSER, K.A. mTOR function in skeletal muscle hypertrophy: increased ribosomal RNA via cell cycle regulators. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 289, p. C1457-1465, 2005.
- PHILLIPS, S.M. Short-term training: when do repeated bouts of exercise become training? **Can. J. Appl. Physiol.**, v. 25, n. 3, p. 185-193, 2000.
- RAYNE, J.; CRAWFORD, G.N.C. Increase in fiber numbers of the rat pterygoid muscles during postnatal growth. **Journal of Anatomy**. V. 118, p. 347-357, 1975.
- RATAMESS, N.A.; KRAEMER, W.J.; VOLLEK, J.S.; MARESH, C.M.; VANHEEST, J.L.; SHARMAN, M.J. et al. Androgen receptor content following heavy resistance exercise in men. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, v. 93, p. 35-42, 2005.
- ROSENTHAL, N.; PAUL, A.C. Different modes of hypertrophy in skeletal muscle fibers. **J Cell Biology**, v. 156, n. 4, p. 751-760, 2002.
- SANDRI, M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. **Physiology**, v. 23, p. 160-170, 2008.
- SARTORELLI, V.; FULCO, M. Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. **STKE**; 244, 2004.
- SCOTT, W.; STEVENS, J.; BINDER-MCLEOD, S.A. Human skeletal muscle fiber type classifications. **Phys Ther**, v. 81, p. 1810-1816, 2001.
- SCHUELKE, M.; WAGNER, K.R.; STOLZ, L.E.; HUBNER, C.; RIEBEL, T.; KOMEN, W. et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, p. 2682-2688, 2004.
- STEWART, C.E.H.; RITWEGGER, J. Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetics influences. **J Musculoskelet Neuronal Interact**; v. 6, n. 1, p. 73-86, 2006.
- TAMAKI, T.; AKATSUKA, A.; TOKUNAGA, M.; ISHIGUE, K et al. Morphological and biochemical evidence of muscle hyperplasia following weight-lifting exercise in rats. **American Journal of Physiology**, v. 273, p. C246-256, 1997.

YARASHESKI, K.E. Growth hormone effects on metabolism, body composition, muscle mass, and strength. **Exercise and Sports Science Reviews**, v. 22, p. 285-312, 1994.