



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

LEANDRO SEIDEL SARMENTO
MARCELO VIDAL BRAUM

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO EM CARDIOMIÓCITOS:
ADAPTAÇÕES BIOQUÍMICAS, MECÂNICAS E MORFOLÓGICAS**

VITÓRIA
2015

LEANDRO SEIDEL SARMENTO
MARCELO VIDAL BRAUM

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO EM CARDIOMIÓCITOS:
ADAPTAÇÕES BIOQUÍMICAS, MECÂNICAS E MORFOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro de Educação
Física e Desportos da Universidade
Federal do Espírito Santo, como requisito
parcial para obtenção do grau de
Bacharel em Educação Física.
Orientador: Prof. Dr. Wellington Lunz

VITÓRIA
2015

LEANDRO SEIDEL SARMENTO

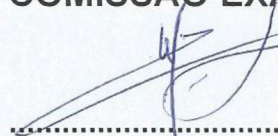
MARCELO VIDAL BRAUM

**EFEITOS DO TREINAMENTO AERÓBICO EM CARDIOMIÓCITOS:
ADAPTAÇÕES BIOQUÍMICAS, MECÂNICAS E MORFOLÓGICAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Educação Física e Desportos da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Educação Física.

Aprovada em 09 de dezembro de 2015.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Wellington Lunz

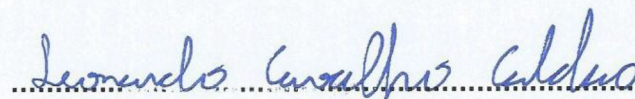
Universidade Federal do Espírito Santo

Orientador



Profa. Me. Elis Aguiar dos Santos Morra

Universidade Federal do Espírito Santo



Prof. Leonardo Carvalho Caldas

Universidade Federal do Espírito Santo

RESUMO

O exercício físico provoca estresse orgânico induzindo adaptações do organismo, e quando realizado por longo prazo, pode melhorar funções do coração. A utilização de cardiomiócitos isolados de modelos animais para a análise das respostas do exercício físico tem permitido ampla compreensão dos mecanismos bioquímicos, mecânicos e morfológicos. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre as adaptações bioquímicas, mecânicas e morfológicas no coração, especialmente em cardiomiócitos, induzidas pelo treinamento aeróbico. Os principais achados mostram que o treinamento aeróbico melhorou diversas funções do coração, entre as quais destacam-se: (1) âmbito bioquímico: aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} , aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} , melhora da expressão das proteínas contráteis e aumento da taxa de captação Ca^{2+} ; (2) âmbito mecânico: aumento do percentual de encurtamento, diminuição do tempo para o pico de contração e do relaxamento e aumento da força de contração; (3) âmbito morfológico: aumento do peso dos ventrículos cardíacos, aumento das dimensões dos cardiomiócitos e aumento dos ventrículos cardíacos. Portanto, foi possível identificar que o exercício físico permite adaptações positivas em parâmetros bioquímicos, morfológicos e contráteis. Entretanto, dada as diferenças metodológicas dos estudos, a magnitude e 'dose-resposta' varia muito e ainda precisa ser melhor compreendida.

Palavras-chaves: exercício físico; treinamento aeróbico; adaptações cardíacas; cardiomiócitos; contratilidade-relaxamento; modelo animal.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MÉTODO	10
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
3.1 ADAPTAÇÕES CARDÍACAS	11
3.2 TIPOS DE TREINAMENTO AERÓBICO	11
3.3 MODELOS ANIMAIS	12
3.4 ADAPTAÇÕES BIOQUÍMICAS	13
3.5 ADAPTAÇÕES MECÂNICAS	19
3.6 ADAPTAÇÕES MORFOLÓGICAS	20
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
5 REFERÊNCIAS	27

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Trânsito de cálcio no acoplamento excitação-contração do músculo cardíaco, e da atividade simpática	15
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Sensibilidade ao Ca^{2+} , concentração de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e expressão e atividade da SERCA2a	23
Gráfico 2 – Expressão de NCX, taxa máxima de captação de Ca^{2+} e expressão PLB	24
Gráfico 3 – Força de contração dos miócitos do endocárdio e epicárdio, percentual de encurtamento e velocidade de encurtamento dos cardiomiócitos	25
Gráfico 4 – Tempo para 50% do pico de contração e de relaxamento	25
Gráfico 5 – Peso do ventrículo esquerdo e direito	26
Gráfico 6 – Peso do coração e dimensão dos cardiomiócitos	26

1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que o exercício físico provoca estresse orgânico (Noble et al., 1999; Powers et al., 2001; Lunz et al., 2006; Duncker e Bache, 2008; Lunz et al., 2011) retirando o organismo da sua homeostase (Brum e Negrão, 2004). Esse estresse exige do organismo adaptações fisiológicas para 'enfrentar' o agente estressor dentre as quais destacam-se as adaptações cardiovasculares (Brum e Negrão, 2004).

A recuperação ao estresse induzido pelo exercício físico ocorre, de modo geral, entre 24h e 72h (Garber et al., 2009), permitindo supercompensação das adaptações cardíacas, conseguindo assim atender as maiores demandas sanguíneas impostas pelo exercício e diminuindo o estresse sobre as paredes das câmaras cardíacas.

São os eventos agudos do exercício físico que causam estresse, mas é cronicamente que é possível identificar com clareza as melhorias das funções do coração, como a melhora da contratilidade intrínseca (Quintão Junior et al., 2012). O benefício de exercícios físicos para a função cardíaca está bem descrito em modelos de animais e humanos (Natali, 2004).

Os estudos com cardiomiócitos possibilitam extrapolar o entendimento sobre propriedades contráteis de células individuais para o coração intacto. Apesar dessa comparação ser complexa, as células isoladas demonstram similaridades quanto as propriedades contráteis deste órgão (Brady, 1991).

A contração dos miócitos cardíacos depende do sincronismo do influxo e efluxo transmembranar de íons Ca^{2+} . O movimento desses íons entre o citoplasma e retículo sarcoplasmático (RS) regula o mecanismo de acoplamento excitação-contração (Kho et al., 2012), assim como a força de contração e ritmo cardíaco. O Ca^{2+} também possui importante função como segundo mensageiro em diversas vias de sinalização celular (Clapham, 1995; Berridge et al., 2000). Entretanto, diferentemente dos outros segundos mensageiros, ele possui estoque intracelular nos retículos endoplasmático e sarcoplasmático (Kho et al., 2012).

Considerando que o exercício físico modula vários parâmetros fisiológicos e metabólicos, o presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão de literatura para nos aprofundarmos nos conhecimentos relacionados as adaptações bioquímicas, mecânicas e morfológicas induzidas pelo treinamento com predomínio

do metabolismo aeróbico no coração, em especial em cardiomiócitos, nos modelos animais.

2. MÉTODO

No presente Trabalho de Conclusão de Curso optamos por uma revisão narrativa de literatura. Os artigos foram inicialmente acessados de nossos arquivos pessoais, em particular do orientador desse projeto, o qual tem como uma de suas linhas de investigação o estudo do efeito do exercício sobre cardiomiócitos. Posteriormente, outros estudos foram acessados na base de dados PubMed, sendo utilizados os seguintes termos para a busca: *'exercise'*, *'cardiomyocytes'*, *'aerobic training'*, *'cardiac adaptations'*, *'cardiac hypertrophy'*, *'cardiac proteins'* e *'animal models'*.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Adaptações cardíacas

O coração, com os efeitos do exercício físico, adquire adaptações elétricas, bioquímicas, mecânicas e morfológicas (Natali, 2004). Natali (2004) também relata adaptações metabólicas, entretanto, na nossa compreensão, as demais dimensões supramencionadas já estariam contempladas pelo termo 'metabólico'. Este trabalho abrangerá as adaptações bioquímicas, mecânicas e morfológicas.

O foco em relação as adaptações bioquímicas foi na sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio, concentração de cálcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$, acoplamento excitação-contração, canais proteicos de cálcio e expressão e atividade de proteínas contráteis relacionadas com a contração e o relaxamento.

O foco em relação as adaptações mecânicas foi na contração celular, desenvolvimento da força de contração, relação comprimento-tensão celular e relação força-velocidade celular.

O foco em relação as adaptações morfológicas foi diretamente aquelas ligadas à hipertrofia cardíaca excêntrica e concêntrica (fisiológica e patológica) consequente do aumento da dimensão dos cardiomiócitos.

3.2 Tipos de treinamento aeróbico

A esteira, a roda voluntária e a piscina são os modelos mais comuns para treinamento aeróbico. Esses modelos possuem características peculiares que determinarão em que circunstâncias serão utilizadas. Todos esses modelos possuem vantagens e desvantagens.

A vantagem da esteira é que ela é mais precisa, permite melhor controle da intensidade do exercício (Høydal et al., 2007) e vários animais exercitando ao mesmo tempo. A principal desvantagem dela é o estresse que o animal é submetido. Apesar de qualquer exercício gerar estresse, na esteira o animal é forçado a exercitar, de modo que o exercício não depende apenas da motivação do animal, gerando assim estresse psicológico (Wang et al., 2010). Além disso, é comum

esteiras terem sistema de choque elétrico na parte traseira para estimular a corrida do animal, o que amplia o estresse.

A roda tem como vantagem a possibilidade do animal realizar o exercício no mesmo local que vive, de forma voluntária, o que a torna menos estressante. No entanto, as dificuldades de detalhamento do exercício são uma desvantagem (Wang et al., 2010), pois a intensidade do exercício e momento de realização do exercício é determinada pelo próprio animal. Existem rodas motorizadas em que é possível estabelecer a intensidade de corrida, e nesse caso o estresse psicológico será maior em virtude da corrida ser forçada.

Na natação pode-se colocar vários animais ao mesmo tempo para realizarem o exercício físico, o que é uma vantagem deste modelo (Wang et al., 2010). Pode-se colocar carga na cauda ou tronco do animal para modular a intensidade do esforço. Como desvantagens estão o fato de também ser um modelo de exercício forçado, interferência da água nas gravações de dados biométricos (Wang et al., 2010) e o fato da natação não ser uma atividade natural do animal, o que gerará estresse adicional.

3.3 Modelos animais

Diferentes modelos de animais são utilizados em pesquisas científicas com o intuito de encontrar resultados que possam ser extrapolados para humanos, uma vez que, dependendo da intervenção, eticamente não seria possível realizar em humanos.

Os modelos de animais mais utilizados são os ratos e camundongos, pois são mais fáceis de manipular, possuem menor gasto em ração e manutenção comparados aos animais de maior porte, como os coelhos, porcos e cachorros (Wang et al., 2010).

Nos ratos e camundongos, a estrutura e o crescimento padrão do coração são bem semelhantes ao do ser humano (Hasenfuss, 1998). Nos de grande porte, apesar de algumas características serem semelhantes a humanos como consumo de oxigênio, acoplamento excitação-contração e produção de força (Hasenfuss, 1998; White et al., 1987), os padrões de exercício para estes tipos de animais não são bem definidos (Wang et al., 2010).

3.4 Adaptações bioquímicas

O entendimento das adaptações bioquímicas ajuda a elucidar como ocorrem as demais adaptações, pois para a verificação das adaptações bioquímicas é preciso analisar os mecanismos relacionados à expressão e atividade de proteínas envolvidas na regulação principalmente do trânsito de Ca^{2+} e suas concentrações. Ocorrendo alguma alteração imposta pelo exercício físico deve-se gerar respostas nas cascatas de sinalizações intracelulares como maior influxo e/ou efluxo de Ca^{2+} , prolongamento do potencial de ação, efeitos gênicos e não-gênicos do Ca^{2+} , AMP cíclico (AMPc), cálcio/calmodulina do tipo 2 (CaMKII) e fosforilação de SERCA2a e fosfolambam (*Phospholamban* - PLB) (Maier e Bers, 2002; Kemi et al., 2007), e essas adaptações deverão influenciar na função cardíaca.

A compreensão da função do Ca^{2+} nos mecanismos de acoplamento excitação-contração do músculo cardíaco é de suma importância. A concentração citoplasmática basal do Ca^{2+} é regulada por canais de cálcio, ATPases, transportadores e proteínas ligante de cálcio (Kho et al., 2012).

Para que ocorra a entrada de alguns íons Ca^{2+} nas células cardíacas é imprescindível que aconteça um potencial de ação, o qual despolariza o sarcolema, permitindo que o Ca^{2+} se difunda do meio extracelular para o intracelular por meio dos canais de Ca^{2+} tipo L, que são voltagem-dependentes. A entrada de Ca^{2+} promove a liberação de mais cálcio do RS por meio dos canais receptores de rianodina (RyR), fenômeno denominado de 'liberação de cálcio induzida por cálcio' (Koeppen e Stanton, 2009). Portanto, a concentração desses íons aumenta, e eles se ligam à troponina C. Isso provoca o movimento da tropomiosina, fazendo com que os sítios receptores da miosina sejam expostos, permitindo a ligação com actina e, por fim, a contração.

Para que ocorra o relaxamento celular, o Ca^{2+} precisa ser removido do citosol, o que ocorre por quatro vias: (1) recaptção pela isoforma cardíaca SERCA, sendo a isoforma SERCA2a a principal responsável pela recaptção de Ca^{2+} no coração (Tada e Katz, 1982); (2) extrusão pelo canal trocador de $3\text{Na}^{+}-1\text{Ca}^{2+}$ (NCX); (3) pelas ATPases de Ca^{2+} da membrana plasmática (PMCA); (4) e, em menor quantidade, pela recaptção mitocondrial (Bers, 2002; Kho et al., 2012).

A contribuição para recaptção do Ca^{2+} varia entre as espécies. De fato, a recaptção de Ca^{2+} feita pela SERCA2a de ratos e camundongos pode chegar a

92%, enquanto que em coelhos, cães, gatos e humanos seria de aproximadamente a 70% (Bassani et al., 1994).

A estimulação simpática pode influenciar significativamente nas adaptações cardíacas e nas respostas do sistema cardiovascular. O sistema nervoso simpático é estimulado quando somos colocados em uma situação de “luta ou fuga”, ou ao realizarmos exercícios físicos.

No coração, os receptores β -adrenérgicos, que são sensíveis às catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) ativam a adenilato ciclase, a qual converte ATP em AMPc. O AMPc age como segundo mensageiro ativando a proteína quinase A (PKA) (Kapczinski et al., 2004). A velocidade de contração e relaxamento do miocárdio se torna aumentada com a estimulação simpática, tendo ação direta nas células marcapasso (Koeppen e Stanton, 2009).

O aumento intracelular de AMPc está relacionado com a resposta à ativação da adenilato ciclase, pela estimulação da proteína G acoplada ao receptor β -adrenérgico, isso culmina na ativação da PKA. A PKA fosforila diversas proteínas, como canal de Ca^{2+} tipo L, que aumenta a corrente de influxo de Ca^{2+} e assim o inotropismo cardíaco.

A PKA também participa do lusitropismo cardíaco via fosforilação da PLB e troponina I. A PLB é uma proteína inibidora da SERCA2a, e quando fosforilada pela PKA tem sua ação inibidora reduzida, o que resulta em maior sequestro de Ca^{2+} para o RS e, conseqüentemente, aumento do lusitropismo cardíaco. A fosforilação da troponina I pela PKA inibe a ligação do Ca^{2+} a troponina C, com isso a tropomiosina retorna a sua posição, os sítios de ligação à miosina aos filamentos de actina tornam-se bloqueados, o que resulta em melhor recaptção desse íon e, conseqüentemente, também melhora o lusitropismo (Koeppen e Stanton, 2009; Kho et al., 2012).

A Figura 1 ilustra o trânsito de cálcio no acoplamento excitação-contração do músculo cardíaco, e da atividade simpática no cardiomiócito.

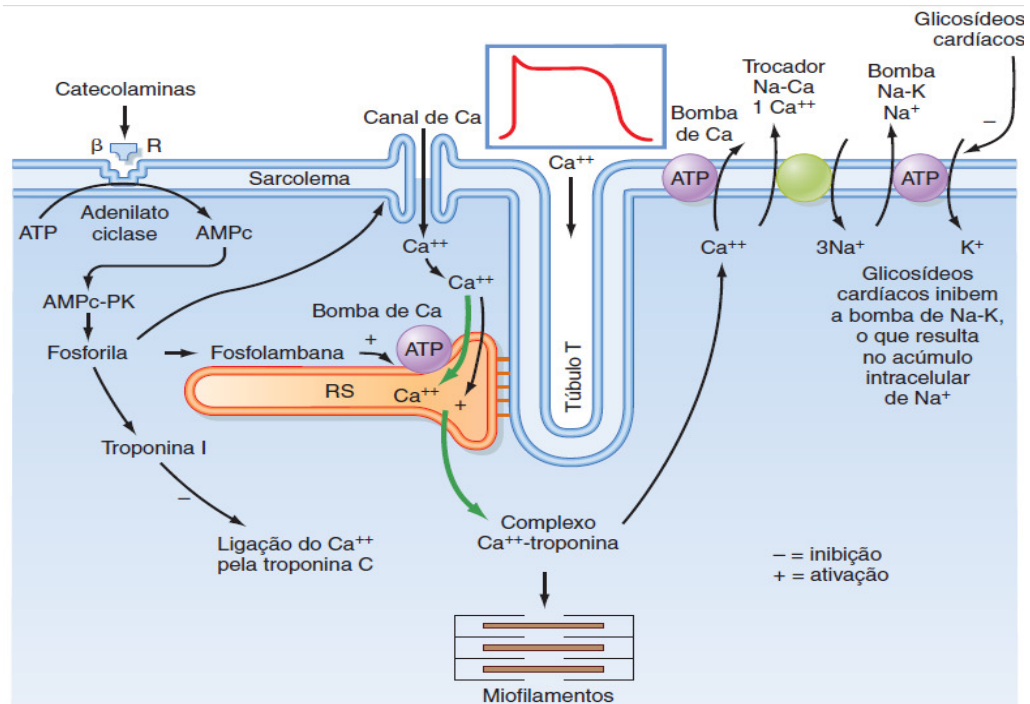


Figura 1: Diagrama esquemático do movimento do cálcio no acoplamento excitação-contracção no músculo cardíaco, e da atividade simpática. Extraído de Koeppen e Stanton (2009).

Em relação às adaptações bioquímicas induzidas pelo exercício, vários estudos se preocuparam com o tema.

Em um estudo com ratas Sprague-Dawley na esteira rolante com treinamento intervalado, na intensidade de 85% a 90% do $VO_{2máx}$ por 8 min, intervalando com 50% a 60% do $VO_{2máx}$ por 2 min, 5 vezes na semana, inclinação de 25°, 1,5 h/dia, duração de 2, 4 e 12 semanas para o grupo exercício, foi encontrado aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} (72,3%) nos grupos que realizaram exercício comparados aos seus controles (Wisløff et al., 2001b).

Um fator que poderia explicar o aumento dessa sensibilidade é o pH intracelular, pois a alteração do pH pode alterar a sensibilidade ao Ca^{2+} . Nos animais exercitados houve redução do pH intracelular com consequente aumento da sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} , aumentando a contratilidade dos miócitos (Wisløff et al., 2001b).

Estudo com treinamento contínuo, na esteira rolante, com ratos Sprague-Dawley, 5 vezes na semana, 26 m/min, 20° de inclinação, 1 h/dia, com duração de 11 semanas, aumentou a sensibilidade ao Ca^{2+} durante a contracção, esse aumento foi maior nas células do endocárdio dos animais exercício (2,1%) comparadas com

as dos animais controle. Nas células do epicárdio dos animais exercício também houve aumento da sensibilidade (1,3%) comparadas com as dos animais controle (Diffie e Nagle, 2003).

Os autores sugerem que esse aumento poderia estar relacionado com a expressão de miosina de cadeia leve, que tem relação com a interação miosina-actina, e com o aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} (Diffie e Nagle, 2003). Koeppen e Staton (2009) concordam que esses sejam os mecanismos aparentes de explicação.

Um estudo com treinamento contínuo, com ratos Wistar normotensos e espontaneamente hipertensos (SHR) na esteira, 5 vezes na semana, 1 h/dia, com intensidade de 50-60% da capacidade máxima de exercício, e duração de 8 semana, encontrou aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (14%) nos animais normotensos que realizaram exercício comparados com os normotensos controle, e aumento nos animais hipertensos exercício (23,6%) em relação aos hipertensos controle (Carneiro-Junior et al., 2013a). A explicação poderia ser o aumento da expressão da SERCA2a e da PLB fosforilada, o que aumenta o transiente de cálcio, e consequentemente, aumento da concentração de cálcio intracelular (Carneiro-Junior et al., 2013a).

Um estudo que utilizou ratas Sprague–Dawley infartadas, com protocolo de treinamento intervalado, com intensidade de 85-90% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ por 8 min intervalando com 50-60% do $\text{VO}_{2\text{máx}}$ por 2 min, com duração total de 1,5 h/dia, 5 vezes na semana, 8 semanas de treinamento, com modulação da intensidade (até 25º de inclinação), verificou-se aumento na expressão da SERCA2a (82%) e NCX (26%), que são proteínas relacionadas ao trânsito de Ca^{2+} . Isso ocorreu no grupo exercício SHAM em comparação ao grupo sedentário SHAM. No grupo exercício infartado, verificou-se aumento da expressão de SERCA2a (34%) e do NCX (33%) em comparação ao seu grupo sedentário, mas não diferiu em relação ao grupo sedentário SHAM (Wisløff et al., 2002).

Isto foi corroborado por outro estudo que utilizou modelo similar de protocolo de exercício, com animais infartados da mesma espécie. Os autores verificaram que nos animais pós-infartados que fizeram exercício houve aumento da atividade da SERCA2a (20%) em relação ao grupo pós-infartado sedentário e sua equiparação em relação ao grupo SHAM que não fez exercício. Porém, diferente do estudo anterior, verificou-se diminuição da atividade do NCX (10%) no grupo pós-infartado

exercício em relação ao grupo pós-infartado sedentário (Johnsen et al., 2013). As análises de Johnsen et al., (2013), envolveram somente os miócitos atriais, o que poderia explicar em parte as diferenças em relação ao estudo de Wisløff et al., (2002).

Ainda não está elucidado se o aumento da expressão e atividade do NCX seria algo positivo. O aumento na expressão de NCX poderia contribuir para redução do pico sistólico da $[Ca^{2+}]_i$ (Wisløff et al., 2002). Maior pico sistólico da $[Ca^{2+}]_i$ esteve associado a diminuição do NCX em animais sedentários infartados em comparação ao grupo não infartado sedentário (Wisløff et al., 2002).

Isso representa um resultado incomum, já que os estudos indicam que a redução do pico sistólico da $[Ca^{2+}]_i$ está associada com disfunção contrátil do miocárdio hipertrófico (Wisløff et al., 2002). O aumento ou níveis inalterados de NCX foram encontrados em humanos e modelos animais de insuficiência cardíaca (Hasenfuss et al., 1997).

Estudo com camundongos fêmeas, com o mesmo protocolo de exercício de Wisløff et al., (2002), mostrou aumento da taxa máxima de captação de Ca^{2+} pela SERCA2a (30%) e na atividade da SERCA2a (10%) nos animais submetidos ao exercício. Houve também diminuição da razão PLB/SERCA2a (Kemi et al., 2008).

Essa diminuição da razão PLB/SERCA2a foi explicada pelo aumento da atividade da SERCA2a, sem alteração da atividade da PLB. O exercício físico também induziu maior quantidade de PLB fosforilada, o que também ajuda a explicar o aumento da atividade da SERCA2a.

Em um estudo com ratos, envolvendo grupo controle e com isquemia-reperfusão (IR), com protocolo de exercício de 3 dias consecutivos a 30 m/min, 1 h/dia, sem inclinação, verificou-se que o aumento da expressão da SERCA2a (66%) e PLB (47%) nos animais exercitados submetidos à IR quando comparados com os animais controles submetidos à IR. A IR diminuiu a expressão de SERCA2a (60%) e de PLB (52%) nos animais submetidos à IR em relação aos animais que não sofreram o processo de IR (French et al., 2006). Os resultados mostraram que o exercício não reverteu significamente os efeitos da IR, mas atenuou. Isso mostra que o exercício físico tem papel fundamental na melhora das proteínas responsáveis pela contratilidade-relaxamento no coração, podendo prevenir os efeitos da IR no prejuízo da função cardíaca.

No estudo de Paulino et al., (2010) foi utilizado modelo de ratos Wistar induzidos à obesidade por 25 semanas, e em seguida os animais foram submetidos ao treinamento físico e ou restrição calórica por 10 semanas. Com protocolo na esteira rolante, 5 vezes na semana, e ao longo de 10 semanas a velocidade e duração foram progressivamente aumentadas até 60% do $VO_{2\text{máx}}$.

Essa pesquisa de Paulino et al., (2010) fornece evidências que as intervenções não farmacológicas com exercício físico, restrição calórica ou ambos em ratos obesos, aumentou a expressão e fosforilação da proteína $\text{PLN}_{\text{Thr17}}$ (~35% a 45%) em relação aos ratos obesos sem restrição calórica e sem exercício, já em relação a proteína $\text{RyR}_{\text{Ser2808}}$ não houve diferença estatisticamente significativa comparados ao grupo controle, porém, houve normalização e equiparação da sua expressão e fosforilação, essas proteínas supracitadas fosforilam a SERCA2a e RyR. Apesar do transiente de Ca^{2+} não ter sido avaliado neste estudo, os autores suspeitaram que pode ter ocorrido aumento ou equiparação da atividade de captação de Ca^{2+} via SERCA2a e sua liberação do RS pelos canais de RyR, pois tem sido demonstrado que a fosforilação e expressão de $\text{PLN}_{\text{Thr17}}$ aumenta atividade da SERCA2a e assim a captação de Ca^{2+} pelo RS (Bartholomeu et al., 2008), a fosforilação de canais de RyR pela $\text{RyR}_{\text{Ser2808}}$ também aumenta a liberação de Ca^{2+} pelo RS (Marks, 2001) o que permitiria maior transiente de Ca^{2+} , prevenindo a redução sistólica ventricular esquerda.

Outros possíveis mecanismos associados as alterações da expressão e fosforilação dessas proteínas, após a intervenção do exercício físico e ou restrição calórica, podem estar ligados à redução da hiperatividade adrenérgica epinefrina em 380 pg/ml e norepinefrina 500 pg/ml comparados ao grupo obeso sem exercício e sem restrição calórica, em contra partida, a exposição cardíaca crônica a níveis elevados de catecolaminas, provoca a dessensibilização do receptor β_1 -adrenérgico, essas alterações podem reduzir a produção da PKA, que fosforila as proteínas $\text{PLN}_{\text{Thr17}}$ e $\text{RyR}_{\text{Ser2808}}$, mas apesar dessas proposições não foram encontradas diferenças na expressão da PKA entre os grupos.

3.5 Adaptações mecânicas

O exercício físico é caracterizado por aumentar a atividade mecânica, provocando adaptações no coração. E um dos efeitos conhecido é a melhora da função contrátil (Natali, 2004).

O aumento do débito cardíaco e do volume sistólico máximo e submáximo também são adaptações mecânicas induzidas pelo treinamento físico (Bersohn e Scheuer, 1977). Entretanto, parece ser de suma importância a influência do tipo, intensidade e volume do exercício para as adaptações positivas no coração (Lavorato et al., 2012).

Estudo com ratos Sprague-Dawley em roda voluntária, sem definição de velocidade e duração, apenas com o registro da distância, chegando a 10 km/dia, por 7 semanas, mostrou aumento da força de contração dos miócitos do endocárdio (87%) e dos miócitos do epicárdio (25%) dos ratos que realizaram o treinamento (Natali et al., 2002). Esses resultados apontam que as adaptações mecânicas induzidas pelo exercício não são iguais para todas as regiões do coração.

Esse aumento da força de contração parece induzido por hipertrofia das células do endocárdio, pois houve clara associação entre área de secção transversa da célula e força de contração (Natali et al., 2001).

Em um estudo na esteira rolante com treinamento intervalado, com ratos Sprague-Dawley, 5 vezes na semana, inclinação de 25°, 1 h/dia, duração de 10 semanas e intensidade de 85% a 90% do $VO_{2máx}$ por 8 min, intervalando com 50% a 60% do $VO_{2máx}$ por 2 min, foi encontrado aumento do percentual de encurtamento (30%), diminuição do tempo para o pico e 50% do pico de contração (38%), e diminuição do tempo para 50% do pico de relaxamento (33%) (Kemi, et al., 2004). A aparente explicação para essas respostas é o aumento da atividade das proteínas reguladoras da contratilidade-relaxamento: SERCA2a, PLB, NCX, RyR (Lavorato et al., 2012).

Estudo com treinamento contínuo, com ratos Wistar normotensos e SHR na esteira rolante, cujo protocolo já citado no tópico 'adaptações bioquímicas' (Carneiro-Junior et al., 2013a), encontrou aumento do encurtamento das células nos animais exercitados normotensos (13,5%) e hipertensos (14,7%), comparados com seus respectivos controles. A velocidade máxima de encurtamento também aumentou nos grupos normotenso (14%) e hipertensos (25%) submetidos ao exercício. A

velocidade máxima de relaxamento nos dois grupos exercício também obteve aumento, no grupo normotenso (20,5%) e no grupo hipertenso (53,4%), quando comparados com o controle.

Essas respostas poderiam ser explicadas pelo aumento da expressão da SERCA2a e PLB fosforilada, o que permitiria uma maior capacidade inotrópica e lusitrópica do músculo cardíaco dos animais submetidos ao exercício físico.

Em estudo com ratos Wistar machos normotensos, com o mesmo protocolo do artigo anterior, foi encontrado aumento da velocidade máxima do encurtamento (14%), e diminuição do tempo para o pico da $[Ca^{2+}]_i$ (14%) e do tempo para 50% da $[Ca^{2+}]_i$ (10%) basal no ventrículo esquerdo (VE). No ventrículo direito (VD) não houve alterações significativas (Carneiro-Junior et al., 2013b).

3.6 Adaptações morfológicas

O coração pode sofrer remodelamento devido a hipertrofia dos cardiomiócitos, a qual pode ser fisiológica ou patológica (Wang et al., 2010). A hipertrofia se caracteriza por aumento da largura e/ou comprimento dos cardiomiócitos (Hunter e Chien, 1999).

A hipertrofia ocorre em resposta a estímulos neuro-hormonais, hemodinâmicos, patológicos e mecânicos que o coração recebe, fazendo-se necessário se adaptar ao aumento do trabalho (Kemi e Wisløff, 2010; Beisvag et al., 2009). Esses estímulos podem provocar o surgimento da hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e excêntrica. O aumento das células cardíacas é necessário para regular a função da bomba cardíaca, a qual será mais exigida em virtude do maior trabalho cardíaco (Kemi e Wisløff, 2010).

É necessário, entretanto, saber se essa hipertrofia possui características patológicas que possam prejudicar o coração e comprometer seu desempenho (Ghorayeb et al., 2011).

A hipertrofia patológica surge quando o coração é submetido à uma sobrecarga crônica de pressão e volume (Kemi e Wisløff, 2010; Koeppen e Stanton, 2009), ou por doença (ex: doença de Chagas).

Os tipos de hipertrofias originadas pelos estímulos são a concêntrica e excêntrica. Na hipertrofia concêntrica ocorre o aumento da massa ventricular

causado pelo aumento da espessura da parede, devido à uma maior resistência à ejeção ou à sobrecarga de pressão, ou seja, maior pós-carga cardíaca, nesta hipertrofia ocorre aumento do raio de cada miofibrila devido ao depósito em paralelo de novos sarcômeros aos já existentes (Mill e Vassalo, 2001). Na excêntrica ocorre aumento da massa ventricular principalmente pelo aumento do comprimento dos miócitos, aumentando assim o diâmetro das câmaras cardíacas, sendo induzidos por sobrecarga crônica de volume, ou seja, maior pré-carga cardíaca, nesta hipertrofia ocorre maior aumento do comprimento proporcional ao diâmetro, devido aos depósitos de novos sarcômeros em série aos já existentes (Mill e Vassalo, 2001).

O aumento da síntese de proteínas é o responsável pela hipertrofia cardíaca (McMullen et al., 2004). Um dos fatores envolvidos é o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), que ativa a via Akt-mTOR (McMullen et al., 2004).

A hipertrofia fisiológica ocorre mais em indivíduos que realizam exercícios de longa duração (ex: maratonas), por isso os atletas profissionais dessas modalidades possuem o chamado “coração de atleta” (Kemi e Wisløff, 2010). Além dos atletas, também ocorre em gestantes (Wang et al., 2010).

A hipertrofia fisiológica permite maior força contrátil do miocárdio, e assim, maior volume de ejeção, contribuindo para uma maior entrega de oxigênio para os tecidos, mantém o relaxamento preservado, sendo, portanto, uma adaptação benéfica ao coração (Koeppen e Stanton, 2009).

O exercício físico realizado de maneira crônica aumenta a massa cardíaca e as dimensões das câmaras ventriculares (Moore e Korzick, 1995). O exercício de baixa e média intensidade e de longa duração induz predominantemente hipertrofia excêntrica, já o exercício anaeróbico de alta intensidade causa predominantemente hipertrofia concêntrica (Natali, 2004).

Estudo com treinamento intervalado, com ratos e ratas adultos, modelo de esteira rolante, com protocolo de 2 h/dia, 5 vezes na semana, duração entre 4 e 13 semanas para ratas e 7 semanas para ratos, com intensidade intervalada de 50-60% do $VO_{2máx}$ por 2 minutos e 85-90% por 8 minutos, até 25° de inclinação, aumentou o peso do VE nas ratas que realizaram o treinamento por 4 semanas e 13 semanas (10% e 34%, respectivamente) e nos ratos que realizaram por 7 semanas (25%). O peso do VD também aumentou nos três grupos (12%, 30% e 23%,

respectivamente). Houve também aumento da dimensão dos cardiomiócitos (6% a 12%) (Wisløff et al., 2001a).

Em um estudo com camundongos machos e fêmeas adultos, com protocolo de exercício em esteira de 2 h/dia por dia, 5 vezes na semana, com duração de 8 semanas, na mesma intensidade do artigo supramencionado, verificou-se aumento da massa do VE (19%) e do VD (29%) nas fêmeas. Nos machos houve o aumento do VE (12%) e do VD (17%). A dimensão dos cardiomiócitos também aumentou. A largura dos cardiomiócitos dos machos e fêmeas aumentou (23% e 32%, respectivamente), o comprimento também teve aumento (17% e 20%, respectivamente) (Kemi et al., 2002).

Estudo com ratos Wistar normotensos na natação, com protocolo de treinamento de 1 h/dia, 5 vezes na semana, duração de 8 semanas, e carga de 5% do peso corporal amarrado na cauda do animal durante o exercício, induziu aumento do peso do coração (38%) nos animais exercitados em comparação ao grupo sedentário. Além disso, houve hipertrofia do VE no grupo submetido ao exercício (28%) comparado ao grupo sedentário, e aumento da dimensão dos cardiomiócitos do VE nos ratos exercitados (13,6%) comparado com aos sedentários (11,3%) (Ma et al., 2013).

Em um estudo, já citado no tópico 'adaptações mecânicas' (Diffie e Nagle, 2013), que utilizou treinamento contínuo, verificou-se aumento no peso cardíaco absoluto (12%) e no peso relativo ao peso corporal (8%).

Em outro estudo que utilizou treinamento contínuo de baixa intensidade, também já citado no tópico 'adaptações mecânicas' (Carneiro-Junior et al., 2013b), os autores identificaram aumento do comprimento (6%), do volume (7%) e da relação largura/comprimento (14%) dos miócitos do VE nos ratos submetidos ao exercício. O mesmo não foi identificado para o VD.

Outro estudo, citado no tópico 'adaptações mecânicas' (Natali et al., 2002), que utilizou roda voluntária, os autores identificaram hipertrofia no coração (17%), além de hipertrofia dos miócitos do endocárdio (40%) e dos miócitos do epicárdio (10%).

Os resultados encontrados nos artigos apresentados acima mostram que diferentes tipos de protocolos de treinamentos, o aeróbico contínuo e intervalado, e realizados por diferentes modelos, natação, esteira e roda voluntária, provocam adaptações na morfologia do coração induzidas por hipertrofia cardíaca.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto de estudos analisados permite interpretar que diferentes protocolos de exercícios, com diferentes intensidades e volumes, promovem adaptações de diferentes magnitudes no coração e em cardiomiócitos. A magnitude das adaptações bioquímicas, mecânicas e morfológicas são dependentes do modelo de exercício físico (ex: natação, rodas voluntárias e esteira). Os efeitos induzidos pelo exercício também diferem em magnitude dependendo da região do coração (ex: endocárdio, epicárdio, átrios, ventrículos esquerdo e direito), e do modelo experimental (ex: infarto, isquemia-reperfusão, hipertensão e obesidade). Diante disso, verificamos que é mais fácil perceber o efeito do exercício físico que descrever a magnitude desses efeitos.

Assim, a partir dessa revisão bibliográfica, podemos interpretar as seguintes adaptações para os seguintes parâmetros:

(1) Bioquímico: Aumento da sensibilidade ao Ca^{2+} (variando de 2,1% a 72,3%) e concentração de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (foi de 14% a 23,6%); Aumento na expressão e atividade da SERCA2a (variando de 10% a 82%);

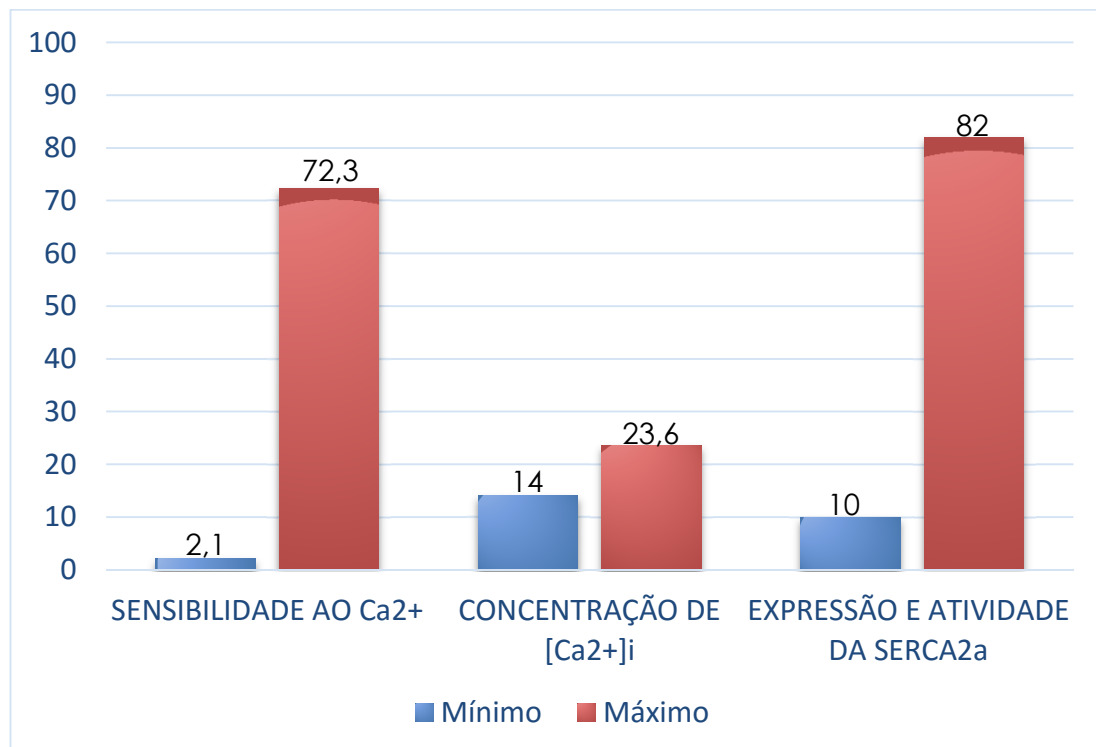


Gráfico 1: Demonstra em valores percentuais (%), a sensibilidade ao Ca^{2+} , concentração de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ e expressão e atividade da SERCA2a.

Aumento na expressão de NCX (variando de 26% a 33%); Aumento da taxa máxima de captação de Ca^{2+} (foi de 30%; relatado por apenas um estudo); Aumento na expressão PLB ou em seus resíduos (foi de ~35% a 47%).

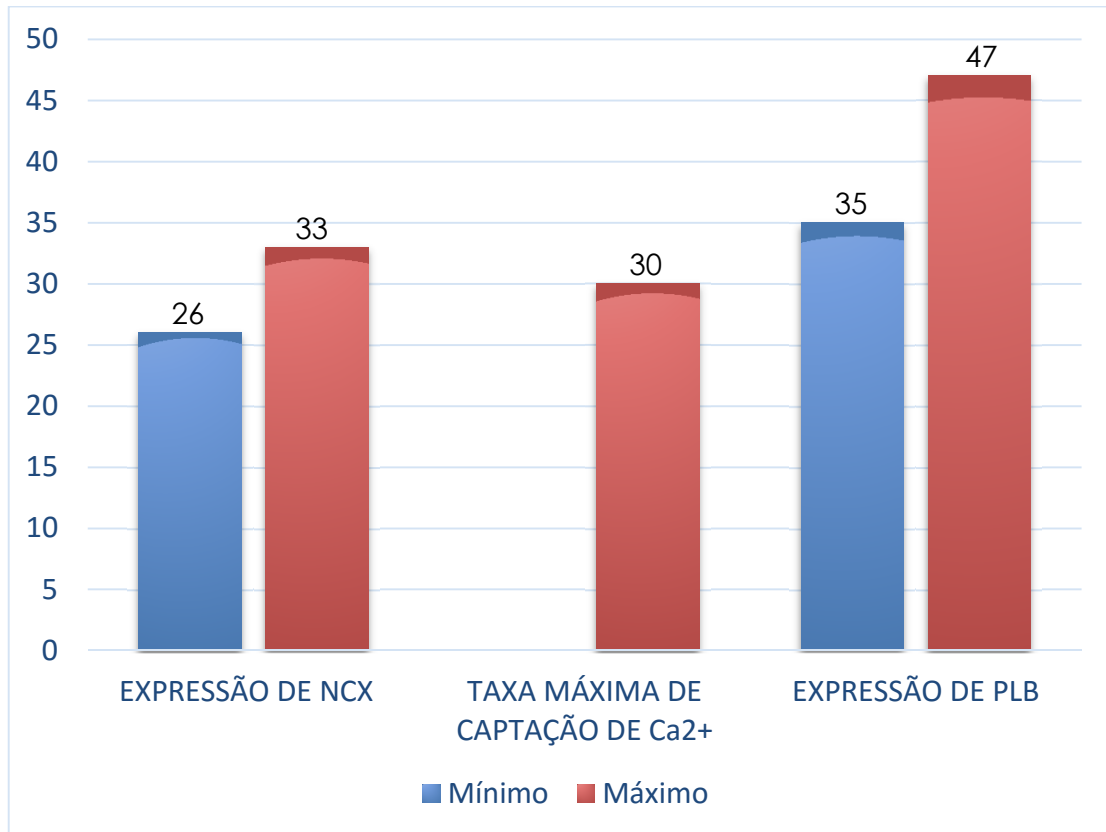


Gráfico 2: Demonstra em valores (%), expressão de NCX, taxa máxima de captação de Ca^{2+} e expressão PLB.

(2) Mecânico: Aumento da força de contração dos miócitos do endocárdio e epicárdio (variando de 25% a 87%);

Aumento do percentual de encurtamento (variando de 13,5% a 30%); Aumento da velocidade de encurtamento dos cardiomiócitos (variando de 14% a 53,4%). Redução do tempo para 50% do pico de contração (38%) e de relaxamento (33%);

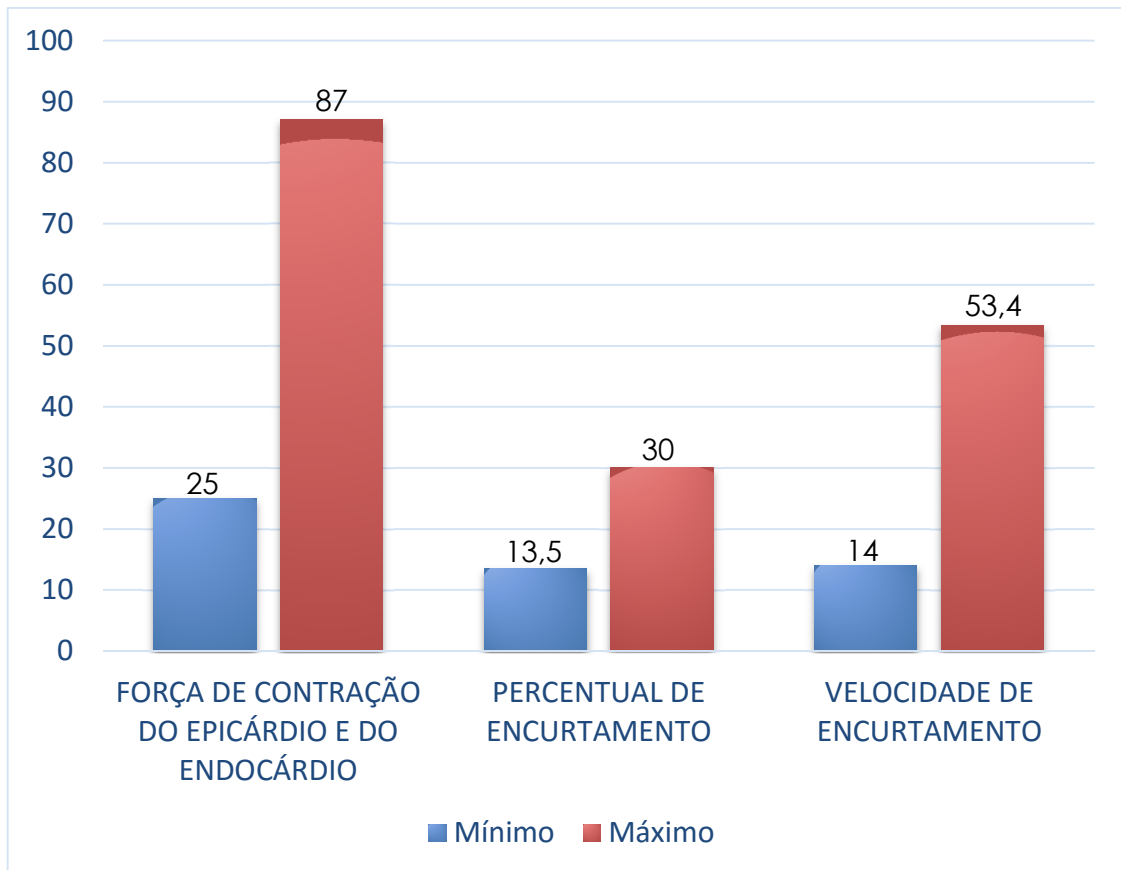


Gráfico 3: Demonstra em valores (%), força de contração dos miócitos do endocárdio e epicárdio, percentual de encurtamento e velocidade de encurtamento dos cardiomiócitos.

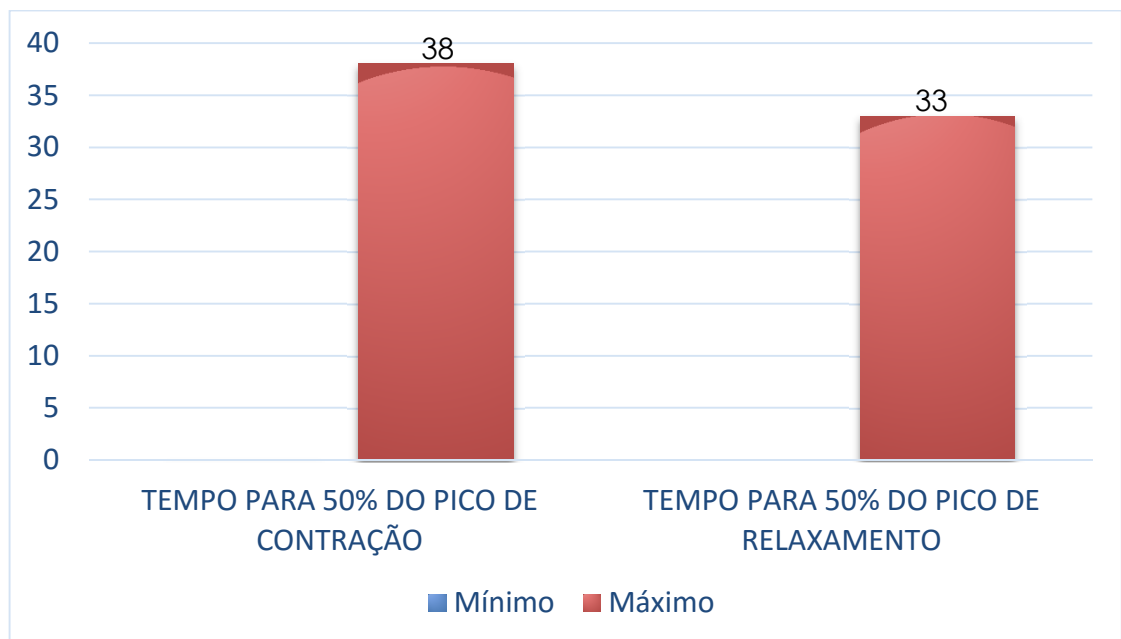


Gráfico 4: Demonstra em valores (%), tempo para 50% do pico de contração e de relaxamento.

(3) Morfológico: Aumento do peso do VE (variando de 10% a 34%) e do VD (variando de 12% a 30%); Aumento do peso do coração (variando de 10% a 40%); Aumento da dimensão dos cardiomiócitos (variando de 6% a 32%).

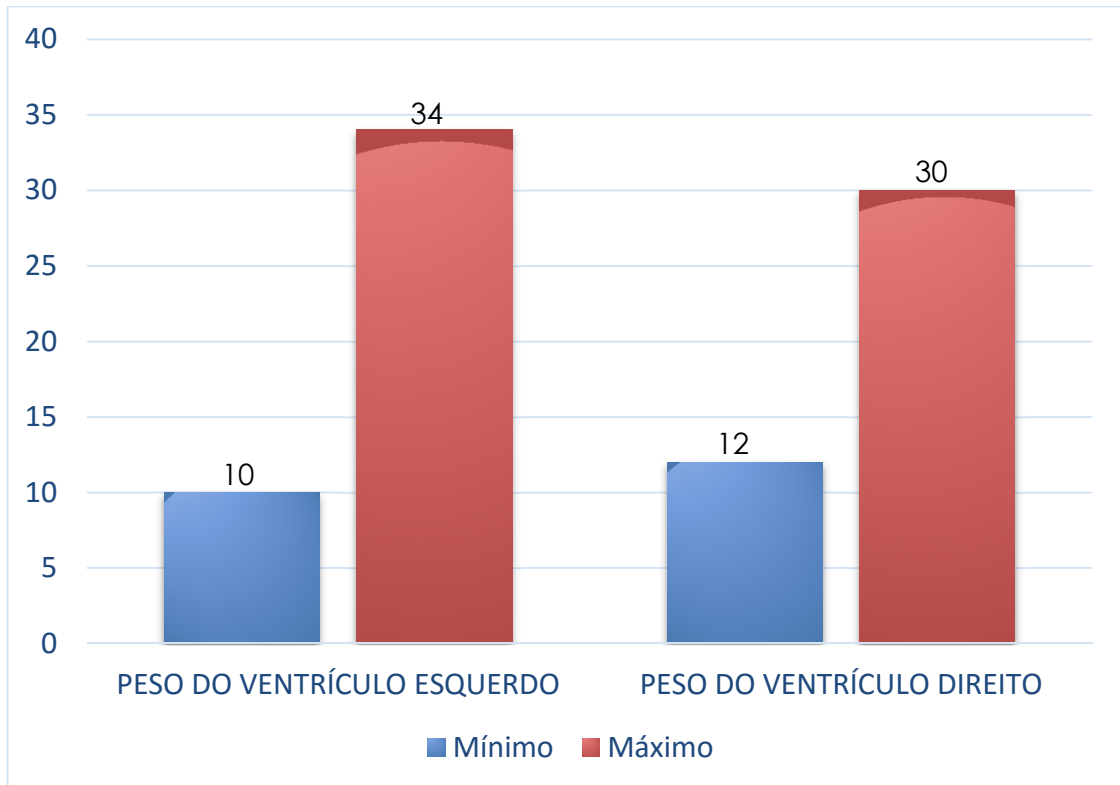


Gráfico 5: Demonstra em valores (%), peso do ventrículo esquerdo e direito.

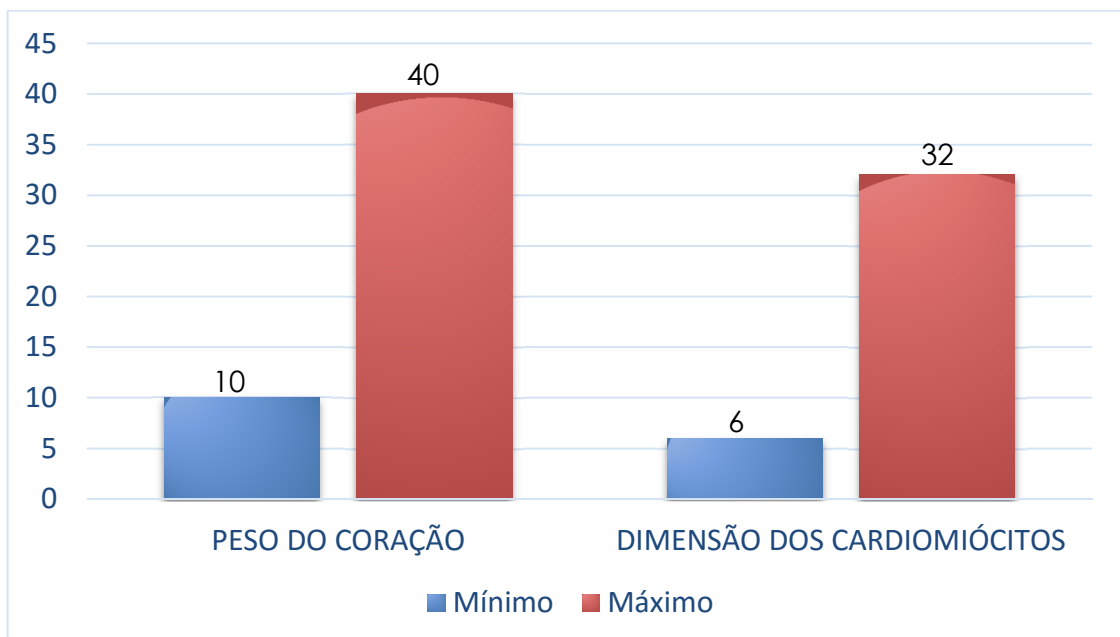


Gráfico 6: Demonstra em valores (%), peso do coração e dimensão dos cardiomiócitos.

5. REFERÊNCIAS

Bartholomeu, JB. et al. Intracellular mechanisms of specific β -adrenoceptor antagonists involved in improved cardiac function and survival in a genetic model of heart failure. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 45, n. 2, p. 240-249, 2008.

Bassani JW, Bassani RA., Bers DM. Relaxation in rabbit and rat cardiac cells: species-dependent differences in cellular mechanisms. **Journal of Physiology**. 476(2):279-93, 1993.

Beisvag V, Kemi OJ, Arbo I, Loennechen JP, Wisløff U, Langaas M, Sandvik AK, Ellingsen O. Pathological and physiological hypertrophies are regulated by distinct gene programs. **European Journal Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**. 16:690-697, 2009.

Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. **Nature Review Molecular Cell Biology**. 1:11–21, 2000.

Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. **Nature**. 415:198–205, 2002.

Bersohn MM, Scheuer J. Effects of physical training on end-diastolic volume and myocardial performance of isolated rat hearts. **Circulation Research**. 40(5):510–6, 1977.

Brady, A. J. Mechanical properties of isolated cardiac myocytes. **Physiology Reviews**. 71:413–428, 1991.

Brum PC, Negrão CE. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. **Revista Brasileira de Cardiologia**. 21–31, 2004.

Carneiro-Júnior MA, Prímola-Gomes TN, Quintão-Júnior JF, Drummond LR, Lavorato VN, Drummond FR, et al. Regional effects of low-intensity endurance

training on structural and mechanical properties of rat ventricular myocytes. **Journal of Applied Physiology**. 115(1):107–15, 2013b.

Carneiro-Junior MA, Quintão-Junior JF, Drummond LR, Lavorato VN, Drummond FR, Cunha DNQ, Amadeu MA, Felix LB, Oliveira EM, Cruz JS, Gomes TNP, Mill JG, Natali AJ. The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**. 57:119-128, 2013a.

Clapham DE. Calcium signaling. **Cellular**. 80:259–268, 1995.

Diffie GM, Nagle DF. Regional differences in effects of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. **Journal of Applied Physiology**. 95(1):35-42, 2003.

Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiological Reviews**. 8(3):1009-1086. 2006.

French JP, Quindry JC, Falk DJ, Staib JL, Lee Y, Wang KKW, Powers SK. Ischemia-reperfusion-induced calpain activation and SERCA2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**. 290(1):128–36, 2006.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, Nieman DC, Swain DP. American College of Sports Medicine Position Statement: Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for Prescribing Exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. 43:1334-1359, 2009.

Ghorayeb N, Batlouni M, Pinto IMF, Dioguardi GS. Hipertrofia ventricular esquerda do atleta. Resposta adaptativa fisiológica do coração. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 85(3):191–7, 2011.

Hasenfuss G, Meyer M, Schillinger W, Preuss M, Pieske B, Just H. Calcium handling proteins in the failing human heart. **Basic Research in Cardiology**, 92(1):87-93, 1997.

Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. **Cardiovascular Research**. 39(1):60–76, 1998.

Høydal M, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. **European Journal Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**. 14(6):753–60, 2007.

Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. **The New England Journal of Medicine**. 341:1276-1283, 1999.

Johnsen AB, Høydal M, Røsbjørgen R, Stølen T, Wisløff U. Aerobic interval training partly reverse contractile dysfunction and impaired Ca^{2+} handling in atrial myocytes from rats with post Infarction heart failure. **PLoS One**. 8(6):e66288, 2013.

Kapczinski F, Frey BN, Zannatto V. Fisiopatologia do transtorno afetivo bipolar: O que mudou nos últimos 10 anos? **Revista Brasileira de Psiquiatria**. 26:17–21, 2004.

Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, Smith GL, Wisløff U. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase function is increased by aerobic interval training. **European Journal of Preventive Cardiology**. 15(2):145–8, 2008.

Kemi OJ, Ceci M, Wisløff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, Condorelli G, Ellingsen O. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. **Journal of Cellular Physiology**. 214:316–321, 2008.

Kemi OJ, Ellingsen Ø, Ceci M, Grimaldi S, Smith GL, Condorelli G, Wisløff U. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca^{2+} cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**. 43(3):354–61, 2007.

Kemi OJ, Haram M, Wisløff U, Ellingsen Ø. Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. **Circulation**. 109(23):897–904, 2004.

Kemi OJ, Loennechen JP, Wisløff U, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. **Journal Applied of Physiology**. 93:1301-1309, 2002.

Kemi OJ, Wisløff U. Mechanisms of exercise-induced improvements in the contractile apparatus of the mammalian myocardium. **Acta Physiology**. 199(4):425–39, 2010.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling—targets for heart failure therapy. **Nature Reviews Cardiology**. 9(12):717-733, 2012.

Koeppen BK, Stanton BA. Berne & Levy: Fisiologia. Rio de Janeiro. **Editora Elsevier**, 2009.

Lavorato VN, Belfort FG, Natali AJ. Adaptações mecânicas de cardiomiócitos ao treinamento físico. **Revista Mineira de Educação Física**. 20(2):131-143, 2012.

Lunz W, Capettini LSA., Davel APC., Munhoz CD, Silva JF, Rossoni LV, Lemos VS, Baldo MP, Carneiro-Junior MA, Natali AJ, Lacerda LHS, Mill JG. L-NAME treatment enhances exercise-induced content of myocardial heat shock protein 72 (Hsp72) in rats. **Canadian Journal of Physiology and Phamacology**. 27:479-486, 2011.

Lunz W, Oliveira EC, Neves MTD, Fontes EPB, Dias CMGC, Natali AJ. Anabolic steroid- and exercise-induced cardiac stress protein (HSP72) in the rat. **Brazilian Journal of Medical of Biology Research**. 39:889-893, 2006.

Ma Z, Qi J, Meng S, Wen B, Zhang J. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. **European Journal of Applied Physiology**. 113(10):2473–86, 2013.

Maier LS, Bers DM. Calcium, calmodulin, and calcium-calmodulin kinase II: heartbeat to heartbeat and beyond. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**. 34:919–39, 2002.

Marks, AR. Ryanodine receptors/calcium release channels in heart failure and sudden cardiac death. **Journal of molecular and cellular cardiology**. v. 33, n. 4, p. 615-624, 2001.

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 1 receptor-phosphoinositide 3-kinase-induced cardiac hypertrophy. **Molecular and Cellular Biology**. 24(14):6231–40, 2004.

Mill JG, Vassallo DV. Hipertrofia cardíaca. **Revista Brasileira de Hipertensão**. 8(1):63–75, 2001.

Moore RL, Korzick DH. Cellular adaptations of the myocardium to chronic exercise. **Progress in Cardiovascular Disease**. 37:371–396, 1995.

Natali AJ, Turner DL, Harrison SM, White E. Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes. **Journal of Experimental Biology**. 204:1191–9, 2001.

Natali AJ, Wilson LA, Peckham M, Turner DL, Harrison SM, White E. Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. **The Journal of Physiology**. 541(3):863-875, 2002.

Natali AJ. Efeitos do exercício crônico sobre os miócitos cardíacos : uma revisão das adaptações mecânicas. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. 91–6, 2004.

Noble EG, Moraska A, Mazzeo RS, Roth DA, Olsson MC, Moore RL, Fleshner M. Differential expression of stress proteins in rat myocardium after free wheel or treadmill run training. **Journal of Applied Physiology**. 86:1696-1701, 1999.

Paulino EC, Ferreira JCB, Bechara LR, Tsutsui JM, Matias Jr. W, Lima FB, Casarini DE, Cicogna AC, Brum PC, Negrão CE. Exercise training and caloric restriction prevent reduction in cardiac Ca^{2+} -handling protein profile in obese rats. **Hypertension**. 56(4):629-635, 2010.

Powers SK, Locke M, Demirel HA. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. **Medicine and Science in Sports Exercise**. 33:386-392, 2001.

Quintão Júnior JF, Natali AJ, Carneiro Júnior MA, Castro CA, Drummond LR, Lavorato VN. et. al. Morfologia e contratilidade em cardiomiócitos de ratos com baixo desempenho para o exercício físico. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. 98(5):431–6, 2012.

Tada M, Katz AM. Phosphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemma. **Annual of Review Physiology**. 44:401-23, 1982.

Wang Y, Wisløff U, Kemi OJ. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. **Physiology Research**. 59(5):633–44, 2010.

White FC, McKirnan MD, Breisch EA, Guth BD, Liu YM, Bloor CM. Adaptation of the left ventricle to exercise-induced hypertrophy. **Journal of Applied Physiology**. 62:1097-1110, 1987.

Wisløff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. Intensity-controlled treadmill running in rats: $\text{VO}_{2\text{máx}}$ and cardiac hypertrophy. **American Journal of Physiology**. 280:1301-1310, 2001a.

Wisløff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, Ellingsen O. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca^{2+} sensitivity and

SERCA-2 in rat after myocardial infarction. **Cardiovascular Research**. 54(1):162-174, 2002.

Wisløff U, Loennechen JP, Falck G, Beisvag V, Currie S, Smith G, Ellingsen O. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. **Cardiovascular Research**. 50(3):495–508, 2001b.