

Morfologia e Contratilidade em Cardiomiócitos de Ratos com Baixo Desempenho para o Exercício Físico

Morphology and Contractility in Cardiomyocytes of Rats with Low Exercise Performance

Judson Fonseca Quintão-Júnior¹, Antônio José Natali¹, Miguel Araújo Carneiro-Júnior³, Cynthia Aparecida de Castro¹, Lucas Rios Drummond¹, Victor Neiva Lavorato¹, Leonardo Bonato Felix¹, Jader dos Santos Cruz², Thales Nicolau Prímola-Gomes¹

Universidade Federal de Viçosa¹, Viçosa, MG; Universidade Federal de Minas Gerais², Belo Horizonte, MG; Universidade Federal do Espírito Santo³, Vitória, ES, Brasil

Resumo

Fundamento: A capacidade aeróbica é fundamental para o desempenho físico, e a baixa capacidade aeróbica está relacionada ao desencadeamento de diversas doenças cardiovasculares.

Objetivo: Comparar a contratilidade e a morfologia de cardiomiócitos isolados de ratos com baixo desempenho e desempenho padrão para o exercício físico.

Métodos: Ratos Wistar, com 10 semanas de idade, foram submetidos a um protocolo de corrida em esteira até a fadiga, e foram divididos em dois grupos: Baixo Desempenho (BD) e Desempenho Padrão (DP). Em seguida, após eutanásia, o coração foi removido rapidamente e, por meio de dissociação enzimática, os cardiomiócitos do ventrículo esquerdo foram isolados. O comprimento celular e dos sarcômeros e a largura dos cardiomiócitos foram medidos usando-se um sistema de detecção de bordas. Os cardiomiócitos isolados foram estimulados eletricamente a 1 e 3 Hz e a contração celular foi medida registrando-se a alteração do seu comprimento.

Resultados: O comprimento celular foi menor no grupo BD ($157,2 \pm 1,3 \mu\text{m}$; $p < 0,05$) em relação ao DP ($161,4 \pm 1,3 \mu\text{m}$), sendo o mesmo resultado observado para o volume dos cardiomiócitos (BD, $25,5 \pm 0,4$ vs. DP, $26,8 \pm 0,4 \text{ pL}$; $p < 0,05$). Os tempos para o pico de contração (BD, 116 ± 1 vs. DP, 111 ± 2 ms; $p < 0,05$) e para o relaxamento total (BD, 232 ± 3 vs. 143 ± 3 ms; $p < 0,05$) foram maiores no grupo BD.

Conclusão: Conclui-se que os miócitos do ventrículo esquerdo dos animais de baixo desempenho para o exercício físico apresentam menores dimensões que os dos animais de desempenho padrão, além de apresentarem perdas na capacidade contrátil. (Arq Bras Cardiol 2012;98(5):431-436)

Palavras-chave: Miócitos cardíacos, ratos, exercício, fadiga, contração miocárdica, condicionamento físico animal.

Abstract

Background: Aerobic capacity is essential to physical performance, and low aerobic capacity is related to the triggering of various cardiovascular diseases.

Objective: To compare the morphology and contractility of isolated rat cardiomyocytes with low performance and standard performance for exercise.

Methods: Wistar rats with 10 weeks of age underwent a protocol of treadmill running until fatigue, and were divided into two groups: Low Performance (LP) and Standard Performance (SP). Then, the animals were sacrificed, the heart was quickly removed and, by means of enzymatic dissociation, left ventricular cardiomyocytes were isolated. The cell and sarcomeres length and width of cardiomyocytes were measured using an edge detection system. The isolated cardiomyocytes were electrically stimulated at 1 and 3 Hz and cell contraction was measured by registering the change of their length.

Results: The cell length was shorter in the LP group ($157.2 \pm 1.3 \mu\text{m}$; $p < 0.05$) compared to SP ($161.4 \pm 1.3 \mu\text{m}$), and the same result was observed for the volume of cardiomyocytes (LP, 25.5 ± 0.4 vs. SP, $26.8 \pm 0.4 \text{ pL}$; $p < 0.05$). The time to peak contraction (LP, 116 ± 1 vs. SP, 111 ± 2 ms; $p < 0,05$) and total relaxation (LP, 232 ± 3 vs. SP, 143 ± 3 ms; $p < 0,05$) were higher in the LP group.

Conclusion: We conclude that left ventricular myocytes of animals with low performance for exercise are smaller than animals with standard performance. In addition to that, they present losses in contractile capacity.

Keywords: Cardiac myocytes; rats; exercise; fatigue; myocardial contraction; animal physical conditioning.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Thales Nicolau Prímola-Gomes •

Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Educação Física, Laboratório de Biologia do Exercício - BIOEX - Av. Ph. Rolfs, s/n - Campus Universitário - 36570-000 - Viçosa, MG - Brasil

E-mail: thales.gomes@ufv.br

Artigo recebido em 01/11/11; revisado recebido em 03/11/11; aceito em 24/01/12.

Introdução

A capacidade aeróbica é fundamental não só para o desempenho físico, mas também está relacionada ao desencadeamento de diversas doenças. Uma baixa capacidade aeróbica está associada à incidência de doenças cardiovasculares e maior mortalidade^{1,2}.

A capacidade aeróbica é uma variável complexa que está sob a influência de fatores genéticos e ambientais³. Os fatores genéticos podem representar de 70% a 90% nas variações observadas na capacidade aeróbica⁴. O termo capacidade aeróbica intrínseca tem sido utilizado para se referir ao conjunto de genes que determinarão as variações na capacidade aeróbica quando não houver treinamento físico prévio (estado não treinado)⁵⁻⁸. O principal fator determinante da capacidade aeróbica intrínseca é a capacidade do coração de manter um fluxo sanguíneo adequado aos tecidos corporais. Trabalhos prévios demonstraram que ratos com Alta Capacidade Aeróbica Intrínseca (ACAI) apresentaram ganhos na função cardíaca⁴, maior consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$)³ e, em nível celular, apresentaram parâmetros morfológicos e contráteis maiores em relação a ratos com Baixa Capacidade Aeróbica Intrínseca (BCAI)⁹. Esses resultados evidenciaram a importância da atividade contrátil cardíaca na determinação da capacidade aeróbica intrínseca.

No nível celular, a capacidade contrátil do cardiomiócito está diretamente associada à homeostasia do Ca^{2+} . O Ca^{2+} está envolvido no processo de acoplamento excitação-contração, tanto no momento da excitabilidade dos cardiomiócitos quanto na ativação final dos filamentos contráteis causando a contração^{10,11}. Resultados anteriores de nosso grupo de estudo mostraram que cardiomiócitos isolados de ratos com alto desempenho para o exercício físico (AD) apresentaram ganhos na função contrátil (sistólica e diastólica), além de um maior transiente intracelular global de Ca^{2+} (transiente de $[Ca^{2+}]_i$) em relação a ratos com desempenho padrão (DP)¹².

Estudos sobre a morfologia e a função contrátil de cardiomiócitos de animais com baixo desempenho e desempenho padrão são escassos. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi comparar parâmetros contráteis e morfológicos de cardiomiócitos isolados de ratos BD (baixo desempenho para o exercício físico) e DP (desempenho padrão para o exercício físico). De acordo com nossa hipótese, os cardiomiócitos dos animais BD apresentam perdas na morfologia e na capacidade contrátil.

Métodos

Animais

Para realização dos experimentos foram utilizados ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus*), com 10 semanas de idade, pesando 224 ± 5 g no início do período experimental, provenientes do biotério central da Universidade Federal de Viçosa (MG). Os animais foram mantidos em caixas de polietileno, com no máximo 5 ratos por caixa, em uma sala a 23 °C, com ração comercial e água *ad libitum* e um ciclo de 12-12 h claro/escuro (6h00 – 18h00). Foram seguidas as normas estabelecidas no *Guide for the Care and Use of*

Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1996) e respeitados os princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais – Cetea/UFMG (protocolo nº 015/08).

Protocolo de exercício

Os animais foram submetidos a um protocolo baseado no tempo total de exercício até a fadiga (TTF)¹². Uma semana antes dos testes os animais passaram por um período de adaptação à esteira (Insight Instrumentos – Ribeirão Preto, SP, Brasil), durante cinco dias consecutivos (5 min/dia; 5% de inclinação) e com aumentos diários da velocidade da esteira (10, 10, 11, 13, 15 m/min). Após a semana de adaptação, cada animal realizou, em três dias alternados, três testes de exercício progressivo até a fadiga (velocidade inicial de 10 m/min; 5% de inclinação). Durante os testes, a velocidade da esteira foi aumentada em 1 m/min a cada 3 min. O teste foi interrompido quando o animal entrou em fadiga. O momento da fadiga foi definido quando o rato não conseguia manter a corrida de acordo com a velocidade da esteira^{12,13}.

Estratégia de seleção

A estratégia de seleção utilizada no presente estudo foi baseada no TTF para cada rato¹². Dados anteriores de nosso laboratório mostraram que por meio dessa estratégia de seleção três grupos podem ser determinados: Baixo Desempenho (BD), Desempenho Padrão (DP) e Alto Desempenho (AD). Baseados nesses dados os animais foram divididos em dois grupos: grupo BD (n = 10) e grupo DP (n = 10).

De acordo com o critério metodológico adotado, o grupo BD foi constituído pelos animais com TTF abaixo de 16,63 min, ou seja, um TTF que fosse menor que pelo menos um desvio padrão da média da população. Por sua vez, os animais com TTF entre 16,33 e 46,57 min foram incluídos no grupo DP, ou seja, que tivesse um TTF que não fosse maior e nem menor que um desvio padrão da média da população¹².

Massa corporal, eutanásia, massa do coração e ventricular, isolamento dos cardiomiócitos

A massa corporal do animal foi medida imediatamente antes da eutanásia por meio de uma balança eletrônica (Marte – Brasil). O coração foi removido, lavado em solução contendo 750 μ M de $CaCl_2$ para retirar o excesso de sangue, e pesado em balança de precisão (Gehaka – Brasil). Após a pesagem do coração, a artéria aorta foi canulada e esse foi perfundido com uma solução de isolamento, contendo: [composição (mM): 130 Na^+ ; 5,4 K^+ ; 1,4 $MgCl_2$; 140 Cl^- ; 0,75 Ca^{2+} ; 5,0 HEPES; 10 glicose; 20 taurina; e 10 creatina; pH = 7,3 em temperatura ambiente]^{14,15}. Em seguida, trocou-se a perfusão para uma solução livre de Ca^{2+} contendo 0,1 mM de EGTA, durante 6 min, para destruição das bandas escalariformes entre os cardiomiócitos. Em seguida, o coração foi perfundido com uma solução contendo 1 mg.mL⁻¹ de colagenase tipo 2 (Worthington, EUA) e 100 μ M de $CaCl_2$ durante 25 min, para a destruição das fibras colágenas extracelulares. Todas

as soluções utilizadas no procedimento foram oxigenadas (O₂ 100% – White Martins, Brasil) e mantidas em temperatura de 37 °C. Ao final da perfusão os ventrículos foram separados dos átrios e pesados¹⁴. Após, o ventrículo esquerdo foi separado em fragmentos que foram colocadas em frascos contendo 5 mL da solução enzimática (colagenase) suplementada com 1% de albumina bovina sérica. Os frascos foram agitados moderadamente durante 5 min, em “banho-maria”, a 37 °C. A seguir, o conteúdo dos frascos foi filtrado e centrifugado (3000 rpm) por 30 s. O sobrenadante foi removido e as células foram suspensas na solução de 750 μM de CaCl₂. As células foram armazenadas por um prazo de até 6 horas após o procedimento de isolamento¹⁴. Os índices de hipertrofia cardíaca e ventricular foram calculados pelas razões dos pesos do coração e do ventrículo, respectivamente, pelo peso corporal.

Contração celular

A contração celular foi medida por meio da técnica de alteração do comprimento do cardiomiócito, usando-se um sistema de detecção de bordas, montado em um microscópio invertido (Ionoptix, EUA), conforme descrito previamente^{14,15}. Os cardiomiócitos foram acomodados em uma câmara experimental com a base de vidro e banhados por solução tampão com a seguinte composição (em mM): 136,9 NaCl; 5,4 KCl; 0,37 NaH₂PO₄; 0,57 MgCl₂; 5 Hepes; 5,6 Glicose; 1,0 CaCl₂ (pH = 7,4). Os cardiomiócitos foram visualizados em um monitor por meio de uma câmera (Myocam, Ionoptix, 240 Hz) acoplada ao microscópio utilizando-se um programa de detecção de imagens (Ionwizard, Ionoptix). Os cardiomiócitos foram estimulados nas frequências de 1 e 3 Hz (10 V de 5 min) utilizando-se um par de eletrodos de aço e um estimulador elétrico de campo (Myopacer, Ionoptix). Os movimentos das bordas longitudinais dos cardiomiócitos foram capturados pelo sistema de detecção de bordas e armazenados para análise posterior. Foram utilizados para as medidas de contração somente os cardiomiócitos que estavam em boas condições, com as bordas e as estriações sarcoméricas bem definidas, relaxados em repouso e sem apresentar contrações voluntárias. As contrações foram analisadas por meio de um software caseiro desenvolvido na plataforma MatLab®.

Dimensões dos cardiomiócitos

O comprimento e a largura dos cardiomiócitos foram medidos usando-se um sistema de detecção de bordas. As imagens das células foram visualizadas e capturadas como

descrito anteriormente¹⁴. O comprimento foi definido por meio da medição da imagem gerada no monitor, por meio de uma régua em μm, desde a borda direita até a borda esquerda das células. A largura foi definida pela medição da imagem gerada no monitor, por meio de uma régua em μm, desde a borda superior até a borda inferior, no ponto médio das células. O volume celular foi calculado usando-se a fórmula: [Volume (pL) = comprimento (mm) x largura (mm) x (7,59 x 10⁻³pL/mm²)]¹⁶. O comprimento do sarcômero foi medido usando-se um sistema de captação de imagens (Ionoptix, EUA). Esse sistema permite visualizar as estrias dos cardiomiócitos, e por meio do contraste da imagem gerada medir a distância entre eles.

Análise estatística

A análise final dos dados foi feita por meio de teste-t não pareado. Os dados são apresentados como média ± erro-padrão da média. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Baseado no critério de seleção adotado¹², os grupos BD e DP foram constituídos por animais com TTF de 13,67 ± 2,11 min e 37,26 ± 6,61 min, respectivamente (p < 0,05).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos BD e DP na massa corporal, na massa do coração, no peso relativo do coração e na massa do ventrículo (tabela 1).

Os resultados da morfologia dos cardiomiócitos dos animais BD e DP são mostrados na tabela 2. O comprimento dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo foi significativamente menor no grupo BD em relação ao DP. Todavia, a largura celular não foi estatisticamente diferente entre os grupos. O volume celular foi menor nos animais BD em relação aos DP (p < 0,05). Não houve diferenças significativas entre o comprimento dos sarcômeros dos grupos BD e DP.

A tabela 3 apresenta os resultados das variáveis contráteis entre os grupos BD e DP, nas frequências de 1 e 3 Hz. A 1 Hz não foram encontradas diferenças significativas para as variáveis observadas. Quando os cardiomiócitos foram estimulados a 3 Hz, os resultados demonstraram que houve diferença para os parâmetros tempo até o pico de contração (T_{pico}) e tempo do pico de contração até o relaxamento total (T_{relax}), sendo medidos valores maiores nos cardiomiócitos do grupo BD em relação ao DP (p < 0,05). Não foram observadas diferenças significativas na amplitude de contração e no tempo do pico de contração até 50% do relaxamento total (T_{50%}).

Tabela 1 – Massa corporal, massa do coração, peso relativo do coração e massa do ventrículo de ratos BD e DP

Variáveis	BD (n =10)	DP (n =10)
Massa corporal (g)	351,5 ± 11,0	365,0 ± 10,0
Massa do coração (mg)	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1
Peso relativo do coração (mg/g)	4,5 ± 0,1	4,6 ± 0,2
Massa do ventrículo (mg)	1,5 ± 0,1	1,4 ± 0,1

Os dados são mostrados como média ± erro padrão da média; n - numero de animais; BD - baixo desempenho; DP - desempenho padrão.

Discussão

O presente estudo teve como objetivo comparar as variáveis morfológicas e contráteis de cardiomiócitos isolados de ratos com baixo desempenho e desempenho padrão para o exercício físico. Confirmando nossa hipótese, foi demonstrado que a seleção de ratos com baixa capacidade aeróbica intrínseca associou-se a perdas na morfologia e na capacidade contrátil. Foi observado também que os cardiomiócitos dos ratos de baixo desempenho apresentaram menor comprimento e volume celular, além de apresentarem um maior tempo para o pico de contração e para o relaxamento celular.

Para a seleção dos grupos nesse estudo, os animais BD foram selecionados de acordo com o TTF e então comparados com os ratos DP. Estudos anteriores com animais BCAA/ACAI mostraram que na 11ª geração as duas linhagens divergiram em 347% na distância percorrida até a fadiga, o que correspondeu a um TTF de 14,3 e 41,6 min, respectivamente^{9,17}. No presente estudo, os animais BD e DP obtiveram valores de TTF de 13,67 min e 37,26 min, respectivamente. Esses valores aproximam-se dos obtidos nos estudos prévios. As principais diferenças para a seleção dos animais no atual estudo, para o modelo original, foram a utilização de ratos com desempenho padrão, em vez de ratos com alto desempenho, a não utilização de nenhum tipo de cruzamento direcionado para selecionar os animais e a utilização de uma linhagem de ratos que não é modelo de doença.

Os dados do presente trabalho mostraram que os cardiomiócitos dos animais BD apresentaram perdas na morfologia e na capacidade contrátil. Os animais do grupo BD

apresentaram menor comprimento celular associado a um menor volume. Tais diferenças podem refletir numa menor cavidade ventricular e, conseqüentemente, em menor débito cardíaco e volume de ejeção^{4,18}. Além disso, ganhos na morfologia podem refletir em alterações no tamanho do músculo e no volume das câmaras ventriculares. A hipertrofia fisiológica do músculo cardíaco é uma resposta do cardiomiócito a estímulos mecânicos e neuro-hormonais, permitindo uma melhora da função da bomba cardíaca¹⁹. A hipertrofia fisiológica ocorre por meio do aumento da massa muscular cardíaca causada primariamente pelo aumento das dimensões dos cardiomiócitos^{20,21}. Além disso, o aumento da dimensão interna das câmaras ventriculares está vinculado especialmente ao aumento da distensibilidade do tecido muscular cardíaco e ao aumento do comprimento dos cardiomiócitos^{22,23}.

Em estudos com animais BCAA/ACAI, os animais BCAA apresentaram menor capacidade aeróbica, débito cardíaco e volume de ejeção⁴ quando comparados aos ACAI. Estudos prévios também analisaram a morfologia dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo desses animais. Foi observado que os animais BCAA apresentam menor comprimento e volume celular em relação aos ACAI^{9,24}. Similar aos estudos anteriores, nossos resultados mostram que os cardiomiócitos dos animais BD apresentam menor comprimento e volume celular em relação aos animais DP.

Associado às diferenças na morfologia, foi observado que os cardiomiócitos dos animais BD apresentaram alterações na capacidade contrátil. O T_{pico} e o T_{relax} foram maiores nos

Tabela 2 – Variáveis morfológicas dos cardiomiócitos isolados do ventrículo esquerdo de ratos BD e DP

Grupo	BD (n = 323)	DP (n = 395)
Comprimento (µm)	157,2 ± 1,3	161,4 ± 1,3*
Largura (µm)	21,4 ± 0,3	21,9 ± 0,3
Volume (pL)	25,5 ± 0,4	26,8 ± 0,4*
Comprimento do Sarcômero (µm)	1,7 ± 0,1	1,7 ± 0,1

Os dados são mostrados como média ± erro padrão da média; O asterisco (*) indica diferença significativa entre os grupos ($p < 0,05$); n - número de células; BD - baixo desempenho; DP - desempenho padrão.

Tabela 3 – Propriedades contráteis de cardiomiócitos isolados do ventrículo esquerdo de ratos BD e DP

Variáveis	BD		DP	
	1Hz (n = 110)	3Hz (n = 101)	1Hz (n = 111)	3Hz (n = 99)
Função sistólica				
Amplitude (% c.c.r.)	6,2 ± 0,2	8,5 ± 0,2	6,0 ± 0,2	8,2 ± 0,3
T_{pico} (ms)	153 ± 4	116 ± 1*	151 ± 3	111 ± 2
Função diastólica				
T_{relax} (ms)	237 ± 9	232 ± 3*	235 ± 8	143 ± 3
$T_{50\%}$ (ms)	79 ± 3	60 ± 2	80 ± 3	60 ± 2

Os dados são mostrados como média ± erro padrão da média; O asterisco (*) indica diferença ($p < 0,05$) em relação ao grupo DP; n - número de células. BD - baixo desempenho; DP - desempenho padrão. Amplitude (% c.c.r.) - amplitude de contração expressa como percentual do comprimento celular de repouso; T_{pico} - Tempo até o pico de contração; T_{relax} - Tempo do pico de contração até o relaxamento total; $T_{50\%}$ - Tempo do pico de contração até 50% do relaxamento total.

cardiomiócitos do grupo BD. Nos cardiomiócitos a velocidade de contração está relacionada diretamente a dois fatores. Primeiro, à liberação de Ca^{2+} armazenado no Retículo Sarcoplasmático (RS) para o citoplasma mediante os receptores de rianodina (RyR2), gerando um transiente de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ¹¹. Segundo, à capacidade da miosina ATPase hidrolisar ATP¹⁰. Dados anteriores de nosso grupo de pesquisa mostraram que o transiente de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ está diretamente relacionado ao desempenho físico nesse modelo de seleção¹². Os mesmos resultados foram observados também em animais BCI quando comparados aos ACAI²⁵. Além disso, foi encontrado também uma relação entre a capacidade aeróbica intrínseca e a expressão dos RyR2¹².

Além de perdas na velocidade de contração, foi observada também uma velocidade de relaxamento mais lenta nos cardiomiócitos do grupo BD. A capacidade de relaxamento das células cardíacas está relacionada com a remoção de Ca^{2+} do citosol¹¹. Em cardiomiócitos de ratos, a remoção de Ca^{2+} do citosol ocorre por quatro processos que envolvem a Ca^{2+} -ATPase do RS (SERCA2a) e do sarcolema, o trocador sódio-cálcio (NCX) e a recaptação mitocondrial¹⁰. A atividade da SERCA2a é o principal desses mecanismos²⁶, correspondendo por aproximadamente 92% da recaptação total de Ca^{2+} em cardiomiócitos de ratos²⁷. O relaxamento mais rápido pode ter um impacto positivo na contração celular, pois acelera a recaptação de Ca^{2+} para o RS¹¹. Nesse sentido, uma expressão aumentada de SERCA2a em ratos de alta capacidade para o exercício aeróbico pode refletir em uma melhora na função contrátil¹².

O presente estudo teve como objetivo comparar as variáveis morfológicas e contráteis de cardiomiócitos isolados de ratos com baixo desempenho e desempenho padrão para o exercício físico. Confirmando nossa hipótese, foi demonstrado que a seleção de ratos com baixa capacidade aeróbica intrínseca associou-se a perdas na morfologia e na capacidade contrátil. Foi observado também que os cardiomiócitos dos ratos de baixo desempenho

apresentaram menor comprimento e volume celular, além de apresentarem um maior tempo para o pico de contração e para o relaxamento celular.

Conclusão

Os cardiomiócitos dos animais de baixo desempenho apresentaram diminuições no comprimento e no volume celular. Além disso, foi observado também nos cardiomiócitos desses animais aumento do tempo até o pico de contração e do tempo do pico de contração até o relaxamento total.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq (Processo 479509/2011-5) e pela FAPEMIG.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da tese de Doutorado em Ciências Biológicas (Fisiologia) de TN Prímola-Gomes pela Universidade Federal de Minas Gerais e do trabalho de conclusão de curso de graduação (Educação Física) de JF Quintão-Júnior pela Universidade Federal de Viçosa. AJ Natali e JS Cruz são bolsistas de produtividade Nível II e ID do CNPq, respectivamente.

Referências

1. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS Jr, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*. 1996;276(3):205-10.
2. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS Jr. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2003;107(8):1110-6.
3. Henderson KK, Wagner H, Favret F, Britton SL, Koch LG, Wagner PD, et al. Determinants of maximal O₂ uptake in rats selectively bred for endurance running capacity. *J Appl Physiol*. 2002;93(4):1265-74.
4. Hussain SO, Barbato JC, Koch LG, Metting PJ, Britton SL. Cardiac function in rats selectively bred for low- and high-capacity running. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(6):R1787-91.
5. Troxell ML, Britton SL, Koch LG. Selected contribution: variation and heritability for the adaptational response to exercise in genetically heterogeneous rats. *J Appl Physiol*. 2003;94(4):1674-81.
6. Bouchard C, Lesage R, Lortie G, Simoneau JA, Hamel P, Boulay MR, et al. Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med Sci Sports Exerc*. 1986;18(6):639-46.
7. Klissouras V. Heritability of adaptive variation. *J Appl Physiol*. 1971;31(3):338-44.
8. Bouchard C, Rankinen T, Chagnon YC, Rice T, Perusse L, Gagnon J, et al. Genomic scan for maximal oxygen uptake and its response to training in the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):551-9.
9. Wisloff U, Najjar SM, Ellingsen O, Haram PM, Swoap S, Al-Share Q, et al. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science*. 2005;307(5708):418-20.
10. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205.
11. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:23-49.
12. Prímola-Gomes TN, Campos LA, Lauton-Santos S, Balthazar CH, Guatimosim S, Capettini LS, et al. Exercise capacity is related to calcium transients in ventricular cardiomyocytes. *J Appl Physiol*. 2009;107(2):593-8.
13. Soares DD, Coimbra CC, Marubayashi U. Tryptophan-induced central fatigue in exercising rats is related to serotonin content in preoptic area. *Neurosci Lett*. 2007;415(3):274-8.
14. Natali AJ, Turner DL, Harrison SM, White E. Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes. *J Exp Biol*. 2001;204(Pt 6):1191-9.

Artigo Original

15. Silva MF, Pelúzio MCG, Amorim PRS, Lavorato VN, Santos NP, Bozi LH, et al. Treinamento em natação atenua a disfunção contrátil de cardiomiócitos de ratos diabéticos. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):33-9.
16. Satoh H, Delbridge LM, Blatter LA, Bers DM. Surface: volume relationship in cardiac myocytes studied with confocal microscopy and membrane capacitance measurements: species-dependence and developmental effects. *Biophys J*. 1996;70(3):1494-504.
17. Koch LG, Britton SL. Artificial selection for intrinsic aerobic endurance running capacity in rats. *Physiol Genomics*. 2001;5(1):45-52.
18. Gledhill N, Cox D, Jamnik R. Endurance athletes' stroke volume does not plateau: major advantage is diastolic function. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(9):1116-21.
19. Rohini A, Agrawal N, Koyani CN, Singh R. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy. *Pharmacol Res*. 2010;61(4):269-80.
20. Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res*. 1994;28(7):933-46.
21. Richey PA, Brown SP. Pathological versus physiological left ventricular hypertrophy: a review. *J Sports Sci*. 1998;16(2):129-41.
22. Levine BD, Lane LD, Buckey JC, Friedman DB, Blomqvist CG. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes: implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation*. 1991;84(3):1016-23.
23. Moore RL, Musch TI, Yelamarty RV, Scaduto RC Jr, Semanchick AM, Elensky M, et al. Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1993;264(5 Pt 1):C1180-9.
24. Kemi OJ, Hoydal MA, Macquaide N, Haram PM, Koch LG, Britton SL, et al. The effect of exercise training on transverse tubules in normal, remodeled, and reverse remodeled hearts. *J Cell Physiol*. 2011;226(9):2235-43.
25. Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Britton SL, Koch LG, Smith GL, et al. Nitric oxide synthase type-1 modulates cardiomyocyte contractility and calcium handling: association with low intrinsic aerobic capacity. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):319-25.
26. Tada M, Katz AM. Phosphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemma. *Annu Rev Physiol*. 1982;44:401-23.
27. Bassani JW, Bassani RA, Bers DM. Relaxation in rabbit and rat cardiac cells: species-dependent differences in cellular mechanisms. *J Physiol*. 1994;476(2):279-93.