

Efeitos do exercício crônico sobre os miócitos cardíacos: uma revisão das adaptações mecânicas

Effects of chronic exercise on cardiac myocytes: a review about mechanical adaptations

Antônio José Natali¹

Resumo

NATALI, A.J. Efeitos do exercício crônico sobre os miócitos cardíacos: uma revisão das adaptações mecânicas. **R. bras. Ci e Mov.** 2004; 12(1): 91-96.

Uma melhor função contrátil do miocárdio em resposta ao exercício têm sido observada em seres humanos e animais, *in vivo*, em corações isolados e em preparações multicelulares. Estudos em miócitos cardíacos isolados têm sido realizados com modelos animais buscando revelar os mecanismos responsáveis por tal adaptação. Esta revisão buscou discutir as adaptações mecânicas dos miócitos cardíacos ao exercício crônico. Os estudos com células isoladas reforçam os achados em seres humanos e animais, *in vivo*, revelando que o exercício crônico pode aumentar a contratilidade intrínseca do miocárdio, apesar de alguns resultados divergentes. Os resultados indicam que o exercício crônico não é capaz de alterar a concentração intracelular de cálcio e a tensão passiva dos miócitos cardíacos, entretanto, pode aumentar a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio, especialmente quando os miócitos são estendidos, gerando uma maior tensão ativa. Parece que estas adaptações são mais pronunciadas nas células situadas próximo ao endocárdio. As divergências entre os estudos podem ter sido causadas pelo uso de diferentes modelos de exercício, técnicas para medir contração, condições experimentais e isolamento de células de diferentes regiões do ventrículo.

PALAVRA-CHAVE: hipertrofia, contratilidade celular, força cardíaca, sub-epicárdio, sub-endocárdio

Abstract

NATALI, A.J. Effects of chronic exercise on cardiac myocytes: a review about mechanical adaptations. **R. bras. Ci e Mov.** 2004; 12(1): 91-96.

Improved cardiac contractile function in response to exercise has been observed in humans and animals, *in vivo*, in working hearts and multicellular preparations. Studies on single cardiac myocytes have been carried out using animal models to reveal the underlying mechanisms of such adaptation. The aim of this review was, therefore, to discuss the cardiac myocyte mechanical adaptations to chronic exercise. Findings on single cell studies endorse those in humans and animals *in vivo* and show that chronic exercise may increase the intrinsic contractility of the myocardium, despite some diverse results. The results indicate that chronic exercise does not change cardiac myocyte intracellular calcium concentration and passive tension, however, it may increase myofilament sensitivity to calcium especially in stretched myocytes generating a greater active tension. It appears that such adaptations are more prominent in myocytes close to the endocardium. Divergent results may be brought about by the use of different models of exercise training, techniques to measure cell contraction, experimental conditions and isolation of myocytes from different ventricular regions.

KEYWORDS: hypertrophy, cellular contractility, cardiac strength, sub-epicardium, sub-endocardium

¹ Departamento de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa – MG.

Recebido: 04/09/2003
Aceite: 14/01/2003

Introdução

Durante o exercício o coração se ajusta aos requeridos aumentos nas atividades metabólicas e mecânicas. O treinamento físico provoca adaptações bioquímicas, elétricas, morfológicas e mecânicas no músculo cardíaco que, em conjunto, proporcionam uma melhora na função cardíaca (2). Estas adaptações ocorrem basicamente para reduzir o estresse sobre as paredes ventriculares (13) e, ao mesmo tempo, atender a maior demanda de suprimento sanguíneo dos músculos em exercício.

A melhora na função contrátil do miocárdio tem sido observada em seres humanos e em animais submetidos a diferentes modelos de exercício, em corações isolados e preparações multicelulares, embora alguns estudos não tenham observado tais adaptações, mas, os mecanismos não estão bem esclarecidos (24).

Apesar da extrapolação das propriedades contráteis de células individuais para a contractilidade do músculo cardíaco, como um todo, ser complexa, miócitos cardíacos isolados demonstram propriedades contráteis similares às do músculo intacto (3). Assim, nos últimos dez anos, alguns estudos foram realizados em miócitos cardíacos isolados de animais submetidos a modelos variados de exercício com o objetivo de revelar os mecanismos celulares responsáveis pela melhora da contractilidade do miocárdio induzida por exercício crônico, mas, em alguns casos, os resultados são conflitantes (25). Esta revisão teve como objetivo descrever e discutir as adaptações mecânicas dos miócitos cardíacos ao exercício crônico.

Adaptações mecânicas dos miócitos cardíacos ao exercício

Torna-se importante, para discutir as adaptações mecânicas ao exercício, considerar que neste processo outras adaptações intervenientes na contractilidade dos miócitos cardíacos ocorrem simultaneamente. Dentre estas se destaca a hipertrofia cardíaca, pois se relaciona diretamente com o desenvolvimento da força celular.

Os estudos com miócitos isolados intactos indicam que o exercício contínuo de longa duração aumenta o comprimento das células do ventrículo esquerdo (VE) de ratos (23, 21, 30, 29), sem alteração na espessura, embora alguns estudos não tenham observado estas adaptações (18,8,9). Ao mesmo tempo, em outros estudos, foi observado que o exercício do tipo intermitente aumentou a espessura dos miócitos ventriculares em ratos, sem alteração no comprimento, sendo esta adaptação mais acentuada nos miócitos da região próxima ao endocárdio (ENDO) (26,27).

Portanto, estes estudos com células isoladas reforçam os achados em seres humanos e animais *in vivo*: exercício aeróbio de baixa e média intensidade induz hipertrofia excêntrica (células longas), enquanto que o exercício anaeróbio de alta intensidade causa hipertrofia concêntrica (células espessas). A novidade é que os miócitos parecem adaptar-se à carga hemodinâmica do exercício dependendo da região da parede ventricular onde se encontram.

Uma maior contractilidade do miocárdio em resposta ao exercício tem sido observada *in vivo* (7), em corações isolados (40) e em músculo papilar de ratos exercitados

(37), apesar de alguns resultados em contrário (12). O aumento na contractilidade intrínseca dos miócitos é um mecanismo potencial para a explicação da melhora da função contrátil do miocárdio induzida pelo exercício. Assim, na última década, algumas tentativas foram feitas para isolar os mecanismos celulares e moleculares que possam explicar tal adaptação.

Contração Celular

Os primeiros estudos tentaram demonstrar o efeito do exercício crônico sobre a contração celular avaliada como encurtamento celular (sem sobrecarga, % do comprimento). Laughlin e colaboradores (18) demonstraram, pela primeira vez, que o exercício em esteira não afetou a amplitude de contração (encurtamento celular), assim como a velocidade de contração e relaxamento em células isoladas do VE de ratos. Respostas similares foram observadas em outro estudo (30).

Por outro lado, Moore e colaboradores (23) observaram alterações na contração dos miócitos cardíacos de animais treinados, dependendo das condições experimentais {aumento em alta concentração extracelular de cálcio $[Ca^{2+}]_o$ (2,0 mM) e baixa frequência de estímulo (0,067 Hz); e redução em baixa $[Ca^{2+}]_o$ (0,6 mM) e alta frequência de estímulo (0,2 Hz)}. As velocidades de contração e relaxamento celular não foram afetadas. Estes resultados indicam que o exercício alterou a contractilidade intrínseca das células cardíacas, provavelmente por modificar as rotas de influxo e efluxo de cálcio (Ca^{2+}) no sarcolema. Mais recentemente, Wisloff e outros (39) observaram que o exercício aumentou a amplitude de contração das células do VE de ratas, em condições fisiológicas {frequência (1-10Hz), $[Ca^{2+}]_o$ (1mM) e temperatura (37° C)}.

Em função das descobertas de diferenças morfológicas regionais, Natali e colaboradores (26,27) reportaram que, apesar de hipertrofiar as células ENDO, a corrida voluntária não afetou a amplitude de contração, assim como as velocidades de contração e relaxamento, das células ENDO e EPI de ratas, em condições experimentais consideradas fisiológicas {frequência (1-10Hz), $[Ca^{2+}]_o$ (1mM), temperatura (37° C)}.

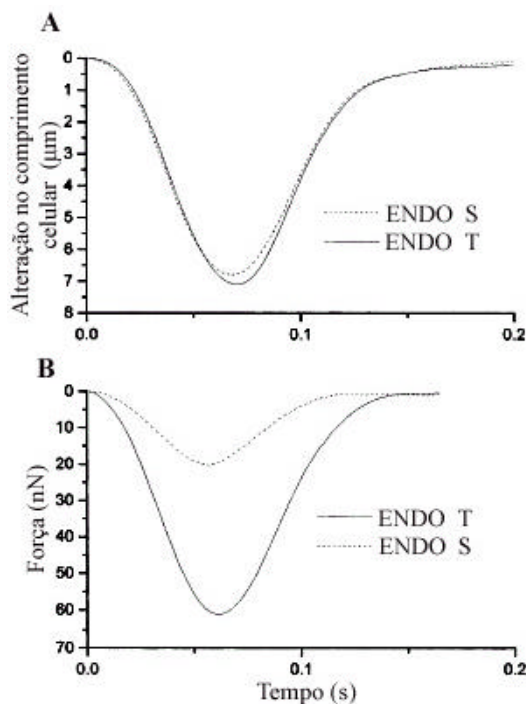
Estes resultados divergentes em estudos com miócitos isolados, a menor unidade contrátil do miocárdio, indicam que fatores, tais como, diferença nos modelos de exercício, nas técnicas para medir contração (i.e. sem sobrecarga, com sobrecarga), nas condições experimentais, nas propriedades morfológicas, mecânicas, bioquímicas e elétricas dos miócitos nas diferentes regiões da parede do miocárdio e outros (i.e. sexo e idade dos animais) podem ter influenciado tais resultados.

Desenvolvimento de Força Celular

A contração celular avaliada nos estudos mencionados acima (encurtamento da célula, sem sobrecarga), isto é, sem realizar força, é um índice de contração confiável e muito usado nos estudos com células isoladas e leva em consideração somente o comprimento da célula, pois é dado pela porcentagem de seu comprimento. Além disso, não reflete aquela realizada pelos miócitos cardíacos nas situações *in vivo*, pois os mesmos estão ligados uns aos outros, compondo o músculo cardíaco, e, quando o músculo contrai, durante a sístole, estes encurtam e desenvolvem força ao mesmo tempo.

Natali e colaboradores (27) demonstraram, pela primeira vez, que os miócitos hipertrofiados (ENDO) dos animais treinados exibiram a mesma amplitude de contração (encurtamento, porcentagem do comprimento) comparada às células dos animais sedentários (Fig. 1A), porém, desenvolveram uma força absoluta (contração com sobrecarga) três vezes maior que a dos animais sedentários (Fig. 1B).

Figura 1 - Amplitude de contração (isotônica) e desenvolvimento de força (auxotônica) de células representativas. (Adaptado de Natali et al., 2002)



Legenda: A, amplitude de contração de miócitos ventriculares de animal sedentário (S) e treinado (T) sem sobrecarga mecânica. B, força de contração desenvolvida pelos mesmos miócitos quando sobrecarregados mecanicamente por fibras de carbono.

Entretanto, quando a força absoluta foi normalizada pela área de seção transversa (AST) a diferença entre a força produzida pelas células hipertrofiadas foi muito menor. Isso indica que, no caso de hipertrofia concêntrica, a espessura da célula deve ser levada em consideração na avaliação da contractilidade celular intrínseca, pois, apesar de não contribuir para o encurtamento celular (amplitude de contração), irá contribuir para a habilidade da célula em gerar força.

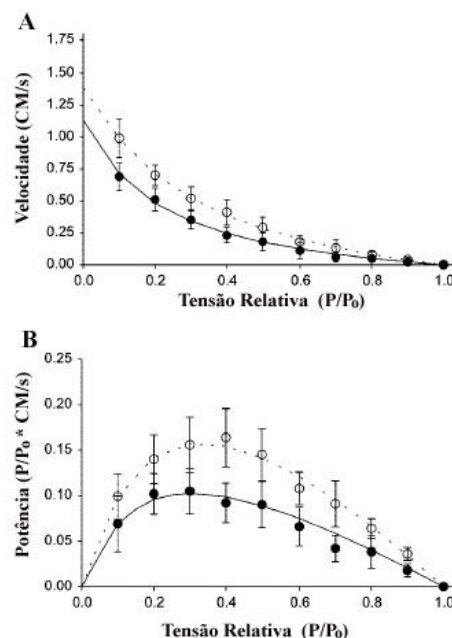
Relação Força-Velocidade Celular

Pouco se sabe a respeito dos efeitos do treinamento físico sobre a capacidade do miocárdio em realizar trabalho externo (relação força-velocidade ou potência). Em um estudo com preparação multicelular de músculo cardíaco (22) demonstrou-se que o exercício alterou a forma da curva força-velocidade (i.e. deslocamento para cima), aumentou a velocidade de contração, mas os efeitos destas alterações sobre a potência muscular não foram avaliados.

Em nível celular, recentemente, Diffie & Chung (11) demonstraram que o exercício crônico não alterou a velocidade máxima de contração celular, porém, observou-se um aumento na velocidade em desenvolver força

(contração com sobrecarga), o que resultou em uma redução na curvatura da curva força-velocidade (i.e. deslocamento para cima, Fig. 2A), e um aumento também no pique de potência, alterando a curva força-potência (i.e. deslocamento para cima, Fig. 2B).

Figura 2 – Curvas de força-velocidade e força-potência de células isoladas do ventrículo esquerdo de ratos controles e treinados. (Adaptado de Diffie & Chung, 2003)



Legenda: A, Curvas de força-velocidade compostas por miócitos de ratos controles e treinados. B, Curvas de força-potência construída com os dados de força-velocidade. Os pontos são médias $\pm$ DP dos grupos. As linhas são linhas de regressão da equação de Hill. (.), controles; (o), treinados; P/P_0 , valor de força; CM, comprimento do miócito.

Estes resultados sugerem que o treinamento físico provoca adaptações que podem aumentar a capacidade do miocárdio em realizar trabalho externo, ou seja, de ejetar sangue.

Mecanismos envolvidos na contractilidade intrínseca dos miócitos cardíacos em resposta ao exercício

Neste tópico serão abordados os efeitos do exercício crônico sobre alguns parâmetros cruciais na contractilidade intrínseca dos miócitos cardíacos, tais como a concentração intracelular de Ca^{2+} [Ca^{2+}]_i, a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} e a dependência do comprimento celular (1).

Concentração Intracelular de Cálcio ([Ca^{2+}]_i)

Os primeiros estudos em células cardíacas isoladas não demonstraram nenhum efeito de programas da corrida em esteira sobre o pico diastólico ou sistólico de Ca^{2+} (18), amplitude do Ca^{2+} transiente e Ca^{2+} transiente de repouso (31) em ratos. O mesmo foi observado em células de diferentes regiões do VE de ratos que correram voluntariamente (27). Entretanto, o pico de Ca^{2+} transiente foi maior em células do VE de animais exercitados em esteira, avaliado com uma baixa [Ca^{2+}]_o (0,75 mM) (30). O curso temporário do Ca^{2+} transiente não foi alterado em nenhum destes estudos.

Apesar destes resultados diversos, algumas tentativas têm sido feitas para revelar os efeitos do exercício sobre os principais mecanismos de regulação do Ca^{2+} intracelular.

A *corrente iônica de Ca^{2+} (I_{Ca})* não foi afetada por exercício em esteira, pois não houve alteração no influxo de Ca^{2+} via canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem em células isoladas do VE de ratos (18). Modelos similares de exercício também não foram capazes de alterar as funções intrínsecas da I_{Ca} (21) e a densidade de canais de Ca^{2+} em tecido ventricular de ratos (6).

Os *trocadores de Sódio-Cálcio* do sarcolema de músculo cardíaco de ratos treinados em esteira exibiram uma maior atividade, sem alteração da densidade (38), porém, isso não foi observado em outros estudos usando-se o mesmo modelo de exercício (32,28,17,39).

A atividade da *bomba de Ca^{2+} do sarcolema* em vesículas de sarcolema de músculo cardíaco de ratos foi aumentada por um programa de natação (32), porém, Laughlin e colaboradores (18) sugeriram que a atividade desta bomba não foi afetada pelo exercício crônico em esteira.

A *captação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático (RS)* mostrou-se aumentada devido a uma maior atividade da bomba de Ca^{2+} do RS em músculos papilares de ratos treinados em esteira (34). Buttrick e outros (4) relataram um aumento nos níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do gene que codifica a trifosfatase de adenosina da bomba de Ca^{2+} ($\text{Ca}^{2+}\text{ATPase}$) do RS (SERCA2) em corações de ratos treinados com natação. Resultados semelhantes foram obtidos em corações de animais treinados em esteira (36, 39). Por outro lado, a capacidade de fixação e captação de Ca^{2+} pelo RS em tecido cardíaco de animais exercitados em esteira não foram alteradas (17,35,6). Outros estudos indicam que a atividade da $\text{Ca}^{2+}\text{ATPase}$ do RS também não foi afetada pelo exercício em esteira (17,19).

A *liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático* não foi afetada pelo exercício crônico em tecido cardíaco de cães (35), além disso, o número de receptores de rianodina, não foi alterado em VE de ratos treinados em esteira (33,16,6).

Em suma, ainda não existe um quadro claro se o exercício pode aumentar a $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Deve-se observar, contudo, que os resultados divergentes nesta área podem ser devido ao emprego de diferentes modelos de exercício, métodos e condições experimentais.

Sensibilidade dos Miofilamentos ao Cálcio

Estudos que utilizaram trabéculas desmembranadas de VE de ratos (14,30), demonstraram que o exercício não alterou a relação pCa-tensão (relação da quantidade de Ca^{2+} com a tensão produzida).

Em miócitos cardíacos isolados, foi observado, em alguns estudos (23,39), mas não em outros (27) que a mesma amplitude de contração foi atingida pelos miócitos cardíacos intactos de animais treinados e destreinados, para a mesma amplitude de Ca^{2+} transiente.

Estudos demonstraram que o treinamento em esteira deslocou para a esquerda a relação pCa-tensão em miócitos ventriculares desmembranados isolados de ratos indicando, portanto, uma maior sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} (8,39). Outros estudos mais recentes reafirmaram que o exercício em esteira aumentou a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} em tensão submáxima, dependente

do comprimento dos sarcômeros (9,10), sendo este aumento maior nas células ENDO em comparação com células localizadas próximo ao epicárdio (EPI).

Portanto, apesar de alguns resultados em contrário, parece que o exercício crônico pode aumentar a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} nos miócitos cardíacos.

Relação tensão-comprimento celular

A influência do comprimento do músculo sobre a contractilidade (mecanismo de Frank-Starling) é um fator crucial na contração do miocárdio (5). Alterações na relação tensão ativa-comprimento foram observadas em músculos papilares de ratos treinados (22).

Em nível celular, entretanto, poucos estudos têm investigado o efeito do exercício crônico sobre esta relação. Natali e outros (27) reportaram, pela primeira vez, que a corrida voluntária aumentou a relação tensão ativa-comprimento do sarcômero em células ENDO de ratas em comparação às dos animais sedentários.

Recentemente, Diffe e Nagle (9) verificaram que o exercício em esteira aumentou a tensão ativa submáxima e máxima, relativa ao comprimento, em células ventriculares desmembranadas de ratos. Em estudo similar, foi observado que este aumento na tensão ativa foi maior nas células ENDO do que nas EPI dos animais treinados (10). Estes resultados indicam que esta alteração é própria dos elementos contráteis.

Em resumo, estes estudos em células isoladas sugerem que o exercício crônico pode modificar a relação tensão ativa-comprimento celular (mecanismo de Frank-Starling) em miócitos do VE, tornando a inclinação desta relação mais íngreme, o que indica uma maior contractilidade intrínseca. Indicam, também, que esta adaptação não é linear através da parede ventricular, sendo mais acentuada nas células ENDO.

O mecanismo de Frank-Starling poderia ser alterado também pela redução da tensão passiva do miocárdio. Alguns estudos (20,41), mas não outros (15,22) sugeriram que o exercício crônico pode aumentar a complacência do miocárdio.

Em nível celular, existem algumas evidências indiretas de que o exercício em esteira pode reduzir a rigidez (tensão passiva) de miócitos cardíacos (29,30). Porém, a relação tensão passiva-comprimento dos sarcômeros de miócitos intactos do VE de ratos exercitados voluntariamente, avaliada diretamente, não foi afetada (27). Em experimentos similares, em miócitos desmembranados isolados do VE de ratos exercitados em esteira, os resultados foram semelhantes (9,10).

Parece, então, que o exercício crônico não afeta a tensão passiva dos miócitos cardíacos intactos ou desmembranados.

Considerações finais

Entender as alterações das propriedades mecânicas dos miócitos cardíacos, a menor unidade contrátil do músculo cardíaco, em resposta ao exercício, é fundamental para explicar os mecanismos responsáveis pelas adaptações do músculo cardíaco ao exercício crônico.

Os estudos com miócitos cardíacos isolados convergem para a indicação de que o exercício crônico não é capaz de

alterar a $[Ca^{2+}]_i$ e a tensão passiva dos miócitos cardíacos, entretanto, pode aumentar a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} , sendo esta adaptação mais evidente quando os miócitos estão estendidos (comprimento do sarcômero superior ao de repouso), o que gera uma maior tensão ativa. Parece, também, que estas adaptações são mais pronunciadas nas células situadas próximo ao endocárdio.

Finalmente, ressalta-se que mais pesquisas são necessárias para um melhor entendimento dos mecanismos responsáveis por estas adaptações, porém, há de considerar-se que diferentes constatações podem ser feitas se diferentes modelos de exercício, técnicas para medir contração, região onde os miócitos estão localizados e condições experimentais são empregadas nas pesquisas.

Referências Bibliográficas

1. BERS, D.M. *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force*. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 1993.
2. BLOMQUIST, C.G. & SALTIN, B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann. Rev. Physiol.* 45: 169 – 189, 1983.
3. BRADY, A.J. Mechanical properties of isolated cardiac myocytes. *Physiol. Rev.* 71: 413 – 428, 1991.
4. BUTTRICK, P.M. et al. Alterations in gene expression in rat heart after chronic pathological and physiological loads. *J. Mol. Cel. Cardiol.* 26: 61 – 67, 1994.
5. CALAGHAN, S. e WHITE, E. The role of calcium in the response of cardiac muscle to stretch. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 00: 1 – 31, 1998.
6. DELGADO, J. et al. Chronic and acute exercise do not alter Ca regulatory systems and ectonucleotidase activities in rat heart. *J. Appl. Physiol.* 87: 152 – 160, 1999.
7. DI BELLO V. et al. Left ventricular function during exercise in athletes and in sedentary men. *Med. Sci. Sport Exerc.* 28: 190 – 196, 1996.
8. DIFEE, G.M., SEVERSEN, E.A. e TITUS, M.M. Exercise training increases the Ca^{2+} sensitivity of tension in rat cardiac myocytes. *J. Appl. Physiol.* 91:309-315, 2001.
9. DIFEE, G.M. e NAGLE, D.F. Exercise training alters length-dependence of contractile properties in rat myocardium. *J. Appl. Physiol.* 94: 1137-1144, 2003a.
10. DIFEE, G.M. e NAGLE, D.F. Regional differences in effect of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. *J. Appl. Physiol.* 95: 35-42, 2003b.
11. DIFEE, G.M. e CHUNG, E. Altered single cell force-velocity and power properties in exercise-trained rat myocardium. *J. Appl. Physiol.* 94: 1941-1948, 2003.
12. FULLER, E.O. & NUTTER, D.O. Endurance training in rats II. Performance of isolated and intact heart. *J. Appl. Physiol.* 51: 941 – 947, 1981.
13. GROSSMAN, W., JONES, D. & MCLAURIN, L.P. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest.* 56: 56 – 64, 1975.
14. HAZEL, A. et al. Effects of endurance training and 10 mM caffeine on the “pCa vs. tension” relationship in rat myocardium. *The Physiologist.* 39: A-38, 1996.
15. HEPP, A. et al. Left ventricular isovolumetric pressure-volume relations, “diastolic tone” and contractility in the rat heart after physical training. *B. Res. Cardiol.* 69: 516 – 532, 1974.
16. LANKFORD, E.B. et al. Endurance exercise alters the contractile responsiveness of rat heart to extracellular Na^+ and Ca^{2+} . *Med. Sci. Sport Exerc.* 30: 1502 – 1509, 1998.
17. LAUGHLIN, M.H. et al. Biochemical characterization of exercise-trained porcine myocardium. *J. Appl. Physiol.* 71: 229 – 235, 1991.
18. LAUGHLIN, M.H., SCHAEFER, M.E e STUREK, M. Effect of exercise training on intracellular free Ca transients in ventricular myocytes of rats. *J. Appl. Physiol.* 73: 1441 – 1448, 1992.
19. LEVINE, S.N e KINAZEWITZ, G.T. Exercise conditioning increases the myocardial calcium uptake. *J. Appl. Physiol.* 60: 1673 – 1679, 1986.
20. LEVINE, B. D. et al. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circ.* 84: 1016 – 1023, 1991.
21. MOKEKE, E.A. et al. Endurance training does not affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. *Am. J. Physiol.* 273: H1193 - H1197, 1997.
22. MOLE, P.A. Increased contractile potential of papillary muscle from exercise-trained rats hearts. *Am. J. Physiol.* 234: H421 - H425, 1978.
23. MOORE, R.L. et al. Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.* 264: C1180 - C1189, 1993.
24. MOORE, R.L. e KORZICK, D. H. Cellular adaptations of the myocardium to chronic exercise. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 37: 371 – 396, 1995.
25. NATALI, A.J. *Effects of voluntary exercise on the function of cardiac myocytes*. Doctor of Philosophy Thesis, School of Biomedical Sciences, University of Leeds, 2000.
26. NATALI, A. J. et al. Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes. *J. Exp. Biol.* 204:1191-1199, 2001.
27. NATALI, A. J. et al. Different regional effects of voluntary exercise on mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. *J. Physiol.* 541: 863-875, 2002.
28. NOVELA, L. et al. Exercise training does not alter cardiac sodium-calcium exchange activity. *Med. Sci. Sport Exerc.* 22: 56P, 1990.
29. PALMER, B. M. e MOORE, R.L. A model of isolated cardiac myocyte predicts an increase in myocyte compliance with exercise training. *The Physiologist.* 39: A – 40, 1996.
30. PALMER, B. M. et al. Shortening and $[Ca^{2+}]$ dynamics of left ventricular myocytes isolated from exercise-trained rats. *J. Appl. Physiol.* 85: 2159 – 2168, 1998.
31. PALMER, B.M. et al. Effects of chronic run training on Na^+ -dependent Ca^{2+} efflux from rat left ventricular myocytes. *J. Appl. Physiol.* 86: 584 – 591, 1999.
32. PIERCE, G.N. et al. Effects of chronic swimming training on cardiac sarcolemmal function and composition. *J. Appl. Physiol.* 66: 1715 – 1721, 1989.

33. RAMSEY, C. et al. Ca^{2+} -dependence of ryanodine binding to myocardium: effects of mild hypertension and training. *The Physiologist*. A-38, 1995.
34. TATE, C.A. et al. Enhanced calcium uptake of cardiac sarcoplasmic reticulum in exercise-trained old rats. *Am. J. Physiol.* 258: H431 - H435, 1990.
35. TATE, C. et al. Canine cardiac sarcoplasmic reticulum is not altered with endurance training. *Med. Sci. Sport Exerc.* 25: 1246 – 1257, 1993.
36. TATE, C. et al. SERCA2a and mitochondrial cytochrome oxidase expression are increased in hearts of exercise-trained old rats. *Am. J. Physiol.* 271: H68 - H72, 1996.
37. TIBBITS, G.F. et al. Influence of exercise on excitation-contraction coupling in rat myocardium. *Am. J. Physiol.* 240: H472 - H480, 1981.
38. TIBBITS, G. F., KASHIHARA, H. e O'REILLY, K. Na^+ - Ca^{2+} exchange in cardiac sarcolemma: modulation of Ca^{2+} affinity by exercise. *Am. J. Physiol.* 256: C638 - C643, 1989.
39. WISLOFF, U. et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. *Cardiovasc. Res.* 50:495-508, 2001.
40. WOODIWISS, A.J. e NORTON, G. R. Exercise-induced cardiac hypertrophy associated with an increased myocardial compliance. *J. Appl. Physiol.* 78: 1303 –1311, 1995.