

**EXERCÍCIO FÍSICO ALTERA A MORFOLOGIA DE  
CARDIOMIÓCITOS EM CAMUNDONGOS KNOCKOUT PARA OS  
RECEPTORES  $\beta$ 2-ADRENÉRGICOS**

*Aurora Corrêa Rodrigues<sup>1</sup>*

*Antônio José Natali<sup>1</sup>*

*Daise Nunes Queiroz da Cunha<sup>1</sup>*

*Alexandre Jayme Lopes Dantas Costa<sup>1</sup>*

*Anselmo Gomes de Moura<sup>1</sup>*

*Miguel Araujo Carneiro-Júnior<sup>1</sup>*

*Leonardo Bonato Felix<sup>2</sup>*

*Patrícia Chakur Brum<sup>3</sup>*

*Thales Nicolau Prímola-Gomes<sup>1</sup>*

**RESUMO**

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do treinamento físico sobre as propriedades morfológicas de miócitos do ventrículo esquerdo (VE) de camundongos *knockout* (KO) para receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos. Camundongos FVB/N e KO para os receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos com 4 meses de idade foram inicialmente separados aleatoriamente em quatro grupos: FVBc, FVBt, KO  $\beta$ 2c e KO  $\beta$ 2t. Os animais dos grupos treinados (FVBt e KO  $\beta$ 2t) foram submetidos a um protocolo de treinamento aeróbico de 8 semanas, 5 dias/semana, 1 hora/dia, com intensidade de 60% da velocidade máxima de corrida. Após a eutanásia, os cardiomiócitos do VE foram isolados por dispersão enzimática. O comprimento e a largura dos cardiomiócitos foram medidos utilizando-se um sistema de captação de imagens, e o volume celular foi calculado. Os resultados mostraram que os camundongos KO  $\beta$ 2t apresentaram maior comprimento celular, comparado ao grupo KO  $\beta$ 2c. Conclui-se que o protocolo de treinamento

---

Recebido para publicação em 06/2016 e aprovado em 10/2016.

<sup>1</sup>Laboratório de Biologia do Exercício, Departamento de Educação Física, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade Federal de Viçosa, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.  
Estudo financiado pela FAPEMIG (APQ-01449-13; BPD-00118-14).

aeróbico aumenta o comprimento dos miócitos do VE de camundongos KO para os  $\beta$ 2-ARs. Esse tipo de alteração é compatível com a hipertrofia cardíaca do tipo excêntrica.

**Palavras-chave:** atividade física, coração, hipertrofia.

## INTRODUÇÃO

No coração, os dois principais receptores adrenérgicos são os beta ( $\beta$ -ARs) e os alfa ( $\alpha$ -ARs), que representam 90% e 10% dos receptores adrenérgicos presentes no coração, respectivamente (O'CONNELL et al., 2014). Os seis subtipos de receptores adrenérgicos expressos nos cardiomiócitos são  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- e  $\beta$ 3-ARs e  $\alpha$ 1A-,  $\alpha$ 1B- e  $\alpha$ 1D-ARs (HEIN; KOBILKA, 1997).

Para compreender os mecanismos moleculares envolvidos na via de sinalização adrenérgica, estudos utilizam de modelo animal geneticamente modificado, transgênico (TG) ou *knockout* (KO) (NAGA PRASAD et al., 2001; BRUM et al., 2006). Embora os  $\beta$ 1- e  $\beta$ 2-ARs sejam funcional e estruturalmente mais semelhantes entre si do que com os  $\beta$ 3-ARs (DEVIC et al., 2001; XIANG et al., 2002), as evidências demonstram que há diferenças nos papéis dos subtipos de  $\beta$ 1- e  $\beta$ 2-ARs na função e na estrutura cardíaca (BRISTOW et al., 1986; BERNSTEIN et al., 2005).

As catecolaminas ativam os  $\beta$ 1- e  $\beta$ 2-ARs acoplados à proteína G estimulatória (Gs), que irá ativar a adenilato ciclase (AC). Quando ativada, a AC catalisa a adenosina trifosfato (ATP) em monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Este segundo mensageiro liga-se e ativa a proteína quinase A (PKA) dependente de AMPc. A PKA, por sua vez, fosforila diversas proteínas envolvidas no acoplamento excitação- contração dos cardiomiócitos (XIAO et al., 1999; BERS, 2002; FOERSTER et al., 2003; KATZ, 2003; XIANG; KOBILKA, 2003; FERRARA et al., 2014).

Quando ativado, o  $\beta$ 2-AR pode acoplar-se também à proteína Gi, subunidade da proteína G que inibe a ativação da AC nos cardiomiócitos (XIANG; KOBILKA, 2003). O acoplamento bifásico dos  $\beta$ 2-ARs sob estímulo agonista apresenta acoplamento predominante à proteína Gs no início da estimulação, seguido de acoplamento à proteína Gi (DEVIC et al., 2001; XIANG et al., 2002). A ação cardioprotetora dos

$\beta$ 2-ARs pode estar relacionada com sua capacidade de ativar a via de sinalização Gi-G $\beta$  $\gamma$ -PI3K-Akt (CHESLEY et al., 2000; ZHU et al., 2001; FUJITA; ISHIKAWA, 2011; CANNAVO et al., 2013), envolvida na síntese proteica. Um estudo observou que a estimulação dos  $\beta$ 2-ARs aumentou a atividade de PI3K e a ativação de Akt, o que promoveu a sobrevivência dos cardiomiócitos (FUJIO et al., 2000). A resposta cardioprotetora dos  $\beta$ 2-ARs se opõe à apoptose induzida pela via de sinalização dos  $\beta$ 1-ARs (COMMUNAL et al., 1999; BERNSTEIN, 2003).

Estudos apontam que reduzir a ativação dos  $\beta$ 1-ARs e aumentar a regulação da via de sinalização  $\beta$ 2-AR/Gi na hipertrofia cardíaca compensatória ou no estágio inicial da IC pode representar um mecanismo cardioprotetor (XIANG; KOBILKA, 2003). Entretanto, cabe ressaltar que a sinalização excessiva de  $\beta$ 2-AR/Gi pode atenuar o suporte contrátil mediado pela proteína Gs, contribuindo para o fenótipo de IC descompensada (XIANG; KOBILKA, 2003).

O uso de  $\beta$ -bloqueadores é uma estratégia terapêutica farmacológica reconhecida, que protege os cardiomiócitos do estímulo adrenérgico excessivo (MANN, 1998). Os resultados de diversos estudos comprovando a eficácia dos  $\beta$ -bloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca dão suporte à inclusão desses medicamentos em muitas diretrizes de tratamento a IC (BARRESE; TAGLIALATELA, 2013). Por outro lado, o treinamento físico é considerado uma estratégia terapêutica não farmacológica, por seu efeito benéfico em nível sistêmico e local nos músculos esqueléticos, no sistema vascular periférico, no coração e no sistema nervoso autônomo (SNOEK et al., 2013). Além disso, o treinamento é capaz de reduzir os fatores de risco associados a doenças cardiovasculares (POWERS et al., 2002).

Até onde vai nosso conhecimento, nenhum estudo verificou o efeito do treinamento sobre a estrutura cardíaca de camundongos KO para  $\beta$ -ARs. Assim, este estudo teve como objetivo investigar os efeitos do treinamento físico sobre as propriedades morfológicas de cardiomiócitos do ventrículo esquerdo (VE) de camundongos *knockout* para o receptor  $\beta$ 2-adrenérgico.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos selvagens e KO  $\beta$ 2, machos com 3 a 4 meses de idade, provenientes da linhagem FVB/N. Os

camundongos foram alojados em gaiolas individuais, receberam água e ração comercial *ad libitum*, sendo mantidos em ambiente com temperatura média controlada de 22°C e regime de luminosidade de claro/escuro de 12 horas. Os animais foram pesados no primeiro dia de cada semana, utilizando uma balança eletrônica digital (Marte – Brasil, modelo AS5500C). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal elaborado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), sob supervisão de uma médica veterinária (CRMV – SP 26.410). O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal da Universidade Federal de Viçosa, sob o protocolo nº 59/2012.

Os animais foram separados aleatoriamente em quatro grupos, a saber: Grupo Controle FVB (FVBc; n = 11): camundongos que não foram submetidos ao treinamento; Grupo Exercitado FVB (FVBt; n = 12): camundongos que foram submetidos ao treinamento; Grupo Controle  $\beta$ KO (KO $\beta$ 2c; n= 15): camundongos que não foram submetidos ao treinamento; e Grupo Exercitado  $\beta$ KO (KO $\beta$ 2t; n = 16): camundongos que foram submetidos ao treinamento.

A capacidade para o exercício dos animais foi medida pela distância total percorrida, avaliada por um protocolo de exercício progressivo em esteira (Panlab/Harvard Apparatus), como previamente descrito (FERREIRA et al., 2007). O teste foi realizado em todos os grupos experimentais antes e após o período de treinamento.

Após uma semana de adaptação à esteira, com 10 minutos cada sessão, os animais foram colocados nas baias 30 minutos antes do início do teste. A intensidade do exercício foi aumentada em 3 m/min a cada 3 minutos, iniciando em 6 m/min, com 0% inclinação até a exaustão, quando o animal não conseguia manter a corrida de acordo com a velocidade da esteira. O teste foi feito antes e após o protocolo experimental, para estimar a capacidade de exercício. Na quarta semana de treinamento foi realizado o mesmo teste, para ajustar a intensidade de treinamento dos animais treinados (FVBt e KO $\beta$ 2t). A intensidade do treinamento de cada grupo foi determinada pela média do respectivo grupo.

Com 4 meses de idade, os animais dos grupos FVBt e KO $\beta$ 2t foram submetidos a um protocolo de treinamento de corrida de intensidade moderada, como previamente descrito (OLIVEIRA et al., 2009). Em resumo, o treinamento consistiu de oito semanas de corrida em uma esteira rolante (Insight Instrumentos – Ribeirão Preto, SP, Brasil), cinco dias por semana, por 60 minutos. A velocidade e o tempo

de corrida foram progressivamente aumentados até alcançar 60% da velocidade máxima e 60 minutos na segunda semana de treinamento.

O isolamento dos cardiomiócitos do VE foi realizado conforme descrito anteriormente (ROMAN-CAMPOS et al., 2009). Em resumo, 48 horas da última sessão de treinamento, os animais foram pesados e sacrificados por decapitação. Em seguida, o coração foi removido e lavado com *ethylene glycol-bis (β-aminoethyl ether)-N,N,N',N'- tetraacetic acid (EGTA)*. A artéria aorta ascendente foi seccionada com uma tesoura e fixada uma cânula, e o coração, perfundido com *EGTA* em um sistema de *Langendorff* caseiro (37°C). Posteriormente, foi perfundida a solução enzimática contendo 10 mg/mL de colagenase tipo II (Worthington, EUA) e 0,8 μM de CaCl<sub>2</sub>, durante 10 minutos. Todas as soluções foram oxigenadas (O<sub>2</sub> 100% – White Martins, Brasil) e mantidas em temperatura de 37°C. Em seguida, o VE foi dissecado e cortado em pequenos pedaços. O tecido foi transferido para um tubo falcon contendo 10 mL da solução enzimática e disperso mecanicamente com uma pipeta de transferência. A seguir, o conteúdo do tubo foi filtrado e centrifugado (3.000 rpm) por 30s. O sobrenadante foi removido, e as células foram suspensas em solução lavado contendo 2,5 μM de CaCl<sub>2</sub>. Esse procedimento foi repetido com a solução lavado 2 contendo 5 μM de CaCl<sub>2</sub>, e as células foram armazenadas em solução-estoque 10 μM de CaCl<sub>2</sub>, em temperatura ambiente, até serem utilizadas. Os registros foram sempre feitos entre uma e três horas após o isolamento.

Os cardiomiócitos foram acomodados em uma câmara experimental, banhados pela solução-tampão HEPES à temperatura ambiente e visualizados em um monitor com aumento de 400x, através de uma lente de imersão em óleo (S Fluor, 40x, Nikon, EUA). O comprimento e a largura dos cardiomiócitos foram medidos utilizando-se um sistema de captação de imagens. As imagens das células foram visualizadas em um monitor de um computador através de uma câmera (Myocam, Ionoptix, EUA) acoplada a um microscópio invertido (Nikon Eclipse – TS100, EUA), utilizando-se um programa de captação de imagens (M-Vision 5XX, Ionoptix, EUA). O comprimento foi definido através da medição da imagem gerada no monitor, desde a borda direita até a borda esquerda das células. A largura foi definida através da medição da imagem gerada no monitor, desde a borda superior até a borda inferior, no ponto médio dos cardiomiócitos. Nas medições do comprimento e da largura dos cardiomiócitos foi utilizada uma régua

com precisão de 1 mm. Somente foram escolhidas para as medições as células que estavam em boas condições, com as bordas (direita/esquerda e superior/inferior) e as estriações sarcoméricas bem definidas, relaxadas em repouso, sem apresentarem contrações voluntárias. O volume celular foi calculado usando-se a fórmula proposta por Satoh et al. (1996): [Volume (pl) = comprimento (mm) x largura (mm) x  $(7,59 \times 10^{-3} \text{ pl/mm}^2)$ ].

Para escolha dos testes estatísticos, foi feita previamente uma análise da normalidade de cada variável medida. A comparação entre os valores iniciais e finais da variável peso corporal entre os grupos experimentais não apresentou distribuição normal. A comparação foi realizada pelo teste de Wilcoxon de duas vias para medidas repetidas. Ao final dos tratamentos, as comparações entre as médias dos grupos para as variáveis peso corporal, distância total percorrida e morfologia celular foram realizadas através de ANOVA de duas vias com *post-hoc* de Tukey. Os resultados são apresentados como média  $\pm$  erro-padrão da média (EPM). O nível de significância adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

Os resultados referentes ao efeito da deleção dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e do protocolo de treinamento aeróbico sobre o peso corporal estão apresentados na Tabela 1.

O peso corporal ao final do período experimental de todos os animais foi maior comparado com o peso corporal inicial ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 1** - Peso corporal dos animais

	Peso Corporal Inicial (g)	Peso Corporal Final (g)
FVBc (n = 11)	28,9 $\pm$ 0,6	32,0 $\pm$ 0,7*
FVBt (n = 12)	28,9 $\pm$ 0,5	30,6 $\pm$ 0,7*
KO $\beta$ 2c (n = 15)	29,1 $\pm$ 0,5	31,6 $\pm$ 0,6*
KO $\beta$ 2t (n = 16)	28,3 $\pm$ 0,5	30,4 $\pm$ 0,6*

Dados expressos em média  $\pm$  EPM. n = número de animais; FVBc = grupo FVB controle; FVBt = grupo FVB treinado; KO  $\beta$ 2c = grupo *knockout* para  $\beta$ 2-ARs controle; KO  $\beta$ 2t = grupo *knockout* para  $\beta$ 2-ARs treinado.

(\*) indica diferença do peso corporal inicial ( $p < 0,05$ ).

Todos os grupos treinados apresentaram maior distância total percorrida no teste de esforço progressivo em esteira, comparados com os seus respectivos grupos controles ( $p < 0,05$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distância total percorrida no teste final de capacidade para o exercício

	Distância total percorrida (m)
FVBc (n = 11)	549,9 ± 68,38
FVBt (n = 12)	719,04 ± 106,59*
KO $\beta$ 2c (n = 15)	394,65 ± 60,22
KO $\beta$ 2t (n = 16)	727,17 ± 88,79*

Dados expressos em média ± EPM. FVBc = controle sedentário; FVBt = controle treinado; KO  $\beta$ 2c = KO controle; KO  $\beta$ 2t = KO treinado; n = número de células.

(\*) indica diferença do respectivo grupo controle ( $p < 0,05$ ).

Na Tabela 3 são apresentados os resultados referentes ao efeito da deleção dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e do protocolo de treinamento aeróbico sobre o comprimento, a largura e o volume celular dos cardiomiócitos isolados do ventrículo esquerdo de camundongos.

Os camundongos dos grupos KO  $\beta$ 1c e KO  $\beta$ 1t apresentaram comprimento e volume celular menores que os animais dos grupos C57c e C57t, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

O protocolo de treinamento aumentou o comprimento dos cardiomiócitos dos grupos FVBt e KO  $\beta$ 2t, em comparação com os grupos FVBc e KO  $\beta$ 2c, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 3** - Morfologia celular

	Comprimento ( $\mu$ m)	Largura ( $\mu$ m)	Volume (pL)
FVBc (n = 92)	126,44 ± 3,01	145,32 ± 3,64	13,95 ± 0,51
FVBt (n = 58)	135,33 ± 3,80*	140,51 ± 4,59	14,51 ± 0,61
KO $\beta$ 2c (n = 74)	132,86 ± 3,30	137,02 ± 4,06	13,89 ± 0,51
KO $\beta$ 2t (n = 92)	138,21 ± 3,01*	136,63 ± 3,64	14,35 ± 0,51

Dados expressos em média ± EPM. FVBc = controle sedentário; FVBt = controle treinado; KO  $\beta$ 2c = KO controle; KO  $\beta$ 2t = KO treinado; n = número de células.

(\*) indica diferença do respectivo grupo controle ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos de um programa de treinamento com corrida aeróbica em esteira sobre as propriedades morfológicas de miócitos do VE de camundongos *knockout* para o receptor  $\beta$ 2-adrenérgico. Foi observado que os camundongos controle e KO  $\beta$ 2 treinados tiveram maior comprimento celular, comparados aos seus respectivos grupos controle.

Todos os camundongos apresentaram ganhos de peso corporal esperados ao longo do período experimental, devido ao crescimento. O peso corporal final dos animais KO  $\beta$ 2 (KO  $\beta$ 2c e KO  $\beta$ 2t) e FVB (FVBc e FVBt) não foram diferentes. Assim como na célula cardíaca, a ativação dos  $\beta$ -ARs no tecido adiposo leva à produção de AMPc, que ativa a PKA e estimula a lipólise no tecido adiposo. Apesar de o  $\beta$ 3-AR ser predominante no tecido adiposo de roedores, Soloveva et al. (1997) mostraram que camundongos com superexpressão de  $\beta$ 1-ARs apresentaram aumento na atividade lipolítica nos adipócitos. Sob estimulação  $\beta$ -adrenérgica, a lipólise nos adipócitos é maior através dos  $\beta$ 1- e  $\beta$ 3-ARs, com pequena participação dos  $\beta$ 2-ARs (ATGIE et al., 1997), o que justifica a semelhança entre os grupos KO  $\beta$ 2 e FVB, independentemente do treinamento físico.

A distância total percorrida dos grupos treinados (FVBt e KO  $\beta$ 2t) foi maior quando comparada aos respectivos controles (FVBc e KO  $\beta$ 2c). A maior distância total percorrida indica melhora na capacidade aeróbica induzida pelo protocolo de treinamento. O aumento na capacidade para o exercício está associado a adaptações cardiovasculares, que são consideradas características do estado de treinamento (MOORE; KORZICK, 1995). O aumento no  $VO_{2m\acute{a}x}$ , a bradicardia de repouso e o aumento no volume sistólico são exemplos das adaptações ao treinamento. Nossos achados de capacidade para o exercício corroboram os estudos prévios que utilizaram o mesmo protocolo de treinamento aeróbico e observaram maior distância total percorrida nos grupos treinados (FERREIRA et al., 2007; ROLIM et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2009; BUENO et al., 2010; VANZELLI et al., 2013).

No teste de esforço progressivo, esperava-se que os camundongos KO  $\beta$ 2 apresentassem maior distância total percorrida quando comparados aos controles FVB, visto que estudos prévios utilizando protocolo de exercício progressivo em esteira mostraram maior distância total percorrida em camundongos KO para  $\beta$ 2-ARs



(CHRUSCINSKI et al., 1999), todavia isso não ocorreu, e desconhecemos os motivos. Provavelmente, o protocolo de treinamento usado não foi capaz de aumentar o  $VO_{2\text{máx}}$  desses animais.

Quanto à morfologia dos cardiomiócitos do ventrículo esquerdo, foi observado que na linhagem FVB os animais treinados (FVBt e KO  $\beta 2t$ ) apresentaram maior comprimento celular que os controles (FVBc e KO  $\beta 2c$ ), sem alteração na largura e no volume celular. Isso indica uma hipertrofia cardíaca do tipo excêntrica, ocasionada pelo protocolo de treinamento aeróbico de intensidade moderada usado neste estudo. O treinamento aeróbico induz a hipertrofia fisiológica excêntrica, que está associada à estrutura cardíaca e à função cardíaca normal ou aumentada (ELLISON et al., 2012), assim como à melhora da capacidade aeróbica. A hipertrofia excêntrica é caracterizada pela adição de sarcômeros em série e, conseqüentemente, por aumento na dimensão interna da câmara ventricular (ATCHLEY; DOUGLAS, 2007; ELLISON et al., 2012). Estudos prévios que utilizaram protocolo de treinamento aeróbico também observaram aumentos no comprimento dos miócitos do VE de camundongos (KEMI et al., 2002) e de ratos (MOORE et al., 1993; WISLOFF et al., 2001) sem alteração genética.

## CONCLUSÃO

Concluiu-se que o treinamento com corrida em esteira, de intensidade moderada, por oito semanas aumenta o comprimento dos miócitos do VE de camundongos KO para os  $\beta 2$ -ARs. Esse tipo de alteração é compatível com a hipertrofia cardíaca do tipo excêntrica.

## ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of endurance training on the morphological properties of isolated left ventricle (LV) myocytes from  $\beta 2$ -adrenergic receptors knockout mice (KO  $\beta 2$ ). Four-month old FVB/N and KO  $\beta 2$  mice were randomly allocated into one of the 4 groups: FVBc, FVBt, KO  $\beta 2c$  e KO  $\beta 2t$ . The animals from FVBt, KO  $\beta 2t$  groups were submitted to a protocol of aerobic training 8 weeks, 5 days/week, 1 hour/day, intensity of 60% of maximal speed. At sacrifice, the heart was removed and LV myocytes were enzymatically dispersed.

Cell length and width were measured using an image capture system and cell volume was calculated. The results showed that KO  $\beta$ 2t group showed higher cell length compared to the KO  $\beta$ 2c group. In conclusion, the aerobic training protocol increases the length of LV myocytes in KO  $\beta$ 2 mice. This change is compatible with eccentric cardiac hypertrophy. **Key Words:** physical activity, heart, hypertrophy.

## REFERÊNCIAS

- ATCHLEY, A. E., JR.; DOUGLAS, P. S. Left ventricular hypertrophy in athletes: morphologic features and clinical correlates. **Cardiol. Clin.**, v. 25, n. 3, p. 371-82, 2007.
- ATGIE, C.; D'ALLAIRE, F.; BUKOWIECKI, L. J. Role of beta1- and beta3-adrenoceptors in the regulation of lipolysis and thermogenesis in rat brown adipocytes. **Am. J. Physiol.**, v. 273, n. 4 Pt 1, p. C1136-42, 1997.
- BARRESE, V.; TAGLIALATELA, M. New advances in beta-blocker therapy in heart failure. **Front Physiol.**, v. 4, p. 323, 2013.
- BERNSTEIN, D. Exercise assessment of transgenic models of human cardiovascular disease. **Physiol. Genomics**, v. 13, n. 3, p. 217-26, 2003.
- BERNSTEIN, D. et al. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by beta-adrenergic receptor subtypes. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 289, n. 6, p. H2441-9, 2005.
- BERS, D. M. Cardiac excitation-contraction coupling. **Nature**, v. 415, n. 6868, p. 198-205, 2002.
- BRISTOW, M. R. et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. **Circulation Research**, v. 59, n. 3, p. 297-309, 1986.
- BRUM, P. C. et al. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. **An. Acad. Bras. Ciênc**, v. 78, n. 3, 2006.
- BUENO, C. R., JR. et al. Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca<sup>2+</sup> handling-related protein expression in

sympathetic hyperactivity-induced heart failure. **J. Appl. Physiol.** (1985), v. 109, n. 3, p. 702-9, 2010.

CANNAVO, A. et al. beta1-adrenergic receptor and sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) reciprocal downregulation influences cardiac hypertrophic response and progression to heart failure: protective role of S1PR1 cardiac gene therapy. **Circulation**, v. 128, n. 15, p. 1612-22, 2013.

CHESLEY, A. et al. The beta(2)-adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. **Circ. Res.**, v. 87, n. 12, p. 1172-9, 2000.

CHRUSCINSKI, A. J. et al. Targeted disruption of the beta2 adrenergic receptor gene. **J. Biol. Chem.**, v. 274, n. 24, p. 16694-700, 1999.

COMMUNAL, C. et al. Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis : role of a pertussis toxin-sensitive G protein. **Circulation**, v. 100, n. 22, p. 2210-2, 1999.

DEVIC, E. et al. Beta-adrenergic receptor subtype-specific signaling in cardiac myocytes from beta(1) and beta(2) adrenoceptor knockout mice. **Molecular Pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 577-83, 2001.

ELLISON, G. M. et al. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. **Heart**, v. 98, n. 1, p. 5-10, 2012.

FERRARA, N. et al. beta-adrenergic receptor responsiveness in aging heart and clinical implications. **Front Physiol.**, v. 4, p. 396, 2014.

FERREIRA, J. C. et al. Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 34, n. 8, p. 760-5, 2007.

FOERSTER, K. et al. Cardioprotection specific for the G protein Gi2 in chronic adrenergic signaling through beta 2-adrenoceptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 24, p. 14475-80, 2003.

FUJIO, Y. et al. Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart. **Circulation**, v. 101, n. 6, p. 660-7, 2000.

FUJITA, T.; ISHIKAWA, Y. Apoptosis in heart failure. The role of the beta-adrenergic receptor-mediated signaling pathway and p53-mediated signaling pathway in the apoptosis of cardiomyocytes. **Circ. J.**, v. 75, n. 8, p. 1811-8, 2011.

HEIN, L.; KOBILKA, B. K. Adrenergic receptors from molecular structure to in vivo function. **Trends Cardiovasc. Med.**, v. 7, n. 5, p. 137-45, 1997.

KATZ, A. M. Heart failure: a hemodynamic disorder complicated by maladaptive proliferative responses. **J. Cell Mol. Med.**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2003.

MANN, D. L. Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 41, n. 1, Suppl 1, p. 1-8, 1998.

MOORE, R. L.; KORZICK, D. H. Cellular adaptations of the myocardium to chronic exercise. **Prog. Cardiovasc. Dis.**, v. 37, n. 6, p. 371-96, 1995.

NAGA PRASAD, S. V.; NIENABER, J.; ROCKMAN, H. A. Beta-adrenergic axis and heart disease. **Trends Genet.**, v. 17, n. 10, p. S44-9, 2001.

O'CONNELL, T. D. et al. Cardiac alpha1-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. **Pharmacol. Rev.**, v. 66, n. 1, p. 308-33, 2014.

OLIVEIRA, R. S. et al. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT signalling pathway in heart failure mice. **J. Physiol.**, v. 587, n. Pt 15, p. 3899-910, 2009.

POWERS, S. K. et al. Exercise and cardioprotection. **Curr. Opin. Cardiol.**, v. 17, n. 5, p. 495-502, 2002.

ROLIM, N. P. et al. Exercise training improves the net balance of cardiac Ca<sup>2+</sup> handling protein expression in heart failure. **Physiol. Genomics**, v. 29, n. 3, p. 246-52, 2007.

ROMAN-CAMPOS, D.; CARNEIRO-JUNIOR, M. A.; PRIMOLA-GOMES, T. N.; SILVA, K. A.; QUINTAO-JUNIOR, J. F.; GONDIM, A. N. et al. Chronic exercise partially restores the transmural heterogeneity of action potential duration in left ventricular myocytes of spontaneous hypertensive rats. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, v. 39, p. 155-7, 2012.

SATOH, H., L. M. et al. Surface: volume relationship in cardiac myocytes studied with confocal microscopy and membrane capacitance measurements: species-dependence and developmental effects. **Biophys. J.**, v.70, n.3, p. 1494-504, 1996.

SNOEK, J. A. et al. Effect of aerobic training on heart rate recovery in patients with established heart disease; a systematic review. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e83907, 2013.

SOLOVEVA, V. et al. Transgenic mice overexpressing the beta 1-adrenergic receptor in adipose tissue are resistant to obesity. **Mol. Endocrinol.**, v. 11, n. 1, p. 27-38, 1997.

VANZELLI, A. S. et al. Integrative effect of carvedilol and aerobic exercise training therapies on improving cardiac contractility and remodeling in heart failure mice. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e62452, 2013.

WISLOFF, U. et al. Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. **Cardiovasc. Res.**, v. 50, n. 3, p. 495-508, 2001.

XIANG, Y.; KOBILKA, B. K. Myocyte adrenoceptor signaling pathways. **Science**, v. 300, n. 5625, p. 1530-2, 2003.

XIANG, Y. et al. Caveolar localization dictates physiologic signaling of beta 2-adrenoceptors in neonatal cardiac myocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 37, p. 34280-6, 2002.

XIAO, R. P. et al. Recent advances in cardiac beta(2)-adrenergic signal transduction. **Circ. Res.**, v. 85, n. 11, p. 1092-100, 1999.

ZHU, W. Z. et al. Dual modulation of cell survival and cell death by beta(2)-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 98, n. 4, p. 1607-12, 2001.

#### **Autor para correspondência:**

Departamento de Educação Física - U. F. Viçosa  
Av. P. H. Rolfs s/n 36570 000 - Viçosa, MG, Brasil  
E. mail: aurora.rodrigues@ufv.br