

Efeito Anti-inflamatório do Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca: Papel do TNF- α e da IL-10

Anti-inflammatory Effect of Physical Training in Heart Failure: Role of TNF- α and IL-10

Miguel Luiz Batista Júnior¹, Renato Delascio Lopes^{2,3}, Marília Cerqueira Leite Seelaender¹, Antonio Carlos Lopes²

Grupo de Biologia Molecular da Célula - Instituto de Ciências Biomédicas I e Departamento de Medicina Interna - Universidade Federal de São Paulo¹, SP; Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal de São Paulo², SP - Brasil; Duke Clinical Research Institute, Durham - North Carolina³ - USA

Resumo

Nos últimos 50 anos, a compreensão sobre as alterações deteriorativas envolvidas na progressão da insuficiência cardíaca (IC), descritas inicialmente como decorrentes de alterações na retenção de sais e fluidos, ou alterações nos parâmetros hemodinâmicos, mudou significativamente. Recentemente, diversos estudos em pacientes com IC demonstraram níveis plasmáticos (ou no soro) alterados de citocinas pro-inflamatórias, tais como o fator α de necrose tumoral (TNF- α), as interleucinas 1, 6 e 18, e a cardiotropina-1, dentre outros marcadores inflamatórios. Essas alterações mostraram-se independentes da etiologia da IC, sugerindo uma via patogênica comum. Em resposta a esses novos achados, intervenções no sentido de evitar e/ou reduzir essas alterações inflamatória tem sido propostas.

Os benefícios cardiovasculares, induzidos treinamento aeróbio realizados em intensidades variando de leve a moderada, têm sido previamente relatados. Além disso, tem-se demonstrado que o treinamento físico (aeróbio moderado) parece capaz de modular, na vigência de um quadro inflamatório crônico anormal, a expressão elevada de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão solúveis, fatores quimioatratantes e estresse oxidativo. Tomados em conjunto, esses dados indicam um possível efeito anti-inflamatório induzido pelo treinamento físico.

Dessa forma, esta revisão tem por objetivo abordar o treinamento físico como uma alternativa não farmacológica adjuvante a ser administrada em alguns quadros patológicos em que predominam as alterações crônicas do TNF- α , como na IC. Por sua vez, o “efeito anti-inflamatório” induzido pelo treinamento físico parece ser mediado principalmente pela IL-10.

Palavras-chave

Exercício, insuficiência cardíaca, doença da artéria coronária, interleucinas.

Correspondência: Miguel Luiz Batista Júnior •

Instituto de Ciências Biomédicas I, Universidade de São Paulo – Av. Lineu Prestes, 1524, sala 434, - Butantã - 05508-900, São Paulo, SP, Brasil
E-mail: migueljr@usp.br
Artigo recebido em 25/08/08; revisado recebido em 28/09/08; aceito em 15/10/08.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de fisiopatologia complexa, que pode ser resultante de qualquer disfunção funcional ou estrutural que atinja o coração, e conseqüentemente, comprometa a capacidade dos ventrículos de encherem e bombear sangue satisfatoriamente^{1,2}. As manifestações cardinais da IC são dispnéia e fadiga, as quais podem limitar a capacidade de realizar esforço físico (intolerância ao exercício físico) e podem culminar em processos que conduzem à congestão pulmonar sistêmica e ao aumento da resistência vascular periférica^{1,3,4}. As principais causas de origem cardíaca da IC são as doenças das artérias coronárias, a hipertensão, as cardiomiopatias dilatadas e as doenças das válvulas cardíacas^{1,2}.

Atualmente, as alterações deteriorativas envolvidas na progressão da IC, as quais foram anteriormente compreendidas como decorrentes de alterações na retenção de sal e água ou de alterações nos parâmetros hemodinâmicos, têm sido descritas como recorrentes de processos que culminam na ativação inflamatória local e sistêmica⁵⁻⁹, evidenciadas pelo aumento na expressão gênica e na produção de citocinas pró-inflamatórias como: Fator α de necrose tumoral (TNF- α); interleucinas 1 β (IL-1 β), 6 (IL-6) e 18 (IL-18); cardiotropina-1; quimiocinas CC e CXC; dentre outros marcadores inflamatórios, no plasma, músculo-esqueléticos e cardíacos, assim como em linfócitos periféricos em ratos e pacientes com IC. Esses mediadores inflamatórios podem, além de contribuir para a fisiopatologia e progressão estrutural e funcional do músculo cardíaco, atuar diretamente no aparecimento das manifestações periféricas da síndrome da IC, principalmente nas alterações relacionadas à diminuição da massa muscular e alterações funcionais^{10,11}, dentre outras.

Seguindo essa linha de raciocínio, Coats e cols.⁷ propuseram uma hipótese intitulada “Hipótese muscular da IC”, segundo a qual, as alterações degenerativas são decorrentes de uma perfusão reduzida nos músculos esqueléticos causada pelo baixo débito cardíaco, resultando em uma hipóxia tecidual. Se forem mantidas por um longo tempo, a hipóxia tecidual e um conseqüente aumento na produção de radicais livres passam a ser um potente estímulo para a produção de citocinas pro-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), mediada pelo fator de transcrição nuclear κ B (κ NF- κ B), o qual iniciaria uma cascata de eventos que consiste na expressão da óxido nítrico sintetase indutível (iNOS), apoptose do músculo esquelético e perda de massa muscular^{5,11-13}.

Por conseguinte, apesar de nos últimos anos a grande maioria dos estudos sobre IC terem focado as citocinas pró-inflamatórias, atualmente, as citocinas anti-inflamatórias - em especial a IL-10 - têm ganhado destaque e podem ter um papel importante na fisiopatologia da IC^{14,15}. Em pacientes com IC, uma diminuição na concentração plasmática de IL-10 tem sido relatada e correlacionada positivamente com uma piora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo¹⁶. Além disso, em animais com IC induzida pelo IM, a utilização da relação da produção da IL-10 pelo TNF- α (taxa IL-10/ TNF- α) tem sido recentemente demonstrada como um indicador com maior precisão do grau de disfunção ventricular nessa condição^{14,17}.

O treinamento físico, realizado principalmente através de exercícios aeróbios, tem sido considerado como a base de sustentação dos programas de reabilitação cardíaca e uma importante forma de tratamento não farmacológico, através do qual se pode alcançar os objetivos estabelecidos para minimizar os fatores de risco que predispõem o indivíduo às doenças cardiovasculares^{18,19}.

Além dos benefícios cardiovasculares, induzidos tanto pelas adaptações na função do coração enquanto bomba, como nas adaptações periféricas, o treinamento físico parece capaz de modular, na vigência de um quadro inflamatório crônico anormal, a expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão solúveis e fatores quimioatratantes^{8,20}. A utilização do treinamento aeróbio em esteira ergométrica a 70% VO_{2pico} durante seis meses, foi capaz de atenuar a expressão local aumentada de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) no músculo estriado esquelético em pacientes com IC. Ainda no mesmo estudo, demonstrou-se que essa redução foi associada à redução na expressão do gene da isoforma indutível da óxido nítrico sintetase (iNOS) e ao acúmulo intracelular de óxido nítrico (NO), sugerindo então que a utilização do treinamento físico deva ser realizada não apenas como uma forma de intervenção que objetiva a melhora das capacidades físicas (comprometidas ou não pelo IC), mas como uma estratégia terapêutica com finalidade anti-inflamatória local.

Nesse aspecto, estudos têm demonstrado alterações na concentração plasmática de IL-10 e IL-1ra (receptor antagonista para IL-1) após o exercício físico, condição a qual pode contribuir ao *milieu* anti-inflamatório, e dessa forma, ser um importante mediador dos efeitos anti-inflamatórios do treinamento físico. A IL-10 pode atuar em diferentes tipos celulares e induz a supressão da resposta inflamatória nos mais variados tipos celulares²¹. Além disso, essa citocina tem sido postulada como a principal molécula responsável pelo "orquestramento" de reações inflamatórias, em particular a inibição das alterações mediadas pelo TNF- α ^{21,22}.

Por outro lado, apesar do aumento crescente de evidências indicando a relação entre o efeito anti-inflamatório do exercício físico, bem como seu efeito protetor e/ou inibidor em vários quadros patológicos, os possíveis efeitos ao longo do tempo (treinamento) ainda não estão bem caracterizados.

Portanto, pode-se depreender que, apenas recentemente tem-se focado o possível efeito anti-inflamatório do treinamento físico sobre a produção de citocinas pró (TNF- α) e anti-inflamatória (IL-10) em pacientes com IC. Por outro lado,

as adaptações oriundas do treinamento aeróbio moderado (55% - 65% VO_{2pico}) podem ter efeitos imunomoduladores, notadamente na produção da IL-10, condição que poderia ser ainda mais evidente em quadros patológicos que apresentam, de maneira crônica, um aumento na produção desses marcadores inflamatórios. Além disso, o aumento da atividade física é crítico no tratamento adjuvante de pacientes com IC, dependendo, naturalmente, da intensidade dessa redução na gravidade da doença.

Papel do TNF- α na progressão da IC

Como descrito acima, as citocinas pró-inflamatórias, em especial o TNF- α , bem como outros mediadores inflamatórios, como as quimiocinas, têm um papel de destaque em vários níveis da IC, sendo que, no início, apesar de sua liberação ter função restauradora ou reparadora, quando mantidas ao longo do tempo podem ter um papel importante na modulação das alterações deteriorativas do quadro de IC²³. Esses dados são corroborados por outros provenientes de estudos em modelos em que se induziu experimentalmente níveis elevados de mediadores inflamatórios com o TNF- α e o óxido nítrico, a fim de mimetizar algumas alterações clínicas características da IC, tais como disfunção progressiva do ventrículo esquerdo, edema pulmonar e cardiomiopatias²⁴. Ainda, alterações detectadas nos níveis plasmáticos apresentam correlação com vários marcadores de disfunções características da IC, além de serem marcadoras de prognóstico e severidade da mesma^{25,26}.

Além das alterações nos níveis plasmáticos, um estudo recente²⁷ demonstrou correlações positivas entre os níveis de TNF- α no miócito cardíaco e no núcleo paraventricular no hipotálamo em ratos com IC. Adicionalmente, essas alterações foram relacionadas à maior excitação neuro-humoral na região cardiovascular cerebral²⁸, e, juntamente com uma maior ativação do sistema renina-angiotensina²⁹, sugerem uma possível interação entre esses sistemas (imune x renina-angiotensina) e modular alterações como retenção de sódio e água e nos processos de remodelação cardíaca em ratos com IC.

O TNF- α foi descrito em 1975 e inicialmente foi nomeado como caquexina, devido a seu potente efeito citotóxico contra células tumorais^{23,25}. É um polipeptídeo trimérico (17 kDa), produzido principalmente por monócitos e macrófagos ativados, além de outras células, como: linfócitos, fibroblastos, neutrófilos, músculo liso e mastócitos^{23,30}. Essa citocina pode atuar em quase todo o tipo de células nucleadas, através de dois tipos de receptores de membrana, tipo I (RTNF-I, p55) e tipo II (RTNF-II, p75), ou como molécula solúvel, ambos ativos biologicamente^{8,23}.

Estudos anteriores demonstraram a presença de ambos os tipos de receptores, tanto no músculo esquelético³¹, como no cardíaco⁸. Após a translação, similarmente ao próprio TNF- α , ambos receptores são inseridos na membrana celular. Na clivagem proteolítica, realizada por uma metaloproteinase conversora de TNF- α (TACE), os RTNF, bem como o próprio TNF- α , são liberados em sua forma solúvel. Dessa forma, os fragmentos dos domínios extracelulares de ambos os receptores de TNF- α (tipo I e II) podem ser liberados da membrana celular

Artigo de Revisão

e quantificados em sua forma solúvel (RsTNF-I e RsTNF-II), na urina e no plasma, tendo sido apontados como reguladores da atividade biológica desta citocina³².

Em concentrações fisiológicas, os RsTNF podem atuar como um “reservatório de liberação lenta”, aumentando dessa forma, a meia vida desta citocina^{23,33}. Quando presente em concentrações elevadas, como em pacientes com IC severa (classe III e IV, NYHA), os RsTNF podem inibir o aumento patológico da atividade do TNF- α , atuando dessa forma como uma antimolécula de TNF- α ⁸.

Em 1990, Lavine e cols.³⁴ observaram que pacientes com IC apresentaram níveis médios aumentados dessa citocina ($115 \pm 25 \times 9 \pm 3$ U/mL), quando comparados a indivíduos sem a doença. Também demonstraram que quanto maior o aumento, maior a tendência desses pacientes desenvolverem o quadro de caquexia cardíaca. Estudos recentes têm demonstrado concentrações elevadas de TNF- α em indivíduos portadores de caquexia cardíaca, sendo essa citocina um importante preditor de perda de peso³⁵.

O TNF- α pode ser o principal causador de uma série de distúrbios metabólicos presentes em indivíduos com IC, tais como: elevada taxa metabólica²⁵; diminuição do fluxo de sangue para tecidos periféricos e disfunção endotelial^{7,36}; ativação da íONS^{11,37}; e alteração no metabolismo das proteínas e dos lipídeos³⁸. Além de seu conhecido efeito termogênico, concentrações elevadas dessas citocinas podem estar relacionadas à elevação nas concentrações plasmáticas de insulina, às anormalidades no metabolismo dos hormônios esteroidais, ao hormônio do crescimento³⁹, à disfunção do

ventrículo esquerdo⁵ e à intolerância ao exercício^{3,7,40}.

No entanto, pouco se sabe em relação aos mecanismos responsáveis por induzir esse aumento na produção de TNF- α , e dessa forma, algumas hipóteses têm sido propostas (figura 1). Sabidamente, monócitos e macrófagos ativados são a principal fonte de TNF- α ²³, sendo que, um aumento na produção de prostaglandina E₂, observado em pacientes com IC, poderia estimular macrófagos a produzir TNF- α ³⁸. Estudos anteriores⁴¹ demonstraram que macrófagos da cavidade peritoneal, em ratos com IC induzida por IM, apresentam aumento na produção de TNF- α , entre outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-6), quando estimulados com LPS.

Por outro lado, evidências recentes têm sugerido que na IC, o TNF- α estaria alterado independentemente do quadro inflamatório e da causa da doença, sugerindo que o aumento dessa citocina esteja mais associado à presença das limitações impostas pela IC, ao invés de ser ela a causadora desse quadro^{6,42}. Dessa forma, na IC, os mecanismos moduladores da produção de TNF- α são pouco compreendidos, e, por outro lado, essa citocina parece ter um papel complexo sendo um “elo” de comunicação entre vários sistemas regulatórios^{5,38}.

Papel do IL-10 na progressão da IC

Devido ao grande número de estudos que relacionaram o papel das citocinas pró-inflamatórias com a patogênese e progressão da IC, conseqüentemente a essa, tem sido especulada a possibilidade de intervenções com a manipulação de citocinas antiinflamatórias como adjuvantes nas terapias

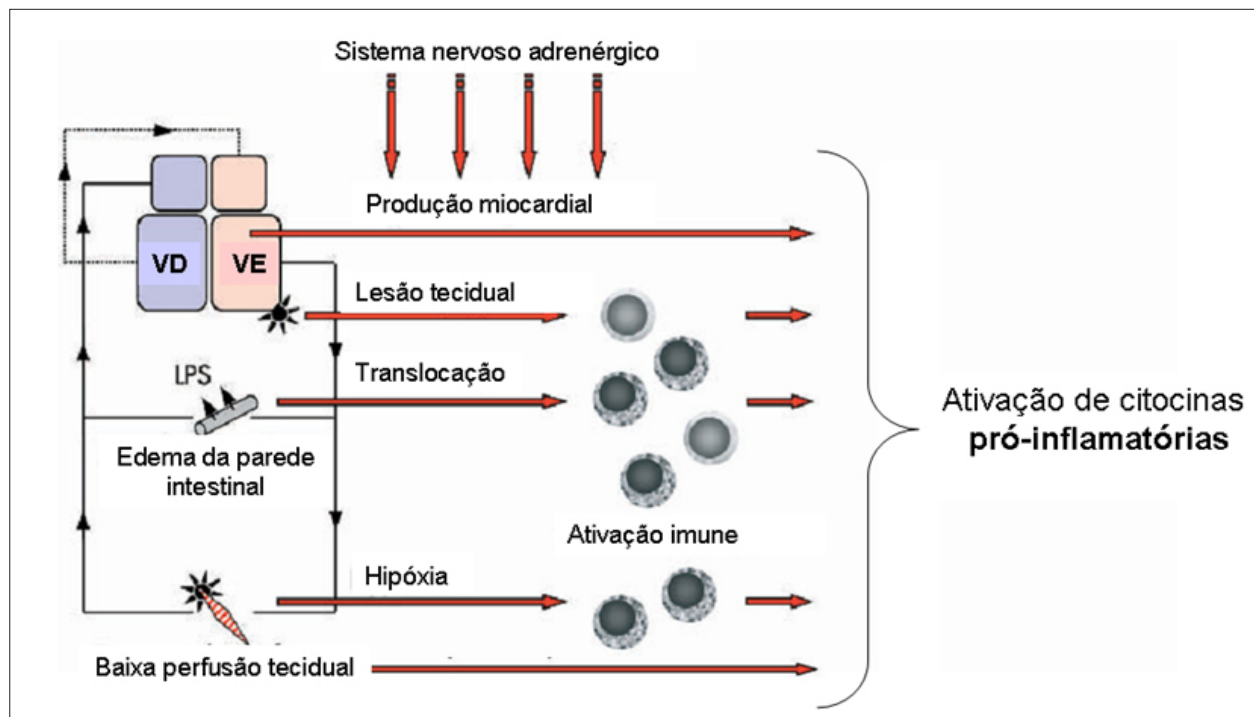


Fig. 1 - Hipóteses sobre a origem das citocinas pró-inflamatórias e ativação do sistema imune na IC. Essas podem ser complementares entre si. O próprio miocárdio é capaz de secretar citocinas pró-inflamatórias, o qual pode ser estimulado por ativação adrenérgica. O mesmo pode ocorrer com o músculo esquelético. Lesão tecidual do miocárdio (por exemplo), infarto do miocárdio, translocação de bactérias e hipóxia tecidual periférica, podem conduzir à ativação de leucócitos periféricos, que eventualmente podem conduzir à ativação de citocinas pró-inflamatórias. LPS: lipopolissacarídeo; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. Adaptado de⁹.

em pacientes com IC. Por outro lado, apesar desse potencial terapêutico, apenas recentemente tem-se focado o papel de IL-10 na IC^{14,43}.

A interleucina 10 (IL-10) é um polipeptídeo homodimérico de 17 kDa, que foi inicialmente descrito como um fator produzido por linfócitos T auxiliares (tipo 2) com propriedades inibitórias em clones de linfócitos T auxiliares (tipo 1), notadamente na resposta proliferativa e na produção de citocinas²¹. Essa citocina é produzida por uma série de diferentes tipos celulares, em especial as células inflamatórias como macrófagos e linfócitos T, onde é o principal inibidor da síntese de citocinas e da atividade funcional de macrófagos, bem como inibe a produção, tanto das citocinas pró-inflamatórias, como das metaloproteinases da matriz extracelular^{6,21}.

Sua atividade biológica é mediada através de seu receptor de membrana (IL-10R), o qual pertence ao subgrupo de receptores similares ao interferon (INF), da família dos receptores de citocinas classe II^{21,22}. Dessa forma, a IL-10 pode inibir a produção de várias citocinas, tais como TNF- α , IL-1 β e IL-6, em uma variedade de tipos celulares, além de se automodular^{15,21}. Também inibe a geração de espécies reativas do oxigênio (intermediários) e aumenta a liberação dos receptores RsTNF, os quais podem antagonizar os efeitos do TNF- α ⁴⁴. Além disso, estudos têm demonstrado que a IL-10 tem sua produção aumentada em processos inflamatórios, como na anemia e na artrite reumatóide, além da IC, exercendo uma função predominantemente imunomoduladora nessas condições¹⁵.

Bolger e cols.⁴⁵ demonstraram que a IL-10 inibe a secreção de TNF- α em células mononucleares do sangue periférico isolado (*ex vivo*) de pacientes com IC (classe funcional III, NYHA). Em outro estado inflamatório crônico - como a aterosclerose - em camundongos (C57BL/6), *knockout* para IL-10) a IL-10 também tem sido descrita por suas propriedades protetoras (antiinflamatória) em retardar a progressão da doença, uma vez que altos níveis de IL-10 foram associados com a diminuição de apoptose e da expressão de mRNA da iONS-1 em células endoteliais, macrófagos e linfócitos T desses animais⁴⁶.

Como foi bem caracterizado acima, a IL-10 atua predominantemente de maneira antiinflamatória e modulatória na resposta inflamatória, condição que parece ser ainda mais evidente em condições (doenças) inflamatórias crônicas, principalmente naquelas em que o TNF- α parece atuar de maneira significativa (ex.: artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença inflamatória do trato digestório, IC, dentre outras)^{45,47,48}. Nesse sentido, o estudo de Gullestand e cols.⁴³ demonstrou que a infusão intravenosa de imunoglobulina - terapia utilizada em doenças mediadas pelo sistema imune, tais como síndrome de Kawasaki, dematossite e esclerose múltipla - em pacientes com IC (cardiomiopatia dilatada e doença isquêmica do miocárdio) aumentou os níveis de IL-10. Além disso, esse aumento apresentou uma correlação positiva com a melhora na fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com IC, assim como em animais com IC induzida por IM. A relação da produção da IL-10 pelo TNF- α (taxa IL-10/ TNF- α) no ventrículo esquerdo demonstrou ser um indicador ainda mais preciso do grau de disfunção ventricular

nessa condição⁴⁸.

Recentemente, o estudo de Yu e cols.⁴⁹, demonstrou que manifestações periféricas de IC induzida por IM em ratos, podem ser atenuadas pela redução da intensidade da resposta inflamatória/imune no cérebro. Nesses animais, a alteração no balanço de citocinas pró e antiinflamatórias induzidas pela administração de um vetor adenoviral codificador do gene para IL-10 humano, obteve efeitos "benéficos" nos índices de severidade da IC, tais como melhora na função do ventrículo esquerdo e diminuição dos níveis de noradrenalina plasmática, além de menor proeminência na remodelagem do ventrículo direito e na congestão vascular pulmonar. Outro estudo, o qual administrou *in vivo* a rhIL-10, demonstrou o mesmo efeito⁴⁵. Ainda nesse aspecto, Yamaoka e cols.¹⁵ demonstraram que leucócitos mononucleares coletados de pacientes com IC (classe funcional II-IV, NYHA) apresentaram aumento dos receptores de IL-10 na membrana celular destas.

Tomados em conjunto, esses estudos sugerem um papel de suma importância da IL-10 na fisiopatologia da IC, principalmente devido ao seu efeito modulador da síntese e secreção do TNF- α . Dessa forma, essa citocina vem ganhando um papel de destaque como possibilidade terapêutica. Ainda nesse aspecto, a taxa IL-10/ TNF- α pode ter um papel aditivo na avaliação da deterioração e progressão do quadro da IC, e, por outro lado, mais estudos são necessários para a compreensão dos mecanismos moleculares que modulam os eventos supracitados.

Efeito do treinamento aeróbio nas citocinas pró-inflamatórias na IC

É bem caracterizado atualmente que o treinamento físico está diretamente associado à melhora funcional das capacidades físicas condicionais, como no $VO_{2\text{pico}}$, na função endotelial e consequentemente, na qualidade de vida em pacientes com IC^{11,50-52}. Outras variáveis associadas a um pior prognóstico, tais como melhora na atividade simpática e neuro-hormonal e na hipoxia periférica, também têm sido relatadas como moduladas positivamente pelo treinamento físico⁵³. Outro aspecto ainda a se destacar é o efeito direto na redução na frequência cardíaca submáxima (durante o exercício físico) e em repouso⁵⁰. Consequentemente, o treinamento físico tem sido recomendado por diretrizes médicas^{1,18} como um componente terapêutico em programas de reabilitação para pacientes com IC controlada.

Além dos benefícios já mencionados, recentemente, Adamapoulos e cols.⁵⁴ demonstraram uma redução na concentração plasmática de marcadores inflamatórios periféricos (molécula solúvel de adesão celular-1, molécula solúvel de célula vascular-1 e proteína quimioatratante para macrófagos-1) após 12 semanas de treinamento aeróbio em cicloergômetro (70-80% FC_{max}), cinco vezes por semana durante uma hora por dia, em pacientes com IC moderada a severa (NYHA, classe funcional II - III), sugerindo uma correlação entre a melhora na tolerância ao exercício e a atenuação do processo inflamatório, devido a uma possível reversão dos efeitos deletérios causados pela disfunção endotelial apresentada no quadro de IC. Nesse sentido, Batista e cols.²⁰ demonstraram em ratos Wistar com IC induzida por

infarto agudo do miocárdio, após o emprego de um programa de treinamento aeróbio moderado (corrida em esteira) com duração de 10 semanas, a reversão de alguns parâmetros inflamatórios em macrófagos peritoneais e linfonodos mesentéricos, atingindo valores próximos aos encontrados nos grupos controles. No entanto, a evidência da correlação significativa não pode estabelecer uma relação de causa-efeito, e outros mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos “benéficos” mediados pelo treinamento físico em indivíduos portadores de IC.

A redução na concentração plasmática de TNF- α , IL-6 e seus respectivos receptores na forma solúvel também têm sido demonstrada em indivíduos com IC submetidos a um programa de treinamento aeróbio⁵⁵, sugerindo uma atenuação no quadro inflamatório crônico, mediada por uma regulação na resposta inflamatória periférica^{56,57}. No entanto, apesar de caracterizado o efeito restaurador e/ou antiinflamatório do exercício nessas condições, pouco se sabe a respeito dos possíveis mecanismos pelos quais o treinamento aeróbio pode modular esse processo⁵⁷.

Seguindo essa linha de raciocínio, Gielen e cols.⁵⁸ publicaram o primeiro estudo que demonstrou o aumento na expressão local de citocinas pró-inflamatórias, em amostras provenientes de biopsia do músculo esquelético em indivíduos com IC. Por outro lado, esse aumento não foi demonstrado quando o parâmetro avaliado foi a concentração plasmática dessas citocinas e, dessa forma, tem-se especulado que a inflamação local precederia as alterações plasmáticas detectadas. Ainda nesse estudo, a utilização do treinamento aeróbio em esteira ergométrica a 70% VO_{2pico} durante seis meses, foi capaz de atenuar essa expressão local aumentada, um vez que demonstrou que essa redução foi associada à redução na expressão do gene da iONS e ao acúmulo intracelular de NO, sugerindo então que a utilização do treinamento físico deve acontecer não apenas como uma forma de intervenção que objetiva a melhora das capacidades físicas (comprometidas ou não pelo IC), mas como uma estratégia terapêutica com finalidade antiinflamatória local.

Mais recentemente, o mesmo grupo de autores demonstrou que o efeito anti-inflamatório induzido pelo treinamento aeróbio na expressão e produção das citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6) e da iONS, os quais foram correlacionados à melhora na atividade máxima da enzima citocromo c oxidase (COX) e no VO_{2pico}, sugere que a melhora nos parâmetros inflamatórios ocorreram em função de uma melhora no metabolismo oxidativo do músculo esquelético em pacientes com IC¹¹.

A redução na concentração plasmática de TNF- α , IL-6 e seus respectivos receptores na forma solúvel também têm sido demonstrada em indivíduos com IC submetidos a um programa de treinamento aeróbio⁵⁵, sugerindo uma atenuação no quadro inflamatório crônico, mediada por uma regulação na resposta inflamatória periférica^{54,55}. Da mesma forma, a utilização de um programa de quatro meses de treinamento físico com exercícios aeróbios em cicloergômetro (90% liminar anaeróbico-l), três vezes por semana, durante 20 minutos, em conjunto com exercícios resistidos (50% RM e nove exercícios por sessão), durante 30 minutos, apresentou uma redução na concentração de sTNFR I e II em pacientes

com IC, sugerindo um possível efeito dos exercícios aeróbios utilizados simultaneamente aos resistidos na atenuação do quadro inflamatório⁵⁶.

Nessa condição, as evidências científicas acumuladas recentemente sugerem que mediadores inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias, têm um papel importante, tanto na patogênese, quanto no desenvolvimento da síndrome da IC. Dessa forma, programas de treinamento físico moderado, com duração de três a seis meses, três a cinco sessões por semana, durante uma hora, além de exercerem um efeito positivo nas variáveis cardiocirculatórias, já bem estabelecido na literatura, atuam como um importante imunomodulador positivo, revertendo, mesmo que de maneira parcial, as alterações inflamatórias decorrentes do quadro de IC, reforçando seu papel de intervenção não-farmacológica.

Papel do treinamento físico como estratégia antiinflamatória

Nos últimos anos, vários estudos têm proposto que o exercício físico (sessão aguda) exerce uma ação antiinflamatória, notadamente logo após a realização deste, e por sua vez, a principal citocina envolvida nessa modulação é a IL-6^{59,60}. Esse efeito anti-inflamatório é caracterizado pelo aumento plasmático, subsequente, das citocinas IL-10, IL1ra e dos receptores solúveis do TNF I e II, induzidas pela IL-6, após uma sessão de exercício físico⁶⁰. Ainda, esse efeito tem demonstrado ser mais evidente em alguns quadros patológicos, como aterosclerose, diabetes tipo II, obesidade e IC, principalmente aqueles que apresentam o quadro caracterizado como inflamação sistêmica crônica de baixa intensidade (do inglês *low grade chronic inflammation*), condição caracterizada pelo aumento sistêmico de duas a três vezes nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteína C reativa⁶¹ (figura 2).

Além disso, esse perfil de produção das citocinas que ocorre durante e imediatamente após a realização do exercício físico é dependente de vários fatores, tais como população (sedentários, presença ou não de doenças, etc.); intensidade ou duração do exercício físico; disponibilidade de glicose; e tempo de coleta das amostras⁶².

Dada essa condição, a hipótese que tem sido proposta é que a prática regular de exercício físico, organizado em um programa de treinamento, exerce um efeito anti-inflamatório induzido pelas várias sessões agudas, o qual conduziria a uma proteção contra situações inflamatórias crônicas, notadamente pela redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteína C reativa^{60,63}. Apesar da evidente correlação, pouca informação foi produzida até o momento a respeito dos possíveis mecanismos que culminam na relação causa-efeito do treinamento físico e na redução desses marcadores⁵⁹. Ainda nesses quadros, a origem dessa alteração sistêmica não está bem caracterizada, porém, tem sido proposto que o tecido adiposo branco⁶⁰ e as células mononucleares do sangue periférico (em especial os linfócitos) podem ser a principal fonte dessas citocinas^{59,63}.

Para avaliar esse possível efeito anti-inflamatório, Starkie e cols.⁶⁴ demonstraram, em um modelo experimental de inflamação sistêmica de baixa intensidade, o qual foi induzido através da administração venosa de endotoxina (*Escherichia*

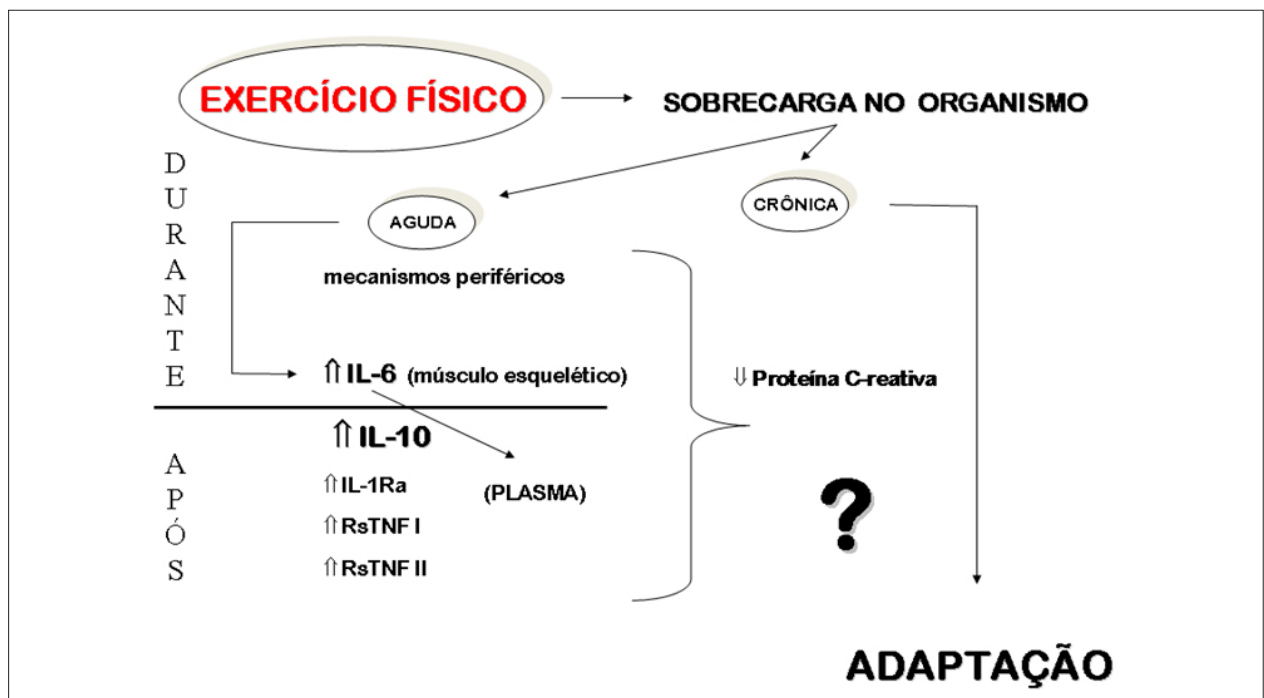


Fig. 2 - Efeitos agudo e crônico (treinamento) do exercício nos níveis plasmático de citocinas antiinflamatórias, mediadas pela interleucina 6 (IL-6), secretada pelo músculo esquelético (agudamente). O treinamento físico induz à redução nos níveis de proteína C reativa (PCR), condição mais evidente em quadros patológicos que apresentam níveis elevados dessa proteína de fase aguda (cronicamente). Além disso, supõe-se que a somatória dos efeitos agudos tendem a direcionar ao predomínio das citocinas antiinflamatórias, principalmente a interleucina 10 (IL-10). IL-1ra: receptor antagonista para IL-1; RsTNF-I: receptores de TNF- α tipo I; RsTNF-II: receptores de TNF- α tipo II.

coli) em indivíduos saudáveis, após três horas da realização de uma sessão de exercício aeróbio em cicloergômetro (75 % do $VO_{2\text{pico}}$), uma redução nos níveis de TNF- α induzido pelo modelo experimental. Esse mesmo efeito supressor induzido pelo exercício físico, também foi demonstrado em camundongos *knockout* para os receptores de TNF- α tipo I e II, restaurando os níveis aumentados de TNF- α ⁶⁵. Porém, os possíveis mecanismos moduladores deste efeito “benéfico” não estão estabelecidos.

Possíveis mecanismos envolvidos na resposta antiinflamatória após o exercício físico

Apesar de nos últimos anos ter-se evidenciado a importância dos mediadores pró-inflamatórios na patogênese da IC, apenas recentemente observou-se que esta não foi acompanhada por um aumento correspondente nas citocinas antiinflamatórias, tais como a IL-10, e do fator de transformação do crescimento (TGF), resultando em um desequilíbrio no balanço de citocinas (pró vs antiinflamatórias).

A terapêutica farmacológica convencionalmente utilizada na IC com impacto em mortalidade (ex: β -bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e espirolactona) tem demonstrado efeito discreto na redução de marcadores inflamatórios nesses pacientes, e dessa forma, a terapia imunomodulatória tem sido proposta e testada em combinação ao tratamento convencional como uma opção adjuvante⁶⁶. Dada essa condição, a terapêutica adjuvante (ex: pentoxifilina, imunoglobulina intravenosa, talidomina,

infiximab e as estatinas) tem demonstrado resultados promissores em pequenos estudos, porém, apenas no que se refere a desfechos de menor relevância clínica, como por exemplo, a melhora de perfil bioquímico⁶⁶. Tradicionalmente, pacientes com IC são excluídos de estudos em que se testam efeitos de estatinas em eventos clínicos. No entanto, recentemente, um estudo⁶⁷ avaliou o efeito da estatina (rosuvastatina) em pacientes com mais de 60 anos de idade e com insuficiência cardíaca sistólica moderada a severa. Nesse estudo, o uso de 10mg/dia de rosuvastatina teve um efeito estatisticamente significativo na redução dos níveis de LDL-colesterol e marcadores inflamatórios como a proteína C reativa.

Nesse aspecto, como descrito acima, a utilização do treinamento físico como terapêutica adjuvante tem-se mostrado, além de restaurador das funções cardiovasculares ocorridas em decorrência da IC (que parece não ocorrer nas terapêuticas adjuvantes acima citadas), um importante agente imunomodulador. Por outro lado, apesar do aumento de evidências que demonstram a importância da IL-10, principalmente devido a sua ação antiinflamatória, e até onde sabemos, poucos são os estudos que avaliaram os possíveis efeitos do treinamento físico em modular a produção local de IL-10, a qual possui um papel importante no balanço pró/anti-inflamatório, principalmente em condições em que há um desequilíbrio nessa relação.

Dada essa condição, a hipótese que tem sido proposta é que a prática regular de exercício físico, organizado

Artigo de Revisão

em um programa de treinamento, exerce um efeito anti-inflamatório induzido pelas várias sessões agudas, o qual conduziria a uma proteção contra situações inflamatórias crônicas, notadamente pela redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteína C reativa^{60,63}. Porém, os possíveis mecanismos moduladores desse efeito “benéfico” não estão estabelecidos, e poderiam estar relacionados tanto à melhora nas capacidades físicas condicionais como ao efeito anti-inflamatório direto.

Como já foi descrito, a IL-10 modula processos inflamatórios através da supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, em especial o TNF- α , o qual é transcricionalmente modulado pelo sistema κ NF- κ B. Além disso, um estudo recente demonstrou que, em ratos, o treinamento aeróbico em esteira ergométrica aumenta a ativação desse sistema, notadamente via redução dos níveis de I κ B α (proteína inibitória do sistema NF- κ B) e aumento na fosforilação da IKK (enzima que degrada o complexo protéico I κ B)⁶⁸. Vale ainda destacar neste ponto que, apesar das evidências demonstrarem que a IL-10 inibe uma série de alterações mediadas pelo TNF- α , principalmente aqueles que envolvem a ativação do fator de transcrição NF- κ B, e que o treinamento aeróbico aumenta a ativação desse sistema, até o presente momento, nenhum desses estudos avaliou o efeito do treinamento em uma condição em que haja a ativação do sistema NF- κ B, tal qual a IC. Por outro lado, em pacientes com diabetes tipo II, o programa de treinamento

aeróbico em bicicleta ergométrica (70% VO_{2pico}, quatro vezes por semana, durante oito semanas) demonstrou um aumento nos níveis protéicos da I κ B α e β em ambos os indivíduos (diabéticos e controle da mesma idade) o qual foi seguido da redução dos níveis protéicos do TNF- α ⁶⁹. Assim, os prováveis mecanismos a respeito do possível efeito do treinamento físico na IC, em modular a produção de TNF- α através do aumento da IL-10 está demonstrado na figura 3.

Considerações Finais

Dado o exposto, dados provenientes da literatura especializada corroboram a hipótese antiinflamatória. Notadamente, a proteína IL-10 parece ser afetada pelo treinamento físico (principalmente aeróbico), podendo atuar como um importante “gatilho” na atenuação e/ou modulação da resposta inflamatória na IC. Ainda, além do aumento local na produção de IL-10, induzido pelo treinamento físico, esse efeito poderia ter impacto sistêmico, reduzindo, ou até mesmo evitando o aumento nos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias, condição que, no caso da IC está relacionada à maior severidade dessa doença. Estudos avaliando o efeito do treinamento físico controlado em desfechos clínicos relevantes, como mortalidade em pacientes com IC, são necessários para que essa modalidade terapêutica possa eventualmente ser incorporada a prática clínica.

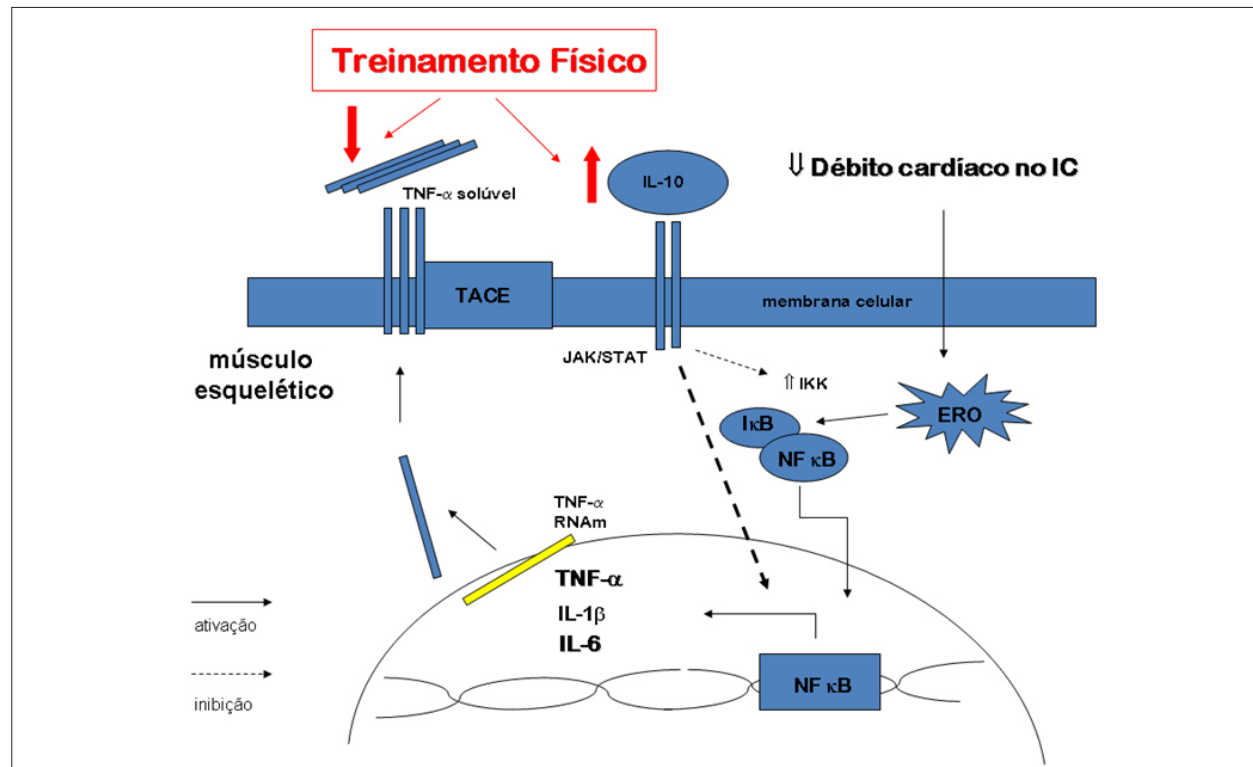


Fig. 3 - Efeito hipotético do treinamento físico em modular, via aumento da IL-10, os processos inflamatórios através da supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, em especial o TNF- α , o qual é transcricionalmente modulado pelo sistema fator de transcrição nuclear kappa (κ) B NF- κ B; I κ B α : proteína inibitória do sistema NF- κ B; IKK: enzima que degrada o complexo protéico I κ B; TACE: metaloproteinase conversora de TNF- α .

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências

- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79: 1-30.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2005; 112 (12): e154-235.
- Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Tøft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2002; 83 (1): 25-32.
- Guimarães GV, Silva MSV, D'Ávila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. VO2 pico e inclinação VE/VCO2 na era dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca: uma experiência brasileira. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91: 42-8.
- Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail.* 1999; 1 (4): 309-12.
- Yndestad A, Kristian Damås J, Øie E, Ueland T, Gullestad L, Alkruft P. Systemic inflammation in heart failure – The whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006; 11 (1): 83-92.
- Coats A, Clark A, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J.* 1994; 72 (2 Suppl): S36-39.
- Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004; 90 (4): 464-70.
- Candia AM, Villacorta Júnior H, Mesquita ET. Ativação imune-inflamatória na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89: 201-8.
- Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, Tracy RP, Lewinter MM. Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006; 109 (2): 179-87.
- Gielen S, Adams V, Linke A, Erbs S, Mobius-Winkler S, Schubert A, et al. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005; 12 (4): 393-400.
- Späte U, Schulze PC. Proinflammatory cytokines and skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7: 265-9.
- Gielen S, Walther C, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of physical exercise: a new mechanism to explain the benefits of cardiac rehabilitation? *J Cardiopulm Rehab.* 2005; 25 (6): 339-42.
- Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, Garlachs CD. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2003; 105 (1): 45-50.
- Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M, Tomoike H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-alpha. *Jpn Circ J.* 1999; 63 (12): 951-6.
- Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32 (11): 803-10.
- Kaur K, Sharma A, Singal P. Significance of changes in TNF- α and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291 (1): H106-113.
- Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2007; 115 (20): 2675-82.
- Perk J, Veress G. Cardiac rehabilitation: applying exercise physiology in clinical practice. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 83 (4): 457-62.
- Batista ML Jr, Santos RVT, Oliveira EM, Seelaender MC, Costa Rosa LF. Endurance training restores peritoneal macrophage function in post-MI congestive heart failure rats. *J Appl Physiol.* 2007; 102 (5): 2033-9.
- Malefyt R. Interleukin-10. In: Mire-Sluis A, Thorpe R (eds.). *Cytokines.* 2nd ed. London: Academic Press; 1999. p. 151-61.
- Moore K, Malefyt R, Coffman R, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001; 19 (1): 683-765.
- Beyaert R, Fiers W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: Mire-Sluis A, Thorpe R, (eds.). *Cytokines.* 2nd ed. London: Academic Press; 1999. p. 335-45.
- Shan K, Kurrelmeyer K, Seta Y, Wang F, Dibbs Z, Deswal A, et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 1997; 12 (3): 218-23.
- Anker S, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med.* 2004; 36 (7): 518-29.
- Sharma R, Coats AJS, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol.* 2000; 72 (2): 175-86.
- Kang Y-M, Ma Y, Elks C, Zheng JP, Yang ZM, Francis J. Cross-talk between cytokines and renin-angiotensin in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure: role of nuclear factor- κ B. *Cardiovasc Res.* 2008; 79 (4): 671-8.
- Zhang Z-H, Wei S-G, Francis J, Felder RB. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF-alpha in rat: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 284 (4): R916-27.
- Francis J, Wei S-G, Weiss RM, Felder RB. Brain angiotensin-converting enzyme activity and autonomic regulation in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287 (5): H2138-46.
- Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3 (5): 517-26.
- Figueras M, Busquets S, Carbó N, Almendro V, Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia results in an increase in TNF-alpha receptor gene expression in both skeletal muscle and adipose tissue. *Int J Oncol.* 2005; 27 (3): 855-60.
- Aderka D, Engelmann H, Weyensbeek A, Levo Y. The possible role of tumor necrosis factor (TNF) and its natural inhibitors, the soluble-TNF receptors, in

Artigo de Revisão

- autoimmune diseases. *Isr J Med Sci.* 1992; 28 (2): 126-30.
33. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the cytokine-activation and long-term prognosis in myocardial infarction (C-ALPHA) study. *Circulation.* 2005; 111 (7): 863-70.
34. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; 323 (4): 236-41.
35. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest.* 1999; 115 (3): 836-47.
36. Behnke BJ, Delp MD, McDonough P, Spier SA, Poole DC, Musch TI. Effects of chronic heart failure on microvascular oxygen exchange dynamics in muscles of contrasting fiber type. *Cardiovasc Res.* 2004; 61 (2): 325-32.
37. Paulus W, Kastner S, Pujadas P, Shah AM, Drexler H, Vanderheyden M. Left ventricular contractile effects of inducible nitric oxide synthase in the human allograft. *Circulation.* 1997; 96: 3436-42.
38. Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine. *Cardiovasc Res.* 1998; 37 (3): 554-9.
39. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail.* 1999; 1 (2): 127-31.
40. Duscha BD, Annex BH, Green HJ, Pippen AM, Kraus WE. Deconditioning fails to explain peripheral skeletal muscle alterations in men with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (7): 1170-4.
41. Batista ML Jr, Santos R, Cunha LM, Mattos K, Oliveira EM, Seelaender MC, et al. Changes in the pro-inflammatory cytokine production and peritoneal macrophage function in rats with chronic heart failure. *Cytokine.* 2006; 34 (5-6): 284-90.
42. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *Cardiovasc Res.* 1999; 42 (3): 557-64.
43. Gullestad L, Semb AG, Holt E, Skårdal R, Ueland T, Yndestad A. Effect of thalidomide in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2002; 144 (5): 847-50.
44. Nozaki N, Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M, Nakamura H. Enhanced expression and shedding of tumor necrosis factor (TNF) receptors from mononuclear leukocytes in human heart failure. *J Moll Cell Cardiol.* 1998; 30: 2003-12.
45. Bolger AP, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Oliver B, Rauchhaus M, et al. Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor- α by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2002; 90 (4): 384-9.
46. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res.* 1999; 85 (8): e17-24.
47. Denys A, Udalova IA, Smith C, Williams LM, Ciesielski CJ, Campbell J, et al. Evidence for a dual mechanism for IL-10 suppression of TNF- α production that does not involve inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase or NF- κ B in primary human macrophages. *J Immunol.* 2002; 168 (10): 4837-45.
48. Kaur K, Sharma AK, Dhingra S, Singra PK. Interplay of TNF- α and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2006; 41 (6): 1023-30.
49. Yu Y, Zhang Z-H, Wei S-G, Chu Y, Weiss RM, Heistad DD, et al. Central gene transfer of interleukin-10 reduces hypothalamic inflammation and evidence of heart failure in rats after myocardial infarction. *Circ Res.* 2007; 101 (3): 304-12.
50. Silva MSV, Bocchi EA, Guimarães GV, Padovani CR, Silva MN, Pereira SF, et al. Benefits of exercise training in the treatment of heart failure: study with a control group. *Arq Bras Cardiol.* 2002; 79: 351-62.
51. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007; 115 (24): 3086-94.
52. Carvalho RT, Vieira MLC, Romano A, Kopel L, Lage SG. Exercício resistido na avaliação da disfunção endotelial na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 459-65.
53. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008; 13 (1): 39-49.
54. Adamopoulos S, Parisis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001; 22 (9): 791-7.
55. Adamopoulos S, Parisis J, Karatzas D, Kroupis L, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas/ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (4): 653-63.
56. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002; 23 (23): 1854-60.
57. Costa Rosa LFBP, Batista Jr M. Efeito do treinamento físico como modulador positivo nas alterações no eixo neuroimunoendócrino em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica: Possível atuação do fator de necrose tumoral- α . *Rev Bras Med Esporte.* 2005; 11 (4): 238-42.
58. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke S, Erbs J, Yu W, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (5): 861-8.
59. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007; 28 (4): 152-6.
60. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005; 98 (4): 1154-62.
61. Fischer C, Berntsen A, Perstrup L, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports.* 2007; 17 (5): 580-7.
62. Flynn MG, McFarlin BK, Markofski MM. State of the art reviews: The anti-inflammatory actions of exercise training. *Am J Lifestyle Med.* 2007; 1 (3): 220-35.
63. Fischer C. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006; 12: 6-33.
64. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio MA, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J.* 2003; 17 (8): 884-6.
65. Keller C, Keller P, Giralt M, Hidalgo BK. Exercise normalises overexpression of TNF- α in knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 321 (1): 179-82.
66. Gullestad L, Kjekshus J, Damas JK, Ueland T, Yndestad A, Aukrust P. Agents targeting inflammation in heart failure. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2005; 14 (5): 557-66.
67. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 357 (22): 2248-61.
68. Spangenburg EE, Brown DA, Johnson MS, Moore RL. Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression. *J Physiol.* 2006; 572 (3): 839-48.
69. Sriwijitkamol A, Christ-Roberts C, Berria R, Egan P, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, et al. Reduced skeletal muscle inhibitor of κ B β content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: reversal by exercise training. *Diabetes.* 2006; 55 (3): 760-7.