

Efecto Antiinflamatorio del Entrenamiento Físico en la Insuficiencia Cardíaca: Rol del TNF- α y de la IL-10

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

Grupo de Biología Molecular de la Célula - Instituto de Ciencias Biomédicas I y Departamento de Medicina Interna - Universidad Federal de San Pablo¹, SP; Departamento de Medicina Interna, Universidad Federal de San Pablo², SP, Brasil; Duke Clinical Research Institute, Durham- North Caroline³, USA

Resumen

En los últimos 50 años, la comprensión sobre las alteraciones deteriorativas involucradas en la progresión de la insuficiencia cardíaca (IC), descritas inicialmente como causadas por alteraciones en la retención de sales y fluidos, o alteraciones en los parámetros hemodinámicos, ha cambiado significativamente. Recientemente, diversos estudios en pacientes con IC han demostrado niveles plasmáticos (o en el suero) alterados de citosinas proinflamatorias, tales como el factor α de necrosis tumoral (TNF- α), las interleuquinas 1, 6 y 18, y la cardiotropina-1, entre otros marcadores inflamatorios. Esas alteraciones se mostraron independientes de la etiología de la IC, sugiriendo una vía patogénica común. En respuesta a esos nuevos hallazgos, se vienen proponiendo intervenciones en el sentido de evitar y/o reducir esas alteraciones inflamatorias.

Se viene relatando previamente los beneficios cardiovasculares, inducidos por el entrenamiento aerobio realizado en intensidad variando de ligera a moderada. Además, se está demostrando que el entrenamiento físico (aerobio moderado) parece capaz de modular, en la vigencia de un cuadro inflamatorio crónico anormal, la expresión elevada de citosinas proinflamatorias, moléculas de adhesión solubles, factores quimioattractantes y estrés oxidativo. Tomados en conjunto, esos datos indican un posible efecto Antiinflamatorio inducido por el entrenamiento físico.

Así, esta revisión tiene por objeto abordar el entrenamiento físico como una alternativa no farmacológica adyuvante que se administrará en algunos cuadros patológicos donde predominan las alteraciones crónicas del TNF- α , como en la IC. A su vez, el "efecto antiinflamatorio" que el entrenamiento físico induce parece mediar sobre todo por la IL-10. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3):675-683)

Palabras claves: Ejercicio, insuficiencia cardíaca, enfermedad de la arteria coronaria, interleuquinas.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico de fisiopatología compleja, que puede resultar de cualquier disfunción funcional o estructural que afecte el corazón, y en consecuencia, comprometa la capacidad de los ventrículos de llenar y bombear sangre de manera satisfactoria^{1,2}. Las manifestaciones cardinales de la IC son disnea y fatiga, que pueden limitar la capacidad de realizar el esfuerzo físico (intolerancia al ejercicio físico) y pueden culminar en procesos que conducen a la congestión pulmonar sistémica y al aumento de la resistencia vascular periférica^{1,3,4}. Las principales causas de origen cardíaco de la IC son las enfermedades de las arterias coronarias, la hipertensión, las cardiomiopatías dilatadas y las enfermedades de las válvulas cardíacas^{1,2}.

Actualmente, las alteraciones deteriorativas involucradas en la progresión de la IC, que se comprendió anteriormente como

causadas por alteraciones en la retención de sal y de agua o de alteraciones en los parámetros hemodinámicos, han sido descritas como recurrentes de procesos que culminan en la activación inflamatoria local y sistémica⁵⁻⁹, evidenciadas por el aumento en la expresión génica y en la producción de citosinas proinflamatorias como: Factor α de necrosis tumoral (TNF- α); interleuquinas 1 β (IL-1 β), 6 (IL-6) y 18 (IL-18); cardiotropina-1; quimosinas CC y CXC; entre otros marcadores inflamatorios, en el plasma, músculo-esqueléticos y cardíacos, así como en linfocitos periféricos en ratones y pacientes con IC. Esos mediadores inflamatorios pueden, además de contribuir para la fisiopatología y progresión estructural y funcional del músculo cardíaco, actuar directamente en el apareamiento de las manifestaciones periféricas del síndrome de la IC, sobre todo en las alteraciones relacionadas a la disminución de la masa muscular y de las alteraciones funcionales^{10,11}, entre otras.

Siguiendo esa línea de razonamiento, Coats et al.⁷ propusieron una hipótesis intitulada "Hipótesis muscular de la IC", según la que, las alteraciones degenerativas se originan de una perfusión reducida en los músculos esqueléticos ocasiona por el bajo gasto cardíaco, resultando en una hipoxia

Correspondencia: Miguel Luiz Batista Júnior •

Instituto de Ciencias Biomédicas I, Universidad de San Pablo – Av. Lineu Prestes, 1524, sala 434, - Butantã - 05508-900, San Pablo, SP, Brasil.
E-mail: migueljr@usp.br

Artículo recibido el 25/08/08; revisado recibido el 28/09/08; aceptado el 15/10/08.

tisular. Si se mantienen por un largo tiempo, la hipoxia tisular y un consecuente aumento en la producción de radicales libres pasan a ser un potente estímulo para la producción de citosinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β y IL-6), mediada por el factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B), que iniciaría una cascada de eventos que consiste en la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), la apoptosis del músculo esquelético y la pérdida de masa muscular^{5,11-13}.

Por consiguiente, pese a que en los últimos años la gran mayoría de los estudios sobre IC haya enfocado las citosinas proinflamatorias, actualmente, las citosinas antiinflamatorias –en especial la IL-10– se han destacado y pueden tener un rol importante en la fisiopatología de la IC^{14,15}. En pacientes con IC, se viene relatando una disminución en la concentración plasmática de IL-10 se ha relatado y correlacionado positivamente con un empeoramiento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo¹⁶. Además, en animales con IC inducida por el IM, recientemente la utilización de la relación de la producción de la IL-10 por el TNF- α (tasa IL-10/ TNF- α) se ha mostrado como un indicador con mayor precisión del grado de disfunción ventricular en esa condición^{14,17}.

El entrenamiento físico, realizado sobre todo a través de ejercicios aerobios, se está considerando como la base de sustentación de los programas de rehabilitación cardiaca y una importante forma de tratamiento no farmacológico, a través del que se pueden alcanzar los objetivos establecidos para minimizar los factores de riesgo que predisponen al individuo a las enfermedades cardiovasculares^{18,19}.

Además de los beneficios cardiovasculares, inducidos tanto por las adaptaciones en la función del corazón como una bomba, como en las adaptaciones periféricas, el entrenamiento físico parece capaz de modular, en la vigencia de un cuadro inflamatorio crónico anormal, la expresión de citosinas proinflamatorias, moléculas de adhesión solubles y factores quimioattractantes^{8,20}. La utilización del entrenamiento aerobio en una estera ergométrica al 70% VO_{2pico}, durante seis meses, fue capaz de atenuar la expresión local aumentada de citosinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) en el músculo estriado esquelético en pacientes con IC. Aún en el mismo estudio, se demostró que se asoció esta reducción a la reducción en la expresión del gen de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintetasa (iNOS) y al acumulación intracelular de óxido nítrico (EN EL), sugiriendo entonces que la utilización del entrenamiento físico deba realizarse no solo como una forma de intervención que objetiva la mejora de las capacidades físicas (comprometidas o no por el IC), sino como una estrategia terapéutica con la finalidad antiinflamatoria local.

En ese aspecto, estudios vienen revelando alteraciones en la concentración plasmática de IL-10 y IL-1ra (receptor antagonista para IL-1) tras el ejercicio físico, condición que puede contribuir al *milieu* antiinflamatorio, y así, ser un importante mediador de los efectos antiinflamatorios del entrenamiento físico. La IL-10 puede actuar en diferentes tipos celulares e induce la supresión de la respuesta inflamatoria en los más variados tipos celulares²¹. Además, se está postulando dicha citosina como la principal molécula responsable del “orquestamiento” de reacciones

inflamatorias, en particular la inhibición de las alteraciones mediadas por el TNF- α ^{21,22}.

Por otra parte, pese al aumento creciente de evidencias indicando la relación entre el efecto antiinflamatorio del ejercicio físico, así como su efecto protector y/o inhibidor en varios cuadros patológicos, los posibles efectos a lo largo del tiempo (entrenamiento) no están todavía bien caracterizados.

Por lo tanto, se puede concluir que, solo recientemente se ha enfocado el posible efecto antiinflamatorio del entrenamiento físico sobre la producción de citosinas pro (TNF- α) y antiinflamatoria (IL-10) en pacientes con IC. Por otra parte, las adaptaciones oriundas del entrenamiento aerobio moderado (al 55% - 65% VO_{2pico}) pueden tener efectos inmunomoduladores, especialmente en la producción de la IL-10, condición que podría ser todavía más evidente en cuadros patológicos que presentan, de manera crónica, un aumento en la producción de esos marcadores inflamatorios. Además, el aumento de la actividad física es crítico en el tratamiento adyuvante de pacientes con IC, dependiendo, naturalmente, de la intensidad de esa reducción en la gravedad de la enfermedad.

Rol del TNF- α en la progresión de la IC

Como lo descrito arriba, las citosinas proinflamatorias, en especial el TNF- α , así como otros mediadores inflamatorios, como las quimosinas, tienen un rol de destaque en varios niveles de la IC, siendo que, en el inicio, a pesar de que su liberación tenga una función restauradora o reparadora, cuando mantenidas a lo largo del tiempo, pueden tener un papel importante en la modulación de las alteraciones deteriorativas del cuadro de IC²³. Esos datos se corroboran de otros provenientes de estudios en modelos en que se indujo experimentalmente niveles elevados de mediadores inflamatorios con el TNF- α y el óxido nítrico, a fin de mimetizar algunas alteraciones clínicas características de la IC, tales como disfunción progresiva del ventrículo izquierdo, edema pulmonar y cardiomiopatías²⁴. Aún, alteraciones detectadas en los niveles plasmáticos presentan correlación con varios marcadores de disfunciones características de la IC, además de ser marcadoras de pronóstico y severidad de la misma^{25,26}.

Además de las alteraciones en los niveles plasmáticos, un estudio reciente²⁷ demostró correlaciones positivas entre los niveles de TNF- α en el miocito cardiaco y en el núcleo paraventricular en el hipotálamo en ratones con IC. Por añadidura, esas alteraciones se relacionaron a la mayor excitación neurohumoral en la región cardiovascular cerebral²⁸, y, juntamente con una mayor activación del sistema renina-angiotensina²⁹, sugieren una posible interacción entre esos sistemas (inmune x renina-angiotensina) y modular alteraciones como retención de sodio y agua y en los procesos de remodelación cardiaca en ratones con IC.

Se describió el TNF- α en 1975 que se nombró inicialmente como caquexina, debido a su potente efecto citotóxico contra células tumorales^{23,25}. Es un polipeptídico trimérico (17 kDa), producido sobre todo por monocitos y macrófagos activados, además de otras células, como: linfocitos, fibroblastos,

neutrófilos, músculo liso y mastocitos^{23,30}. Esa citosina puede actuar en casi todos los tipos de células nucleadas, a través de dos tipos de receptores de membrana, tipo I (RTNF-I, p55) y tipo II (RTNF-II, p75), o como molécula soluble, ambos activos biológicamente^{8,23}.

Estudios anteriores demostraron la presencia de ambos tipos de receptores, tanto en el músculo esquelético³¹ como en el cardíaco⁸. Tras la translocación, similarmente al propio TNF- α , se insertan ambos receptores en la membrana celular. En el clivaje proteolítico, realizado por una metaloproteínasa convertidora de TNF- α (TACE), se liberan los RTNF, bien como el propio TNF- α , en su forma soluble. Así, los fragmentos de TNF- α (tipo I y II) pueden liberarse de la membrana celular y cuantificarse en su forma soluble (RsTNF-I y RsTNF-II), en la orina y en el plasma, señalados como reguladores de la actividad biológica de esta citosina³².

En concentraciones fisiológicas, los RsTNF pueden actuar como un “reservorio de liberación lenta”, aumentando de esa forma el promedio de vida de esta citosina^{23,33}. Cuando presente en concentraciones elevadas, como en pacientes con IC severa (clase III y IV, NYHA), los RsTNF pueden inhibir el aumento patológico de la actividad del TNF- α , actuando de esa forma como una antimolécula de TNF- α ⁸.

En el 1990, Lavine et al.³⁴ observaron que pacientes con IC presentaron niveles medios aumentados de esa citosina ($115 \pm 25 \times 9 \pm 3$ U/mL), cuando comparados a individuos sin la enfermedad. También demostraron que cuanto mayor el aumento, mayor la tendencia de esos pacientes para desarrollar un cuadro de caquexia cardíaca. Estudios recientes han demostrado concentraciones elevadas de TNF- α en individuos portadores de caquexia cardíaca, siendo esa citosina un importante predictor de pérdida de peso³⁵.

El TNF- α puede ser el principal causador de una serie de disturbios metabólicos presentes en individuos con IC, tales como: elevada tasa metabólica²⁵; disminución del flujo de sangre para tejidos periféricos y disfunción endotelial^{7,36}; activación de la iONS^{11,37}; y alteración en el metabolismo de las proteínas y de los lípidos³⁸. Además de su conocido efecto termogénico, concentraciones elevadas de esas citosinas pueden estar relacionadas a la elevación en las concentraciones plasmáticas de insulina, a las anomalías en el metabolismo de las hormonas esteroideas, a la hormona del crecimiento³⁹, a la disfunción del ventrículo izquierdo⁵ y a la intolerancia al ejercicio^{3,7,40}.

Sin embargo, poco se sabe respecto a los mecanismos responsables de la inducción de ese aumento en la producción de TNF- α , y así, algunas hipótesis se vienen proponiendo (Figura 1). Conocidamente, monocitos y macrófagos activados son la principal fuente de TNF- α ²³, siendo que, un aumento en la producción de prostaglandina E₂, observado en pacientes con IC, podría estimular macrófagos a producir TNF- α ³⁸. Estudios anteriores⁴¹ demostraron que macrófagos de la cavidad peritoneal, en ratones con IC inducida por IM, presentan aumento en la producción de TNF- α , entre otras citosinas proinflamatorias (IL-1 β e IL-6), cuando estimulados con LPS.

Por otra parte, evidencias recientes han sugerido que en la IC, el TNF- α estaría alterado independientemente

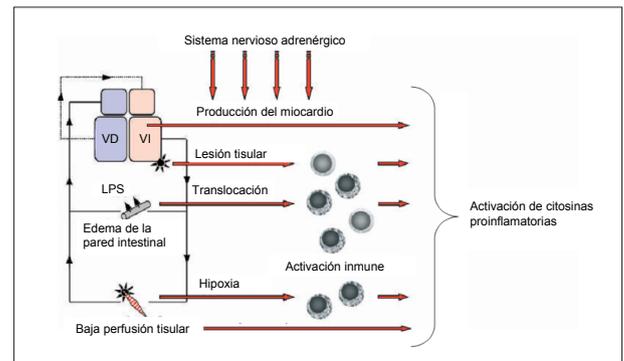


Figura 1 - Hipótesis sobre el origen de las citosinas proinflamatorias y activación del sistema inmune en la IC. Estas pueden ser complementarias entre sí. El propio miocardio es capaz de secretar citosinas proinflamatorias, que puede estimularse por activación adrenérgica. Lo mismo puede ocurrir con el músculo esquelético. Lesión tisular del miocardio (por ejemplo, infarto del miocardio), translocación de bacterias y hipoxia tisular periférica, pueden conducir a la activación de leucocitos periféricos, que eventualmente pueden conducir a la activación de citosinas proinflamatorias. LPS: lipopolisacárido; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. Adaptado de⁹.

del cuadro inflamatorio y de la causa de la enfermedad, sugiriendo que el aumento de esa citosina esté más asociado a la presencia de las limitaciones impuestas por la IC, en vez de que sea ella la causadora de ese cuadro^{6,42}. Así, en la IC, los mecanismos moduladores de la producción de TNF- α son poco comprendidos, y, por otra parte, esa citosina parece tener un rol complejo siendo un “eslabón” de la comunicación entre varios sistemas regulatorios^{5,38}.

Rol del IL-10 en la progresión de la IC

Debido al gran número de estudios que relacionaron el rol de las citosinas proinflamatorias con la patogenia y la progresión de la IC, en consecuencia a esta, se viene especulando la posibilidad de intervenciones con la manipulación de citosinas antiinflamatorias como adyuvantes en las terapias en pacientes con IC. Por otra parte, a pesar de ese potencial terapéutico, solo recientemente se ha enfocado el rol de la IL-10 en la IC^{14,43}.

La interleuquina 10 (IL-10) es un polipeptídico homodimérico de 17 kDa, que inicialmente se describió como un factor producido por linfocitos T auxiliares (tipo 2) con propiedades inhibitorias en clones de linfocitos T auxiliares (tipo 1), sobre todo en la respuesta proliferativa y en la producción de citosinas²¹. Esa citosina se produce por una serie de diferentes tipos celulares, en especial las células inflamatorias como macrófagos y linfocitos T, donde es el principal inhibidor de la síntesis de citosinas y de la actividad funcional de macrófagos, bien como inhibe la producción, tanto de las citosinas proinflamatorias, como de las metaloproteinasas de la matriz extracelular^{8,21}.

Su actividad biológica se intermedia a través de su receptor de membrana (IL-10R), que pertenece al subgrupo de receptores similares al interferón (INF), de la familia de los receptores de citosinas clase II^{21,22}. De esa forma, la IL-10 puede inhibir la producción de varias citosinas, tales como TNF- α , IL-1 β y IL-6, en una variedad de tipos celulares, además

de automodularse^{15,21}. También inhibe la generación de especies reactivas del oxígeno (intermediarios) y aumenta la liberación de los receptores RsTNF, que pueden antagonizar los efectos del TNF- α ⁴⁴. Además, estudios están revelando que la IL-10 tiene su producción aumentada en procesos inflamatorios, como en la anemia y en la artritis reumatoide, además de la IC, ejerciendo una función predominantemente inmunomoduladora en esas condiciones¹⁵.

Bolger et al.⁴⁵ demostraron que la IL-10 inhibe la secreción de TNF- α en células mononucleares de la sangre periférica aislada (*ex vivo*) de pacientes con IC (clase funcional III, NYHA). En otro estado inflamatorio crónico –como la aterosclerosis– en ratones (C57BL/6), *knockout* para IL-10) la IL-10 también se viene describiendo por sus propiedades protectoras (antiinflamatoria) en retardar la progresión de la enfermedad, una vez que altos niveles de IL-10 se asociaron con la disminución de apoptosis y de la expresión de mRNA de la β -actina en las células endoteliales, macrófagos y linfocitos T de esos animales⁴⁶.

Así como ha sido muy bien descrito anteriormente, la IL-10 actúa predominantemente de manera antiinflamatoria y moduladora en la respuesta inflamatoria, condición que parece ser aún más evidente en condiciones (enfermedades) inflamatorias crónicas, sobre todo en aquellas en que el TNF- α parece actuar de manera significativa (ej.: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del aparato digestivo, IC, entre otras)^{45,47,48}. De ese modo, el estudio de Gullestand et al.⁴³ demostró que la infusión intravenosa de inmunoglobulina –terapia utilizada en enfermedades mediadas por el sistema inmune, tales como el síndrome de Kawasaki, la dermatomiositis y la esclerosis múltiple– en pacientes con IC (cardiomiopatía dilatada y enfermedad isquémica del miocardio) aumentó los niveles de IL-10. Además, ese aumento presentó una correlación positiva con la mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes con IC, así como en animales con IC inducida por IM. La relación de la producción de la IL-10 por el TNF- α (tasa IL-10/ TNF- α) en el ventrículo izquierdo demostró ser un indicador todavía más preciso del grado de disfunción ventricular en esa condición⁴⁸.

Recientemente, el estudio de Yu et al.⁴⁹, demostró que manifestaciones periféricas de IC inducida por IM en ratones, pueden atenuarse por la reducción de la intensidad de la respuesta inflamatoria/inmune en el cerebro. En esos animales, la alteración en el balance de las citosinas pro y antiinflamatorias inducidas por la administración de un vector adenoviral codificador del gen para IL-10 humano, logró efectos “benéficos” en los índices de severidad de la IC, tales como mejora en la función del ventrículo izquierdo y disminución de los niveles de noradrenalina plasmática, además de menor prominencia en la remodelación del ventrículo derecho y en la congestión vascular pulmonar. Otro estudio, que administró *in vivo* la rhIL-10, demostró el mismo efecto⁴⁵. Todavía en ese aspecto, Yamaoka et al.¹⁵ demostraron que leucocitos mononucleares recolectados de pacientes con IC (clase funcional II-IV, NYHA) presentaron aumento de los receptores de IL-10 en la membrana celular de estas.

Tomados en conjunto, esos estudios sugieren un papel de suma importancia de la IL-10 en la fisiopatología de IC, sobre

todo debido a su efecto modulador de la síntesis y secreción del TNF- α . Así, esa citosina viene ganando un rol importante como posibilidad terapéutica. Aún en ese aspecto, la tasa IL-10/ TNF- α puede tener un rol aditivo en la evaluación del deterioro y progresión del cuadro de la IC, y, por otra parte, más estudios son necesarios para la comprensión de los mecanismos moleculares que modulan los eventos citados anteriormente.

Efecto del entrenamiento aerobio en las citosinas proinflamatorias en la IC

Es muy evidente actualmente que el entrenamiento físico está directamente asociado a la mejora funcional de las capacidades físicas condicionales, como en el $VO_{2\text{pico}}$, en la función endotelial y en consecuencia, en la calidad de vida en pacientes con IC^{11,50-52}. Otras variables asociadas a un pronóstico peor, tales como mejora en la actividad simpática y neurohormonal y en la hipoxia periférica, también se están relatando como moduladas positivamente por el entrenamiento físico⁵³. Otro aspecto que todavía hay que destacar es el efecto directo en la reducción en la frecuencia cardíaca submáxima (durante el ejercicio físico) y en reposo⁵⁰. En consecuencia, las directrices médicas^{1,18} recomiendan el entrenamiento físico como un componente terapéutico en programas de rehabilitación para pacientes con IC controlada.

Además de los beneficios ya mencionados, recientemente, Adamopoulos et al.⁵⁴ demostraron una reducción en la concentración plasmática de marcadores inflamatorios periféricos (molécula soluble de adhesión celular-1, molécula soluble de célula vascular-1 y proteína quimioattractante para macrófagos-1) tras 12 semanas de entrenamiento aerobio en cicloergómetro (al 70-80% FC_{max}), cinco veces por semana durante una hora por día, en pacientes con IC moderada a severa (NYHA, clase funcional II – III), sugiriendo una correlación entre la mejora en la tolerancia al ejercicio y la atenuación del proceso inflamatorio, debido a una posible reversión de los efectos deletéreos causados por la disfunción endotelial presentada en el cuadro de IC. Así, Batista et al.²⁰ demostraron en ratones Wistar con IC inducida por infarto agudo del miocardio, tras el empleo de un programa de entrenamiento aerobio moderado (carrera en la estera) con duración de 10 semanas, la reversión de algunos parámetros inflamatorios en macrófagos peritoneales y linfonodos mesentéricos, alcanzando valores próximos a los encontrados en los grupos controles. Sin embargo, la evidencia de la correlación significativa no puede establecer una relación de causa-efecto, y se vienen proponiendo otros mecanismos para explicar los efectos “benéficos” mediados por el entrenamiento físico en individuos portadores de IC.

La reducción en la concentración plasmática de TNF- α , IL-6 y sus respectivos receptores en la forma soluble se está evidenciando asimismo en individuos con IC sometidos a un programa de entrenamiento aerobio⁵⁵, sugiriendo una atenuación en el cuadro inflamatorio crónico, mediada por una regulación en la respuesta inflamatoria periférica^{56,57}. Sin embargo, a pesar de haber sido caracterizado el efecto restaurador y/o antiinflamatorio del ejercicio en esas

condiciones, poco se sabe respecto a los posibles mecanismos por los cuales el entrenamiento aerobio puede modular ese proceso⁵⁷.

Siguiendo esa línea de razonamiento, Gielen et al.⁵⁸ publicaron el primer estudio que demostró el aumento en la expresión local de citosinas proinflamatorias, en muestras provenientes de biopsia del músculo esquelético en individuos con IC. Por otra parte, no se demostró ese aumento cuando el parámetro evaluado fue la concentración plasmática de esas citosinas y, así, se está especulando que la inflamación local precedería las alteraciones plasmáticas detectadas. Aún en ese estudio, la utilización del entrenamiento aerobio en estera ergométrica al 70% $VO_{2\text{pico}}$ durante seis meses, fue capaz de atenuar esa expresión local aumentada, una vez que demostró que esa reducción se asoció a la reducción en la expresión del gen de la iONS y al acumulación intracelular de NO, sugiriendo entonces que la utilización del entrenamiento físico debe ocurrir no solo como una forma de intervención que objetiva la mejora de las capacidades físicas (comprometidas o no por el IC), sino como una estrategia terapéutica con finalidad antiinflamatoria local.

No obstante, recientemente, el mismo grupo de autores demostró que el efecto antiinflamatorio inducido por el entrenamiento aerobio en la expresión y producción de las citosinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6) y de la iONS, que se correlacionaron a la mejora en la actividad máxima de la enzima citocromo c oxidasa (COX) y en el $VO_{2\text{pico}}$, sugiere que la mejora en los parámetros inflamatorios ocurrieron en función de una mejora en el metabolismo oxidativo del músculo esquelético en pacientes con IC¹¹.

La reducción en la concentración plasmática de TNF- α , IL-6 y sus respectivos receptores en la forma soluble también se han demostrado en individuos con IC sometidos a un programa de entrenamiento aerobio⁵⁵, sugiriendo una atenuación en el cuadro inflamatorio crónico, mediada por una regulación en la respuesta inflamatoria periférica^{54,55}. De la misma forma, la utilización de un programa de cuatro meses de entrenamiento físico con ejercicios aerobios en cicloergómetro (el 90% liminar anaeróbico-I), tres veces por semana, durante 20 minutos, en conjunto con ejercicios resistidos (el 50% RM y nueve ejercicios por sesión), durante 30 minutos, presentó una reducción en la concentración de sTNFR I y II en pacientes con IC, sugiriendo un posible efecto de los ejercicios aerobios utilizados simultáneamente a los resistidos en la atenuación del cuadro inflamatorio⁵⁶.

En esa condición, las evidencias científicas acumuladas recientemente sugieren que mediadores inflamatorios, como las citosinas proinflamatorias, tienen un rol importante, tanto en la patogenia, como en el desarrollo del síndrome de la IC. Así, programas de entrenamiento físico moderado, con duración de tres a seis meses, tres a cinco sesiones por semana, durante una hora, además de que ejercen un efecto positivo en las variables cardiocirculatorias, ya bien establecido en la literatura, actúan como un importante inmunomodulador positivo, revertiendo, aunque de manera parcial, las alteraciones inflamatorias originadas del cuadro de IC, reforzando su rol de intervención no farmacológica.

Rol del entrenamiento físico como estrategia antiinflamatoria

En los últimos años, varios estudios han propuesto que el ejercicio físico (sesión aguda) ejerce una acción antiinflamatoria, especialmente tras la realización de este, y a su vez, la principal citosina involucrada en esa modulación es la IL-6^{59,60}. Ese efecto antiinflamatorio es caracterizado por el aumento plasmático, subsiguiente, de las citosinas IL-10, IL1ra y de los receptores solubles del NF I y II, inducidas por la IL-6, tras una sesión de ejercicio físico⁶⁰. Todavía, este efecto se viene revelando más evidente en algunos cuadros patológicos, como aterosclerosis, diabetes tipo II, obesidad y IC, sobre todo aquellos que presentan un cuadro caracterizado como inflamación sistémica crónica de baja intensidad (del inglés *low grade chronic inflammation*), condición caracterizada por el aumento sistémico de dos a tres veces en los niveles de citosinas proinflamatorias y proteína C reactiva⁶¹ (figura 2).

Además, este perfil de producción de las citosinas que ocurre durante e inmediatamente tras la realización del ejercicio físico depende de varios factores, tales como población (sedentarios, presencia o no de enfermedades, etc.); intensidad o duración del ejercicio físico; disponibilidad de glucosa; y tiempo de recolección de las muestras⁶².

Dada esta condición, la hipótesis que se viene proponiendo es que la práctica regular de ejercicio físico, organizado en un programa de entrenamiento, ejerce un efecto antiinflamatorio inducido por las varias sesiones agudas, que conduciría a una protección contra situaciones inflamatorias crónicas, especialmente por la reducción de los niveles de citosinas proinflamatorias y proteína C reactiva^{60,63}. A pesar de la evidente correlación, poca información se está produciendo hasta el momento, respecto a los posibles mecanismos que culminan en la relación causa-efecto del entrenamiento

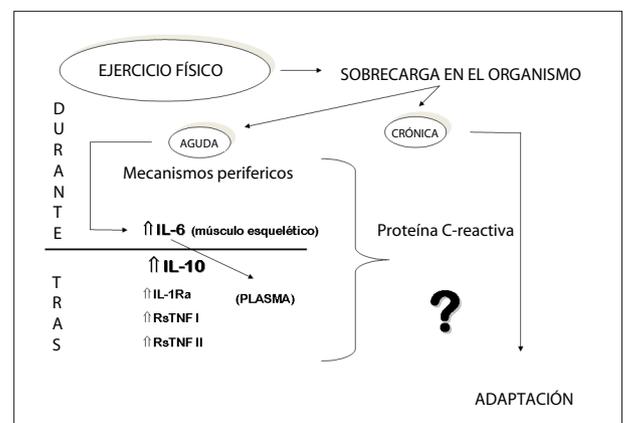


Figura 2 - Efectos agudo y crónico (entrenamiento) del ejercicio en los niveles plasmáticos de citosinas antiinflamatorias, mediadas por la interleuquina 6 (IL-6), secretada por el músculo esquelético (agudamente). El entrenamiento físico induce a la reducción en los niveles de proteína C reactiva (PCR), condición más evidente en cuadros patológicos que presentan niveles elevados de esa proteína de fase aguda (crónicamente). Además, se supone que la suma de los efectos agudos tiende a dirigirse al predominio de las citosinas antiinflamatorias, sobre todo la interleuquina 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.

Artículo de Revisión

físico y en la reducción de esos marcadores⁵⁹. Aún en esos cuadros, el origen de esa alteración sistémica no está bien caracterizada, pero, se viene proponiendo que el tejido adiposo blanco⁶⁰ y las células mononucleares de la sangre periférica (en especial los linfocitos) pueden ser la principal fuente de esas citosinas^{59,63}.

Para evaluar ese posible efecto antiinflamatorio, Starkie et al.⁶⁴ demostraron, en un modelo experimental de inflamación sistémica de baja intensidad, que se indujo a través de la administración venosa de endotoxina (*Escherichia coli*) en individuos sanos, después de tres horas de la realización de una sesión de ejercicio aerobio en cicloergómetro (al 75 % del $VO_{2\text{pico}}$), una reducción en los niveles de TNF- α inducido por el modelo experimental. Ese mismo efecto supresor inducido por el ejercicio físico, también se demostró en ratones *knockout* para los receptores de TNF- α tipo I y II, restaurando los niveles aumentados de TNF- α ⁶⁵. No obstante, los posibles mecanismos moduladores de este efecto “benéfico” no estén establecidos.

Posibles mecanismos involucrados en la respuesta antiinflamatoria tras el ejercicio físico

Pese a que en los últimos años se ha evidenciado la importancia de los mediadores proinflamatorios en la patogenia de la IC, solo recientemente se observó que esta se siguió de un aumento correspondiente en las citosinas antiinflamatorias, tales como la IL-10, y del factor de transformación del crecimiento (TGF), resultando en un desequilibrio en el balance de citosinas (pro vs antiinflamatorias).

La terapéutica farmacológica convencionalmente utilizada en la IC con impacto en la mortalidad (ex: β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y espirolactona) viene evidenciando un efecto discreto en la reducción de marcadores inflamatorios en esos pacientes, y así, se está proponiendo y probada la terapia inmunomoduladora en combinación al tratamiento convencional como una opción adyuvante⁶⁶. Teniendo en cuenta esta condición, la terapéutica adyuvante (ex: pentoxifilina, inmunoglobulina intravenosa, talidomina, infliximab y las estatinas) vienen demostrado resultados prometedores en pequeños estudios, pero, solo en lo que se refiere a desenlaces de menor relevancia clínica, como por ejemplo, la mejora del perfil bioquímico⁶⁶. Tradicionalmente, se excluyen pacientes con IC de los estudios en que se comprueban los efectos de las estatinas en eventos clínicos. Sin embargo, recientemente, un estudio⁶⁷ evaluó el efecto de la estatina (rosuvastatina) en pacientes con más de 60 años de edad y con insuficiencia cardíaca sistólica moderada a severa. En ese estudio, el uso de 10mg/día de rosuvastatina tuvo un efecto estadísticamente significativo en la reducción de los niveles de LDL-colesterol y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva.

En ese aspecto, como ya se ha descrito con anterioridad, la utilización del entrenamiento físico como terapéutica adyuvante se ha mostrado, además de restaurador de las funciones cardiovasculares ocurridas a causa de la IC (que parece no ocurrir en las terapéuticas adyuvantes arriba

citadas), un importante agente inmunomodulador. Por otra parte, a pesar del aumento de evidencias que demuestran la importancia de la IL-10, sobre todo debido a su acción antiinflamatoria, y hasta donde sabemos, pocos son los estudios que evaluaron los posibles efectos del entrenamiento físico en modular la producción local de IL-10, que tiene un papel importante en el balance pro/antiinflamatorio, sobre todo en condiciones en que hay un desequilibrio en esa relación.

Teniendo en cuenta esta condición, la hipótesis que se está proponiendo es que la práctica regular de ejercicio físico, organizado en un programa de entrenamiento, ejerce un efecto antiinflamatorio inducido por las varias sesiones agudas, que conduciría a una protección contra situaciones inflamatorias crónicas, especialmente por la reducción de los niveles de citosinas proinflamatorias y proteína C reactiva^{60,63}. Sin embargo, los posibles mecanismos moduladores de ese efecto “benéfico” no están establecidos, y podrían estar relacionados tanto a la mejora en las capacidades físicas condicionales como al efecto antiinflamatorio directo.

Como ya se ha descrito, la IL-10 modula procesos inflamatorios a través de la supresión de la producción de citosinas proinflamatorias, en especial el TNF- α , que es transcripcionalmente modulado por el sistema NF- κ B. Además, un estudio reciente demostró que, en ratones, el entrenamiento aerobio en estera ergométrica aumenta la activación de ese sistema, especialmente vía reducción de los niveles de I κ B α (proteína inhibitoria del sistema NF- κ B) y aumento en la fosforilación de la IKK (enzima que degrada el complejo proteico I κ B)⁶⁸. Vale todavía destacar en este punto que, a pesar de que las evidencias demuestran que la IL-10 inhibe una serie de alteraciones mediadas por el TNF- α , sobre todo aquéllas que involucran la activación del factor de transcripción NF- κ B, y que el entrenamiento aerobio aumenta la activación de ese sistema, hasta el presente momento, ninguno de esos estudios ha evaluado el efecto del entrenamiento en una condición en que hubiera la activación del sistema NF- κ B, como la IC. Por otra parte, en pacientes con diabetes tipo II, el programa de entrenamiento aerobio en bicicleta ergométrica (al 70% $VO_{2\text{pico}}$, cuatro veces por semana, durante ocho semanas) demostró un aumento en el nivel proteico de la I κ B α y β en ambos los individuos (diabéticos y control de la misma edad) que se siguió de una reducción de los niveles proteicos del TNF- α ⁶⁹. Así, los probables mecanismos respecto al posible efecto del entrenamiento físico en la IC, en modular la producción de TNF- α a través del aumento de la IL-10 están detallados en la Figura 3.

Consideraciones Finales

Dado lo expuesto, datos provenientes de la literatura especializada corroboran la hipótesis antiinflamatoria. Especialmente, la proteína IL-10 parece ser afectada por el entrenamiento físico (sobre todo aerobio), pudiendo actuar como un importante “gatillo” en la atenuación y/o modulación de la respuesta inflamatoria en la IC. Todavía, además del aumento local en la producción de IL-10, inducido por el entrenamiento físico, ese efecto podría tener impacto sistémico, reduciendo, o hasta

mismo evitando el aumento en los niveles plasmáticos de las citosinas proinflamatorias, condición que, en el caso de la IC está relacionada a la mayor severidad de esa enfermedad. Estudios evaluando el efecto del entrenamiento físico controlado en desenlaces clínicos relevantes, como mortalidad en pacientes con IC, son necesarios para que esa modalidad terapéutica pueda eventualmente incorporarse a la práctica clínica.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de Doctorado de Miguel Luiz Batista Júnior del Departamento de Biología Celular y de Desarrollo del Instituto de Ciencias Biomédicas - USP.

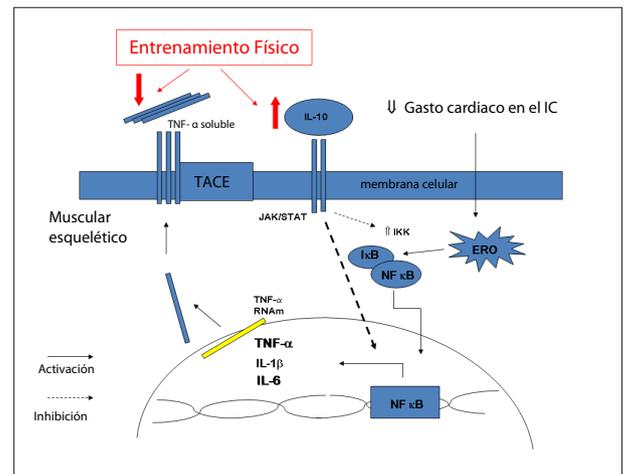


Figura 3 - Efecto hipotético del entrenamiento físico en modular, vía aumento de la IL-10, los procesos inflamatorios a través de la supresión de la producción de citosinas proinflamatorias, en especial el TNF- α , que es transcripcionalmente modulado por el sistema factor de transcripción nuclear kappa (κ) B NF- κ B.
IkB α : proteína inhibidora del sistema NF- κ B; IKK: enzima que degrada el complejo proteico I κ B; TACE: metaloproteína convertora de TNF- α .

Referencias

- 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, Aarland 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 en la era dos betabloqueantes en la insuficiéncia cardíaca: una 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-inflamatoria en la insuficiéncia 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.
- Spätle 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- α . 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 TNF α 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 EN, 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.

Artículo de Revisión

21. Malefyt R. Interleukin-10. In: Mire-Sluis A, Thorpe R (eds.). *Cytokines*. 2nd ed. London: Academic Press; 1999. p. 151-61.
22. Moore K, Malefyt R, Coffman R, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001; 19 (1): 683-765.
23. 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.
24. 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.
25. Anker S, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med*. 2004; 36 (7): 518-29.
26. 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.
27. Kang Y-M, Ma Y, Elks C, Zheng J-P, Yang Z-M, 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.
28. Zhang Z-H, Wei S-G, Francis J, Felder RB. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF- α in rat: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284 (4): R916-27.
29. 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.
30. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3 (5): 517-26.
31. Figueras M, Busquets S, Carbó N, Almendro V, Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia results in an increase in TNF- α receptor gene expression in both skeletal muscle and adipose tissue. *Int J Oncol*. 2005; 27 (3): 855-60.
32. Aderka D, Engelmann H, Wysenbeek A, Levo Y. The possible role of tumor necrosis factor (TNF) and its natural inhibitors, the soluble-TNF receptors, in 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, Phippen 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 EN, 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-C, 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 en la evaluación da disfunção endotelial en la insuficiencia 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, Parissis 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, Parissis 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 LF, Batista Jr M. Efecto do treinamento físico como modulador positivo nas alterações en el eixo neuroimunoendócrino en individuos con insuficiencia cardíaca crónica: 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, Eagan 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.