



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

Luis Fernando Bicudo Pereira Costa Rosa¹ e Miguel Luiz Batista Júnior²

RESUMO

O exercício físico crônico ou o treinamento físico (TF) tem sido largamente utilizado nos últimos anos com finalidade terapêutica e preventiva em uma série de condições fisiopatológicas, incluindo doenças cardiovasculares. Além dos benefícios cardiovasculares, o TF modula a expressão elevada de citocinas pró-inflamatórias, atuando sobre o eixo neuroimunoendócrino. Atualmente, o quadro de insuficiência cardíaca crônica (ICC) tem sido reconsiderado como uma interação entre mecanismos hemodinâmicos, neurohormonais, endócrinos e imunológicos. Esta resposta inflamatória anormal, incluindo a elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias, tem sido proposta como responsável pela progressão e deterioração clínica na ICC. Neste quadro, a principal citocina envolvida no quadro fisiopatológico da ICC é o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Assim, o TF pode atuar no quadro de ICC de duas maneiras, melhorando o desempenho durante o exercício físico, bem como atenuando o quadro deletério de elevada concentração de citocinas pró-inflamatórias no sistema cardiovascular, podendo representar importante opção imunomodulatória e, desta forma, permitir melhora significativa no quadro clínico do paciente.

ABSTRACT

Effect of physical training as positive modulator on the alterations in the neuro-immune-endocrine axis in patients with chronic heart failure: possible role of the tumoral necrosis factor- α

Chronic physical exercise or physical training (PT) has been widely used in the last years with therapeutic and preventive purposes in a series of pathophysiological conditions, including cardiovascular disease. Besides the cardiovascular benefits, PT seems capable to modulate in pathological conditions, at the presence of an abnormal inflammatory response, including over expression of proinflammatory cytokines through a neuro-immune-endocrine interaction. Nowadays chronic heart failure (CHF) is reviewed as the consequence of an interplay of hemodynamic, neurohormonal, immunological and endocrine mechanisms. This abnormal inflammatory response, including the over expression of proinflammatory cytokines may be proposed as responsible for the progression and clinical deterioration in CHF. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is the main proinflammatory cytokines involved in the inflammatory cas-

Palavras-chave: Exercício físico. Sistema imune. Citocinas pró-inflamatórias.

Key words: Physical exercise. Immune system. Pro-inflammatory cytokines.

Palabras-clave: Ejercicio físico. Sistema inmune. Citoquinas pro-inflamatorias.

cade implicated in the pathophysiological of CHF. PT may improve exercise performance by modifying the inflammatory status, as well as by allowing reversing the inflammation-induced harmful effects on the cardiovascular system, and that PT may represent an important immunomodulatory option that may be possible to intervene in the progression of the disease.

RESUMEN

Efecto del entrenamiento físico como modulador positivo en las alteraciones en el eje neuroimunoendócrino en individuos con insuficiencia cardíaca crónica – posible actuación como factor de necrosis tumoral- α

El ejercicio físico o entrenamiento físico (TF) viene siendo utilizado largamente en los últimos años con finalidad terapéutica y preventiva en una serie de condiciones fisiopatológicas, incluyendo las afectaciones cardiovasculares. Además de los beneficios cardiovasculares, el TF modula la expresión elevada de las citocinas pro-inflamatorias, actuando sobre el eje neuroimunoendócrino. Actualmente, el cuadro de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) viene siendo reconsiderado como una interacción entre los mecanismos hemodinámicos, neuro-hormonales, endócrinos e inmunológicos. Esta respuesta inflamatória anormal, incluyendo la elevada expresión de citoquinas pro-inflamatorias, viene siendo propuesta como responsable por la progresión en el deterioro clínico en la ICC. En este cuadro, la principal citoquina envuelta en el cuadro fisiopatológico de la ICC es el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Así, el TF puede actuar en el cuadro de ICC de dos maneras, mejorando el desempeño durante el ejercicio físico, bien como atenuando el cuadro de deterioro de elevada concentración de citoquinas pro-inflamatórias en el sistema cardiovascular, pudiendo representar una importante opción inmunomodulatória, y de esta forma, permitir una mejora significativa en el cuadro clínico del paciente.

INTRODUÇÃO

O exercício físico crônico ou o treinamento físico tem sido largamente utilizado nos últimos anos com finalidade terapêutica e preventiva de uma série de condições fisiopatológicas, incluindo doenças cardiovasculares⁽¹⁻⁴⁾, dentre outras. O potencial dos efeitos benéficos do exercício físico realizado cronicamente em várias situações distintas, isto é, em condições patológicas ou com objetivo da melhora no desempenho atlético, parece estar correlacionado ao fato de o mesmo promover adaptações em todos os compartimentos do corpo animal⁽⁵⁾. Essas adaptações podem ser caracteri-

1. Professor Associado ao Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento – ICB I – USP – São Paulo.

2. Professor da Disciplina de Bases Fisiológicas Aplicadas à Educação Física – UMC – Universidade de Mogi das Cruzes – São Paulo.

Recebido em 23/12/04. 2ª versão recebida em 1/3/05. Aceito em 23/5/05.

Endereço para correspondência: Miguel Luiz Batista Júnior, Depto. de Biologia Celular e do Desenvolvimento, Instituto de Ciências Biomédicas I, Av. Lineu Prestes, 1.524, sala 302 – ICB I – Cidade universitária, USP – 05508-900 – São Paulo, SP, Brasil. E-mail: migueljr@usp.br

zadas como uma reorganização orgânica e funcional, em função de uma exigência interna e externa. As alterações persistentes na estrutura ou na função estão particularmente relacionadas às respostas ao estímulo gerado pelo exercício físico repetido sistematicamente e ao longo do tempo⁽⁶⁾.

O programa de treinamento físico é constituído de fases repetitivas de sobrecarga constante, fases com aumento na sobrecarga (*overreaching*), fases de manutenção deste aumento (*overtraining*) e fases de recuperação⁽⁷⁾. As fases de sobrecarga são caracterizadas por uma diferença entre a quantidade total da sobrecarga (volume x intensidade x densidade) e o tempo de recuperação entre as sessões de treinamento. Desta forma, a recuperação entre as sessões de treinamento é necessária, possibilitando uma restauração e, ao longo do tempo, uma melhora no desempenho do exercício, no metabolismo e na homeostase. Quando o tempo é suficiente, este quadro é caracterizado por *overreaching*. Por outro lado, se o tempo de recuperação é insuficiente e perdurar por um longo período, pode-se obter um estado de alterações crônicas (moleculares, bioquímicas e regulatórias), conduzindo a distúrbios que comprometem o bem-estar, aumento na incidência de doenças e diminuição no desempenho durante o exercício. O balanço entre a especificidade do treinamento, estressores fisiológicos e outros não específicos e processo de recuperação ocasionam os resultados ou adaptações positivas de um determinado período do treinamento físico^(7,8).

Desta forma, Lehmann *et al.*⁽⁹⁾ propõem um modelo bifásico da resposta à sobrecarga de treinamento envolvendo predominantemente: 1) mecanismos periféricos em fases iniciais de sobrecarga e 2) mecanismos centrais em fases mais acentuadas de sobrecarga ou *overtraining*. Isto significa que lesões musculares e demanda metabólica estão envolvidas principalmente na resposta aguda ao treinamento e as alterações crônicas conduzem não somente às alterações no metabolismo tecidual, diferenciação somática, composição corporal e funcionalidade de órgãos, mas também distúrbios regulatórios centrais⁽¹⁰⁾.

O hipotálamo atua como um integrador central de toda a sinalização aferente para o cérebro e tem importante papel na regulação às respostas centrais ao estresse e treinamento físico⁽⁷⁾. Estas interações envolvem informações aferentes provenientes do sistema nervoso autônomo, efeitos metabólicos diretos, hormônios, citocinas e, também, informações de centros cerebrais superiores, demonstrando uma interação complexa envolvendo comunicação bidirecional entre os sistemas neuroendócrinos e imune⁽¹¹⁻¹³⁾.

Treinamento físico e o sistema imune

Durante os últimos vinte anos, grande esforço tem sido feito para compreender os mecanismos responsáveis pela interação entre exercício físico e sistema imune, bem como, em um segundo passo, estudar os efeitos do treinamento físico sobre a saúde^(5, 14-17).

Atualmente, está bem estabelecido que o treinamento físico melhora as capacidades físicas, como: força motora, resistência aeróbia, dentre outras, contribuindo desta forma, para uma melhor condição física e psicológica⁽¹⁸⁾. Evidências epidemiológicas têm demonstrado uma correlação positiva entre a prática de atividade física e a diminuição na incidência ou taxa de mortalidade em vários tipos de câncer e outras doenças crônicas^(15, 16, 19-21).

Segundo Pedersen & Hoffman-Goetz⁽¹⁶⁾, o número crescente de estudos sobre exercício físico e sistema imune tem mostrado um importante efeito modulador da função de células do sistema imune e possivelmente no sistema como um todo. Esses efeitos são mediados por diversos fatores, incluindo a liberação induzida pelo exercício de citocinas pró-inflamatórias, hormônios, efeitos hemodinâmicos que conduzem a uma redistribuição de células. A natureza desta interação é complexa e parcialmente compreendida. Algumas alterações observadas são: modificação na expressão de moléculas de adesão, recrutamento seletivo de linfócitos maduros

e comprometimento no processo de mitose a apoptose nas células do sistema imune.

Essas alterações, no entanto, têm aumentado o interesse em utilizar o exercício físico crônico ou mais especificamente, o treinamento físico administrado em intensidades moderadas (< 60% $\dot{V}O_{2max}$) como uma alternativa terapêutica não farmacológica em alguns quadros patológicos^(15, 16), sendo que, nesta intensidade, evidências epidemiológicas demonstram maior resistência a infecções do trato respiratório superior^(22, 23).

Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar a relação entre o exercício regular e a suscetibilidade na aquisição de infecções tanto em populações de atletas como em sedentários. Nieman⁽¹⁵⁾ propôs um modelo de curva em forma de "J" que descreve uma relação entre a quantidade de exercício e a incidência de infecções do trato respiratório superior. Pedersen & Ullm⁽²⁴⁾ sugerem o modelo da "janela aberta", período em que após o exercício intenso (> 75% $\dot{V}O_{2max}$) e de longa duração (> 1 hora), existe um alto risco de aquisição de infecções devido a uma imunossupressão pós-exercício.

O ponto relevante destas duas hipóteses é que ambas sugerem que o exercício moderado tem um efeito estimulante da função imune, podendo ter implicações práticas quando administrado em conjunto a situações patológicas como câncer⁽¹⁹⁾, em condições infecciosas como a poliomielite, miocardites, HIV e no envelhecimento^(15-17, 21).

Dada a análise dos fatos, atualmente, duas linhas de pesquisa têm sido propostas para tentar compreender os mecanismos que sustentam estas hipóteses, em busca de estabelecer uma ligação entre exercício e sistema imune: um enfoque metabólico, envolvendo o metabolismo de glutamina⁽²⁵⁾, e outra, que considera alterações no *milieu* neuroendócrino como um mecanismo para imunomodulação⁽²⁶⁾.

Alterações no sistema imune na insuficiência cardíaca crônica

O infarto agudo do miocárdio está associado com uma reação inflamatória, pré-requisito para os processos de cicatrização⁽²⁷⁾. O quadro de isquemia no coração causa alterações nos mecanismos de defesa contra a formação de espécies reativas do oxigênio, ao mesmo tempo em que é aumentada a produção de radicais livres⁽²⁸⁾. Estes têm um potencial de lesar diretamente o miócito cardíaco e as células vasculares e podem estar envolvidos na mediação da cascata inflamatória através da indução de citocinas⁽²⁷⁾.

Após estes eventos iniciais, a resposta ao infarto do miocárdio está associada com uma ativação coordenada de uma série de citocinas e ativação de genes para a síntese de moléculas de adesão. Por outro lado, os mecanismos responsáveis pela ativação da cascata de citocinas têm sido investigados apenas nos últimos anos. Estudos iniciais de Frangogiannis *et al.*⁽²⁹⁾ indicam um papel importante dos mastócitos na mediação do início da cascata de liberação de citocinas. Estas células são uma importante fonte de TNF- α , quimiocinas e fatores de crescimento. A presença constitutiva de TNF- α em mastócitos cardíacos em cães levou-os a postular que TNF- α derivado de mastócitos pode ser liberado seguido à isquemia do miocárdio, representando uma importante fonte desta citocina nas fases iniciais do processo inflamatório.

A disfunção miocárdica e insuficiência miocárdica são expressões que se referem à queda no desempenho mecânico do coração e pode ser discreta (disfunção) ou acentuada (insuficiência). Na disfunção miocárdica moderada ou relativamente acentuada, e naquelas com insuficiência miocárdica, o prejuízo na função pode ser detectado por meio de estudos da função total da bomba cardíaca, sendo que graus mais discretos só podem ser detectados por índices mais específicos de contratilidade do miocárdio. O quadro de disfunção ou mesmo insuficiência avançada, a função global da bomba cardíaca (e o débito cardíaco em repouso) podem ser mantidos dentro dos limites da normalidade por mecanismos com-

pensatórios, como o aumento do enchimento ventricular, aumento da pré-carga (dilatação) e/ou hipertrofia cardíaca. No infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca ocorre, primariamente, devido à perda de células e, secundariamente, à hipertrofia crônica associada à cicatrização ou a disfunção hipertrófica. Por último, a insuficiência miocárdica associada às anormalidades mecânicas, que podem estar presentes, acaba levando ao prejuízo da função sistólica da bomba, de intensidade suficiente para determinar a insuficiência global da bomba cardíaca^(30,31).

Desta forma, as alterações crônicas do infarto do miocárdio, e conseqüentemente a insuficiência miocárdica, podem ser consideradas como um evento que induz alterações generalizadas em termos estruturais, hemodinâmicas e funcionais⁽³⁰⁻³⁵⁾, sendo uma condição de estresse ao organismo tanto de maneira aguda como crônica. Por outro lado, nos últimos anos, essas alterações vêm sendo reconhecidas como uma desordem crônica e progressiva que afeta diferentes vias metabólicas e fisiológicas. Recentemente, esse quadro tem sido reconsiderado como uma interação entre mecanismos hemodinâmicos, neurormonais, endócrinos e imunológicos, que teria efeitos adaptativos para o organismo compensar a perda de capacidade do coração em bombear sangue adequadamente⁽³⁶⁾.

A compreensão dos aspectos fisiopatológicos do infarto crônico do miocárdio e conseqüentemente a insuficiência cardíaca crônica (ICC) é uma tarefa difícil, devido principalmente a duas razões. Em primeiro lugar, esta condição pode ter diversas causas, tais como doenças isquêmicas do coração, cardiomiopatia dilatativa miopática e disfunção valvular, que formam a maioria dos casos. Em segundo lugar, a ICC é uma desordem multissistêmica, a qual não afeta somente o sistema cardiovascular, mas também o músculo-esquelético, renal, neuroendócrino e o sistema imune^(28,36,37). No passado, a patogênese da insuficiência crônica do miocárdio era compreendida e explicada através de um modelo cardiovascular. Atualmente, evidências clínicas e experimentais demonstram que esta hipótese é insatisfatória para explicar por completo os sintomas vivenciados por pacientes, assim como manifestações periféricas da doença^(28,38), sugerindo que os mecanismos imunes e neurormonais possam ter um papel central no processo^(28,37).

Segundo Shan *et al.*⁽³⁹⁾, a ICC é um estado de ativação imune com citocinas pró-inflamatórias contribuindo para manifestações tanto de ordem centrais, como periféricas. Assim, tem sido proposto que esta resposta inflamatória anormal, incluindo a elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas solúveis de adesão e fatores quimioatrativos, podem ser responsáveis pela progressão e deterioração clínica na ICC^(38,40). Neste quadro, as principais citocinas que estão envolvidas no papel fisiopatológico da insuficiência cardíaca crônica são o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6).

O TNF- α foi originalmente identificado por seu potente efeito citotóxico contra células tumorais. É um polipeptídeo trimérico (17KDa), produzido principalmente por monócitos e macrófagos ativados, além de outras células, como linfócitos, fibroblastos, neutrófilos, músculo liso e mastócitos⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Esta citocina pode atuar em quase todo o tipo de células nucleadas, através de uma interação com receptores de membrana ou como molécula solúvel, ambos ativos biologicamente^(38,40,42). Além disso, o miócito cardíaco de mamíferos adultos é capaz de produzir TNF- α após estímulos extracelulares, tais como endotoxinas, hipóxia ou aumento do estresse mecânico⁽⁴³⁾.

TNF- α atua em nível celular via dois tipos de receptores, tipo I (TNFI) e tipo II (TNFII), sendo que, recentemente, foi demonstrada a presença destes dois receptores no miócito cardíaco de humanos⁽⁴⁴⁾. Os fragmentos dos domínios extracelulares de ambos os receptores de TNF- α (tipo I e II) podem ser liberados da membrana celular e detectados em sua forma solúvel (sTNFRI e sTNFRII), na urina e no plasma⁽⁴⁵⁾. Essas proteínas solúveis atuam como reguladores de sua atividade biológica. Em concentrações fisiológicas,

os sTNFR atuam como um "reservatório de liberação lenta", aumentando, dessa forma, a meia vida desta citocina^(38,40,41). Quando presente em concentrações elevadas, como em indivíduos com insuficiência cardíaca severa (classe III e IV), os sTNFR podem inibir o aumento patológico da atividade do TNF- α , atuando, dessa forma, como uma antimolécula de TNF- α . Sugere-se que a quantificação dos sTNFR seja essencial para se avaliar a ativação do TNF- α em indivíduos com insuficiência cardíaca^(38,41).

O efeito do TNF- α sobre a função cardíaca é dependente da quantidade e duração na expressão gênica desta citocina. Este aumento, quando agudo, pode ter um efeito adaptativo no coração para diferentes formas de estresse, sendo que, quando crônico, pode exercer um efeito oposto, comprometendo os processos adaptativos e produzindo descompensação cardíaca, o que sugere um papel dual desta citocina^(40,41).

Concentrações elevadas de TNF- α têm sido encontradas em alguns pacientes com ICC, particularmente associadas a uma maior severidade dos aspectos clínicos na insuficiência cardíaca^(41,46). TNF- α pode ser o principal causador de uma série de distúrbios metabólicos presentes em indivíduos com insuficiência cardíaca, tais como: elevada taxa metabólica^(36,38), diminuição do fluxo de sangue para tecidos periféricos⁽⁴⁰⁾, alteração no metabolismo das proteínas e dos lipídeos⁽⁴¹⁾. Além de seu conhecido efeito termogênico, concentrações elevadas desta citocina podem estar relacionadas com a elevação nas concentrações plasmáticas de insulina, anormalidades no metabolismo dos hormônios esteroidais, hormônio do crescimento⁽³⁶⁾, disfunção do ventrículo esquerdo^(41,47) e intolerância ao exercício^(40,47-49). Estudos recentes demonstram a presença de concentrações elevadas de TNF- α em indivíduos portadores de caquexia cardíaca, sendo esta citocina um importante preditor de perda de peso⁽³⁷⁾.

No entanto, com relação aos mecanismos responsáveis por induzir este aumento na produção de TNF- α , pouco se sabe e, dessa forma, algumas hipóteses têm sido propostas. Sabidamente, monócitos e macrófagos ativados são a principal fonte de TNF- α ^(38-41,47), sendo que um aumento na produção de prostaglandina E₂, observado em pacientes com ICC, poderia estimular macrófagos a produzir TNF- α ^(41,50). Outras evidências indicam que no quadro de ICC, esta citocina está ativada independentemente do quadro inflamatório e da causa da doença, sugerindo que o aumento na produção de TNF- α está mais associada à presença das limitações impostas pela ICC, ao invés de ser a causadora deste quadro^(41,45). Dessa forma, os mecanismos moduladores da produção de TNF- α nesta condição são pouco compreendidos e, por outro lado, esta parece ter um papel complexo, sendo um "elo" de comunicação entre vários sistemas regulatórios^(38,41,47).

Efeitos do treinamento físico na insuficiência cardíaca crônica

Uma metanálise sobre triagem de pacientes após o infarto do miocárdio demonstrou uma redução de 25% no número total de mortes nos pacientes que foram submetidos ao programa de treinamento físico aeróbio⁽⁴⁾.

O treinamento físico realizado através de exercícios aeróbios é, atualmente, considerado como a base de sustentação dos programas de reabilitação cardíaca e uma importante forma de tratamento não farmacológico, sendo que através deste é possível minimizar-se os fatores de risco que predispõem o indivíduo às doenças cardiovasculares^(1,3). Geralmente é empregado em um programa de reabilitação multidimensional que tem início entre duas a seis semanas após a saída do hospital, com sessões de exercícios como caminhadas, corridas, natação, dentre outros^(3,4,46).

Os objetivos finais destes programas são direcionados para aumentar as capacidades físicas e psicológicas do indivíduo, controlar os sintomas cardiorrespiratórios, diminuir o risco de morte súbita e a reincidência de infartos, de modo a restabelecer uma rotina de vida diária normal, principalmente aquelas atividades que foram

comprometidas em decorrência da doença⁽⁴⁾. Por outro lado, pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca classe funcional IV, caquexia, arritmias ventriculares complexas e patologias osteomioarticulares não podem ser submetidos à prática de atividades físicas regulares, sendo, nestes casos, inapropriada a utilização do treinamento físico nestes programas^(3,4).

Os benefícios potenciais do treinamento aeróbio realizado em intensidades leve a moderada (40-85% $\dot{V}O_{2max}$) de 3 a 5 dias por semana, durante 20-60 minutos^(1,3) em pacientes pós-infarto, tem sido extensivamente relatados^(1,3,4,46). O treinamento aeróbio de intensidade leve a moderada contribui para a melhora no sistema cardiovascular, com menor frequência cardíaca e pressão arterial em uma mesma sobrecarga de trabalho^(3,4,46). Isto implica em uma adaptação periférica, no balanço do colesterol de alta densidade e baixa densidade (HDL/LDL) e efeitos sobre o limiar de angina. Efeitos benéficos sobre o metabolismo de carboidratos, viscosidade do sangue, redução da massa corporal total também têm sido descritos⁽⁴⁾.

Pacientes com doenças cardiovasculares submetidos a um programa de treinamento aeróbio leve a moderado apresentam melhora na capacidade máxima de captação de O_2 ($\dot{V}O_{2max}$), particularmente se previamente sedentários. Essa melhora parece ser primeiramente devido às adaptações periféricas na musculatura esquelética ativa em função de um aumento na diferença arterio-venosa de O_2 ⁽³⁾. Outro efeito importante é um maior suprimento de O_2 para o miocárdio pelo aumento no fluxo de sangue para as artérias coronárias e uma redução do risco tanto inicial como recorrente ao infarto do miocárdio^(3,4).

O treinamento aeróbio leve a moderado também pode aumentar a oferta de oxigênio para o miocárdio, pelo aumento do fluxo de sangue pela artéria coronária. Essas adaptações incluem um aumento na densidade capilar no miocárdio, alargamento das principais artérias coronárias e potencialização do desenvolvimento de vasos colaterais na presença de uma oclusão gradual ou crônica da artéria coronária⁽³⁾.

Efeitos benéficos sobre o metabolismo de carboidratos, viscosidade do sangue, redução da massa corporal total também têm sido descritos⁽⁴⁾.

Além dos benefícios cardiovasculares, induzidos tanto pelas adaptações na função do coração enquanto bomba, como as adaptações periféricas, o treinamento físico parece ter um efeito modular em condições patológicas que apresentam um quadro inflamatório crônico anormal, notadamente, pela expressão elevada de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão solúveis e fatores quimioatratantes^(40,49,52).

Batista Jr.⁽⁵²⁾ demonstrou em ratos Wistar com infarto crônico do miocárdio um aumento crônico no índice de quimiotaxia e na produção de TNF- α por macrófagos da cavidade peritoneal destes animais, demonstrando uma ativação crônica destas células. Por outro lado, o treinamento aeróbio moderado em esteira ergométrica (60% $\dot{V}O_{2pico}$) com duração de 10 semanas, 5 vezes por semana durante 1 hora por dia, foi capaz de reverter este quadro. Adamopoulos *et al.*⁽⁴⁰⁾ demonstraram uma redução na concentração plasmática de marcadores inflamatórios periféricos (molécula solúvel de adesão celular-1, molécula solúvel de célula vascular-1, proteína quimioatratante para macrófagos-1) após 12 semanas de treinamento aeróbio em cicloergômetro (70-80% FC_{max}), 5 vezes por semana durante 1 hora por dia, em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a severa (New York Heart Association, classe funcional II – III), sugerindo uma correlação entre a melhora na tolerância ao exercício e atenuação do processo inflamatório, devido a uma possível reversão dos efeitos deletérios causados pela disfunção endotelial apresentada no quadro de insuficiência cardíaca. No entanto, uma correlação significativa não pode estabelecer uma relação de causa-efeito e outros mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos benéficos mediados pelo treina-

mento físico em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca. A redução na concentração plasmática de TNF- α , IL-6 e seus respectivos receptores na forma solúvel também tem sido demonstrada em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica submetidos a um programa de treinamento aeróbio⁽⁴⁸⁾, sugerindo uma atenuação no quadro inflamatório crônico, mediada por uma regulação na resposta inflamatória periférica^(40,48,52). Da mesma forma, a utilização de um programa de 4 meses de treinamento físico com exercícios aeróbios em cicloergômetro (90% liminar anaeróbico-I), 3 vezes por semana durante 20 minutos, em conjunto com exercícios resistidos (50% RM e 9 exercícios por sessão), durante 30 minutos, apresentou uma redução na concentração de sTNFR I e II em pacientes com ICC, sugerindo um possível efeitos dos exercícios aeróbios utilizados simultaneamente aos resistidos na atenuação do quadro inflamatório⁽⁴⁹⁾.

Alterações no eixo neuroimunoendócrino^(5,7,52) e anormalidades metabólicas no músculo esquelético⁽⁴⁰⁾ têm sido propostas para explicar as alterações que levam à intolerância ao exercício, assim como possíveis mediadores de seus efeitos benéficos. Dessa forma, a atuação de vários sistemas regulatórios, que tem como efeito final anormalidades metabólicas mediadas por distúrbios inflamatórios e hormonais, tem sido demonstrada em indivíduos com ICC, sendo que, atualmente, este quadro tem sido proposto como uma doença crônico-degenerativa, resultante de uma interação multissistêmica, isto é, uma interface entre variáveis hemodinâmicas, neurohormonais, imunológicas e distúrbios metabólicos. Nesta 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 ICC. Desta forma, programas de treinamento físico moderado, com duração de 3 a 6 meses, 3 a 5 sessões por semana durante 1 hora, além de exercerem um efeito positivo nas variáveis cardiocirculatórias, já bem estabelecido na literatura, atuariam como um importante imunomodulador positivo, revertendo, mesmo que de maneira parcial, as alterações inflamatórias decorrentes do quadro de ICC, reforçando seu papel de intervenção não-farmacológica.

CONCLUSÃO

Interessantemente, as adaptações ao treinamento físico demonstradas em indivíduos com insuficiência cardíaca crônica promoveram uma diminuição na sobrecarga hemodinâmica e, principalmente, metabólica, tanto no sistema cardiovascular, como músculo-esquelético, assim como modificaram parâmetros inflamatórios, levando à diminuição da concentração de marcadores inflamatórios periféricos, e, principalmente, na produção de citocinas, notadamente o fator de necrose tumoral. Esta citocina é importante durante o estabelecimento e desenvolvimento do processo inflamatório que se segue ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca crônica, essencial para a recuperação, nem que parcial, das funções do músculo cardíaco, mas, principalmente, prejudicial se presente em altas concentrações na fase crônica da patologia. Além disso, fica evidente um papel importante deste quadro inflamatório crônico na diminuição da capacidade de realização de exercício físico, uma característica importante desta síndrome. Assim, considerando-se o efeito modulador do exercício físico moderado sobre a produção de TNF- α em portadores de ICC, faz-se necessário um maior número de pesquisas que avaliem possíveis alterações na produção temporal de outras citocinas pró-inflamatórias, assim como aqueles que avaliem adequadamente a forma ideal de exercício a ser prescrito a esta população específica, permitindo, então, ao clínico, utilizar o exercício físico regular como parte do tratamento clínico da ICC.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M. Correlates of compliance in a randomized exercise trial in myocardial infarction patients. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1976-8.
2. Fang J, Wylie-Rosett J, Cohen HW, Kaplan RC, Alderman MH. Exercise, body mass index, caloric intake, and cardiovascular mortality. *Am J Prev Med* 2003;25:283-9.
3. Leon AS. Exercise following myocardial infarction. Current recommendations. *Sports Med* 2000;29:301-11.
4. Perk J, Veress G. Cardiac rehabilitation: applying exercise physiology in clinical practice. *Eur J Appl Physiol* 2000;83:457-62.
5. Costa Rosa LF. Exercise as a time-conditioning effector in chronic disease: a complementary treatment strategy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004;1:63-70.
6. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essential of exercise physiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
7. Steinacker JM, Lormes W, Reissnecker S, Liu Y. New aspects of the hormone and cytokine response to training. *Eur J Appl Physiol* 2004;91:382-91.
8. Weicker H, Strobel G. Endocrine regulation of metabolism during exercise. In: Steinacker JM, Ward SA, editors. *The physiology and pathophysiology of exercise tolerance*. London: Plenum, 1997;113-21.
9. Lehmann M, Knizia K, Gastmann U, Petersen KG, Khalaf AN, Bauer S, et al. Influence of 6-week, 6 days per week, training on pituitary function in recreational athletes. *Br J Sports Med* 1993;27:186-92.
10. Lehmann M, Lormes W, Opitz-Gress A, Steinacker JM, Netzer N, Foster C, Gastmann U. Training and overtraining: an overview and experimental results in endurance sports. *J Sports Med Phys Fitness* 1997;37:7-17.
11. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999;48:828-33.
12. Spinedi E, Gaillard RC. A regulatory loop between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and circulating leptin: a physiological role of ACTH. *Endocrinology* 1998;139:4016-20.
13. Weigent DA, Blalock JE. Associations between the neuroendocrine and immune systems. *J Leukoc Biol* 1995;58:137-50.
14. Costa Rosa LF, Vaisberg MW. Influência do exercício na resposta imune. *Rev Bras Med Esporte* 2002;8:167-72.
15. Nieman DC. Exercise immunology: practical applications. *Int J Sports Med* 1997;18:S91-S100.
16. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055-81.
17. Shephard RJ. What is the optimal type of physical activity to enhance health? *Br J Sports Med* 1997;31:277-84.
18. Astrand PO, Bergh U, Kilbom A. A 33-yr follow-up of peak oxygen uptake and related variables of former physical education students. *J Appl Physiol* 1997;82:1844-52.
19. Bacurau RF, Belmonte MA, Seelaender MC, Costa Rosa LF. Effect of a moderate intensity exercise training protocol on the metabolism of macrophages and lymphocytes of tumour-bearing rats. *Cell Biochem Funct* 2000;18:249-58.
20. Cunha WD, Friedler G, Vaisberg M, Egami MI, Costa Rosa LF. Immunosuppression in undernourished rats: the effect of glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2003;22:453-7.
21. Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC. Exercise and cellular innate immune function. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:57-66.
22. Fitzgerald L. Exercise and the immune system. *Immunol Today* 1988;9:337-9.
23. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.
24. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;6:140-6.
25. Castel LM, Newsholme EA. The relation between glutamine and the immunodepression observed in exercise. *Amino acids* 2001;20:49-61.
26. Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med* 2000;34:246-51.
27. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002;53:31-47.
28. Sharma RB, Coats AJS, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol* 2000;72:175-86.
29. Frangogiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, Youker KA, Bressler RB, Mendoza LH, et al. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 1998;98:699-710.
30. Schlant RC, Sonnenblick EH. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. In: Hust JW, Logue RB, Rackley CE, Schland RC, Sonnenblick EH, Wallace AG, et al, editores. *O coração: artéria e veias*. 6^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1990;1:235-54.
31. Katz AM. Heart failure. In: Katz AM, editor. *Physiology and physics of heart*. New York: Raven Press, 1980;397-418.
32. Factor SM, Kirk ES. Fisiopatologia da Isquemia miocárdica. In: Hust JW, Logue RB, Rackley CE, Schland RC, Sonnenblick EH, Wallace AG, et al, editores. *O coração: artéria e veias*. 6^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1990;1:627-45.
33. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:402-12.
34. Musch TI, Moore RL, Smaldone PG, Riedy M, Zelis R. Cardiac adaptations to endurance training in rats with a chronic myocardial infarction. *J Appl Physiol* 1989;66:712-9.
35. Piepoli MF, Scott AC, Capucci A, Coats AJ. Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand* 2001;171:295-303.
36. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail* 1999;1:127-31.
37. Anker SD, Coats AJS. A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999;115:836-47.
38. Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D Th. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001a;3:517-26.
39. 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;12:218-23.
40. 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* 2001b;22:791-7.
41. Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: a double-faced cytokine. *Cardiovasc Res* 1998;37:554-9.
42. Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). *Science* 1985;230:630-2.
43. Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997;81:187-95.
44. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995;92:1487-93.
45. Aderka D, Engelmann H, Shemer-Avni Y, Hornik V, Galil A, Sarov B, Wallach D. Variation in serum levels of the soluble TNF receptors among healthy individuals. *Lymphokine Cytokine Res* 1992;11:157-9.
46. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1426-30.
47. Paulus WJ. How are cytokines activated in heart failure? *Eur J Heart Fail* 1999;1:337-52.
48. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, 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;39:653-63.
49. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:1854-60.
50. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347-52.
51. Packer M. Is tumor necrosis factor an important neurohormonal mechanism in chronic heart failure? *Circulation* 1995;92:1379-82.
52. Batista Jr ML. Efeito do treinamento aeróbio moderado (60% VO_{2max}) em algumas funções de macrófagos de ratos Wistar com infarto crônico do miocárdio [Dissertação]. São Paulo (SP): Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2003.