

**FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO
ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**Efeito do Exercício Físico sobre os Parâmetros Hemodinâmicos, o Estresse
Oxidativo e o Perfil Inflamatório em Ratos com Insuficiência Cardíaca Crônica
Induzida por Infarto do Miocárdio**

Dissertação de Mestrado

Ramiro Barcos Nunes

Porto Alegre, Agosto de 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO

ALEGRE

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**Efeito do Exercício Físico sobre os Parâmetros Hemodinâmicos, o Estresse
Oxidativo e o Perfil Inflamatório em Ratos com Insuficiência Cardíaca Crônica
Induzida por Infarto do Miocárdio**

Ramiro Barcos Nunes

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dall'Ago

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências Médicas.*

Porto Alegre, Agosto de 2007

DEDICATÓRIA

“Nascemos, crescemos interagimos com um mundo imenso; erramos, superamos, aprendemos, nos fortalecemos, sorrimos e seguimos o caminho. Essa estrada só é possível quando carregamos conosco os valores, a educação e o carinho com os quais fomos regados em nossa família.”

À minha grande família, base, suporte e modelo, essa conquista tem o dedo de cada um de vocês.

Muito Obrigado.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a:

Meu Orientador, **Prof. Dr. Pedro Dall’Ago**, exemplo de profissional dedicado, investigador e, sobretudo, amigo, que norteou meus caminhos até aqui, com interesse, apoio e incentivo. Muito obrigado pela oportunidade e pelos ensinamentos.

Prof^a Dr^a **Cláudia Rhoden**, pelo constante incentivo e pelas oportunidades.

Prof^a Dr^a **Helena Barros**, pelo seu entusiasmo contagiante.

Todos os professores do PPG-CM, que foram fundamentais na minha formação.

Prof. Dr. **Alberto Rasia-Filho**, pela amizade e convívio fraterno.

Prof. Dr. **Antônio Carlos Stringhini Guimarães** (in memorian) e Prof. Dr. **Álvaro Reischak de Oliveira**, pelo modelo no qual decidi me espelhar.

Emerson Soldateli Bosch, grande amigo.

Colegas do laboratório: **Edson Quagliotto, Helinton Neckel, Carolina Boettge Rosa, Elisa De Leon, Natália Machado, Alexandre Paim, Deise Pacheco e Rodrigo Jaenisch**, pelo convívio diário e aprendizado constante.

Colegas e amigos indispensáveis: **Thiago Heck, Paula Campagnolo, Gisele Bortolini, todo JB, Alexandre “Baby” Masliniewsky, Mauren Porto, Maurício Krause, João, Juliane, Lucila e Augustus**.

Iniciação Científica: **Mateus Tonetto** pela força e perseverança na natação.

Mário Serapião, pelo apoio técnico.

Professores, funcionários e amigos dos Laboratórios de: Biologia Molecular, Patologia e Poluição Atmosférica, pelos auxílios, pela paciência e pela mão amiga.

Toda a secretaria, em especial **Nice e Marcelo**, pelo apoio.

Funcionários da organização do prédio da Pós-graduação, muito obrigado.

Grandes amigos do Villandry, muito obrigado.

Pessoal da segurança, pelo excelente trabalho e apoio sempre.

Minha **Mãe**, incomparável, única.

Meu **Pai**, pelo carinho de sempre.

Danielle, Rafael e Mirelle, irmãos do coração, do peito, das costas, dos braços e pernas.

Adriane e Joana Kampff, pelas experiências e trocas, muito obrigado.

Amigos e incentivadores por acreditar e confiar no meu trabalho e profissionalismo, além de acompanhar toda a trajetória:

Dr^a **Márcia Chaves** e Dr^a **Fabiane Kahan**

Prof^a Dr^a **Teniza Siveira** e Prof. Dr. **Carlos Alberto Rossi**

Bruno Silberfarb e família, Dr^a **Maria Elisa Schilling** e **Christian Wolf**

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
ABSTRACT	11
RESUMO.....	12
CAPITULO I	13
REVISÃO DE LITERATURA.....	13
1. INTRODUÇÃO	13
2. EPIDEMIOLOGIA	14
3. LIMITAÇÃO FUNCIONAL NA IC.....	17
4. ALTERAÇÕES CENTRAIS E PERIFÉRICAS COMO MECANISMOS RESPONSÁVEIS PELA INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO	19
5. O DESEQUILÍBRIO ENTRE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	23
6. O EXERCÍCIO FÍSICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	28
7. PERSPECTIVAS DOS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO EM ANIMAIS COM IC.....	37
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
CAPÍTULO II	45
ARTIGO.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

BNP: peptídeo natriurético cerebral

Ca⁺⁺: cálcio

CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

CK: creatina quinase

CRP: proteína C reativa

CoA: co-enzima A

ET: endotelina

FC: frequência cardíaca

GH: hormônio de crescimento

IAM: infarto agudo do miocárdio

IC: insuficiência cardíaca

IC-S: grupo insuficiência cardíaca e sedentário

IC-T: grupo insuficiência cardíaca treinado

IGF-I: fator de crescimento relacionado a insulina

IL-10: interleucina-10

IL-1ra: receptor antagonista para IL-1

IL-1 β : interleucina-1 beta

IL-4: interleucina-4

IL-6: interleucina-6

IM: infarto do miocárdio

IMC: índice de massa corporal

NO: óxido nítrico

O₂: oxigênio

PBMCs: células mononucleares sangüíneas periféricas

PDFVE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

PSV: pressão sistólica ventricular

Sham-S: grupo sham sedentário

Sham-T: grupo sham treinado

TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

Th1: linfócitos T-helper 1

Th2: linfócitos T-helper 2

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Table 1. Body, tissue and infarct characteristics of sham-operated rats and rats with left ventricular dysfunction.....	70
---	----

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

- Figura 1. Ilustração esquemática dos mecanismos regulatórios sistêmicos e locais que contribuem para a síndrome catabólica progressiva na insuficiência cardíaca .. 18
- Figura 2. Esquema da produção de il-6 na musculatura esquelética e sua ação em órgãos e tecidos27
- Figura 3. Quadro de adaptações fisiológicas promovidas pelo treinamento físico30
- Figura 4. Ilustração esquemática da produção de citocinas pró e anti-inflamatórias.36

CAPÍTULO II

- Figure 1. Hemodynamic characteristics of sham and chf rats.71
- Figure 2. Effects of physical exercise on il-10 plasmatic levels and muscle lipid peroxidation.....72

ABSTRACT

Background: Chronic heart failure (CHF) is characterized by the left ventricular dysfunction, resulting in hemodynamic changes, which are associated with alterations of the skeletal muscle function. Moreover, a sustained inflammatory state is observed, with imbalance between pro and anti-inflammatory cytokines, as well as an increase of oxidative stress. The physical exercise has been described as an important non pharmacological procedure in the treatment of the CHF, contributing for the improvement of the clinical outcomes in this disease.

Aims: The aims of the present study was to evaluate the effects of the physical training, on the hemodynamic variables, skeletal muscle oxidative stress and the plasma levels of IL-10 in the Wistar rats with chronic heart failure subsequent to myocardial infarction.

Methods and results: Male Wistar rats (90 days aged, 250g body weight) were used. For induction of the CHF the left coronary artery was ligated and for the control, sham operation was performed. The rats were assigned in one of four groups: Trained CHF (CHF-T, n=10); sedentary CHF (CHF-S, n=10); trained sham (Sham-T, n=10) and sedentary sham (Sham-S, n=10). The trained animals had carried out a swimming protocol, 60min/day, 5 days/week, during eight weeks, while the sedentary animals remained without training. Eight weeks of physical training promotes an improvement of diastolic function represented by the reduction of the left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) in CHF-T group compared to CHF-S group ($p<0.05$). Oxidative stress evaluated by TBARS was higher in CHF-S group compared to all other groups ($p<0.05$). However, there are no differences between CHF-T compared to Sham-S and Sham-T groups, showing an improvement of the oxidative stress induced by physical training. The plasma levels of IL-10 was lower in CHF-S group compared with all other groups ($p<0.05$), showing an inflammatory effect due to CHF, which was reverted by physical training.

Conclusion: The regular physical training using a swimming protocol, with duration of eight weeks improves the cardiac function, reduces muscle oxidative stress and improves the anti-inflammatory response.

KEY WORDS: Chronic Heart Failure, Physical Training, Oxidative Stress and IL-10.

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada pela disfunção ventricular esquerda, o que resulta em alterações na hemodinâmica, promovendo modificações na função muscular. Além disso, é observado um estado inflamatório sustentado, com desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, bem como um aumento do estresse oxidativo. O exercício físico tem sido descrito como importante ferramenta não farmacológica no tratamento da IC, contribuindo para a melhora do desfecho clínico nesta doença.

Objetivos: Os objetivos do presente estudo foram avaliar os efeitos do treinamento físico, sobre as variáveis hemodinâmicas, o estresse oxidativo músculo-esquelético e os níveis plasmáticos de IL-10 em ratos Wistar com insuficiência cardíaca crônica induzida por infarto do miocárdio.

Métodos e resultados: Foram utilizados ratos wistar machos (90 dias de idade e 250g de peso). Para indução da IC foi realizada a ligadura da artéria coronária esquerda, e para o controle, foi realizada cirurgia sham. Os animais foram divididos em 4 grupos: IC treinado (IC-T, n=10); IC sedentário (IC-S, n=10); sham treinado (sham-T, n=10) e sham sedentário (sham-S, n=10). Os animais treinados realizaram natação 60min/dia, 5 dias/semana, durante oito semanas, enquanto os animais sedentários permaneceram sem atividade. O treinamento físico de oito semanas foi capaz de promover uma melhora da função diastólica representada pela diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) no grupo IC-T comparado com IC-S ($p < 0,05$). Foi observado aumento da lipoperoxidação, através da técnica de medida de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), no grupo IC-S comparado com os grupos sham ($p < 0,05$). Não houve diferença entre o grupo IC-T comparado aos grupos sham, demonstrando uma melhora do estresse oxidativo induzida pelo exercício. A concentração plasmática de IL-10 foi menor no grupo IC-S quando comparada com os demais grupos ($p < 0,05$), demonstrando um efeito positivo do exercício físico na melhora do quadro inflamatório.

Conclusão: O treinamento físico regular de natação, com duração de oito semanas é capaz de melhorar a função cardíaca, diminuir o estresse oxidativo muscular e melhorar a resposta anti-inflamatória.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência Cardíaca, Exercício Físico, Estresse Oxidativo, IL-10.

CAPITULO I

REVISÃO DE LITERATURA

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada pela inabilidade do coração em manter adequado suprimento sanguíneo aos órgãos e tecidos do corpo, culminando em prejuízo na oferta de oxigênio e nutrientes para o metabolismo energético em geral⁶⁹. Os sintomas mais comuns são: dispnéia, fraqueza muscular, fadiga precoce e intolerância ao exercício, o que leva a uma diminuição da capacidade funcional e, conseqüentemente, a uma baixa qualidade de vida⁶⁹. Esse cenário, característico da IC, pode ser atribuído a alterações estruturais e funcionais tanto nos mecanismos centrais (função cardíaca e hemodinâmica) como periféricos (fluxo sanguíneo periférico e musculatura esquelética)⁶⁹.

Um dos potenciais efeitos conhecidos do exercício físico é a sua capacidade de promover adaptações fisiológicas benéficas em diferentes sistemas do corpo

humano, tanto na ausência como na presença de doenças³⁸. O exercício físico tem sido um dos recursos mais utilizados para a prevenção e o auxílio no tratamento de doenças crônico-degenerativas. Por esse motivo, o exercício físico vem sendo amplamente estudado para que, cada vez mais, se possa avaliar o seu verdadeiro papel e sua real contribuição na melhora clínica de pacientes com doenças crônicas, em especial as do sistema cardiovascular¹⁰. Na IC, o exercício físico tem se mostrado bastante eficaz como ferramenta não-farmacológica auxiliar no tratamento desta síndrome^{8,33}.

Nesta revisão serão abordados os aspectos relacionados a alterações centrais, como função cardíaca e hemodinâmica, alterações periféricas, como fluxo sanguíneo, e alterações intrínsecas da musculatura periférica, tanto estruturais quanto metabólicas, incluindo as modificações no estresse oxidativo e na concentração de marcadores inflamatórios e sua repercussão na evolução da doença. Também serão abordados os efeitos do exercício físico e sua potencial contribuição para a melhora das alterações associadas à IC.

2. Epidemiologia

As doenças cardiovasculares foram responsáveis por 17 milhões de mortes no mundo somente no ano de 2002, ficando bastante à frente de outras causas de morte como câncer (7 milhões), doenças pulmonares (4 milhões) e diabetes mellitus (1 milhão)⁷³. As síndromes coronárias agudas representam a causa mais comum da morbidade e da mortalidade no mundo ocidental. Nos Estados Unidos da América,

aproximadamente 565.000 pessoas experienciaram o seu primeiro infarto agudo do miocárdio no ano de 2005, enquanto outras 300.000 pessoas desenvolveram o seu segundo infarto. Em outros países desenvolvidos os números não são tão diferentes. Na Grécia, a exemplo dos Estados Unidos, a incidência é alta (39 casos por 10.000 habitantes ao ano), o que significa praticamente um caso por dia, despertando uma grande preocupação e estimulando as ações de prevenção primária por parte dos órgãos de saúde^{49, 71}.

O número de hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca tem sido considerado um marcador de prognóstico grave, pois somente de um terço a um quarto dos pacientes sobrevivem por cinco anos após a primeira admissão. Este parâmetro é melhor preditor de mortalidade do que a medida direta da fração de ejeção do ventrículo esquerdo⁶². Tanto os riscos para hospitalização quanto para subsequente morte por insuficiência cardíaca estão significativamente aumentados em homens quando comparados às mulheres. Esses dados contribuem para um melhor entendimento da estratificação dos riscos de mortalidade dessa síndrome⁶². O mau prognóstico, responsável pelo óbito de até 75% dos pacientes após os primeiros cinco anos da primeira hospitalização, está associado à co-morbidades e fatores de risco, tais como: idade avançada, histórico de derrame cerebral, índice de massa corporal (IMC) menor que 25, uréia sérica aumentada, hipotensão e taquicardia de repouso durante a hospitalização. Além disso, histórico de eventos cardíacos e a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica são fatores determinantes desse desfecho. Ademais, a presença de sintomas como dor no peito e ortopnéia, além da ocorrência de edema e doença vascular periférica, foram mais relacionados com o aumento de risco de morte após a alta hospitalar²⁴. Neste sentido, todos os esforços devem ser direcionados para o desenvolvimento de

estratégias que melhorem a aderência do paciente ao tratamento, incluindo o tratamento não farmacológico, para minimizar a ação dessas co-morbidades, aumentando assim a sobrevida destes indivíduos.

A insuficiência cardíaca, além de ser uma importante epidemia clínica, também representa um importante problema social e econômico. Esta síndrome é a primeira causa de hospitalizações em idosos, elevando os custos com cuidados em saúde nos Estados Unidos e na Europa. Aproximadamente 2% do total dos valores destinados para a saúde são gastos no tratamento da insuficiência cardíaca. Devido a sua frequência e gravidade, as hospitalizações representam 60-74% do total dos custos destinados a essa síndrome¹.

No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a alta prevalência de doenças cardiovasculares está associada a uma nova condição sócio-econômica, bem como a avanços na ciência e na tecnologia, que promovem mudanças no estilo de vida, permitindo um aumento importante na expectativa de vida; dessa forma, a exposição aos fatores de risco se torna pronunciada, o que está diretamente relacionado ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁴⁶.

Moraes et al.⁴⁶ investigaram essas associações em um estudo de coorte de uma amostra representativa da população de Porto Alegre, RS, Brasil (1.091 indivíduos), observada por um período médio de seis anos. Ao final do estudo, foram confirmados os pressupostos de que o gênero masculino, a pressão arterial sistólica, a obesidade e o tabagismo são fatores de risco para doença cardiovascular na população brasileira. Os fatores sociais, culturais e de estrutura dos sistemas de saúde variam entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento, podendo explicar os diferentes resultados encontrados, nos estudos existentes, quanto às

associações, aos fatores de risco, ao prognóstico e ao tratamento da insuficiência cardíaca⁵⁸.

No Brasil, o fator sócio-econômico parece ter importante impacto no prognóstico dessa síndrome. Pacientes que necessitaram dos cuidados oferecidos pelo sistema público de saúde fazem parte de uma estatística que está associada a uma maior mortalidade e a resultados menos favorecidos na recuperação de cirurgias de revascularização miocárdica. Entretanto, algumas variáveis sócio-econômicas como, por exemplo, a renda familiar mensal, não tiveram associação positiva com um mau prognóstico¹³.

3. Limitação funcional na IC

A insuficiência cardíaca é uma síndrome resultante da incapacidade do coração em manter adequados níveis de suprimento sanguíneo para os tecidos periféricos, com conseqüente diminuição na oferta de oxigênio e nutrientes, prejudicando o metabolismo energético do organismo⁶⁹. Pacientes com IC crônica usualmente apresentam fadiga muscular precoce e intolerância ao exercício. A capacidade máxima ao exercício apresenta-se reduzida em torno de 50% ou mais, dependendo do grau de comprometimento da função ventricular. Durante o exercício, a fraqueza ou fadiga da musculatura dos membros inferiores caracteriza-se como um dos principais fatores que limitam a atividade física nesses pacientes⁶⁹. A intolerância ao esforço físico nesta situação é explicada, em parte, pelo baixo nível de condicionamento físico, freqüentemente encontrado em pacientes com IC, que

Além das alterações estruturais, parece haver uma relação estreita entre fadiga e dispnéia, com baixas concentrações de hemoglobina em pacientes com IC. Uma faixa ampla, que varia de 10 a 60% desses pacientes, apresenta anemia, que está associada a uma piora dos sintomas e que é um fator prognóstico de mortalidade¹⁹. Da mesma forma, a fibrilação atrial é uma co-morbidade bastante presente em pacientes com IC e sua prevalência está diretamente relacionada com a idade e a gravidade da doença, alterando a função cardíaca, trazendo prejuízos hemodinâmicos, podendo, assim, contribuir para as alterações periféricas observadas na IC⁹.

4. Alterações centrais e periféricas como mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício

A diminuição do fluxo sanguíneo periférico devido ao baixo débito cardíaco, somado ao aumento da resistência vascular periférica, parece ser o principal fator responsável por promover as alterações do sistema músculo-esquelético na IC⁴¹. Entretanto, alguns estudos clínicos mostraram uma fraca correlação entre as alterações hemodinâmicas ou os índices da função cardíaca com a intolerância ao exercício, sugerindo uma maior contribuição das alterações periféricas para a composição desse quadro clínico^{21,44}.

Mais recentemente, Rolim et al.⁵⁹, através de um estudo em modelo animal, testaram a hipótese de que o baixo débito cardíaco poderia explicar a diminuição do VO₂ de pico em ratos com IC. Durante o teste de esforço realizado em esteira

ergométrica, o consumo de oxigênio e o débito cardíaco foram mensurados contínua e simultaneamente. As respostas do VO_2 de pico e do índice cardíaco durante o exercício foram significativamente mais baixas em animais com IC quando comparadas aos controles normais, confirmando a hipótese inicial. No mesmo sentido, Peron et al.⁵⁰, através de estudo realizado em animais com IC induzida por infarto agudo do miocárdio (IAM), demonstraram que, após o período de cicatrização, embora não houvesse diferença significativa entre os grupos quanto à função contrátil, havia um prejuízo na fração de ejeção. Essas anormalidades hemodinâmicas estão associadas, sobretudo, ao remodelamento cardíaco induzido pela sobrecarga de pressão e de volume, o que ativa uma série de fatores de crescimento na célula, promovendo a hipertrofia compensatória⁷⁴.

A diminuída capacidade funcional, que leva à fadiga em indivíduos saudáveis e na IC de forma precoce e mais intensa, parece realmente estar relacionada com a inabilidade do coração em manter o débito cardíaco e a oferta de oxigênio para a musculatura ativa²⁵.

Além disso, alterações vasculares periféricas, bem como anormalidades intrínsecas da musculatura esquelética decorrentes da IC, podem contribuir substancialmente para a intolerância ao exercício. Dentre as mudanças descritas, na musculatura esquelética podemos encontrar atrofia muscular, mudança do fenótipo de fibras (diminuição da proporção de fibras do tipo I, o que é compensado pelo aumento da proporção de fibras do tipo II), redução da atividade enzimática oxidativa com redução do volume e/ou da função mitocondrial, diminuição da densidade capilar, expressão gênica diminuída de proteínas contráteis e disfunção endotelial com prejuízo no fluxo mediado por vasodilatação, tanto em modelos animais como em pacientes com IC^{63,66,69}.

Embora essas alterações histológicas, bioquímicas, moleculares e estruturais da musculatura esquelética estejam bem descritas na literatura, ainda não estão claros quais os fatores responsáveis e que outras modificações podem estar associadas ao prejuízo da função muscular. Em aproximadamente cinquenta por cento dos pacientes com IC é observada a morte das células musculares por apoptose, além do aumento no conteúdo de colágeno (fibrose) na musculatura esquelética e perda de massa magra (podendo chegar ao quadro de caquexia), o que contribui de maneira importante para a intolerância ao exercício. Esse estado catabólico, de baixa síntese protéica e aumentada degradação do tecido muscular parece ter íntima relação com anormalidades metabólicas, neurohormonais e imunológicas^{20,65}.

Para determinar se as mudanças na musculatura esquelética promovidas pela IC resultam em alterações na contratilidade ou no metabolismo e se essas alterações são dependentes do tipo de fibra, De Sousa et al.¹⁴, avaliaram a função mitocondrial, as propriedades mecânicas e o conteúdo de creatina quinase (CK) mitocondrial em um modelo experimental de IC, nos músculos sóleo e gastrocnêmio de ratos Wistar machos. Os resultados, bastante consistentes, apontaram para uma diminuição da atividade de CK mitocondrial, uma diminuição da capacidade oxidativa, uma diminuição do número de capilares por fibra e um aumento de seis vezes na proporção de fibras glicolíticas no músculo sóleo no grupo com IC sem, no entanto, afetar a função contrátil. Esses resultados sugerem que a IC afeta mais a capacidade oxidativa do que a função contrátil e que as alterações na musculatura (que culminam em intolerância ao exercício) parecem ser de origem metabólica. Nesse sentido, Sullivan et al.⁶⁶, também encontraram respostas que sustentam esses achados, uma vez que a diminuição da capacidade oxidativa, em seu estudo,

estava acompanhada da redução da atividade das enzimas succinato desidrogenase, citrato sintase e 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase, as quais têm suma importância no controle da β -oxidação dos ácidos graxos. Pfeifer et al.⁵⁴ reforçam essa hipótese ao observarem diminuída tolerância ao exercício associada à disfunção sistólica, com modesta diminuição de enzimas oxidativas da musculatura esquelética. Por outro lado, Schiotz Thorud et al.⁶⁰, não encontraram diferenças significativas no número de capilares nem na concentração de fosfatos de alta energia e metabólitos na musculatura de ratos com IC comparados ao grupo controle, sugerindo que não há alteração do metabolismo oxidativo nesta condição. Desta forma, os autores sugerem que a intolerância ao exercício, característica na IC, pode ser melhor explicada por outras anormalidades intrínsecas da fibra muscular, como, por exemplo, alteração na condutância ao cálcio (Ca^{++}) ou prejuízo na função dos miofilamentos. Nesse sentido, Lunde et al.⁴², avaliaram em uma, seis e dezessete semanas pós-IAM o músculo sóleo de ratos com IC durante contração induzida por estímulo elétrico, concluindo que a fadiga muscular foi mais pronunciada nas fibras do sóleo do grupo IC quando comparada à do grupo controle. Esse fato foi atribuído ao marcado decréscimo da sensibilidade ao Ca^{++} e à reduzida capacidade de geração de força pelas pontes cruzadas. Todavia, essa modificação da sensibilidade ao Ca^{++} não foi encontrada em ratos sal sensíveis (*Dahl salt-sensitive rats*), parecendo este ser um modelo experimental de IC que não é caracterizado por alterações importantes na musculatura esquelética⁶⁸. Além dessas alterações, somam-se ainda importantes alterações da função endotelial, como diminuída produção e liberação de óxido nítrico (NO) e aumento da resistência vascular periférica pelo aumento da vasoconstrição, devido à maior ativação simpática e, conseqüentemente, maior ativação do sistema renina-angiotensina-

aldosterona. Juntas, essas alterações produzem profundas mudanças no controle e na distribuição do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética ativa, o que parece ser ainda mais pronunciado na população idosa^{16,69}.

Desta forma torna-se evidente, embora se conheça com bastante detalhamento as alterações centrais e periféricas na IC, a falta de consenso na literatura quanto a quem, de fato, é o maior responsável pela intolerância ao exercício, parecendo haver um somatório de eventos, tanto centrais quanto periféricos, que levam a um desfecho único: a reduzida capacidade funcional dessa condição.

5. O desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias na Insuficiência Cardíaca

Algumas substâncias biologicamente ativas, como as citocinas, desempenham importante papel no desenvolvimento e na progressão da síndrome crônica que acomete pacientes com IC. Alterações que vão desde a modulação do remodelamento cardíaco através de uma variedade de mecanismos, incluindo a indução da hipertrofia miocárdica, fibrose e apoptose, até a indução de disfunções endoteliais, que prejudicam a função vascular periférica, estão incluídas nesse processo²⁷. No entanto, a IC parece estar acompanhada não só do aumento circulante de citocinas pró-inflamatórias, mas também do reduzido aumento de mediadores antiinflamatórios, o que resulta em um desequilíbrio importante do sistema imunológico²⁷. O aumento de fatores neurohormonais, como a norepinefrina

(NE), o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a endotelina (ET), bem como o aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), a interleucina-1 beta (IL-1 β), a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C reativa (CRP) circulantes, estão associadas a um mau prognóstico na IC. O monitoramento das concentrações desses fatores pode, inclusive, identificar o risco de agravamento da doença²⁸. Os níveis plasmáticos de citocinas variam conforme a gravidade da IC, determinada pela classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA). A ordem crescente das classes (I, II, III e IV) estão diretamente associadas ao maior grau de comprometimento do doente. Petretta et al.⁵³, mostraram, de forma elegante, que a concentração de IL-6 e TNF-alfa foi mais alta em pacientes da classe funcional IV quando comparados aos pacientes das classes II e III. Além disso, foram encontradas correlações significativas entre as concentrações de IL-6 e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo, a pressão da artéria pulmonar e a fração de ejeção.

A IL-6 é uma molécula de sinalização intercelular tradicionalmente associada ao controle e coordenação de respostas imunes. Um aumento exponencial em sua concentração parece ter um potencial efeito deletério na musculatura esquelética, tendo relação direta ou indireta no processo catabólico dessa musculatura²⁶. Estudos em animais utilizando administração exógena de IL-6 têm mostrado uma importante atrofia muscular que é dose dependente, mimetizando efeitos comumente encontrados em pacientes com IC³². Ao analisar o efeito direto da IL-6 infundida no músculo esquelético tibial anterior de ratos Wistar saudáveis, Haddad et al.²⁹ observaram marcada atrofia na musculatura que recebeu infusão quando comparada à musculatura contra-lateral (controle); no entanto, não foram observados efeitos catabólicos sistêmicos da IL-6. A IL-6 e a IL-1 parecem estar

envolvidas com o processo de remodelamento cardíaco, uma vez que atuam sinergicamente na promoção da reabsorção do tecido necrótico, no remodelamento matricial e na cicatrização do miocárdio. No entanto, parecem ter menor expressão, a longo prazo, nesse processo. Desta forma, os autores sugerem que essas citocinas podem ser responsáveis, também, pela indução precoce da fibrose e pela hipertrofia cardíaca compensatória¹⁵. Elevados níveis de IL-6 são encontrados também na disfunção sistólica do ventrículo esquerdo assintomática, também chamada isquemia silenciosa⁵⁷. A produção de citocinas inflamatórias está sabidamente relacionada com a produção de mediadores da dor, como a bradicinina e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). No entanto, em resposta a esse cenário inflamatório, a ativação de linfócitos (Th1 e Th2) leva a uma produção de endorfina e citocinas anti-inflamatórias, como por exemplo interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10), que vão atuar inibindo a indução e a amplificação das citocinas inflamatórias e diminuindo a atividade do fator nuclear κ B (NF κ B), dessa forma reduzindo a percepção da dor. Portanto, um padrão muito particular neste caso, de produção de citocinas anti-inflamatórias e baixa expressão de moléculas de adesão como CD11b e CD18, pode ser identificado como um mecanismo que leva a um quadro de isquemia silenciosa^{45,57}. Além disso, tem sido descrito, também, ações da IL-6 na modulação da permeabilidade endotelial pulmonar, podendo explicar, em parte, o edema pulmonar, que é característico da IC²². Por outro lado, segundo Steensberg et al.⁶⁴, o aumento transitório de IL-6 em humanos, por infusão de 4 a 140 pg/ml durante três horas (que retornou a níveis normais já na primeira hora após a interrupção da infusão), não afetou os níveis plasmáticos de epinefrina e TNF-alfa, além de não ter alterado a temperatura corporal, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Entretanto, foram observados

aumentos de IL-10 e de receptor antagonista para IL-1 (IL-1ra), em 8 vezes e 26 vezes, respectivamente. Esses resultados sustentam a hipótese de que IL-6 é uma importante citocina com ação anti-inflamatória, via aumento de IL-10 – que tem comprovada ação anti-inflamatória – e do autoreceptor para IL-1 – que também tem ação anti-inflamatória⁷. Alguns estudos já demonstraram tal papel antiinflamatório da IL-6 quando produzida a partir de um estímulo específico durante o exercício físico, como, por exemplo, no processo de contração muscular, que é capaz de aumentar a taxa de transcrição do RNAm da IL-6⁵¹. Como mostrado na figura 2, onde a IL-6, a partir de sua liberação, passa a atuar de maneira importante não só como mediadora dos fatores antiinflamatórios – diminuição do TNF-alfa, aumento do receptor solúvel para TNF-alfa (sTNF-R), aumento da IL-10 e do IL-1ra – como também no metabolismo energético, uma vez que exerce papel significativo no aumento do processo de lipólise no tecido adiposo e glicólise hepática, contribuindo para a homeostase energética durante o exercício.

O desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias parece ser uma maneira adequada de associar os fatores que contribuem para compor o ambiente propício à injúrias, onde o estresse oxidativo e a inflamação desempenham importante papel na fisiopatogênese do comprometimento funcional na IC. Kaur et al.³⁷ evidenciaram que o TNF-alfa aumentou o estresse oxidativo em cardiomiócitos adultos por aumento da produção de espécies ativas de oxigênio e lipoperoxidação, bem como por diminuição dos antioxidantes. A IL-10 foi capaz de desempenhar um papel antioxidante em uma situação onde o estresse oxidativo encontrava-se aumentado. Desta forma fica claro que, em qualquer condição clínica, um apropriado balanço entre agentes pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode ser

de crucial importância para atenuação das condições que levam ao agravamento de doenças.

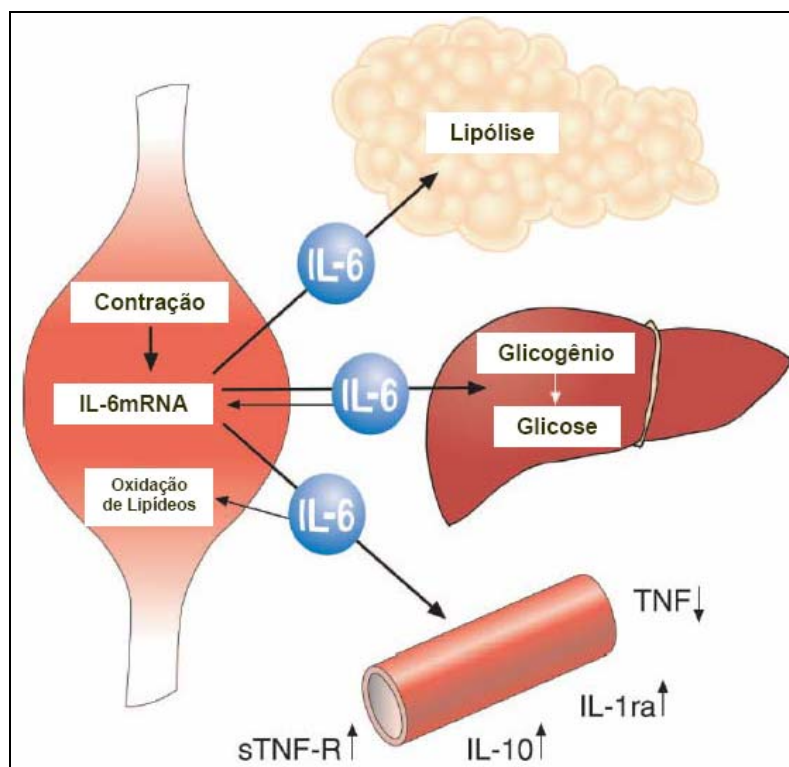


Figura 2. Esquema da produção de IL-6 na musculatura esquelética e sua ação em órgãos e tecidos, bem como sua função no equilíbrio do processo inflamatório. Adaptado de Petersen et al.⁵¹.

A ativação do sistema imunológico é bem caracterizada pelo aumento da atividade de células de defesa, como leucócitos, macrófagos e linfócitos, que compõem a primeira linha de ataque deste sistema. A condição patológica da IC leva a uma disfunção nos mecanismos envolvidos com a resposta inflamatória. O estudo de Vredevoe et al.⁷⁰ identificou uma relação entre altos níveis plasmáticos de IL-6 produzida por células mononucleares sangüíneas periféricas (PBMCs) e baixos níveis circulantes de linfócitos destruidores naturais (NK). Da mesma forma, Batista et al.², ao estudarem a influência da IC na função dos macrófagos peritoneais em ratos Wistar, observaram um aumento de 54% na capacidade fagocitária, bem como

um aumento na quimiotaxia e na produção de peróxido de hidrogênio em uma taxa de 1,3 vezes maior. Além disso, foi observado, também, um aumento na produção de TNF-alfa em 42,9% e de IL-6 em 3,2 vezes em relação ao grupo controle, indicando um crônico estado de ativação do sistema imunológico.

6. O Exercício Físico na Insuficiência Cardíaca

A inatividade física é uma das principais causas de problemas de saúde pública, estando diretamente associada a um aumento dos riscos para desenvolvimento de numerosas doenças crônico-degenerativas, diminuição da qualidade de vida e, conseqüentemente, da longevidade. Embora exista um consenso crescente quanto à importância da relação entre atividade física e aptidão física, ainda não está claro qual quantidade de exercício, e principalmente que intensidade, freqüência e duração, são suficientes para promover adaptações que serão revertidas em benefícios para os seus praticantes³⁸. Muitos desses benefícios podem ser atribuídos às adaptações que ocorrem especificamente no músculo esquelético. Entretanto, apesar da extensiva caracterização das mudanças induzidas pelo exercício, como a utilização do substrato energético, o conteúdo mitocondrial, a densidade capilar e os perfis de enzimas e proteínas contráteis^{6,30,72}, surpreendentemente pouco se sabe sobre os eventos moleculares responsáveis pelo início e pela manutenção desse processo adaptativo. As recomendações correntes fixam valores em 30 min/dia de atividade aeróbia moderada, garantindo substanciais benefícios em larga extensão para um bom desfecho da saúde. Ainda, para indivíduos que estão com peso estável e sem nenhum outro comprometimento,

é encorajado que se aumente para 60 min/dia, objetivando ganhos adicionais. Além disso, exercícios de resistência muscular e flexibilidade, realizados duas vezes por semana, podem garantir a manutenção da massa magra, melhorar a força e a resistência muscular, preservando sua funcionalidade⁵. Inúmeras evidências obtidas através de estudos epidemiológicos de seguimento, randomizados e controlados, indicam que a quantidade da atividade física, acessada por questionários ou entrevistas, e o nível de aptidão física, mensurada por testes ergométricos, estão inversamente relacionados com a incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade⁴. Essas evidências podem ser confirmadas através dos resultados da meta-análise escrita por Cornelissen et al.¹⁰, que avaliou 105 estudos, envolvendo 3.936 participantes, com idade média de 47 anos, que praticaram 40 minutos de exercício físico moderado, três vezes por semana, acompanhados por 16 semanas. Os achados dessa meta-análise apontam para uma marcada redução na pressão arterial, que foi mais pronunciada em indivíduos hipertensos quando comparados a normotensos. Os autores associam essa melhora a uma diminuição da resistência vascular sistêmica, onde há envolvimento direto do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, concluindo que as adaptações do treinamento físico estão associadas aos efeitos favoráveis do controle dos diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Como complemento, Fagard et al.¹⁸ concluíram que os dados obtidos no estudo anterior suportam as recomendações de que o exercício físico é uma importante ferramenta para a prevenção, tratamento e controle da hipertensão.

Apesar do conhecimento sobre os benefícios do exercício físico, sobre tudo por sua capacidade de promover adaptações fisiológicas importantes, algumas evidências científicas, na década de 70, não permitiam que essa prática fosse

encorajada em pacientes com IC. Entretanto, a partir do final da década de 80 e início dos anos 90, muitos pesquisadores produziram material suficiente, através de resultados consistentes em seus estudos, para que médicos cardiologistas lançassem mão dessa nova ferramenta e incluíssem-na como coadjuvante, não só na prevenção, mas também no tratamento das doenças cardiovasculares^{8,33}.

Esses benefícios estão identificados na figura 3, adaptada de Piepoli et al.⁵⁶, que contempla as diversas adaptações promovidas pelo treinamento físico.

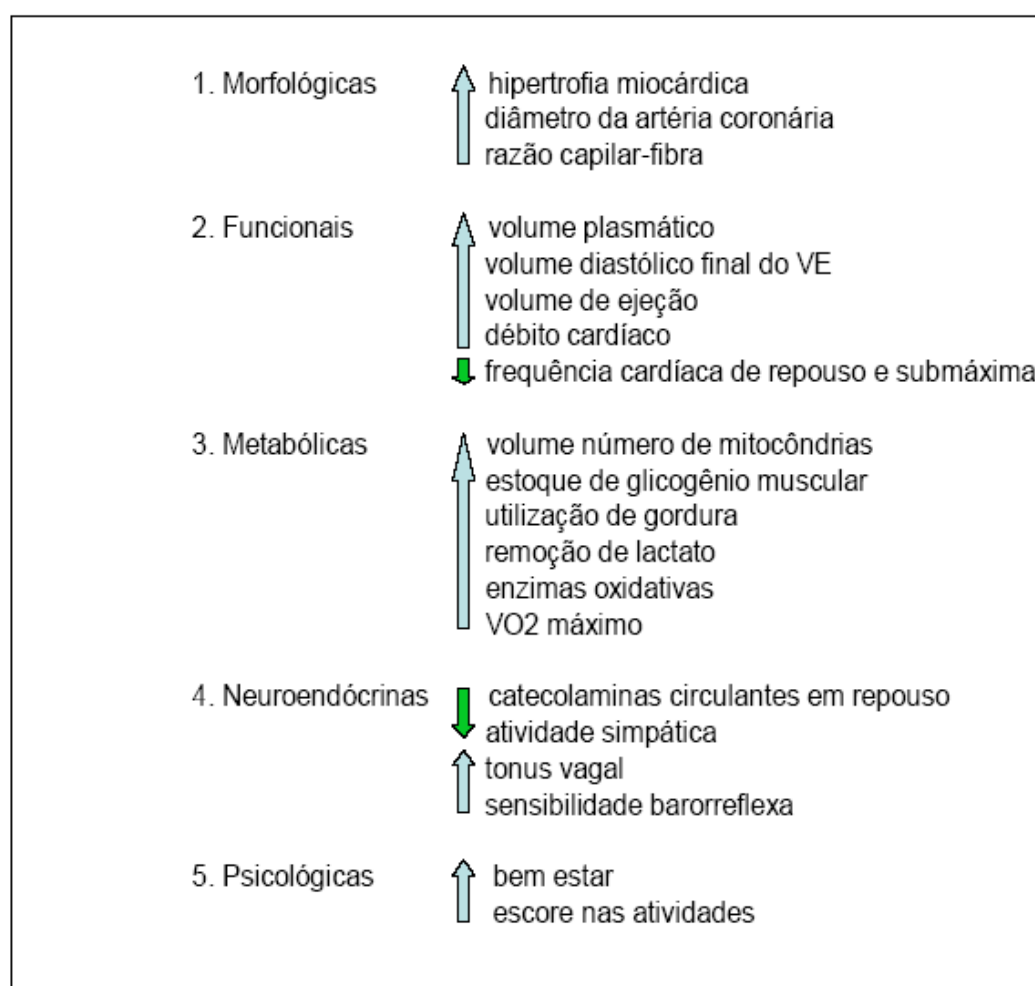


Figura 3. Quadro de adaptações fisiológicas promovidas pelo treinamento físico. Adaptado de Piepoli et al.⁵⁶.

Segundo Dall'Ago et al.¹², as anormalidades da resposta cardiovascular, músculo-esquelética e ventilatória durante o exercício na IC são multifatoriais e bastante complexas. A resposta hemodinâmica anormal tem relação direta com a disfunção ventricular esquerda e com o próprio remodelamento cardíaco. A fadiga durante o exercício associa-se diretamente com as alterações metabólicas musculares e vasculares periféricas, bem como com as modificações do sistema respiratório, que culminam em dispnéia e limitação funcional. Diante desse cenário, o condicionamento físico, através de exercício físico regular, é capaz de reverter essas alterações fisiopatológicas, o que resulta em diminuição da morbidade e da mortalidade na IC.

Um dos principais estudos que teve como foco o efeito do exercício sobre as alterações promovidas na IC foi realizado por Belardinelli et al.³. Esse estudo teve como objetivo determinar se o treinamento físico regular era capaz de melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes com IC e, ainda, se essa melhora era traduzida em um desfecho favorável. O treinamento físico foi associado à baixa mortalidade (9 óbitos entre os treinados, contra 20 óbitos entre os sedentários) e baixa readmissão hospitalar (5 readmissões contra 14). Dessa forma os autores concluem que o exercício físico regular determina um aumento da capacidade funcional e uma melhora da qualidade de vida em pacientes com IC, o que pode ser traduzido em um desfecho favorável nesta doença.

Em 2004, foi publicada uma meta-análise denominada ExTraMACH⁵⁵, onde foram identificados, no sítio eletrônico Medline, todos os estudos, randomizados e controlados, desde 1990 até o ano 2004, sobre o efeito do exercício físico em pacientes com IC ou com disfunção ventricular esquerda. O objetivo foi avaliar o efeito do exercício físico na sobrevida de pacientes com IC. Inicialmente foram

analisados 101 estudos em potencial, no entanto alguns desses não preenchiam os critérios de inclusão necessários para essa meta-análise. Foram incluídos 9 estudos, totalizando 801 pacientes (395 compondo o grupo exercício e 406 o grupo controle). A medida de desfecho primário foi determinada como sendo o óbito por todas as causas, e a de desfecho secundário, óbito por todas as causas ou admissão hospitalar. Nos 705 dias de seguimento foram constatados 88 óbitos (22%) no grupo exercício e 105 óbitos (26%) no grupo controle, demonstrando que o exercício físico reduz significativamente a mortalidade. Da mesma forma, houve redução significativa da mortalidade por qualquer causa, e também houve redução das internações hospitalares. Além disso, foi observado que capacidade física, quando mensurada por medidas metabólicas, tem mais poder como indicador prognóstico do que a medida tradicional de fatores de risco como tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes. Ainda, foi observado que o remodelamento ventricular é atenuado com a prática de exercício físico, além de diminuir o tônus simpático e aumentar o tônus vagal, acessado pela variabilidade da frequência cardíaca. Dessa forma os autores concluem que, além de evidente melhora clínica, o exercício físico parece não trazer riscos substanciais a pacientes com IC. Os autores também afirmam que esta prática deve ser encorajada, pois mesmo que o tempo despendido para um programa de exercício físico seja pouco, esta prática leva a uma mudança para um estilo de vida fisicamente ativo, sendo revertida em benefícios para os pacientes com IC⁵⁵.

Jónsdóttir et al.³⁴ avaliaram o efeito do treinamento físico de um programa de reabilitação cardíaca supervisionado, em pacientes com IC. O programa englobou exercícios aeróbios e de resistência muscular, duas vezes por semana, durante cinco meses. Foram encontrados aumentos significativos na capacidade física nos

indivíduos treinados, quando comparados com os controles, através de um aumento na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (37,1 m vs 5,3 m respectivamente), um aumento da carga de trabalho e do tempo sobre a bicicleta, bem como um aumento da força do quadríceps. Os autores concluem que treinamento físico supervisionado parece ser seguro para pacientes com IC classe II e III da NYHA e que a melhora na capacidade física parece estar relacionada a fatores periféricos, mais do que com o desempenho cardiovascular central. Por outro lado, Kiilavuori et al.³⁹, examinaram o efeito do treinamento físico sobre a musculatura esquelética de 27 indivíduos com IC pertencentes à classe funcional II e III da NYHA e observaram aumento da atividade da enzima fosfofrutoquinase (PFK), demonstrando uma melhora do sistema glicolítico anaeróbio, sem, no entanto, haver qualquer modificação na redistribuição dos percentuais de fibras rápidas e lentas, nem aumento de capilarização. Esses autores sugerem que a melhora na capacidade física é independente dessas alterações estruturais. Em outro estudo com pacientes classe funcional II e III da NYHA, seis meses de exercício de bicicleta, de quatro a seis vezes por semana, durante 20 minutos a uma intensidade 70% da capacidade máxima, foram suficientes para melhorar em 20% o débito cardíaco de repouso, aumentar o VO_2 máx, diminuir a resistência vascular pulmonar e promover bradicardia de repouso induzida pelo treinamento, resultando em uma melhora da capacidade física e do desempenho cardíaco¹⁷.

A hipertrofia cardíaca é comumente encontrada em atletas como resposta ao treinamento. No entanto, a hipertrofia patológica, decorrente do aumento da sobrecarga de pressão e de volume, promove alterações moleculares que envolvem aumento da ativação de mecanismos regulatórios indutores de apoptose. No estudo de Kang et al.³⁵, em um modelo experimental de hipertrofia cardíaca, análises

quantitativas dos genes relacionados ao controle interno do gene L32 mostraram pró-sobrevivência das células cardíacas nos animais que haviam participado de um programa de exercício físico. Esses resultados sugerem que a hipertrofia fisiológica induzida pelo treinamento físico constitui fator de proteção contra eventos cardiovasculares, enquanto hipertrofia cardíaca patológica pode progredir para insuficiência cardíaca pela maior suscetibilidade dos cardiomiócitos à apoptose.

A alteração do quadro inflamatório promovida pelo exercício físico na IC permanece pouco esclarecida. Muitos estudos mostram uma resposta pró-inflamatória induzida pelo exercício agudo ou a curto prazo, podendo gerar dúvidas^{36,40,47}. Entretanto, comparações de estudos transversais e longitudinais envolvendo exercício físico, realizado cronicamente e a longo prazo, mostram efeitos antiinflamatórios importantes. Jankord et al.³¹, demonstraram que, em homens idosos sem doenças, os níveis plasmáticos de IL-10 aumentam, enquanto que os níveis plasmáticos de IL-6 diminuem após o exercício no grupo fisicamente ativo. Desta forma os autores concluíram que atividade física regular promove estímulos que, indiretamente, atenuam os efeitos da idade, por manter adequados níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias. Reforçando essa hipótese, Ostrowski et al.⁴⁸ avaliaram os níveis plasmáticos de citocinas pró e anti-inflamatórias, após o exercício, onde foi encontrado aumento de IL-6, IL-1ra e IL-10 (128, 39 e 27 vezes mais, respectivamente) comparado aos níveis de repouso. Nesse estudo o aumento de citocinas pró-inflamatórias também ocorreu, mas em menor expressão.

Uma das dúvidas mais correntes quanto à intolerância ao exercício físico reside em torno do dilema que discute se a fraqueza e a atrofia muscular são causas ou conseqüências de tal intolerância, uma vez que pacientes com IC apresentam um quadro de limitada capacidade funcional, que pode ser explicada pela falta de

motivação para a prática de exercícios ou pela incapacidade real de participar deste tipo de atividade. De qualquer forma, as duas situações levam à fraqueza e à atrofia muscular, prejudicando a melhora do indivíduo. Schulze et al.⁶¹ verificaram a influência do exercício físico sobre os fatores catabólicos da musculatura esquelética de pacientes com IC. Os achados suportam a idéia de que o treinamento físico regular é capaz de aumentar a atividade da enzima citocromo c oxidase, reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias na musculatura, bem como reduzir a expressão da NO sintase induzível (iNOS) e aumentar a produção do fator de crescimento relacionado a insulina (IGF-I), ajudando, assim, a retardar o processo catabólico presente na IC, que leva à intolerância ao exercício, à caquexia e, eventualmente, à morte.

Sem dúvida, o desequilíbrio entre citocinas pró e antiinflamatórias é o responsável indireto pela intolerância ao exercício físico, principalmente por seu efeito deletério sobre a musculatura esquelética. Entretanto, Zaldivar et al.⁷⁵ avaliaram o efeito de uma sessão de exercício físico (30 min a 80% VO₂ máx), em adultos jovens e saudáveis, sobre a concentração de citocinas pró e antiinflamatórias. Ao final da sessão de exercício foi observado um aumento da IL-1b, do TNF-alfa, da IL-6 e do hormônio de crescimento (GH) no plasma. Não obstante, foi encontrado aumento da IL-10 e diminuição do TNF-alfa no período de recuperação (60 min após o término da sessão). O GH, embora tenha sofrido um decréscimo, ainda permaneceu mais alto que os níveis de repouso. Desta forma, os autores concluem que o exercício é capaz de induzir um estímulo estressor inicial (com aumento de citocinas pró-inflamatórias), que é seguido por um estímulo restaurador (com aumento de citocinas antiinflamatórias e de fatores de

crescimento), que tem por provável finalidade formular efetivamente uma resposta adaptativa a uma variedade de alterações como, por exemplo, injúria tecidual.

Esse efeito antiinflamatório do exercício físico foi bem descrito por Petersen et al.⁵¹, que salientam o importante papel da IL-6 como precursora de uma reação em cadeia no sentido de estimular a produção de agentes antiinflamatórios, tais como: receptor solúvel do TNF-alfa (TNF-R), receptor antagonista da interleucina-1 (IL-1ra) e IL-10, que irão inibir a síntese e a ação em largo espectro de citocinas pró-inflamatórias. Na figura 4, está demonstrado o aumento dos níveis de fatores pró e antiinflamatórios em duas situações distintas: na sepse, com aumento de TNF-alfa como precursor, e no exercício, onde não é evidenciado o aumento desta citocina.

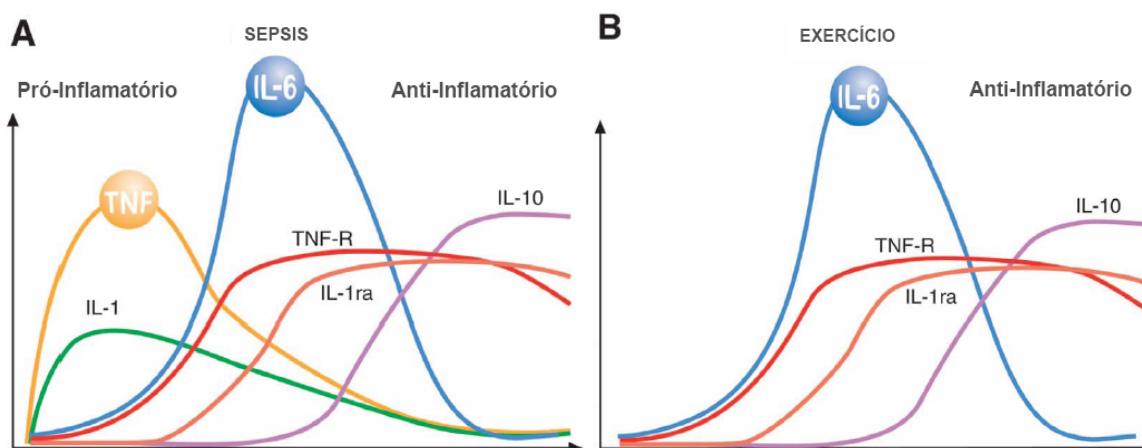


Figura 4. Ilustração esquemática da produção de citocinas pró e anti-inflamatórias em duas situações distintas: na sepse (A) e no exercício físico (B). Adaptado de Petersen et al.⁵¹.

Sustentando esses achados, Czarkowska-Paczec et al.¹¹, ao avaliarem o impacto da IL-6 produzida durante o exercício sobre a produção de proteína C reativa (CRP) em homens saudáveis, que se exercitaram no cicloergômetro em um

protocolo de incremento de cargas (1,5% a cada 3min até exaustão), mostraram haver um aumento de IL-6 após o período de exercício de 2,42 vezes mais e, durante a fase de recuperação, (duas horas pós-exercício), de 21,67 vezes mais, quando comparado aos valores de repouso. Já a CRP permaneceu sem diferenças significativas, quando esta foi medida nos mesmos momentos. Essas evidências nos levam a uma importante discussão quanto ao impacto do exercício físico em indivíduos que se encontram em um quadro clínico de inflamação crônica associada a uma patologia específica. O músculo esquelético tem sido identificado como um órgão endócrino, capaz de estimular, sintetizar e liberar citocinas a partir do processo de contração muscular, que irão influenciar diretamente no metabolismo energético, na atividade de outros órgãos e em tecidos secretores de citocinas, contribuindo em grande parte para o equilíbrio dos fatores pró e antiinflamatórios, exercendo um papel protetor e restaurador do organismo como um todo⁵².

7. Perspectivas dos efeitos do exercício físico em animais com IC

Atualmente, estudos da fisiologia do exercício têm utilizado animais de laboratório para simular as condições de estresse físico, freqüentemente observadas em seres humanos. A finalidade da utilização desse modelo é um melhor acompanhamento das alterações sistêmicas, celulares e moleculares decorrentes do exercício físico; contudo, é necessário que os protocolos de exercício simulem, adequadamente, as situações a serem investigadas. Dentre os modelos mais utilizados estão a natação e a esteira rolante, e os animais mais utilizados são os ratos, devido à fácil manipulação e à boa resposta ao exercício. A natação tem sido

o protocolo de escolha, pois é uma habilidade inata aos ratos, e os estudos que utilizam este modelo revelam a ocorrência de adaptações ao treinamento físico semelhantes às encontradas em humanos²³.

Programas de exercício físico moderado, realizados regularmente, além de todos os seus bem conhecidos efeitos, parecem também proteger contra uma série de doenças que estejam acompanhadas de um leve quadro de inflamação sistêmica. Esse efeito pode ser atribuído a sua capacidade em gerar uma resposta antiinflamatória, em parte mediada pela IL-6 derivada da contração muscular, que vai estimular a reação em cadeia, produzindo IL-10, sTNF-alfa R e IL-1ra, desta forma contribuindo para uma melhora clínica, traduzida em uma melhora da capacidade funcional e um bom prognóstico da IC.

Sobretudo, ainda se percebe uma carência de estudos que estabeleçam a inter-relação adequada entre esse modelo de IC, as alterações músculo-esqueléticas observadas com o uso desse modelo, o estresse oxidativo, o papel dos mediadores pró-inflamatórios e antiinflamatórios e os efeitos do exercício físico, no que diz respeito ao estado crônico de limitação funcional determinado por essa síndrome crônica denominada Insuficiência Cardíaca.

8. Referências Bibliográficas

1. Alla, F., F. Zannad, and G. Filippatos. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev.* 12:91-95, 2007.
2. Batista, M. L., Jr., R. V. Santos, L. M. Cunha, K. Mattos, E. M. Oliveira, M. C. Seelaender, and L. F. Costa Rosa. Changes in the pro-inflammatory cytokine production and peritoneal macrophage function in rats with chronic heart failure. *Cytokine.* 34:284-290, 2006.
3. Belardinelli, R., D. Georgiou, G. Cianci, and A. Purcaro. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation.* 99:1173-1182, 1999.
4. Berlin, J. A. and G. A. Colditz. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 132:612-628, 1990.
5. Blair, S. N., M. J. LaMonte, and M. Z. Nichaman. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *Am J Clin Nutr.* 79:913S-920S, 2004.
6. Booth, F. W. and D. B. Thomason. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev.* 71:541-585, 1991.
7. Chernoff, A. E., E. V. Granowitz, L. Shapiro, E. Vannier, G. Lonnemann, J. B. Angel, J. S. Kennedy, A. R. Rabson, S. M. Wolff, and C. A. Dinarello. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol.* 154:5492-5499, 1995.
8. Coats, A. J., S. Adamopoulos, T. E. Meyer, J. Conway, and P. Sleight. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet.* 335:63-66, 1990.
9. Corell, P., F. Gustafsson, M. Schou, J. Markenvard, T. Nielsen, and P. Hildebrandt. Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 9:258-265, 2007.
10. Cornelissen, V. A. and R. H. Fagard. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 46:667-675, 2005.
11. Czarkowska-Paczek, B., I. Bartłomiejczyk, T. Gabrys, J. Przybylski, M. Nowak, and L. Paczek. Lack of relationship between interleukin-6 and CRP levels in healthy male athletes. *Immunol Lett.* 99:136-140, 2005.
12. Dall'Ago, P., R. Stein, and J. P. Ribeiro. Exercício em pacientes com insuficiência cardíaca: Do dogma às evidências. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* 4:1-6, 2005.

13. de Campos Lopes, C. B., A. T. Yamada, F. Araujo, A. C. Pereira Barreto, and A. J. Mansur. Socioeconomic factors in the prognosis of heart failure in a Brazilian cohort. *Int J Cardiol.* 113:181-187, 2006.
14. De Sousa, E., V. Veksler, X. Bigard, P. Mateo, and R. Ventura-Clapier. Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. *Circulation.* 102:1847-1853, 2000.
15. Deten, A., H. C. Volz, W. Briest, and H. G. Zimmer. Cardiac cytokine expression is upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rats. *Cardiovasc Res.* 55:329-340, 2002.
16. Eklund, K. E., K. S. Hageman, D. C. Poole, and T. I. Musch. Impact of aging on muscle blood flow in chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 99:505-514, 2005.
17. Erbs, S., A. Linke, S. Gielen, E. Fiehn, C. Walther, J. Yu, V. Adams, G. Schuler, and R. Hambrecht. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size. A retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 10:336-344, 2003.
18. Fagard, R. H. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 33:853-856, 2006.
19. Falk, K., K. Swedberg, F. Gaston-Johansson, and I. Ekman. Fatigue and anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 8:744-749, 2006.
20. Filippatos, G. S., C. Kanatselos, D. D. Manolatos, B. Vougas, A. Sideris, D. Kardara, S. D. Anker, F. Kardaras, and B. Uhal. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 90:107-113, 2003.
21. Franciosa, J. A., S. Ziesche, and M. Wilen. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am J Med.* 67:460-466, 1979.
22. Gaertner, R., D. Lepailleur-Enouf, W. Gonzalez, A. Nicoletti, C. Mandet, M. Philippe, J. J. Mercadier, and J. B. Michel. Pulmonary endothelium as a site of synthesis and storage of interleukin-6 in experimental congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 5:435-442, 2003.
23. Gobatto, C., C. Sibuya, J. Azevedo, E. Luciano, E. Kokubun, and M. Mello. Caracterização da intensidade de exercício e do efeito do treinamento físico no modelo de natação de ratos Wistar Motriz. 7:57-62, 2001.
24. Goldberg, R. J., J. Ciampa, D. Lessard, T. E. Meyer, and F. A. Spencer. Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med.* 167:490-496, 2007.
25. Gonzalez-Alonso, J. and J. A. Calbet. Reductions in systemic and skeletal muscle blood flow and oxygen delivery limit maximal aerobic capacity in humans. *Circulation.* 107:824-830, 2003.

26. Goodman, M. N. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 205:182-185, 1994.
27. Gullestad, L. and P. Aukrust. Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches. *Am J Cardiol.* 95:17C-23C; discussion 38C-40C, 2005.
28. Gwechenberger, M., M. Hulsmann, R. Berger, S. Graf, C. Springer, B. Stanek, and R. Pacher. Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 23:839-844, 2004.
29. Haddad, F., F. Zaldivar, D. M. Cooper, and G. R. Adams. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol.* 98:911-917, 2005.
30. Henriksson, J., M. M. Chi, C. S. Hintz, D. A. Young, K. K. Kaiser, S. Salmons, and O. H. Lowry. Chronic stimulation of mammalian muscle: changes in enzymes of six metabolic pathways. *Am J Physiol.* 251:C614-632, 1986.
31. Jankord, R. and B. Jemiolo. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc.* 36:960-964, 2004.
32. Jessen, N. and L. J. Goodyear. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 99:330-337, 2005.
33. Jette, M., R. Heller, F. Landry, and G. Blumchen. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation.* 84:1561-1567, 1991.
34. Jonsdottir, S., K. K. Andersen, A. F. Sigurosson, and S. B. Sigurosson. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 8:97-101, 2006.
35. Kang, P. M., P. Yue, Z. Liu, O. Tarnavski, N. Bodyak, and S. Izumo. Alterations in apoptosis regulatory factors during hypertrophy and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 287:H72-80, 2004.
36. Kasapis, C. and P. D. Thompson. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 45:1563-1569, 2005.
37. Kaur, K., A. K. Sharma, S. Dhingra, and P. K. Singal. Interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 41:1023-1030, 2006.
38. Kesaniemi, Y. K., E. Danforth, Jr., M. D. Jensen, P. G. Kopelman, P. Lefebvre, and B. A. Reeder. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc.* 33:S351-358, 2001.
39. Kiilavuori, K., H. Naveri, T. Salmi, and M. Harkonen. The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2:53-63, 2000.

40. Kinugawa, T., M. Kato, K. Ogino, S. Osaki, Y. Tomikura, O. Igawa, I. Hisatome, and C. Shigemasa. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 87:83-90, 2003.
41. Leithe, M. E., R. D. Margorien, J. B. Hermiller, D. V. Unverferth, and C. V. Leier. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 69:57-64, 1984.
42. Lunde, P. K., O. M. Sejersted, H. M. Thorud, T. Tonnessen, U. L. Henriksen, G. Christensen, H. Westerblad, and J. Bruton. Effects of congestive heart failure on Ca²⁺ handling in skeletal muscle during fatigue. *Circ Res.* 98:1514-1519, 2006.
43. Mann, D. L. and J. B. Young. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest.* 105:897-904, 1994.
44. Maskin, C. S., R. Forman, E. H. Sonnenblick, W. H. Frishman, and T. H. LeJemtel. Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 51:177-182, 1983.
45. Mazzone, A., C. Cusa, I. Mazzucchelli, M. Vezzoli, E. Ottini, R. Pacifici, P. Zuccaro, and C. Falcone. Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 38:1895-1901, 2001.
46. Moraes, R. S., F. D. Fuchs, L. B. Moreira, M. Wiehe, G. M. Pereira, and S. C. Fuchs. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol.* 90:205-211, 2003.
47. Niebauer, J., A. L. Clark, K. M. Webb-Peploe, and A. J. Coats. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail.* 7:189-193, 2005.
48. Ostrowski, K., T. Rohde, S. Asp, P. Schjerling, and B. K. Pedersen. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 515 (Pt 1):287-291, 1999.
49. Papathanasiou, A. I., K. D. Pappas, P. Korantzopoulos, J. P. Leontaridis, T. G. Vougiouklakis, M. Kiriou, V. Dimitroula, L. K. Michalis, and J. A. Goudevenos. An epidemiologic study of acute coronary syndromes in northwestern Greece. *Angiology.* 55:187-194, 2004.
50. Peron, A. P., R. M. Saraiva, E. L. Antonio, and P. J. Tucci. [Mechanical function is normal in remanent myocardium during the healing period of myocardial infarction--despite congestive heart failure]. *Arq Bras Cardiol.* 86:105-112, 2006.
51. Petersen, A. M. and B. K. Pedersen. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 98:1154-1162, 2005.
52. Petersen, A. M. and B. K. Pedersen. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol.* 57 Suppl 10:43-51, 2006.

53. Petretta, M., G. L. Condorelli, L. Spinelli, F. Scopacasa, M. de Caterina, D. Leosco, M. L. Vicario, and D. Bonaduce. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J.* 140:E28, 2000.
54. Pfeifer, P. C., T. I. Musch, and R. M. McAllister. Skeletal muscle oxidative capacity and exercise tolerance in rats with heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 33:542-548, 2001.
55. Piepoli, M. F., C. Davos, D. P. Francis, and A. J. Coats. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj.* 328:189, 2004.
56. Piepoli, M. F., A. C. Scott, A. Capucci, and A. J. Coats. Skeletal muscle training in chronic heart failure. *Acta Physiol Scand.* 171:295-303, 2001.
57. Raymond, R. J., G. J. Dehmer, T. C. Theoharides, and E. N. Deliargyris. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J.* 141:435-438, 2001.
58. Rohde, L. E., N. Clausell, J. P. Ribeiro, L. Goldraich, R. Netto, G. William Dec, T. G. DiSalvo, and C. A. Polanczyk. Health outcomes in decompensated congestive heart failure: a comparison of tertiary hospitals in Brazil and United States. *Int J Cardiol.* 102:71-77, 2005.
59. Rolim, N. P., K. C. Mattos, P. C. Brum, M. V. Baldo, H. R. Middlekauff, and C. E. Negrao. The decreased oxygen uptake during progressive exercise in ischemia-induced heart failure is due to reduced cardiac output rate. *Braz J Med Biol Res.* 39:297-304, 2006.
60. Schiotz Thorud, H. M., P. K. Lunde, G. Nicolaysen, A. Nicolaysen, J. W. Helge, G. E. Nilsson, and O. M. Sejersted. Muscle dysfunction during exercise of a single skeletal muscle in rats with congestive heart failure is not associated with reduced muscle blood supply. *Acta Physiol Scand.* 181:173-181, 2004.
61. Schulze, P. C., S. Gielen, G. Schuler, and R. Hambrecht. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int J Cardiol.* 85:141-149, 2002.
62. Shahar, E., S. Lee, J. Kim, S. Duval, C. Barber, and R. V. Luepker. Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality. *J Card Fail.* 10:374-379, 2004.
63. Simonini, A., B. M. Massie, C. S. Long, M. Qi, and A. M. Samarel. Alterations in skeletal muscle gene expression in the rat with chronic congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol.* 28:1683-1691, 1996.
64. Steensberg, A., C. P. Fischer, C. Keller, K. Moller, and B. K. Pedersen. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 285:E433-437, 2003.

65. Strassburg, S., J. Springer, and S. D. Anker. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol.* 37:1938-1947, 2005.
66. Sullivan, H. and J. S. Floras. Early management of acute myocardial infarction. *Br J Hosp Med.* 40:449-458, 1988.
67. Toth, M. J., P. A. Ades, M. D. Tischler, R. P. Tracy, and M. M. LeWinter. Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 109:179-187, 2006.
68. Toth, M. J., B. M. Palmer, and M. M. LeWinter. Effect of heart failure on skeletal muscle myofibrillar protein content, isoform expression and calcium sensitivity. *Int J Cardiol.* 107:211-219, 2006.
69. Ventura-Clapier, R., E. De Sousa, and V. Veksler. Metabolic myopathy in heart failure. *News Physiol Sci.* 17:191-196, 2002.
70. Vredevoe, D. L., M. Widawski, G. C. Fonarow, M. Hamilton, O. Martinez-Maza, and J. R. Gage. Interleukin-6 (IL-6) expression and natural killer (NK) cell dysfunction and anergy in heart failure. *Am J Cardiol.* 93:1007-1011, 2004.
71. Weir, R. A., J. J. McMurray, and E. J. Velazquez. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol.* 97:13F-25F, 2006.
72. Williams, R. S. Mitochondrial gene expression in mammalian striated muscle. Evidence that variation in gene dosage is the major regulatory event. *J Biol Chem.* 261:12390-12394, 1986.
73. Yach, D., C. Hawkes, C. L. Gould, and K. J. Hofman. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *Jama.* 291:2616-2622, 2004.
74. Yue, P., C. S. Long, R. Austin, K. C. Chang, P. C. Simpson, and B. M. Massie. Post-infarction heart failure in the rat is associated with distinct alterations in cardiac myocyte molecular phenotype. *J Mol Cell Cardiol.* 30:1615-1630, 1998.
75. Zaldivar, F., J. Wang-Rodriguez, D. Nemet, C. Schwindt, P. Galassetti, P. J. Mills, L. D. Wilson, and D. M. Cooper. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol.* 100:1124-1133, 2006.

CAPÍTULO II

ARTIGO

Physical Exercise Improves Plasmatic Levels of IL-10, Left Ventricular End-Diastolic Pressure and Muscle Lipid Peroxidation in Chronic Heart Failure Rats

R.B. NUNES¹, M. TONETTO¹, N. MACHADO¹, M. CHAZAN¹, T.G. HECK¹, A.B.G. VEIGA², P. DALL'AGO¹

¹ Laboratory of Cardiovascular Physiology, UFCSPA, Rio Grande do Sul, Brazil

² Laboratory of Molecular Biology, UFCSPA, Rio Grande do Sul, Brazil.

Running head: Physical exercise effects in chronic heart failure

Corresponding author

Pedro Dall'Ago, ScD
Physiological Sciences Department – UFCSPA
Sarmiento Leite, 245/308
90050-170, Porto Alegre, RS, Brazil
Phone +55 51 33038751
Fax +55 51 33038810
e-mail: pdallago@pq.cnpq.br

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) is characterized by left ventricular dysfunction, resulting in hemodynamic changes, sustained inflammatory state, as well as increase in oxidative stress. Physical exercise has been described as an important non-pharmacological procedure in the treatment of CHF, contributing for the improvement of the clinical outcomes in this disease. This study evaluated the effects of physical training on hemodynamics, muscle lipid peroxidation and plasmatic levels of IL-10 in CHF rats. The left coronary artery was ligated to induce CHF or sham operation was performed in control groups. Rats were assigned to one of four groups: trained CHF (T-CHF, n=10); sedentary CHF (S-CHF, n=10); trained sham (T-Sham, n=10); sedentary sham (S-Sham, n=10). Trained animals had carried out a swimming protocol, 60min/day, 5 days/week, during eight weeks, while sedentary animals remained without training. Eight weeks of physical training promoted an improvement of diastolic function represented by a reduction of the left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) in T-CHF group compared to S-CHF group ($p < 0.05$). Lipid peroxidation evaluated in gastrocnemius muscle using TBARS assay was higher in S-CHF group compared to all other groups ($p < 0.05$). However, there were no differences between T-CHF compared to S-Sham and T-Sham groups. The plasmatic levels of IL-10 was lower in S-CHF group compared with all other groups ($p < 0.05$). These findings demonstrate that regular physical training using a swimming protocol, with duration of eight weeks, improves the cardiac function and the anti-inflammatory response, and reduces muscle cellular damage.

KEY WORDS: Myocardial infarction, Exercise, Inflammation and Lipid peroxidation

INTRODUCTION

Functional limitation in chronic heart failure (CHF) is determined by a combination of factors that include cardiovascular (43), skeletal muscle (15, 32, 46) and ventilatory response abnormalities (13, 36) during exercise. In CHF, these alterations are multifactorial, complex and correlated (13). Exercise intolerance is the most common symptom observed in CHF and is associated with early muscle fatigue and dyspnea, which may reflect a reduced functional capacity (32, 54). In previous studies, functional capacity was mainly associated with skeletal muscle alterations due a low perfusion syndrome, which is a result of the neurohumoral hyperactive state that could be exaggerated during exercise (23, 42, 53). However, more recently, studies have demonstrated that mainly intrinsic metabolic and inflammatory abnormalities of the skeletal muscle are related with increase in the muscle fatigability (14, 15, 32, 43, 46). Several earlier studies have demonstrated reduction of skeletal muscle oxidative capacity (14), muscular atrophy (17, 48), as well as changes in the distribution of the fiber type (14, 15, 54) in CHF. In fact, severe left ventricular dysfunction lowers the activity of oxidative enzymes independently of muscle fiber composition (15). Beyond morphological and biochemical changes, the presence of increased plasmatic and muscular levels of pro-inflammatory cytokines, as well as low levels of anti-inflammatory cytokines, mainly interleukin-10 (IL-10), is well documented in patients with CHF (20). In this regard, the sustained inflammatory pattern is observed with a notable imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines (3, 4, 37, 52). Moreover, CHF is characterized by high levels of oxidative stress (47). The substantial participation of the aforementioned factors on circulatory

and skeletal muscle dysfunction during physical exercise has been already shown, which perpetuates the functional limitation observed in CHF.

Recent reports have demonstrated that physical exercise not only reverts the abnormalities of the skeletal muscle but also improves CHF symptoms (5, 11, 44). The beneficial effects of exercise on the skeletal muscle system include muscular hypertrophy, improvement of caquexia (24) and increase in the oxidative metabolism (26). More recently, a possible anti-inflammatory pivotal role was suggested for regular physical exercise, both in healthy individuals (25, 40, 55) and in chronic inflammatory conditions (30, 37), as observed in CHF. In accordance with this hypothesis, enhanced production of the anti-inflammatory factors from muscular contraction has been observed during physical exercise. However, the effect of physical exercise on the inflammatory condition in CHF remains poorly clarified. Furthermore, to the best of our knowledge, there are no published studies describing the effects of physical exercise on IL-10 levels and muscle oxidative stress in CHF experimental model. Because of its potent anti-inflammatory effects, IL-10 has been implicated in a number of inflammatory conditions as an important regulator of the immune and inflammatory systems (34). Moreover, *in vitro* and *in vivo* studies suggest that IL-10 could be a potentially useful therapeutic agent for the treatment of acute and chronic, systemic and localized inflammatory reactions.

The animal model of CHF resembles the chronic syndrome observed during heart failure in humans (18), allowing an important alternative to the study and understanding of CHF state. In addition, the precise mechanism of the functional limitation observed in CHF is still poorly understood.

On the basis of these observations, we hypothesized that physical exercise could be associated with improvements in hemodynamics, oxidative stress and

inflammatory condition in rats with CHF. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the effects of physical exercise on hemodynamic function, skeletal muscle oxidative stress and plasmatic levels of IL-10 in an animal model of chronic heart failure subsequent to myocardial infarction.

METHODS

Animals

Experiments were performed on forty male Wistar rats weighing between 200-250 g (~90 days of age), obtained from the Animal Breeding Unit of the UFCSPA. They were housed three per cage, receiving food and water *ad libitum* in animal room under 12 h light-dark cycle, at 22 °C. The investigation followed the ethical rules established by the Guide for Care and Use of Experimental Animals published by the National Institutes of Health (NIH publication 85-23, revised in 1996). All procedures outlined in this study were approved by the Ethics Committee Research of the UFCSPA (protocol 009/04).

Surgery to induce myocardial infarction (MI)

Rats were anesthetized with Xilazine (12 mg/kg, i.p.) and Ketamine (90 mg/kg, i.p.), intubated and artificially ventilated (SamWay VR 15) with a respiratory frequency of 60 breaths per minute and an oxygen inspired fraction of 100%. Myocardial infarction was induced as previously described by Pfeffer et al. (42). The heart was exposed through left thoracotomy between the fourth and fifth ribs. For the animals in which myocardial infarction was induced, a mononylon suture 6-0 was passed in the main left descending coronary artery, in a point between 1 and 2 mm

distal to the edge of the left atrium, and the left coronary artery was ligated. Sham-operated animals underwent the same procedure without tying the suture, and served as control rats. The thorax was closed, the skin was sutured and pneumothorax drained by a continuous aspiration system.

Experimental design

After myocardial infarction, rats were allowed a minimum of 4 week of recovery (the necessary time to achieve the development of the CHF state) (42), then they were assigned to one of four experimental groups: trained CHF rats (T-CHF, n = 10); sedentary CHF rats (S-CHF, n = 10); trained sham rats (T-Sham, n = 10); sedentary sham rats (S-Sham, n = 10).

Physical exercise program: Four weeks after the MI or sham surgery, rats were adapted to a flat tank with tepid water (30 °C – 32 °C) during 60 minutes, five days per week, throughout one week. In the following week, the animals started the protocol of physical exercise (60 min/day, five days per week, during eight weeks). In the first seven days, the rats swum for 20 minutes; on the subsequent days of training, the swimming time was extended to: 30 minutes in the second week, 40 minutes in the third week, and finally 50 minutes in the fourth week. At the end of the fourth week until the end of the program (with eight full weeks), the animals had exercised continuously during 60 minutes. The tanks where physical training was carried out presented capacity of 50 liters and the water temperature was kept between 30 °C and 32 °C. The swimming program followed the recommendations of the American Physiological Society (29).

Surgical preparation for hemodynamic evaluation: After eight weeks of physical exercise, animals were anesthetized with Xilazine (12 mg/kg, i.p.) and Ketamine (90

mg/kg, i.p.). A small incision in the anterior cervical region was performed for the insertion of a polyethylene catheter (PE-50) into the right carotid artery. The arterial pressure was first recorded during a 5-minute period through a connection of the arterial cannula to a pressure transducer (Strain-Gauge - Narco Biosystem Miniature Pulse Transducer RP-155, Houston, Texas, the USA) coupled to a pressure amplifier (Stemtec). Then, the catheter was positioned into the left ventricle and pulse wave was monitored by the typical graphic registration of ventricular pressure and was also recorded for five minutes.

Pressure analogical signals were digitalized by a data acquisition system (CODAS - Data Acquisition System) with sampling rate of 2000 Hz. These data were used to determine mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular dP/dt_{max} , left ventricular dP/dt_{min} and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP). This last parameter was determined manually by the detection of the point of inflection to the end of diastoles from the analysis of the wave of ventricular pressure.

Blood samples and muscle collection: Blood samples were drawn from the catheter positioned in the right carotid artery, collected into a 1,5 ml-tube containing sodium citrate 3.2% (1:9 v/v), centrifuged at 500 g and 4 °C and stored at -80 °C. Animals were sacrificed after blood draw and the gastrocnemius muscle of the right leg of each rat was removed, frozen in liquid nitrogen and stored at -80 °C.

Lung and hepatic congestion: Lungs and liver of each animal were removed, weighed and dehydrated (80 °C) for 48 h, then weighed again to evaluate the water percentage.

Infarct size: Hearts were removed and weighed. Left ventricles were filled with an insufflating latex balloon and placed in formaldehyde for 24 h for subsequent analysis of the size of the infarction area, determined by planimetry (31).

Plasmatic levels of IL-10: IL-10 levels present in the plasma of each animal were determined by ELISA using the BD OptEIA™ ELISA Kit (BD Biosciences Pharmingen) following the manufacturer's instructions. Measurements were performed in duplicates for calculation of results.

Muscle samples preparation: Gastrocnemius muscle samples were homogenized (7% wt/vol) in 120 mM KCl–0.30 mM phosphate buffered saline, pH 7.4, containing 0.5 mM Phenylmethanesulfonyl Fluoride (PMSF) (0–4 °C). The suspension was centrifuged at 600 g for 10 min, at 4 °C, to remove cell debris, and the supernatant was used as sample. Protein concentration of muscle samples was measured by the Bradford method (8), using bovine serum albumin (1 mg/mL) as standard. Results are expressed in milligram of protein per milliliter of sample.

Oxidative stress

Chemiluminescence: Chemiluminescence was measured in a liquid scintillation counter in the out-of-coincidence mode (LKB Rack Beta Liquid Scintillation Spectrometer 1215, LKB - Produkter AB, Sweden). Gastrocnemius homogenates were placed in low-potassium vials at a protein concentration of 0.5–1.0 mg /mL in a reaction medium consisting of 120 mM KCl, 30 mM phosphate buffered saline (pH 7.4). Measurement was started by the addition of *tert*-butyl hydroperoxide and data was expressed as counts per second per milligram of protein.

Thiobarbituric acid reactive substance (TBARS): To measure lipid peroxidation, homogenates were precipitated with 10% TCA, centrifuged, and incubated with

thiobarbituric acid (Sigma, Chem. Co.) for 60 minutes at 100 °C. TBARS were extracted using butanol (1:1 v/v). After centrifugation, the absorbance of the butanol layer was measured at 535 nm (9). The amount of TBARS formed was expressed in nanomoles of malondialdehyde per milligram of protein. Malondialdehyde standards were prepared from 1,1,3,3,-tetramethoxypropane.

Catalase activity: Catalase activity was determined by following the decrease at 240 nm-absorbance in a reaction medium containing 50 mM/L phosphate buffered saline (pH 7.2), and 10 mM/L hydrogen peroxide (H₂O₂). It was expressed as μ l of H₂O₂ reduced per second per milligram of protein (1).

Statistical analysis

Mean value and standard deviation was calculated for each variable and group. Data among groups were compared with one-way ANOVA followed by Student-Newmann-Keuls *post hoc* test. A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant. The *GraphPad Prism 4* program (GraphPad Software, San Diego, California, U.S.A.) for Windows was used as computational tool for the data analysis.

RESULTS

Mortality in MI-induced CHF rats, during or immediately after surgery, was approximately 35%. There were no behaviors associated with stress or adverse effects in rats that participated in the swimming protocol.

Body weight, infarct size, pulmonary and hepatic congestion: Myocardial infarction was induced in 20 animals, 10 in the S-CHF group and 10 in the T-CHF group. Likewise, sham surgery was performed in 20 animals, 10 in the S-Sham group

and 10 in the T-Sham group. All animals were weighed at the end of the experiment. No significant mean weight differences were detected among the four groups at any moment of the study (table 1). A large area of scarring was observed in the anterior wall of the left ventricle of infarcted rats. The infarct size was determined in a percentage of the left ventricle total area, as an indicative of ventricular dysfunction. For the groups S-CHF and T-CHF, the infarct size was $34.08 \pm 1.4\%$ vs $34.71 \pm 1.45\%$, respectively (table 1), and there were no statistical differences between trained and sedentary groups. No detectable infarcts were found among the sedentary and the trained sham-operated rats.

Lung and liver wet/dry weight ratios were used to determine the percentage of water in these tissues, as an indicative of congestion. Table 1 shows that the groups of rats with CHF demonstrated an increase in wet/dry weight ratios in the lungs, as well as in the liver, when compared with the sham groups, suggesting that these rats had significant lung and liver congestion. However, there were no differences in the liver wet/dry weight ratio between T-CHF and sham groups (table 1).

Hemodynamic variables: All CHF animals, either trained or sedentary, presented values of LVEDP above 20 mmHg, characterizing the presence of important ventricular dysfunction (35), when compared to the sham groups ($P < 0.001$, figure 1A). However, as shown in figure 1A, when the T-CHF group was compared to the S-CHF group there was an improvement of the diastolic function, represented by a reduction, despite modestly, of the LVEDP in T-CHF group (22.9 ± 3.2 mmHg vs 26.2 ± 4.5 mmHg, $P < 0.05$). In addition, the LVEDP was lower in the T-Sham group compared with the S-Sham group (figure 1A).

Left ventricular systolic pressure was higher in the T-Sham group compared with T-CHF and S-CHF groups, without difference between T-Sham and S-Sham groups (figure 1B). CHF rats exhibited depressed LV dP/dt_{max} and dP/dt_{min} (figure 1C and 1D, respectively). The mean arterial pressure measured during anesthesia was lower in the CHF-groups when compared to sham groups (S-Sham: 105.6 ± 15 ; T-Sham: 102.9 ± 11.6 ; S-CHF: 87.9 ± 12.1 and T-CHF: 90.2 ± 8.8 mmHg, $P < 0.05$). In contrast, there were no differences on HR measured during anesthesia (data not shown).

IL-10 plasmatic levels and muscle oxidative stress: The IL-10 plasmatic concentration, analyzed by ELISA, was lower in the S-CHF group when compared to all other groups ($P < 0.05$). The T-CHF group demonstrated an improvement of IL-10 plasmatic levels as a consequence of physical exercise (figure 2A). Muscular oxidative stress was evaluated in the gastrocnemius of four experimental groups. Lipid peroxidation measured by TBARS was increased in S-CHF group compared to all other groups ($P < 0.05$, figure 2B). In contrast, when we compared the T-CHF group with the sham-groups there were no differences in lipid peroxidation, suggesting that physical exercise reduces muscle lipid peroxidation in CHF rats. However, there were no significant differences in oxidative damage measured by chemiluminescence and by catalase enzyme activity (data not shown). In addition, IL-10 plasma levels did not correlated with TBARS ($r = 0.49$; $P=0.09$).

DISCUSSION

The present study sought to evaluate the impact of an eight-weeks protocol of physical exercise on hemodynamic variables, oxidative stress and IL-10 plasmatic

levels in Wistar rats with chronic heart failure subsequent to MI. A large number of investigations have been done in recent years to study the effects of physical exercise in the CHF state. However, investigations analyzing improvement of the LVEDP, the anti-inflammatory and anti-oxidant effects of a regular physical training are poor, especially with animal models of CHF. Therefore, we conducted this study to test the hypothesis that an eight-weeks swimming program could be associated with an improvement in LVEDP, skeletal muscle oxidative stress and plasmatic concentration of IL-10 in rats with CHF. The present report demonstrates, for the first time, that physical exercise based on a swimming protocol is able to reduce LVEDP, increase IL-10 plasmatic levels and improve the levels of muscular lipid peroxidation.

The left coronary artery ligation produces marked left ventricular dysfunction that is directly related to the size of the infarcted area (10, 42) and simulates the most common cause of CHF. In our study, the average size of the infarcted area was around 34% of the total left ventricle area in CHF groups, which produced a significant increase in the end-diastolic pressure values (above 20 mmHg) of the left ventricle. This standard value has been assumed to characterize the development of the severe CHF (35). The hemodynamic dysfunction observed induces the development of structural and functional muscle changes, which in turn are related to impaired functional capacity (32, 46), muscular oxidative stress (6, 23, 49), increase in inflammatory cytokines, as well as reduction in the activity of anti-inflammatory cytokines (51).

Clinical studies have clearly demonstrated that the improvement of systemic (peripheral) function during CHF is associated with increased survival. However, pharmacological therapies, which increase left ventricular inotropic function, are found to be associated with an increase in mortality (12, 39, 49). On the other hand,

many studies have demonstrated that physical exercise is a powerful factor to improve peripheral function in CHF, both in humans (5, 22, 44) and in animal models (53), without increases in mortality. These data support the notion that survival and prognosis were associated to the ability of the subject to adapt to a state of pump dysfunction rather than to the magnitude of change in pump function.

The results of our study have pointed out a positive effect of an eight-week physical exercise program on cardiac function. The observed reduction on the LVEDP was 12.6% in the T-CHF group, when compared to the S-CHF group. Similarly, the T-Sham group presented lower LVEDP values (17.1%) compared to S-Sham group, suggesting a relationship between the reduction in LVEDP and physical exercise, since it is present in both infarcted and non-infarcted trained rats. Accordingly, a recent meta-analysis about the effects of exercise in heart failure patients have demonstrated that programs of aerobic exercise can modify the cardiac remodeling and increase the functional capacity (22).

Among many sub-cellular changes, an increase in oxidative stress has been implicated in the development and progression of heart failure (27, 28, 50). The functional improvement resulting from physical exercise could be explained, at least in part, by a reduction of oxidative stress, an improvement of endothelial function and an increase in anti-inflammatory cytokines levels, together with a reduction of pro-inflammatory cytokines levels (5, 11, 25, 55). Tissue levels of oxidative stress are determined by a balance between the production of reactive oxygen species and the enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense production (23). The increase in oxidative stress may cause a reactive increase in the expression of anti-oxidant defense (23). In CHF, markers of oxidative damage, such as TBARS, are raised in plasma and tissue, and its levels are associated with the disease severity (6). In the

present study, we could observe that physical exercise reduces TBARS activity in skeletal muscle of T-CHF rats in relation to the S-CHF group, showing a reduction of lipid peroxidation as a consequence of physical exercise. According to Moller et al. (33), physical exercise is related to oxidative stress in two ways: on one hand, acute physical exercise accelerates the oxidative metabolism generating higher formation of free radicals; and, on the other hand, a protective antioxidant effect may be generated through regular sessions of physical exercise. In the present report we selected the swimming protocol as the method of physical training, which showed to be enough to reduce the lipid peroxidation levels in gastrocnemius of T-CHF rats. Surprisingly, the increase in lipid peroxidation of the CHF rats was not accompanied by an increase in catalase activity. There are several possibilities that may account for this disparity in our results, such as differences in the techniques used to determine catalase activity (using chemiluminescence) or differences in the effects of physical training between groups and the muscle capacity of adapting to chronic oxidative stress. In addition, regulation of antioxidant enzymes as a response to acute or chronic physical exercise stress are not only determined by the levels of oxidative stress but also by the availability of trace elements such as Cu, Zn, Mn, Fe and Se, which are reduced after exercise (2). Alternatively, IL-10 could be an important antioxidant agent, reducing free radical generation (16).

Regular physical training has promoted an antioxidant enzymatic adaptation that reduces the free radical-induced cellular damage (45). In healthy animals, the vasoconstriction induced by sympathetic nervous system is attenuated by nitric oxide (NO) production. Nevertheless, during CHF, nitric oxide production, release and activity may be changed by oxidative stress. Physical training seems to improve the muscular metabolism by modifying the cellular redox state and inducing nitric oxide

production (19, 50). In this regard, rats with CHF have a reduction of the endothelium-dependent vasodilatation in the skeletal muscle (53). On the other hand, physical exercise may restore, at least in part, the normal vasodilatation response in skeletal muscle. Therefore, the improvement in oxidative damage may be associated with better endothelium vasodilatation response, contributing for an improvement of the systemic function during CHF.

A large number of studies have suggested an increase in the activation of the immunologic system with a marked rise in the circulating concentrations of pro-inflammatory cytokines during CHF, which can be observed both in humans and animals (20, 21, 41, 51). Physical exercise has been suggested as an important precursor in the activation of mechanisms of anti-inflammatory factors (25, 38, 40). In the present report, we demonstrated that CHF can reduce IL-10 levels in sedentary animals, while a eight-weeks physical training can raise the IL-10 plasmatic concentration in T-CHF animals. IL-10 is a powerful anti-inflammatory cytokine that inhibits the release of TNF- α by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in CHF. This effect appears to be independent of disease severity, plasma cytokine levels and endotoxin activity (7). Our results are consistent with previous investigations in which physical exercise induced an increase in anti-inflammatory cytokines in normal subjects (40). The authors suggested that the process of muscular contraction during exercise could stimulate the transcription of interleukin-6 mRNA, responsible for activating the cascade of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10. This anti-inflammatory effect appears to be related to the regular physical training and the level of physical conditioning, because higher plasmatic levels of IL-10 are observed in physically active subjects but not in sedentary ones (25). On the other hand, when

the exercise is acutely performed, an increase of pro-inflammatory cytokines could be observed (55).

In conclusion, a regular eight-weeks swimming training protocol for Wistar rats with CHF induced by myocardial infarction was able to improve LVEDP and the anti-inflammatory response, with a significant increase in IL-10 plasmatic concentrations. In addition, our findings show that exercise decreases muscle cellular damage evaluated by TBARS. Being it fully applicable to humans, the present report provides an important contribution for the understanding of the benefits of regular physical exercise upon systemic alterations of CHF. Taking into account that CHF is a syndrome with systemic impacts, the use of simple, safe and inexpensive strategies, such as physical exercise, can improve the patient functional capacity with a non-pharmacological therapeutic procedure that can be well accepted.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to Alberto Antonio Rasia-Filho, PhD; Paulo Ivo Homen de Bittencourt, PhD; Maurício Krause, MSc and João Fernandes, for their support during the development of this study.

GRANTS

This work was supported by grants from CAPES and CNPq, Brasília, Brazil, and PROAP/UFCSPA, Porto Alegre, Brazil.

DISCLOSURES

The authors do not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

REFERENCES

1. **Aebi H.** Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 105: 121-126, 1984.
2. **Banerjee AK, Mandal A, Chanda D, and Chakraborti S.** Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Mol Cell Biochem* 253: 307-312, 2003.
3. **Batista ML, Jr., Santos RV, Cunha LM, Mattos K, Oliveira EM, Seelaender MC, and Costa Rosa LF.** Changes in the pro-inflammatory cytokine production and peritoneal macrophage function in rats with chronic heart failure. *Cytokine* 34: 284-290, 2006.
4. **Batista ML, Jr., Santos RV, Oliveira EM, Seelaender MC, and Costa Rosa LF.** Endurance training restores peritoneal macrophage function in post-MI congestive heart failure rats. *J Appl Physiol* 102: 2033-2039, 2007.
5. **Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, and Purcaro A.** Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99: 1173-1182, 1999.
6. **Belch JJ, Bridges AB, Scott N, and Chopra M.** Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J* 65: 245-248, 1991.
7. **Bolger AP, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Oliver B, Rauchhaus M, Coats AJ, Adcock IM, and Anker SD.** Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 90: 384-389, 2002.
8. **Bradford MM.** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 72: 248-254, 1976.

9. **Buege JA, and Aust SD.** Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 52: 302-310, 1978.
10. **Chimenti S, Carlo E, Masson S, Bai A, and Latini R.** Myocardial infarction: animal models. *Methods Mol Med* 98: 217-226, 2004.
11. **Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, and Sleight P.** Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 335: 63-66, 1990.
12. **Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, Gottlieb SO, McGrew F, 3rd, DeMets DL, and White BG.** A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 339: 1810-1816, 1998.
13. **Dall'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, and Ribeiro JP.** Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 47: 757-763, 2006.
14. **De Sousa E, Veksler V, Bigard X, Mateo P, and Ventura-Clapier R.** Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. *Circulation* 102: 1847-1853, 2000.
15. **Delp MD, Duan C, Mattson JP, and Musch TI.** Changes in skeletal muscle biochemistry and histology relative to fiber type in rats with heart failure. *J Appl Physiol* 83: 1291-1299, 1997.
16. **Dokka S, Shi X, Leonard S, Wang L, Castranova V, and Rojanasakul Y.** Interleukin-10-mediated inhibition of free radical generation in macrophages. *Am J Physiol* 280: L1196-1202, 2001.
17. **Filippatos GS, Kanatselos C, Manolatos DD, Vougas B, Sideris A, Kardara D, Anker SD, Kardaras F, and Uhal B.** Studies on apoptosis and fibrosis in

skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 90: 107-113, 2003.

18. **Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, and Felder RB.** Progression of heart failure after myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R1734-1745, 2001.

19. **Gielen S, Adams V, Linke A, Erbs S, Mobius-Winkler S, Schubert A, Schuler G, and Hambrecht R.** Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12: 393-400, 2005.

20. **Gullestad L, and Aukrust P.** Review of trials in chronic heart failure showing broad-spectrum anti-inflammatory approaches. *Am J Cardiol* 95: 17C-23C; discussion 38C-40C, 2005.

21. **Gwechenberger M, Hulsmann M, Berger R, Graf S, Springer C, Stanek B, and Pacher R.** Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 23: 839-844, 2004.

22. **Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, and Clark AM.** A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 49: 2329-2336, 2007.

23. **Hill MF, and Singal PK.** Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 148: 291-300, 1996.

24. **Hurley BF, and Roth SM.** Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med* 30: 249-268, 2000.

25. **Jankord R, and Jemiolo B.** Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc* 36: 960-964, 2004.
26. **Jessen N, and Goodyear LJ.** Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 99: 330-337, 2005.
27. **Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J, and Singal PK.** Free radicals and the heart. *J Pharmacol Toxicol Methods* 30: 55-67, 1993.
28. **Kaur K, Sharma AK, Dhingra S, and Singal PK.** Interplay of TNF-alpha and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 41: 1023-1030, 2006.
29. **Kregel K, Allen D, Booth F, Fleshner M, Henriksen E, Musch TI, O'Leary D, Parks C, Poole DC, Ra'anan A, Sheriff D, Sturek M, and Toth L.** *Resource book for the design of animal exercise protocols.* The American physiological Society, 2006, p. 35-41.
30. **LeMaitre JP, Harris S, Hannan J, Fox KA, and Denvir MA.** Maximum oxygen uptake corrected for skeletal muscle mass accurately predicts functional improvements following exercise training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 8: 243-248, 2006.
31. **Lindpaintner K, Lu W, Neidermajer N, Schieffer B, Just H, Ganten D, and Drexler H.** Selective activation of cardiac angiotensinogen gene expression in post-infarction ventricular remodeling in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 25: 133-143, 1993.
32. **Lunde PK, Sejersted OM, Thorud HM, Tonnessen T, Henriksen UL, Christensen G, Westerblad H, and Bruton J.** Effects of congestive heart failure on Ca²⁺ handling in skeletal muscle during fatigue. *Circ Res* 98: 1514-1519, 2006.

33. **Moller P, Wallin H, and Knudsen LE.** Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact* 102: 17-36, 1996.
34. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, and O'Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Ann Rev Immunol* 19: 683-765, 2001.
35. **Musch TI, Wolfram S, Hageman KS, and Pickar JG.** Skeletal muscle ouabain binding sites are reduced in rats with chronic heart failure. *J Appl Physiol* 92: 2326-2334, 2002.
36. **Myers J, and Froelicher VF.** Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 115: 377-386, 1991.
37. **Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, and Coats AJ.** Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail* 7: 189-193, 2005.
38. **Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, and Pedersen BK.** Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol* 515 (Pt 1): 287-291, 1999.
39. **Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, and et al.** Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 325: 1468-1475, 1991.
40. **Petersen AM, and Pedersen BK.** The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 98: 1154-1162, 2005.
41. **Petretta M, Condorelli GL, Spinelli L, Scopacasa F, de Caterina M, Leosco D, Vicario ML, and Bonaduce D.** Circulating levels of cytokines and their site of

production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J* 140: E28, 2000.

42. **Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, and Braunwald E.** Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 44: 503-512, 1979.

43. **Pfeifer PC, Musch TI, and McAllister RM.** Skeletal muscle oxidative capacity and exercise tolerance in rats with heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 33: 542-548, 2001.

44. **Piepoli MF, Davos C, Francis DP, and Coats AJ.** Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 328: 189, 2004.

45. **Pinho RA, Andrades ME, Oliveira MR, Pirola AC, Zago MS, Silveira PC, Dal-Pizzol F, and Moreira JC.** Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise. *Cell Biol Int* 30: 848-853, 2006.

46. **Richardson TE, Kindig CA, Musch TI, and Poole DC.** Effects of chronic heart failure on skeletal muscle capillary hemodynamics at rest and during contractions. *J Appl Physiol* 95: 1055-1062, 2003.

47. **Sam F, Kerstetter DL, Pimental DR, Mulukutla S, Tabae A, Bristow MR, Colucci WS, and Sawyer DB.** Increased reactive oxygen species production and functional alterations in antioxidant enzymes in human failing myocardium. *J Card Fail* 11: 473-480, 2005.

48. **Strassburg S, Springer J, and Anker SD.** Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 1938-1947, 2005.

49. **Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, and Cleland J.** The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the

adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 4: 515-529, 2002.

50. **Thomas GD, Zhang W, and Victor RG.** Impaired modulation of sympathetic vasoconstriction in contracting skeletal muscle of rats with chronic myocardial infarctions: role of oxidative stress. *Circ Res* 88: 816-823, 2001.

51. **Torre-Amione G.** Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 95: 3C-8C; 2005.

52. **Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, Tracy RP, and LeWinter MM.** Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 109: 179-187, 2006.

53. **Varin R, Mulder P, Richard V, Tamion F, Devaux C, Henry JP, Lallemand F, Lerebours G, and Thuillez C.** Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. *Circulation* 99: 2951-2957, 1999.

54. **Ventura-Clapier R, De Sousa E, and Veksler V.** Metabolic myopathy in heart failure. *News Physiol Sci* 17: 191-196, 2002.

55. **Zaldivar F, Wang-Rodriguez J, Nemet D, Schwindt C, Galassetti P, Mills PJ, Wilson LD, and Cooper DM.** Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol* 100: 1124-1133, 2006.

LEGENDS

Table 1. Initial body weight (BW), final BW, infarcted area (IA), pulmonary congestion (PC) and hepatic congestion (HC). Sedentary sham group (S-Sham), trained sham group (T-Sham), sedentary chronic heart failure group (S-CHF) and trained chronic heart failure group (T-CHF), n=10 for all groups. * $P < 0.05$ compared to T-Sham and S-Sham; † $P < 0.001$ compared to T-Sham and S-Sham. Values are mean \pm SD.

Fig 1. Hemodynamic characteristics of sham and CHF rats. Sedentary sham group (S-Sham), trained sham group (T-Sham), sedentary chronic heart failure group (S-CHF) and trained chronic heart failure group (T-CHF), n=10 for all groups. **A**, left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP). * $P < 0.05$ compared to S-Sham, T-Sham and S-CHF. † $P < 0.001$ compared to S-Sham and T-Sham; ‡ $P < 0.05$ compared to S-Sham. **B**, left ventricular systolic pressure (LVSP). ** $P < 0.05$ compared to T-CHF and S-CHF. **C**, left ventricular dP/dt_{max} . † $P < 0.001$ compared to S-Sham and T-Sham; * $P < 0.05$ compared to S-Sham and T-Sham. **D**, left ventricular dP/dt_{min} . * $P < 0.001$ compared to S-Sham and T-Sham; † $P < 0.001$ compared to S-Sham and T-Sham. Values are mean \pm SD.

Fig.2. Effects of physical exercise on IL-10 plasmatic levels and muscle lipid peroxidation. Sedentary sham group (S-Sham), trained sham group (T-Sham), sedentary chronic heart failure group (S-CHF) and trained chronic heart failure group (T-CHF), n=4 for all groups. **A**, IL-10 plasmatic levels. * $P < 0.05$ compared to S-CHF; † $P < 0.001$ compared to S-Sham and T-Sham. **B**, Lipid peroxidation measured

by the thiobarbituric acid reactive substances assay (TBARS), * $P < 0.05$ compared to all groups. Values are mean \pm SD.

Table 1. Body, tissue and infarct characteristics of sham-operated rats and rats with left ventricular dysfunction

	Initial BW, g	Final BW, g	IA, %	PC, %	HC, %
S-Sham	229±14	379±32	-----	70.71±1	69.9±1
T-Sham	232±10	378±26	-----	70.16±1	69.79±1
S-CHF	234±14	377±38	34.08±1	76.16±1†	71.84±1*
T-CHF	235±14	354±26	34.71±1	75.25±1*	71.19±1

Figure 1. Hemodynamic characteristics of sham and CHF rats.

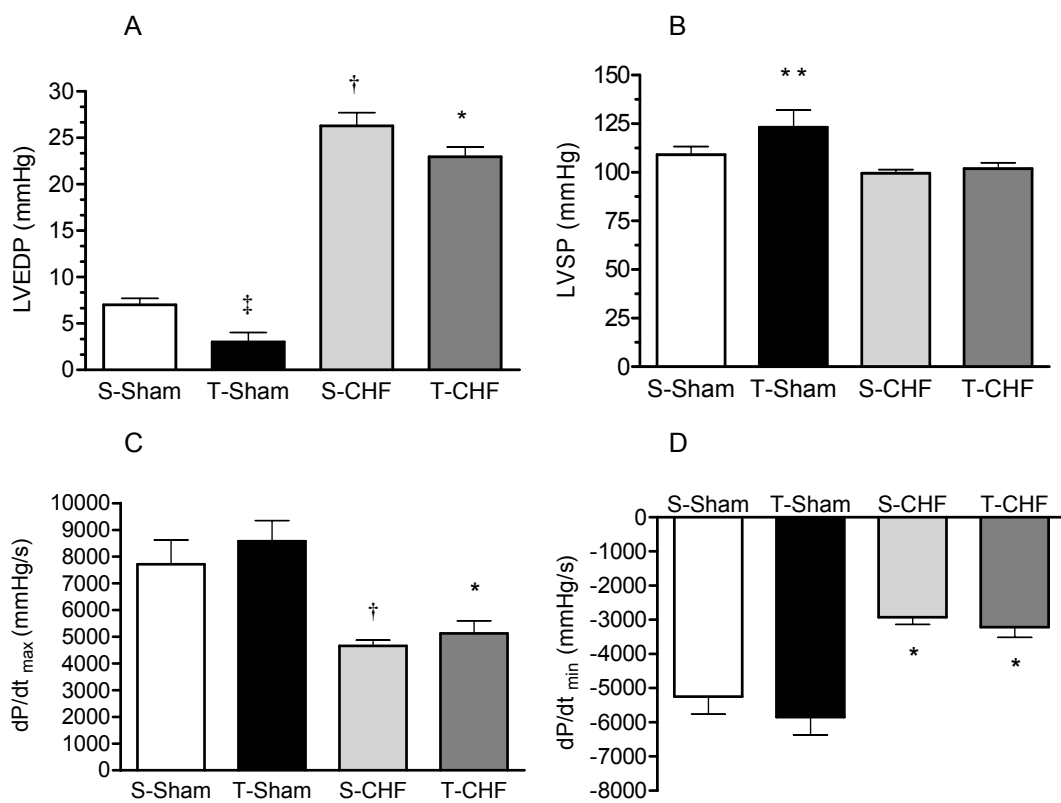
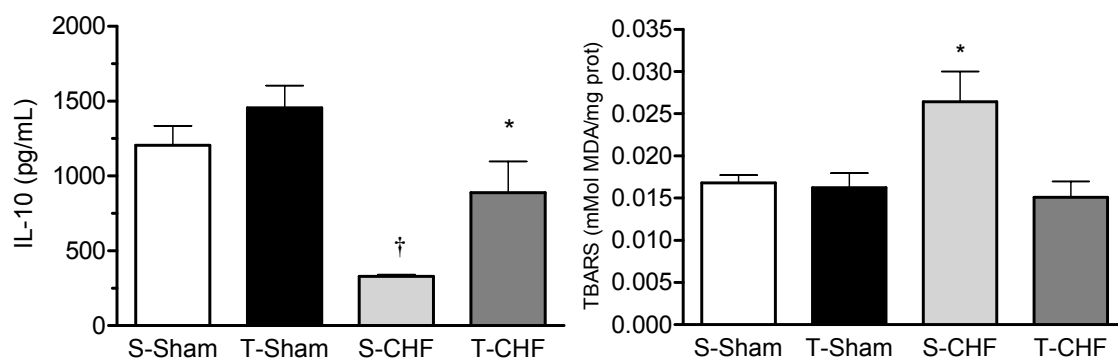


Figure 2. Effects of physical exercise on IL-10 plasmatic levels and muscle lipid peroxidation.



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)