

A resposta funcional e o efeito antiinflamatório do exercício físico na insuficiência cardíaca

The functional response and the anti-inflammatory effect of the physical exercise in the cardiac insufficiency

Ramiro Barcos Nunes¹; Pedro Dall'Ago²

¹MSc (Laboratório de Fisiologia) – FFFCMPA.

²PhD (Depto. Ciências Fisiológicas) – FFFCMPA.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Porto Alegre – RS [Brasil]
rbarcos9@yahoo.com.br

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que pode resultar de várias anormalidades estruturais e funcionais do coração. As principais manifestações clínicas da IC são a fadiga e a dispnéia, responsáveis pela intolerância ao exercício e pela diminuição da capacidade funcional e da qualidade de vida nesses pacientes. As alterações estruturais, funcionais e metabólicas dos sistemas músculo-esquelético, respiratório e nervoso, em conjunto com as alterações inflamatórias e o estresse oxidativo, relacionam-se à intolerância ao exercício. Experiências indicam que a prática regular de atividade física pode ser um eficiente agente terapêutico de auxílio ao tratamento da IC. Os benefícios dos programas de reabilitação cardíaca em pacientes com síndrome clínica de IC estão amplamente documentados na literatura científica internacional, cabendo destacar a melhora da capacidade para o exercício físico e para as atividades diárias, da qualidade de vida, do consumo de oxigênio, da mortalidade, da função ventricular esquerda, do estado pró-inflamatório e do estresse oxidativo.

Descritores: Inflamação; Insuficiência cardíaca; Reabilitação cardiopulmonar.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome resulting from several structural and functional abnormalities of the heart. The main clinical manifestations of the HF are dyspnea and fatigue, which are responsible for the exercise intolerance, decreased functional capacity and quality of life in patients with HF. Structural, functional and metabolic changes in skeletal muscle, respiratory and nervous systems, together with inflammatory changes and oxidative stress are involved in the exercise intolerance. Regular physical training has been shown to be a potent therapeutic agent to aid in the treatment of HF. The benefits of the cardiac rehabilitation programs for patients with a clinical syndrome of HF are very well documented in the international scientific literature. Among them we can highlight the improvement of exercise capacity, oxygen consumption, daily living activities, quality of life, mortality, left ventricular function, pro-inflammatory state and oxidative stress.

Key words: Cardiopulmonary rehabilitation; Heart failure; Inflammation.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada pela inabilidade do coração em manter adequado suprimento sanguíneo aos órgãos e aos tecidos do corpo, culminando no prejuízo da oferta de oxigênio e nutrientes para o metabolismo energético. Na IC, os sintomas limitantes mais comuns são: dispnéia, fraqueza muscular, fadiga precoce e intolerância ao exercício, o que leva à diminuição da capacidade funcional e, conseqüentemente, à baixa qualidade de vida¹. O exercício físico tem-se mostrado bastante eficaz como ferramenta não-farmacológica auxiliar no tratamento dessa síndrome crônica^{2,3}.

Nesta revisão, serão abordados os aspectos relacionados a alterações centrais, como função cardíaca e hemodinâmica, e a alterações periféricas, como fluxo sanguíneo e as adaptações intrínsecas da musculatura. Também serão abordados os efeitos do exercício físico e sua potencial contribuição para a melhora das alterações associadas à IC.

ALTERAÇÕES CENTRAIS E PERIFÉRICAS COMO MECANISMOS RESPONSÁVEIS PELA INTOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO

Pacientes com IC crônica usualmente apresentam fadiga muscular precoce e intolerância ao exercício. A capacidade máxima para o 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 representam um dos principais fatores que limitam a atividade física desses pacientes¹. A intolerância ao esforço físico, nessa situação, é explicada, em parte, pelo baixo nível de condicionamento físico, freqüentemente encontrado em pacientes com IC que demonstram alterações tanto estruturais quanto funcionais, culminando em baixos valores da medida de consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.) e/ou consumo de oxigênio no pico do exercício (VO₂ pico). Na figura 1, estão registrados os mecanismos regulatórios sistêmicos e locais que contribuem para a síndrome catabólica progressiva na insuficiência cardíaca crônica.

Além das alterações estruturais, parece haver estreita relação entre fadiga e dispnéia, com baixas concentrações de hemoglobina em pacientes com IC. Uma faixa ampla, – de 10 a 60% desses pacientes – apresenta anemia, que está associada à piora dos sintomas, e que é fator prognóstico de mortalidade⁴.

A diminuição do fluxo sanguíneo periférico provocada pelo 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 IC⁵. Entretanto, alguns estudos clínicos mostraram fraca correlação entre as alterações hemodinâmicas e/ou índices da função cardíaca com a intolerância ao exercício, sugerindo maior contribuição das alterações periféricas para a composição desse quadro clínico⁶.

A capacidade funcional diminuída, que leva à fadiga precoce tanto em indivíduos saudáveis quanto nos portadores de IC, parece estar realmente relacionada com a inabilidade do coração em manter o débito cardíaco e a oferta de oxigênio para a musculatura ativa⁷. Além disso, alterações vasculares periféricas, bem como anormalidades intrínsecas da musculatura esquelética decorrentes da IC, podem contribuir substancialmente para a intolerância ao exercício. Entre as mudanças descritas na musculatura esquelética podemos encontrar atrofia muscular, alteração 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), decréscimo atividade enzimática oxidativa com redução do volume e/ou da função mitocondrial, diminuição da densidade capilar, expressão gênica reduzida de proteínas contráteis e disfunção endotelial com prejuízo no fluxo mediado por vasodilatação, tanto em

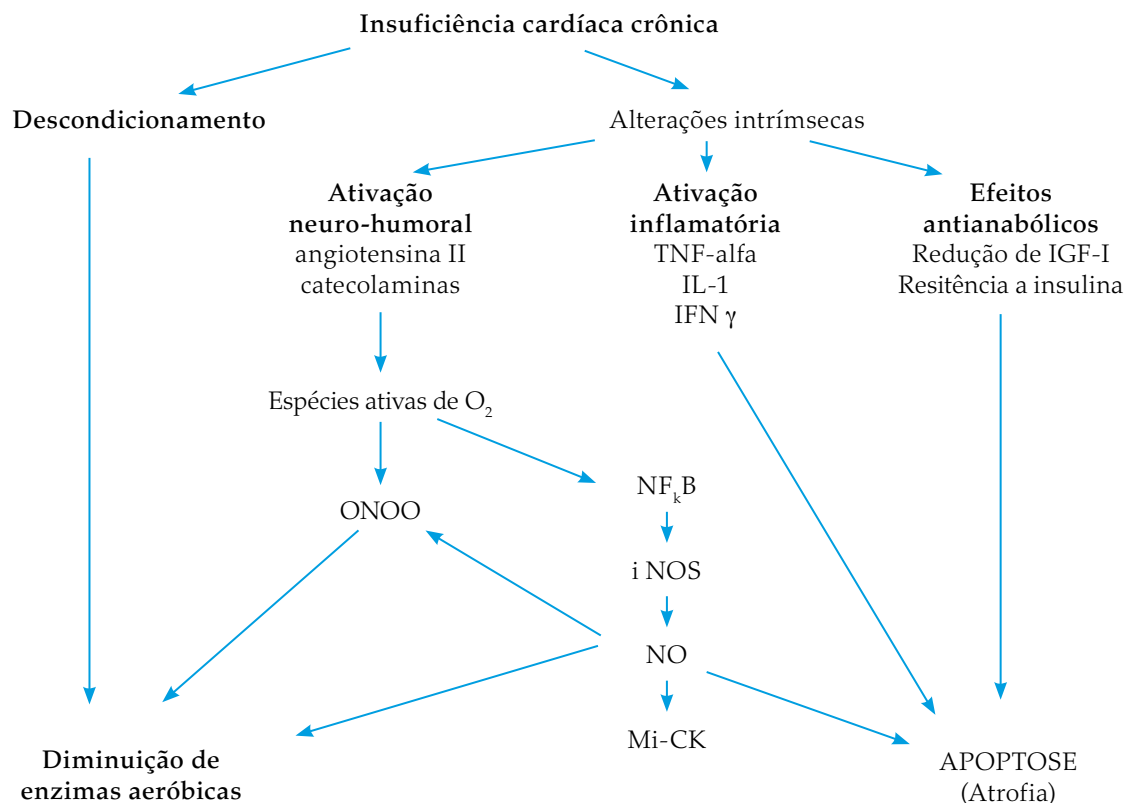


Figura 1: Ilustração esquemática dos mecanismos regulatórios sistêmicos e locais que contribuem para a síndrome catabólica progressiva na insuficiência cardíaca
 TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL-1: interleucina-1; IFN γ : interferon gama; IGF-I: fator de crescimento semelhante à insulina; ONOO: peróxinitrito; NF κ B: fator nuclear kB; iNOS: óxido nítrico sintase induzível; NO: óxido nítrico; Mi-CK: creatinaquinase mitocondrial.

modelos animais quanto em pacientes portadores de IC^{1, 8, 9}.

Em aproximadamente 50% dos pacientes com IC é observada a morte das células musculares por apoptose, além do aumento no conteúdo de colágeno e da perda de massa magra (podendo chegar ao quadro de caquexia), o que contribui, de sobremaneira, para a intolerância ao exercício. Esse estado catabólico, de baixa síntese protéica e com o aumento da degradação do tecido muscular parece ter íntima relação com anormalidades metabólicas neuro-hormonais e imunológicas^{10, 11}.

Além dessas alterações, somam-se ainda importantes mutações da função endotelial, como o decréscimo da produção e liberação de óxido nítrico (NO) e o aumento da resistência vascular periférica, provocada pela vasoconstrição, decorrente da maior ativação simpática

e, conseqüentemente, 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^{1, 12}.

O EXERCÍCIO FÍSICO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Embora exista crescente consenso quanto à importância da relação entre atividade e aptidão física, ainda não está claro qual intensidade, frequência e duração são suficientes para promover adaptações que serão revertidas favoravelmente aos seus praticantes. Muitos desses benefícios podem ser atribuídos às adaptações que ocorrem especificamente no músculo esquelético. 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^{13, 15}, surpreendentemente sabe-se pouco a respeito dos 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 benefícios substanciais à saúde. Recomenda-se ainda, para indivíduos com peso estável e sem outro comprometimento, o valor de 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 funcionalidade¹⁶. Inúmeras evidências obtidas 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 mensurado por testes ergométricos estão inversamente relacionados com a incidência de doenças cardiovasculares e de mortalidade¹⁷.

Apesar do conhecimento sobre os benefícios do exercício físico e sua eficácia em promover adaptações fisiológicas importantes, algumas evidências científicas, na década de 70 do século passado, não permitiam que essa prática fosse encorajada em pacientes com IC. Entretanto, a partir do fim dos anos 80 e início dos 90, muitos pesquisadores produziram material suficiente, por meio de resultados consistentes, 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^{2, 3}. Esses benefícios estão identificados na figura 2, que contempla as diversas adaptações promovidas pelo treinamento físico.

Segundo Dall'Ago et al¹⁸, durante o exercício na IC, as anormalidades da resposta cardiovascular, músculo-esquelética e ventilatória são multifatoriais e bastante complexas. A

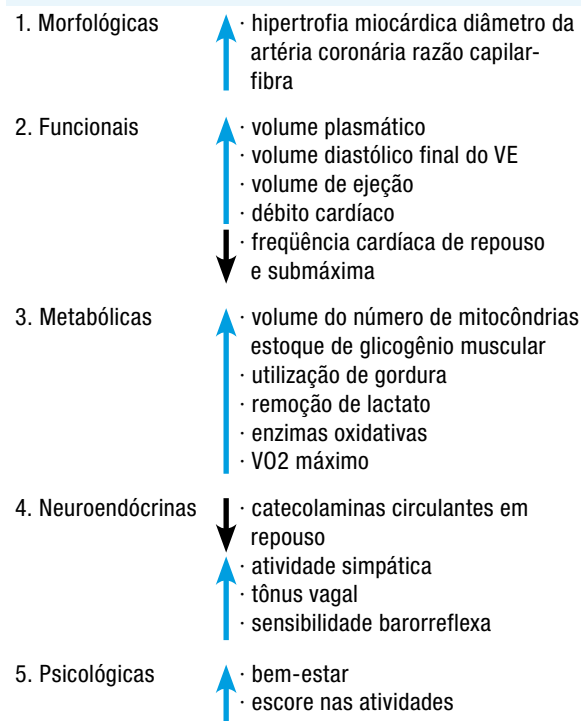


Figura 2: Quadro de adaptações fisiológicas promovidas pelo treinamento físico

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 e com as modificações do sistema respiratório, que resultam em dispnéia e limitação funcional. Diante desse cenário, o condicionamento físico, por meio de exercícios regulares, é capaz de reverter essas alterações fisiopatológicas, o que diminui a morbidade e a mortalidade na IC¹⁸.

Belardinelli et al¹⁹ realizaram um dos estudos cujo foco foi efeito do exercício nas alterações promovidas na IC. Nesse estudo, o treinamento físico foi associado à baixa mortalidade (nove óbitos entre os treinados, contra 20 entre os sedentários) e à baixa readmissão hospitalar (cinco readmissões contra 14). Dessa forma, os autores concluem que o exercício físico regular determina aumento da capacidade funcional e melhora a qualidade de vida de pacientes com IC, o que pode ser traduzido em um desfecho favorável em relação à doença.

Recentemente, foi publicada uma metanálise denominada de ExTraMACH²⁰, sobre o efeito do exercício físico nos pacientes com IC ou com disfunção ventricular esquerda. Foram incluídos nove estudos, totalizando 801 pacientes (395 compondo o grupo exercício, e 406, o controle). A medida do desfecho primário foi determinada como óbito por todas as causas, e a de desfecho secundário como óbito por todas as causas ou admissão hospitalar. Nos 705 dias de seguimento, houve 88 óbitos em 618 dias, representando 22% no grupo exercício, e 105 óbitos em 421 dias, representando 26% no grupo controle, o que demonstra que o exercício físico reduz significativamente a mortalidade ($p=0,015$). Da mesma forma, houve importante redução tanto da mortalidade por qualquer causa, quanto das internações hospitalares.

Jónsdóttir et al²¹ 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 dos indivíduos treinados, quando comparados com os controles, por meio de aumento na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (37,1 m vs 5,3 m, respectivamente), aumento da carga de trabalho, do tempo sobre a bicicleta e da força do quadríceps. Os autores concluem que treinamento físico supervisionado parece ser seguro para pacientes com IC, classe I e III, da New York Heart Association (para detalhes sobre essa classificação, ver referência: (The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994), e que a melhora na capacidade física parece estar mais relacionada a fatores periféricos, do que ao desempenho cardiovascular central. Kiilavuori¹⁴ et al. (2000) 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 melhora do sistema glicolítico

anaeróbio, mas sem modificação na redistribuição dos percentuais de fibras rápidas e lentas, nem aumento de capilarização. Os autores sugerem que a melhora na capacidade física independe dessas alterações estruturais. Em outro estudo com pacientes das classes funcionais II e III, da NYHA, seis meses de exercício em 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 melhora da capacidade física e do desempenho cardíaco²³.

A alteração do quadro inflamatório, promovida pelo exercício físico na IC, continua pouco esclarecida. Muitos estudos mostram uma resposta pró-inflamatória induzida pelo exercício agudo ou a curto prazo, podendo gerar dúvidas^{24, 26}. Entretanto, comparações entre estudos transversais e longitudinais envolvendo exercício físico, realizado cronicamente e a longo prazo, mostram efeitos antiinflamatórios importantes. Jankord et al²⁷ demonstraram que, em homens idosos sem doenças, os níveis plasmáticos de IL-10 aumentam, enquanto os plasmáticos de IL-6 diminuem após o exercício no grupo fisicamente ativo. Dessa forma, os autores concluíram que a atividade física regular promove estímulos que, indiretamente, atenuam os efeitos da idade, por manter adequados os níveis de citocinas pró e antiinflamatórias. Reforçando essa hipótese, Ostrowski et al²⁸ avaliaram esses níveis plasmáticos de citocinas pró e antiinflamatórias, após o exercício, quando foi verificado aumento de IL-6, IL-1ra e IL-10, comparado aos níveis de repouso. Nesse estudo, o aumento de citocinas pró-inflamatórias também ocorreu, mas em menor proporção.

Uma das dúvidas mais correntes quanto à intolerância ao exercício físico reside no dilema que questiona se a fraqueza e a atrofia musculares são causas ou conseqüências de tal intolerância, uma vez que pacientes com IC apresentam

quadro de limitada capacidade funcional, podendo ser explicada pela falta de motivação para a prática de exercícios ou pela incapacidade real de participar desse tipo de atividade. De qualquer forma, as duas situações levam à fraqueza e à atrofia muscular, prejudicando a melhora do indivíduo. Schulze et al²⁹ verificaram a influência do exercício físico sobre os fatores catabólicos da musculatura esquelética de pacientes com IC. Os achados sustentam 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 e a expressão da NO sintase induzível (iNOS) e aumentar a produção do fator de crescimento relacionado à 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 um dos responsáveis indiretos pela intolerância ao exercício físico, principalmente por seu efeito deletério sobre a musculatura esquelética. Entretanto, Zaldivar et al³⁰ 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 aumento da IL-1b, do TNF-alfa, da IL-6 e do hormônio de crescimento (GH) no plasma. Não obstante, constatou-se o aumento da IL-10 e a diminuição do TNF-alfa no período de recuperação (60 min após o término da sessão). Embora tenha sofrido decréscimo, o hormônio do crescimento ainda permaneceu mais alto que os níveis de repouso. Dessa forma, os autores concluíram que o exercício é capaz de induzir estímulo estressor inicial (com aumento de citocinas pró-inflamatórias), seguido por estímulo restaurador (com aumento de citocinas antiinflamatórias e de fatores de crescimento), cuja provável finalidade é formular efetivamente uma resposta adaptativa a uma variedade de alterações como injúria tecidual, por exemplo.

O efeito antiinflamatório do exercício físico foi bem descrito por Petersen e Pedersen³¹, que demonstraram a produção de agentes antiinflamatórios, tais como receptor solúvel do TNF-alfa (TNF-R) e receptor antagonista da interleucina-1 (IL-1ra), e IL-10, que inibirão a síntese e a ação em largo espectro de citocinas pró-inflamatórias.

Sustentando essas pesquisas, Czarkowska-Paczec et al³², 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 aumento de IL-6 de 2,42 vezes (comparado com os valores de repouso) após o período de exercício, e de 21,67 vezes (comparado com os valores de repouso) durante a fase de recuperação (duas horas pós-exercício). Entretanto a CRP permaneceu sem diferenças significativas, quando foi medida nos mesmos momentos. Essas evidências nos levam a uma importante discussão sobre o impacto do exercício físico em indivíduos cujo quadro clínico indica inflamação crônica associada a uma patologia específica. O músculo esquelético tem sido identificado como órgão endócrino, capaz de estimular, sintetizar e liberar citocinas, a partir do processo de contração muscular que, por sua vez, influenciará 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 papel protetor e restaurador do organismo como um todo³³.

CONCLUSÃO

São evidentes as alterações na musculatura esquelética promovidas pelo quadro inflamatório sustentado, pelo aumento do dano oxidativo e pelas modificações na função hemodinâmica, presentes na insuficiência cardíaca. O prejuízo ao sistema músculo-esquelético é responsável pelos sintomas característicos

dessa síndrome, marcados pela intolerância ao exercício e pela baixa capacidade funcional, que contribuem, de maneira significativa, para um mau prognóstico, podendo evoluir para desfechos indesejados. No entanto, as crescentes evidências em relação aos benefícios da prática regular de exercício físico e sua utilização como ferramenta não-farmacológica no tratamento da insuficiência cardíaca têm sido amplamente difundidas e observadas com maior atenção pela comunidade científica. A resposta restauradora do exercício físico, observada com a melhora do perfil inflamatório, da função cardíaca e do metabolismo energético do sistema músculo-esquelético, pode ser traduzida no aumento da capacidade funcional. Dessa forma, esses benefícios fornecem novas informações necessárias ao tratamento da IC, diminuindo, significativamente, a morbidade e a mortalidade associadas a essa síndrome.

REFERÊNCIAS

- Ventura-Clapier R, De Sousa E, Veksler V. Metabolic myopathy in heart failure. *News Physiol Sci*. 2002;17: 191-6.
- Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet*. 1990;335(8681):63-6.
- Jette M, Heller R, Landry F, Blumchen F. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1991;84(4):1561-7.
- Falk K, Swedberg K, Gaston-Johansson F, Ekman I. Fatigue and anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;(87):744-9.
- Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1984;69(1):57-64.
- Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am J Med*. 1979;67(3):460-6.
- Gonzalez-Alonso J, Calbet J. A. Reductions in systemic and skeletal muscle blood flow and oxygen delivery limit maximal aerobic capacity in humans. *Circulation*. 2003;107(6):824-30.
- Sullivan H, Floras JS. Early management of acute myocardial infarction. *Br J Hosp Med*. 1988;40(6):449-58.
- Simonini A, Massie BM, Long CS, Qi M, Samarel AM. Alterations in skeletal muscle gene expression in the rat with chronic congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 1996;28(8):1683-91.
- Filippatos GS, Kanatselos C, Mandates D, Vougas B, Sideris A, Kardara D, et al. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: a comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. *Int J Cardiol*. 2003;90(1):107-13.
- Strassburg S, Springer J, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(10):1938-47.
- Eklund KE, Hageman KS, Poole DC, Musch TL. Impact of aging on muscle blood flow in chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2005;99(2):505-14.
- Henriksson J, Chi M M, Hintz CS, Young DA, Kaiser KK, Salmons S, et al. Chronic stimulation of mammalian muscle: changes in enzymes of six metabolic pathways. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1986;251(4 Pt 1):C614-32.
- Williams RS. Mitochondrial gene expression in mammalian striated muscle. Evidence that variation in gene dosage is the major regulatory event. *J Biol Chem*. 1986;261(26):12390-4.
- Booth FW, Thomason DB. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev*. 1991;71(2):541-85.
- Blair SN, Lamonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5 Suppl):913S-20S.
- Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990;132(4):612-28.
- Dall'Lago P, Stein R, Ribeiro JP. Exercício em pacientes com insuficiência cardíaca: do dogma às evidências. *Rer Soc Cardiol do RS*. 2005;4:1-6.
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, 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*. 1999;99(9):1173-82.

20. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj*. 2004;328(7433):189.
21. Jónsdóttir S, Andersen KK, Sigurosson AF, Sigurosson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(1):97-101.
22. Kiilavuori K, Naveri H, Salmi T, Harkonen M. The effect of physical training on skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000;2(1):53-63.
23. Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu Jiangtao, et al. 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*. 2003;10(5):336-44.
24. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Tomikura Y, Igawa O, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels increase in response to maximal exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;87(1):83-90.
25. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1563-9.
26. Niebauer J, Clark A, Webb-Peploe K, Coats A. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):189-93.
27. Jankord R, Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(6):960-4.
28. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol*. 1999;515(Pt 1):287-91.
29. Schulze PC, Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int J Cardiol*. 2002;85(1):141-9.
30. Zaldivar F, Wang-Rodriguez J, Nemet D, Schwindt C, Galassetti P, Mills PJ, et al. Constitutive pro-and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. *J Appl Physiol*. 2006;100(4):1124-33.
31. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98(4):1154-62.
32. Czarkowska-Paczek B, Bartłomiejczyk I, Gabrys T, Przybylski J, Nowak, Paczek L. Lack of relationship between interleukin-6 and CRP levels in healthy male athletes *Immunol. Lett*. 2005;99(1):136-40.
33. Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(Suppl 10):43-51.