

Tese

IMPACTO DO EXERCÍCIO RESISTIDO EM PARÂMETROS
FUNCIONAIS E BIOQUÍMICOS EM PACIENTES
COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

Grace Guindani Vidal

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

IMPACTO DO EXERCÍCIO RESISTIDO EM PARÂMETROS
FUNCIONAIS E BIOQUÍMICOS EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

Autor: Grace Guindani Vidal
Orientador: Sandro Cadaval Gonçalves

Tese de doutorado submetida como requisito para obtenção do título de Doutora ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2015

Dedico toda persistência e coragem para realizar este trabalho

Ao meu avô Tito, Clemente Guindani, por todos os valores transmitidos, sendo um exemplo a ser seguido, tornando-se eterno em meu coração.

“Pantera, a saudades só aumenta!”

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho e principalmente realização de um sonho não teria sido possível sem apoio de todos a quem expresso minha gratidão.

Ao MEU ETERNO E SAUDOSO MESTRE, professor Dr. Jorge Pinto Ribeiro (*in memoriam*), por me receber com todo suporte e incentivo, inspirando-me a buscar constatemente crescimento profissional. Ao seu lado aprendi a amar a busca pelo conhecimento.

Ao meu orientador professor Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, sempre disponível, de contagiante entusiasmo e profissionalismo, por sempre me apoiar e me guiar para meu desenvolvimento na área científica.

A minha amiga e colega Paula Figueiredo da Silva, pela paciência, dedicação e amizade. Obrigada pelo constante apoio e incentivo.

Ao meu querido amigo e colega Gustavo Waclawovski, por ser tão amigo, parceiro e sempre me incentivar com seu humor diferenciado.

A todos meus queridos colegas do LaFiEx e Cardiolab, pelo auxílio toda vez que necessário e pelos momentos inexplicáveis.

A toda equipe dos Métodos Não-Invasivos do HCPA, especialmente as secretárias Cleusa e Sandra, por serem disponíveis e prestativas desde o início. As todas as técnicas de enfermagem, em especial Madalena, Marta e Simone pela paciência e ensinamentos para o aprimoramento de meus conhecimentos.

A querida secretária do curso Sirlei, por disponibilizar seu tempo para me escutar e ajudar, sempre.

Ao querido secretário do CPC e amigo Everaldo, sempre simpático, solucionando problemas de maneira competente e rápida, essencial para a continuidade do projeto.

Aos professores Nadine Clausell e Luís Eduardo Rohde, por sua ética e pela oportunidade de trabalhar em parceria com o grupo de Insuficiência Cardíaca.

A todos os professores do curso, por fazerem parte da evolução de minha carreira científica.

A toda equipe da Engenharia Mecânica do HCPA, pelo auxílio na manutenção e resolução de qualquer tipo de problema com os equipamentos utilizados neste trabalho.

Ao amigos e colegas Fernando Diefenthaler e Fábio Lanferdini e toda a turma da sala 212 da ESEF – UFRGS, por tornarem possível a realização das avaliações e análises de eletromiografia, pelos ensinamentos, pela paciência, mas principalmente pela amizade e coleguismo.

A Base Aérea de Canoas, por ser uma segunda casa, uma segunda família e despertar o que existe de melhor em mim. Especialmente aos Comandantes pelo incentivo constante em busca desta conquista.

Aos meus colegas de formação, Charruas, verdadeiros irmãos, por estarem sempre ao meu lado e por dividirem momentos de superação ao meu lado.

A todos meus amigos e colegas da Base Aérea de Canoas, pelo incentivo constante e pela troca de conhecimento. Obrigada por todos os momentos inesquecíveis.

A todos meus amigos por fazerem parte de minha vida, independente do tempo e da distância sempre me apoiando e iluminando minha vida.

A minha família, por simplesmente ser minha família. A minha vó Olga, por iluminar tanto meu caminho, meus tios e tias por serem meus pais também, meus primos por serem meus irmãos e todos meus sobrinhos que sempre me lembram o quanto é bom ser criança.

Ao meu quarteto fantástico, mamis Bety, por ser esta mulher guerreira, obrigada pela garra e incentivo, mano Feli, por estar sempre ao meu lado e pelas brincadeiras sem comentários, paidrasto Odonico, pelo bom papo e ótimos conselhos e ao meu sobrinho Guilherme, por despertar em mim o amor de tia. Aos meus amores, por estarem ao meu lado incondicionalmente.

A minha mãe coruja, que esteve sempre, constatemente junto comigo em todos os passos de minha vida. Obrigada por acreditar em mim e por ser minha melhor amiga.

“A força não provém da capacidade física e sim de uma vontade indomável.”

(Mahatma Gandhi)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REVISÃO DE LITERATURA

FIGURA 1 – Magnitudes dos Efeitos Sub-agudos em Relação aos Agudos 34

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO ORIGINAL 1

| | |
|---|----|
| FIGURE 1 – Inflammatory Cytokines | 73 |
| FIGURE 2 – Blood Lactate Concentration..... | 74 |
| FIGURE 3 – Overall Muscular Activation..... | 74 |

ARTIGO ORIGINAL 2

| | |
|---|----|
| FIGURE 1 – Central Hemodynamic Responses..... | 99 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL 1

TABLE 1 – Subject’s Characteristics..... 72

ARTIGO ORIGINAL 2

TABLE 1 – Subject’s Characteristics..... 98

TABLE 2 – Hemodynamic responses during 1-RM test..... 100

LISTA DE ABREVIATURAS

ICC: Insuficiência cardíaca crônica

IC: Índice Cardíaco

TF: Treinamento Físico

FC: Frequência cardíaca

NO: Óxido nítrico

TF: Treinamento Físico

DAC: Doença Arterial Coronariana

VO_{2pico}: Consumo de oxigênio de pico

DC: Débito cardíaco

IL: Interleucina

TNF- α : Fator Alfa de Necrose Tumoral

ESC: European Heart Society

AHA: American Heart Association

SUS: Sistema Único de Saúde

NYHA: New York Heart Association

SRAA: Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona

SNS: Sistema Nervoso Simpático

PCR: Proteína C Reativa

eNOS: Óxido Nítrico-Sintase Endotelial

iNOS: Óxido Nítrico-Sintase Induzida

VS: Volume Sistólico

Gp130: Receptor Glicoproteína Transmembrana da IL-6

G-CSF: Fator Estimulante da Colônia de Granulócitos

BNP: Peptídeo Natriurético Cerebral

ANP: Peptídeo Natriurético Atrial

mRNA: Mensageiro Molécula de Ácido Ribonucleico

VE: Ventrículo Esquerdo

NF-κB: Fator Nuclear Kappa B

IκBα: Proteína Inibitória do Sistema NF-κB

IKK: Serina Quinase, Enzima degradante do Complexo Protéico IκB

V_E/V_O₂: Equivalente Ventilatório

V_E/V_{CO}₂: Equivalente Ventilatório para o Gás Carbônico

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES | 07 |
| LISTA DE TABELAS | 09 |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | 10 |
| RESUMO | 13 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 14 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA | 16 |
| <i>Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica</i> | 16 |
| <i>Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crônica</i> | 16 |
| <i>Perfil Inflamatório na Insuficiência Cardíaca Crônica</i> | 20 |
| <i>Citocinas Pró-Inflamatórias na Insuficiência Cardíaca Crônica</i> | 21 |
| <i>Citocinas Anti-Inflamatórias na Insuficiência Cardíaca Crônica</i> | 24 |
| <i>Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca Crônica</i> | 25 |
| <i>Efeitos Crônicos do Exercício Físico e Inflamação na ICC</i> | 29 |
| <i>Efeitos Agudos e Subagudos do Exercício Físico e Inflamação na ICC</i> | 32 |
| <i>Estabilidade Hemodinâmica Durante o Exercício Resistido na ICC</i> | 36 |
| 3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS | 38 |
| 4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA..... | 39 |
| 5. ARTIGO 1 | 54 |
| 6. ARTIGO 2..... | 84 |
| 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 107 |
| 8. APÊNDICES | 108 |
| APÊNDICE I..... | 109 |
| APÊNDICE II..... | 111 |
| APÊNDICE III | 113 |

RESUMO

GUINDANI, Grace. **Impacto do exercício resistido em parâmetros funcionais e bioquímicos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica**, 2015. 113f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde – Área: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, 2015.

Fundamentação: Evidências experimentais e clínicas apontam um estado gradativo de ativação inflamatória em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC). Níveis elevados de diversas citocinas são encontrados na circulação e no músculo cardíaco de indivíduos com ICC, correlacionando-se, invariavelmente, com o grau de gravidade da doença e agindo na disfunção endotelial, na indução de anemia, na apoptose miocitária e na perda gradativa de massa muscular esquelética. O treinamento aeróbico diminui a inflamação ICC. Nossa hipótese foi de que pacientes com ICC apresentariam atenuação do estado inflamação após uma sessão de exercício resistido. **Objetivo:** Verificar os efeitos agudos e subagudos do exercício resistido sobre o perfil inflamatório de pacientes ICC. **Métodos:** Estudo transversal com onze pacientes com ICC e 10 controles hígidos. Ambos os grupos realizaram uma sessão de exercício resistido para membros inferiores que incidiu em o indivíduo realizar extensão de joelho na intensidade de 70% de 1-RM (repetição máxima), com tempo de execução controlado por metrônomo consistindo em 3 segundos na fase concêntrica e 3 segundos na fase excêntrica. Previamente ao início do exercício, foi realizado um aquecimento de 2 séries de 15 repetições, a 10% de 1-RM. A extensão de joelho foi realizada em 5 séries de 15 repetições com 1 min e 30 seg de intervalo entre as séries. Os padrões de respiração que foram aplicados se referem à expiração na fase concêntrica e inspiração na fase excêntrica. Antes do início do exercício, bem como em todos os intervalos entre séries e ao término do esforço, a pressão arterial foi mensurada através de método oscilométrico. Ao final da coleta os indivíduos realizaram uma sessão de 5 a 10 minutos de alongamento passivo. **Resultados:** pacientes com ICC apresentaram um aumento significativo da interleucina-6 (IL-6) e interleucina-18 (IL-18) nos níveis plasmáticos durante o pico do exercício ($P < 0.05$ vs basal) e uma redução significativa em relação aos níveis basais 120 min pós-exercício ($P < 0.05$ vs basal). Houve também um aumento na interleucina-10 (IL-10) até 60 min pós-exercício em pacientes com ICC ($P < 0.05$ vs basal). O mesmo padrão de resposta para todas as citocinas foi observado, exceto para IL-6, no grupo de controle. O grupo ICC demonstrou uma cinética de recuperação de lactato retardada em comparação aos controles ($P < 0.001$ vs controles hígidos). A ativação muscular global mostrou uma maior variação percentual em todos os exercícios, exceto na 1ª série, no grupo ICC comparado com os controles (62 ± 4 vs. $43 \pm 5\%$, $P < 0.05$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que uma sessão de exercício resistido isolado pode promover uma redução no estado inflamatório após esforço em pacientes com ICC.

Palavras-chave: exercício de força, citocinas inflamatórias, efeitos agudos e subagudos.

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) é uma síndrome complexa na qual há redução do débito cardíaco e consequente ativação neuro-humoral como mecanismo reativo ao déficit de perfusão dos tecidos, caracterizada por uma série de fenômenos multifatoriais, como falta de ar, fadiga precoce e reduzida tolerância ao exercício, sendo considerada a via final de diversas doenças cardíacas (1-8).

No contexto da saúde pública estima-se que 1% da população mundial seja portadora desta doença, acometendo nos Estados Unidos quase 6 milhões (9), na Europa 10 milhões (10) e, no Brasil, 6,4 milhões de indivíduos (11), representando um evidente problema com altas taxas de mortalidade (12).

Ocorre acionamento inflamatório crônico com aumento de mediadores inflamatórios e liberação de citocinas além da ativação neuro-humoral, tanto em nível sistêmico quanto tecidual, como mecanismos compensatórios desenvolvidos na ICC (6). Sugere-se que a ativação inflamatória na ICC contribua para a progressão da doença por favorecer o efeito inotrópico cardíaco negativo, atrofia muscular esquelética e piora da capacidade funcional (6, 13-16).

O treinamento físico (TF) tem sido estudado em profundidade e é considerado ferramenta essencial no tratamento não medicamentoso (17-19) de pacientes com ICC. Evidências da literatura demonstram que o exercício físico regular pode ter potencial impacto sobre desfechos clínicos relevantes (20-24) e auxiliar na reversão de diversas alterações fisiopatológicas que limitam a capacidade funcional de pacientes com ICC (25-28).

O TF também exerce influência sobre mediadores inflamatórios, como aumento dos níveis de interleucina 10 (IL-10), exercendo o papel de modulação anti-inflamatória por meio dos macrófagos e linfócitos (29), que leva à diminuição dos

níveis de fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 1(IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL18) e de seus receptores (30-32).

Em relação ao efeito imediato do exercício sobre mediadores inflamatórios, especula-se que o aumento do tempo de duração seria o fator mais importante para determinar a magnitude do aumento da IL-6, seguido do tipo de exercício utilizado (grandes grupos musculares) (33). Também se verificou que o aumento de IL-6 derivada do músculo (independentemente da produção de TNF- α) em uma única sessão de exercício físico tem efeitos biológicos importantes na regulação da homeostase da glicose e do metabolismo de gordura, além de ter ação anti-inflamatória (34-36).

Apesar de demonstrada na literatura a relevância do treinamento físico como ferramenta não farmacológica no tratamento de pacientes com ICC e de diretrizes clínicas como a *European Heart Society* (ESC) e *American Heart Association* (AHA) declararem seu apoio à reabilitação baseada em exercício nesta população, o fornecimento e a utilização destes programas na ICC continua escasso. Além disso, também contrariando estudos atuais, a base do treinamento físico implementado para pacientes com ICC no tratamento da doença continua sendo o exercício aeróbico (37-41).

Sendo assim, destacaremos nesta revisão aspectos clínicos e fisiopatológicos da ICC, contextualizando o leitor sobre os efeitos agudos e crônicos do exercício físico nesta população. Considerando-se a carência de informações sobre respostas inflamatórias durante e após-exercício na insuficiência cardíaca crônica conduzimos um estudo original que aborda os efeitos agudos e subagudos do exercício resistido sobre o perfil inflamatório em pacientes com ICC estável.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica

No Brasil, segundo os registros do Sistema Único de Saúde (SUS), que atende cerca de 80% da população, as doenças do aparelho circulatório representam a terceira maior causa de hospitalização pelo SUS, com mais de um milhão de internações no ano de 2010. Embora a síndrome se mantenha como causa mais frequente de internação por doença cardiovascular, o número de internações hospitalares por insuficiência cardíaca vem reduzindo progressivamente ao longo da última década, passando de 398.489 internações em 2000 para 264.727 internações em 2010. Somente na região Sul, a IC representa mais de 57 mil internações no mesmo ano. No entanto, o gasto total com internações por este quadro aumenta progressivamente e passou de cerca de 204 milhões de reais em 2000 para mais de 304 milhões de reais no ano de 2010. Os últimos dados do Ministério da Saúde indicam também que o número de óbitos por ICC no país foi superior a 23.000 no ano de 2010 (42).

As elevadas taxas de prevalência e incidência desta doença refletem um problema de saúde pública que está associada a altos custos e a crescente número de admissões hospitalares, sendo necessárias mais investigações que possam auxiliar no tratamento e manejo da doença (42).

Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crônica

A Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) pode ser conceituada como a anormalidade da função cardíaca em bombear sangue numa taxa proporcional às necessidades dos tecidos metabolizantes ou de fazê-lo somente a partir de elevadas pressões de enchimento (7, 43). Atualmente, a ICC vem sendo considerada cada vez mais uma doença não somente do coração, mas da circulação como um todo.

A ICC possui duas classificações principais. A primeira relaciona-se à progressão da doença e caracteriza-se por quatro estágios. O estágio A inclui indivíduos sob risco de desenvolver ICC, mas ainda sem alteração estrutural e sem sintomas atribuíveis à doença. O estágio B refere-se àqueles que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas. O estágio C engloba os indivíduos com lesão estrutural cardíaca e sintomas da ICC. O estágio D inclui os que apresentam sintomas refratários ao tratamento. Esta categorização permite definir o tipo de abordagem a ser realizada, seja ela preventiva (estágios A e B), terapêutica (estágio C) ou paliativa (estágio D). A segunda classificação foi proposta pela *New York Heart Association* (NYHA) e divide a ICC conforme classes funcionais assim descritas: classe I - sem sintomas com limitação semelhante a indivíduos sem a doença, classe II - sintomas em atividades cotidianas, classe III - sintomas em esforços menores que os habituais e classe IV - sintomas em mínimos esforços ou no repouso (6, 43-44).

Adaptações fisiopatológicas ocorrem por presença de defeito da contração miocárdica, de sobrecarga hemodinâmica excessiva ao ventrículo, ou por ambos. O coração possui três principais mecanismos compensatórios para manutenção de sua função de bomba: 1) o mecanismo de *Frank Starling*, no qual há aumento da pré-carga, com alongamento dos sarcômeros para fornecer superposição ótima entre os miofilamentos melhorando o desempenho contrátil; 2) o aumento da liberação de catecolaminas por nervos adrenérgicos e pela medula adrenal, produzindo efeito inotrópico positivo, aumentando a contratilidade miocárdica; 3) a hipertrofia miocárdica, com ou sem dilatação das câmaras cardíacas, na qual a massa de tecido contrátil está aumentada. Esses três mecanismos compensatórios podem ser inicialmente adequados para manter o desempenho da bomba cardíaca, em nível relativamente normal, embora a contratilidade miocárdica intrínseca possa ser substancialmente reduzida. Todavia, esses mecanismos têm potencial limitado. Se o

distúrbio original de contratilidade miocárdica e/ou sobrecarga hemodinâmica persistir podem acarretar efeito deletério sobre a função cardíaca (7, 43).

Dentre os mediadores acionados na ICC estão: ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS); aumento das concentrações de proteína C reativa (PCR), baixa resposta vasodilatadora da parede endotelial, menor expressão da proteína de óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) e aumento na expressão gênica pela produção de citocinas pró-inflamatórias e linfócitos, como o TNF- α , IL-6, IL-18, PCR e interleucina 1 beta (IL-1 β) (45-55).

Resumidamente, em situações nas quais há redução do débito cardíaco, mecanismos neuro-humorais são ativados com o objetivo de preservar a homeostase circulatória. Apesar de primeiramente ser vista como uma resposta compensatória benéfica, a liberação endógena de neuro-hormônios vasoconstritores exerce papel deletério no desenvolvimento da ICC. Assim, a progressão da insuficiência pré-existente se dá às custas da ativação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona, aumentando a sobrecarga de volume e a pós-carga do ventrículo esquerdo. Deste modo, a síndrome clínica da ICC ocorre em consequência às limitações ou falha definitiva desses mecanismos compensatórios. (7, 43, 56).

Essas alterações do controle autônomo do coração e da circulação periférica variam com o modelo e a etiologia da ICC, bem como com a natureza e intensidade do estímulo provocador. Em geral, nos estágios iniciais da ICC, a ativação do sistema nervoso autônomo atua para manter o débito cardíaco, aumentando a contratilidade miocárdica e elevando a frequência cardíaca; na ICC grave, a vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático e pela angiotensina II circulante, tende a manter a pressão arterial e, desviar o fluxo sanguíneo dos leitos cutâneo, esplâncnico e renal para preservar a perfusão dos leitos coronários e

cerebral. Em pacientes com ICC moderada, estas alterações ocorrem primariamente durante o esforço, enquanto nos pacientes com ICC grave, elas estão presentes mesmo em repouso. (7, 43).

Outro ajuste compensatório é o aumento do conteúdo de sódio vascular e a pressão intersticial elevada que resultam na retenção de sódio e água e levam ao espessamento e compressão das paredes vasculares sanguíneas, o que impede a resposta vasodilatadora normal durante o esforço. A perfusão inadequada do músculo esquelético, por sua vez, leva à dependência mais precoce do metabolismo anaeróbio, de acidemia láctica, a um débito de oxigênio excessivo, à fraqueza e à fadiga. As veias da extremidade dos pacientes com ICC estão contraídas, aparentemente em consequência da compressão pelo aumento da pressão tecidual, por substâncias venoconstritoras circulantes (noradrenalina e angiotensina II) e, em menor extensão, pela atividade do sistema nervoso simpático. A venoconstrição das extremidades resulta no deslocamento do sangue para coração e pulmões (7, 43).

Como resposta, para portadores de ICC a perda da capacidade funcional é consequência destas alterações centrais e periféricas. Sob a ótica central, ocorre incapacidade em se aumentar adequadamente o volume sistólico (VS) e a frequência cardíaca (FC), resultando em menor fração de ejeção e menor débito cardíaco (DC). Sob o prisma periférico, observa-se diminuição da capacidade oxidativa do músculo esquelético, menor perfusão muscular presença de disfunção endotelial e favorecimento na incidência de acidose (acúmulo de lactato) nas fases iniciais do exercício (7, 28, 57-58).

Portanto, a complexa interação dos fatores hemodinâmicos, ativação neuro-hormonal sistêmica e local além de alterações circulatórias e tissulares periféricas, caracterizam a ICC como síndrome de caráter progressivo, não homogênea e de múltiplas causas (7, 43, 58).

Perfil Inflamatório na Insuficiência Cardíaca Crônica

A progressão da ICC não depende exclusivamente das dessas alterações hemodinâmicas, neurohumorais e endócrinas, pois a ativação inflamatória local e sistêmica inicialmente contribui para compensar a perda da capacidade de bombeamento cardíaco (47, 59-60).

As citocinas são moléculas que interligam, amplificam e propagam a resposta imune, recrutando células para áreas de inflamação, estimulando sua divisão, proliferação e diferenciação. Além das células imunológicas, fibroblastos, plaquetas, endotélio, músculo liso vascular e o próprio cardiomiócito são capazes de produzir amplo espectro desses peptídeos biológicos, principalmente sob estímulo de hipóxia, estresse mecânico e de endotoxinas. As citocinas promovem inflamação, disfunção endotelial, coagulação, desacoplamento do estímulo beta-adrenérgico, geração de radicais livres, perda gradativa de massa muscular e intolerância ao esforço (61), entre outros efeitos (62-64).

A inflamação é um componente central da resposta ao estresse tecidual e lesões no coração, promovendo remodelação e cicatrização através do remodelamento da matriz extracelular, proliferação celular, da hipertrofia de cardiomiócitos, afetando também a capacidade contrátil desses (65).

Os mediadores inflamatórios podem contribuir para a progressão da alteração estrutural e funcional cardíaca, causando disfunção ventricular e fibrose do miocárdio, indução da morte celular por apoptose e ou necrose (66), como também manifestações periféricas com modificações funcionais e perda de massa muscular esquelética (67-68).

Dentre os efeitos observados pelas citocinas pró-inflamatórias na ICC, destacam-se àqueles vinculados à função ventricular esquerda: inotropismo negativo,

alterações no metabolismo cardíaco e remodelação ventricular, gerando hipertrofia dos cardiomiócitos, necrose, apoptose e alterações na matriz extracelular do miocárdio. As citocinas também contribuem para a caquexia e sarcopenia dos músculos esqueléticos (62-63, 69). Citocinas no tecido muscular esquelético em pacientes com ICC são capazes de induzir a expressão de óxido nítrico-sintase induzida (iNOS), inibindo assim, a liberação de óxido nítrico (NO) de forma a contribuir com a fadiga muscular (70-71).

Citocinas Pró-Inflamatórias na Insuficiência Cardíaca Crônica

As citocinas pró-inflamatórias mais estudadas na ICC são o TNF- α e interleucinas IL-1 β , IL-1 e IL-6 em nível plasmático e muscular (72). Negro e colaboradores (73) descrevem que a IL-6, pela via receptor glicoproteína transmembrana da IL-6 (gp130), pode ter ação também protetora em nível cardiovascular, pois mantém a homeostasia das células cardíacas com a diminuição da apoptose e prevenção da hipertrofia cardíaca nos estágios iniciais da doença (73-74).

Níveis elevados de citocinas são detectados em estágios precoces da ICC, mesmo antes da ativação neuro-humoral (74). Recentemente, Vistnes e colaboradores (75) estudaram as alterações de 18 (dezoito) citocinas circulantes na etiologia da hipertrofia cardíaca em ratos induzidos à ICC. Observaram que após uma semana da lesão do miocárdio (infarto) apenas a IL-18 aumentou substancialmente. Mas quando ocorria a ICC, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12p40, eotaxina, fator estimulante da colônia de granulócitos (G-CSF), interferon gama, a proteína quimio-atrativa de monócitos, proteína-1 de macrófago inflamatório se apresentavam com níveis elevados. Tal estudo concluiu que as citocinas são fatores dependentes da ICC e responsáveis pela hipertrofia cardíaca e pelo agravamento da mesma (75).

O aumento de citocinas pró-inflamatórias e seus respectivos receptores são indicadores de mortalidade na ICC, Villacorta e colaboradores (76) em estudo com a PCR,

indicador útil para lesão imune tecidual, verificou que níveis acima de 3 mg/dl em pacientes com ICC estavam associados às maiores taxas de mortalidade quando comparado por seus pares com valores inferiores a este (76). A PCR pode ser usada como marcador alternativo da ativação da IL-6 e complementar na ICC, sendo de valor prognóstico quando associada com níveis elevados de peptídeo natriurético cerebral (BNP) (77).

As IL-6 e IL-18 são consideradas citocinas pró-inflamatórias e são produzidas por células nucleadas cardíacas (59). Em pacientes com miocardiopatia dilatada são fator de depressor da contratilidade miocárdica em intensidade diretamente proporcional à elevação dos níveis plasmáticos (78). São produzidas pela secreção de células mononucleares, como os monócitos e os macrófagos, este processo ocorre somente em miocárdio lesado, e não em miocárdio saudável, determinando extravasamento das citocinas para a corrente sanguínea (79).

A IL-18 pertence à família da IL-1 e foi demonstrado estimular especificamente células T-helper, induzir à secreção de TNF- α e IL-6 nos macrófagos. Naito e colaboradores (80) demonstrou a significativa elevação dos níveis séricos de IL-18 em uma coorte com ICC estável. Em outro estudo foi analisada a expressão de IL-18, IL-18 receptor- α e seu inibidor endógeno, e também a proteína de ligação da IL-18 em pacientes com significativa redução da fração de ejeção. Esses marcadores encontravam-se elevados, com exceção da proteína de ligação da IL-18, que estava reduzida em comparação com o grupo controle (81). A IL-18 induz à expressão atrial do mRNA do Peptídeo Natriurético Atrial (ANP).

A IL-6 por sua vez é liberada em resposta ao estímulo do TNF- α . Os níveis plasmáticos da IL-6 estão elevados em pacientes com ICC e influenciam no desenvolvimento da hipertrofia do cardiomiócito, disfunção de ventrículo esquerdo (VE)

e caquexia muscular. Os níveis elevados de IL-6 também estão associados com pior prognóstico em pacientes com ICC (82).

A elevação dos níveis plasmáticos da IL-6 e TNF- α apresenta papel crescente como preditor de desenvolvimento de ICC em pacientes idosos assintomáticos (83), entretanto, o bloqueio do TNF- α não tem resultado em benefício clínico em pacientes com ICC, assim como o bloqueio das endotelinas (84-85). Também a elevação dos níveis séricos da gp130 da IL-6 demonstrou o valor prognóstico de mortalidade dos pacientes com ICC (85).

A ambiguidade da IL-6 vem sendo largamente discutida na literatura, pois esta pode além de atuar como citocina pró-inflamatória, ter ação anti-inflamatória. A angiotensina II, via final da ativação do sistema renina-angiotensina na ICC (6), facilita a indução de IL-6 em miócitos cardíacos, fibroblastos e células endoteliais e musculares lisas dos vasos (13). Outros locais são também fonte de expressão de IL-6 como macrófagos, ceratinócitos, osteoblastos, células T, neutrófilos, eosinófilos, células musculares esqueléticas e até mesmo tecido adiposo (35). Portanto, sua ação pró-inflamatória está relacionada à sua hiperprodução crônica, com aumento dos índices em repouso, promovendo efeitos adversos sobre contratilidade miocárdica como deposição anormal de colágeno e redução de proteínas locais levando a hipertrofia patológica (86). Já seu papel anti-inflamatório está relacionado ao efeito do exercício físico, que será abordado posteriormente nesta revisão.

Wollert e colaboradores. (13) relatou também ação anti-inflamatória e protetora dessa citocina no coração, pois ela inibe apoptose celular (13). Porém, os efeitos deletérios da elevação crônica de IL-6 sobre o miocárdio são mais presentes e se destacam na evolução da ICC. O aumento crônico de seus índices plasmáticos de repouso em pacientes com ICC está diretamente associado à disfunção ventricular ($r = -0,61$ com fração de ejeção) e à gravidade da doença (86). Além disso, o aumento

sistêmico da IL-6 favorece a atrofia muscular esquelética com perda de proteína e aumento do risco de trombose devido à ação estimulante na produção de fibrinogênio (14). A avaliação dos índices plasmáticos de IL-6 vem sendo considerada como um bom indicador de deterioração da ICC (86). Há elevação mais acentuada de IL-6 em pacientes com ICC de maior gravidade (51, 87).

Petretta e colaboradores. (51) avaliaram os índices de IL-6 em indivíduos com ICC de diferentes classes da NYHA e encontraram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas desta citocina, com aumento progressivo da classe II até a classe IV (51). Além disso, IL-6 vem sendo descrita como preditor independente de pior prognóstico e mortalidade nestes pacientes (87-89).

Em outro estudo foram encontrados índices de IL-6 44% maiores em indivíduos não sobreviventes com ICC e demonstraram por meio de modelo multivariado que IL-6, juntamente com TNF- α , foram preditores de mortalidade nesta população (87). Evidências prospectivas demonstram que a concentração plasmática de IL-6 em pacientes com ICC com complicação de morte é duas vezes maior que em sobreviventes (88-89). Kell e colaboradores. (88) avaliaram a estratificação de risco em pacientes da classe III da NYHA e encontraram que o valor de IL-6 de 5,4 pg/mL permitiu discriminar sobreviventes e não sobreviventes (88).

Citocinas anti-inflamatórias na Insuficiência Cardíaca Crônica

Outra citocina, porém, que demonstra propriedades anti-inflamatórias, inibindo a produção de várias outras citocinas, como o próprio TNF- α é a interleucina 10 (IL-10) (90). Estudos recentes mostraram que a queda na razão IL-10/TNF- α é correlacionada com a progressão da ICC pós infarto agudo do miocárdio (IAM) (91). De fato, alterações cardíacas e não cardíacas, da musculatura central e periférica, do sistema nervoso e metabólico locais, demonstram um painel de atividade multifatorial na ICC durante o esforço. Embora isso ocorra, as prováveis correlações que possam identificar interações nos mecanismos de ação, envolvidos nos sintomas de fadiga.

A inflamação persistente que envolve estes pacientes, como já destacado anteriormente, também pode contribuir para a miopatia do músculo esquelético, sendo o TF útil na reversão, mesmo que parcial, desta resposta inflamatória (32, 92). Neste contexto, tem sido sugerido que o exercício regular possa funcionar como uma importante estratégia não farmacológica para a melhora da inflamação, tanto em pacientes ICC, assim como em portadores de doença arterial coronariana (DAC) (93). O TF parece impactar de forma benéfica sobre a modulação das respostas imunes de pacientes com ICC, expressa pela elevada circulação de citocinas pró-inflamatórias (94), assim como atuar sobre o efeito deletério promovido pela inflamação plaqueta-mediada (95). Em suma, o aumento da condutância vascular e a diminuição de citocinas inflamatórias podem contribuir para o aumento da capacidade oxidativa muscular, o que acaba promovendo um aumento na capacidade funcional (70).

Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca Crônica

Alterações periféricas ocorrem em resposta ao funcionamento hemodinâmico anormal que parecem ter participação fundamental na resposta funcional durante o exercício na ICC. Anormalidades metabólicas dos músculos periféricos e mudanças da vasculatura periférica associam-se com modificações do sistema respiratório (dispneia), podendo promover fadiga precoce quando estes pacientes são submetidos ao esforço físico (26-27).

Estudos que enfatizam o exercício físico para portadores de ICC suportam positivamente a prescrição de treinamento aeróbico, de moderada intensidade, entre 70% a 80% do $VO_{2\text{pico}}$, com duração média de 30 minutos, frequência semanal entre três a cinco vezes por semana (20, 37, 39, 96-105). A Percepção Subjetiva do Esforço, aferida através da Escala de Borg também é uma ferramenta válida para prescrição de intensidade de treinamento físico, especialmente em pacientes betabloqueados. O limiar

ventilatório ou anaeróbico geralmente ocorre entre os níveis 13 a 15, sendo que a percepção de 12 e 13 é normalmente bem tolerada por pacientes (100, 106-107).

Portanto, na reabilitação cardíaca de indivíduos com ICC, treinamentos com intensidades leve (abaixo de 60% do consumo de oxigênio de pico - VO_{2pico}) e moderada (entre 60 e 80% do consumo de oxigênio de pico - VO_{2pico}) de exercício são utilizados com melhoras clinicamente relevantes em longo prazo na capacidade funcional, no controle autonômico, na qualidade de vida e na redução de sintomas sem impacto negativo na função ventricular (67, 108-113).

O treinamento físico (TF) exerce papel fundamental na promoção da síntese e liberação de NO, além do aumento da densidade capilar. Atua também sobre a angiogênese e sobre a vasodilatação, reduzindo o estresse oxidativo e a resistência vascular periférica em tecidos ativos, aumentando a capacidade metabólica e o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos (92, 114-118). Neste particular, através da ação sobre todos estes fatores, o TF promove incremento na capacidade funcional (25) que impacta diretamente sobre a qualidade de vida desses pacientes (25, 119).

Neste cenário, um ensaio clínico randomizado conduzido por Hambrecht e colaboradores (120), evidenciou que além das adaptações periféricas geradas pelo exercício físico regular, este pode promover adaptações na função hemodinâmica central, como melhora do volume de ejeção do ventrículo esquerdo e redução da cardiomegalia (120).

A hiperatividade do sistema nervoso simpático e a atividade parassimpática deprimida são típicas de pacientes com ICC, sendo este desbalanço associado com morte súbita (121). Estudos realizados em pacientes com ICC evidenciaram atenuação da hiperatividade simpática, mensurada através da atividade nervosa simpático muscular, após serem submetidos a treinamento físico (122-123). No estudo de Roveda colaboradores 2003 foi observada diminuição em 22% da atividade simpática em

pacientes submetidos a 16 semanas, 180 min/semana, de exercícios físicos. Neste estudo foi evidenciado haver reversão da hiperexcitação simpática, pois não houve diferença entre a atividade nervosa simpática muscular de repouso entre o grupo com ICC e indivíduos saudáveis após o período de treinamento físico (122).

A disfunção na musculatura esquelética em pacientes com ICC é outra modificação fisiopatológica que decorre da combinação de fatores relacionados à diminuição do fluxo sanguíneo associada às mudanças celulares induzidas pela inatividade física (124-125). Além disso, modificações na composição das fibras musculares são tipicamente encontradas nessa síndrome. Pacientes com ICC apresentam maior proporção de fibras do Tipo II (glicolíticas) às custas da redução das fibras do Tipo I (oxidativas). Na microestrutura pode-se encontrar também redução no número e no tamanho das mitocôndrias. Sob o ponto de vista metabólico, observa-se redução em maior ou menor grau na ação de algumas enzimas oxidativas, como citrato sintase e a succinil CoA desidrogenase. Em conjunto, ocorre diminuição na capacidade oxidativa no músculo esquelético, o que induz a predomínio do metabolismo anaeróbico durante as fases iniciais do exercício, com acidificação intracelular e fadiga precoce (126-127).

Drexler e colaboradores (128) destacam que as alterações nos músculos esqueléticos se relacionam com uma liberação precoce do lactato, diminuição do tamanho mitocondrial, redução das enzimas oxidativas, atrofia das fibras tipo II e alteração das respostas musculares metabólicas (128).

Todos esses achados corroboram o conceito de que pacientes com ICC desenvolvem de fato atrofia da musculatura esquelética e anormalidades metabólicas, sendo que a primeira contribui tanto para a redução da capacidade funcional quanto para modificações deletérias no metabolismo muscular (128-131).

A limitação ao exercício que está relacionada à incapacidade de captação e transporte de oxigênio devido à vasoconstrição que gera um menor fluxo, tem ainda como fator contribuinte o acúmulo de lactato (118, 132).

Em um estudo de Kawase e colaboradores (133), com 754 pacientes com IC aguda, verificou-se que a hiperlactatemia, devido a má perfusão tecidual identificadas em pacientes de mau prognóstico, poderia auxiliar a estratificar o risco de mortalidade precoce na admissão destes pacientes (133).

Schaufelberger e colaboradores (134), investigaram pacientes com ICC e relacionaram variáveis do músculo esquelético com a classe funcional, capacidade física, hemodinâmica central, força muscular e tratamento médico. Foram retiradas amostras de músculo esquelético (biópsia) a partir de 43 pacientes e 20 indivíduos controles. Os pacientes apresentaram níveis elevados tanto de lactato como da atividade da lactato desidrogenase. Por outro lado, observou-se menor atividade enzimática oxidativa. A percentagem da capilarização das fibras do tipo I estavam reduzidas, ao passo que a percentagem de fibras do tipo II apresentavam-se aumentadas nessa população. Essas características observadas condizem com a síndrome da ICC e refletem todo um ambiente glicolítico e com metabolismo oxidativo prejudicado, o que causa uma maior intolerância ao esforço (134). Esses dados corroboram com os achados no trabalho de Sullivan e colaboradores (135) que verificaram um aumento da concentração de lactato sanguíneo durante o exercício, diminuição da expressão e atividade de enzimas mitocondriais, como por exemplo, a citrato sintase (136).

Vários estudos têm destacado os efeitos crônicos do exercício aeróbico e também do exercício resistido para melhorar a capacidade funcional, a densidade mineral óssea e para a prevenção ou reabilitação de problemas musculoesqueléticos nestes indivíduos (137-139). Há melhora do consumo de oxigênio, da função respiratória, da função endotelial, das características histológicas e bioquímicas da

musculatura esquelética, além de atenuação do remodelamento ventricular cardíaco, melhoria da ação neuroendócrina e maior controle autonômico com reforço para atividade vagal (17, 38, 40, 120, 140-141). Têm sido ainda constatado maior tolerância ao esforço com diminuição da dispneia, fadiga, distúrbio no sono e fraqueza muscular (17).

Em síntese, o TF pode trazer inúmeros benefícios para portadores de ICC: melhora no balanço entre a atividade simpática e parassimpática, melhora no perfil inflamatório, redução na hiperatividade de receptores metabólicos presentes na musculatura esquelética, aumento na capacidade oxidativa do músculo esquelético e incremento na capacidade para as atividades físicas diárias, assim como para o exercício físico (139, 142).

Efeitos Crônicos do Exercício Físico e Inflamação na ICC

Os efeitos deletérios das citocinas inflamatórias na progressão da ICC têm sido crescentemente investigados (63-64, 75, 143-147). Uma revisão sistemática apontou crescente aumento de estudos relacionados à temática da ICC, inflamação e exercício com evidências que o treinamento pode atenuar os efeitos nocivos das citocinas (148). Estudos apontaram que concentrações musculares do TNF- α , IL-6 e IL-1 β diminuiram 37%, 42%, 48%, respectivamente, em pacientes com ICC submetidos a exercícios regulares (70, 108).

Porém, resultados do efeito em longo prazo do exercício físico na modulação inflamatória na ICC são ainda controversos. Alguns estudos demonstraram redução dos índices de citocinas em resposta ao treinamento (94, 149), outros não observaram este efeito (67, 108, 150) e existem aqueles que observaram diferenças de adaptação crônica ao exercício de dependendo da etiologia (31).

Larsen e colaboradores (149) realizaram 12 semanas de treinamento aeróbico com caminhada de 25 minutos, na intensidade de 80% da capacidade máxima em indivíduos com ICC de classes II e III da NYHA e encontraram reduções significativas dos índices de TNF- α nos pacientes de menor gravidade sem mudanças em IL-6 (149). Em outro estudo foram realizadas 12 semanas de treinamento em população semelhante com 30 minutos de exercício em cicloergômetro com intensidade, entre 60 e 80% da frequência cardíaca máxima, e demonstraram diminuição significativa em IL-6, TNF- α e seus receptores solúveis (94).

Em contraposição, Gielen e colaboradores (70) não detectaram mudanças nos índices plasmáticos das citocinas ao avaliarem indivíduos com ICC classes II e III da NYHA, antes e após tratamento não supervisionado durante 6 meses de 20 minutos diários de exercício aeróbico em cicloergômetro com intensidade de 70% do consumo de oxigênio alcançado em teste máximo (70). Outro estudo também não demonstrou mudanças nas concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF- α após 6 semanas de programa domiciliar em cicloergômetro, com 30 minutos por dia a 70% da frequência cardíaca máxima (108). Dados de Niebauer e colaboradores (150) corroboraram com estes achados não observando modificação dos marcadores inflamatórios após 8 semanas de treinamento também em cicloergômetro, 20 minutos por dia com intensidade entre 70 a 80% da frequência cardíaca máxima (150).

Esta ausência de adaptação ao treinamento físico em alguns dos estudos citados pode estar relacionada às características clínicas dos pacientes, ao nível de supervisão e ao comportamento dos marcadores inflamatórios perante a intensidade e duração tanto da atividade aeróbica quanto do programa imposto.

Além disso, é pertinente especular sobre os métodos utilizados na investigação das citocinas nos estudos apresentados para explicar a variabilidade dos resultados. Vale ressaltar que diferentes metodologias podem ter sido utilizadas tanto nas

técnicas de medidas quanto no controle de variáveis externas que influenciam no comportamento da inflamação e conseqüentemente das citocinas.

Além disso, poucos estudos investigam os efeitos do treinamento resistido isolado ou em combinação com o aeróbico. Conraads e colaboradores (31) incluíram 30 minutos de treinamento resistido a 50% de uma repetição máxima em associação com 20 minutos de aeróbico a 90% do limiar ventilatório durante 4 meses e observaram redução dos receptores solúveis para TNF- α sem mudanças em IL-6 em indivíduos com ICC de origem isquêmica (31). Os autores não observaram a mesma resposta nos indivíduos com ICC idiopática que não obtiveram nenhuma melhora.

Petersen e colaboradores (151) relatam que entre os efeitos adaptativos e positivos do treinamento físico sobre parâmetros inflamatórios, a intensidade do exercício é um importante fator de determinação leucocitária, que abrangem a subpopulação de linfócitos, podendo este marcador aumentar a contagem inicial de 50 a 100%.

Citocinas anti-inflamatórias, em particular a IL-10, ganharam destaque e podem ter um papel importante na fisiopatologia ICC. Nesses pacientes há uma diminuição na produção de IL-10 sendo positivamente correlacionada com uma diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (152-153). Nesse contexto, vários estudos demonstraram aumento na concentração plasmática de IL-10 após o exercício, uma condição que pode contribuir e ser um mediador importante dos efeitos anti-inflamatórios do treinamento físico (154). A IL-10 pode atuar em diferentes tipos de células e induzir a supressão da resposta inflamatória em vários tipos de células. Além disso, apesar de crescente evidências indicando a existência de uma relação entre o efeito anti-inflamatório do exercício e seu efeito protetor e/ou inibidor em vários quadros clínicos, possíveis efeitos de longo prazo não estão bem caracterizados, principalmente em relação treinamento resistido (155).

A IL-10 modula o processo anti-inflamatório por meio da supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a TNF- α , o qual é transcricionalmente modulada pelo sistema NF- κ B. Em ratos foi demonstrado que o exercício aeróbico aumenta a ativação desse sistema, notadamente via redução dos níveis de I κ B α (proteína inibitória do sistema NF- κ B) e aumento na fosforilação da IKK (enzima que degrada o complexo protéico I κ B) (156), embora não nenhum estudo tenha sido encontrado avaliando o efeito do treinamento em condições de ativação do sistema NF- κ B como ocorre com o exercício na ICC (155).

Efeitos Agudos e Subagudos do Exercício Físico e Inflamação na ICC

Pesquisas mais recentes começaram a investigar não apenas os benefícios cardiovasculares do exercício regular, mas também os efeitos resultantes de uma única sessão de exercício.

As mudanças que ocorrem *durante* a realização do esforço (respostas agudas), sugerem estímulos fisiológicos importantes à adaptação crônica obtida após determinado período de TF. Durante o exercício, terminações nervosas sensíveis em relação às mudanças metabólicas (metaborreceptores musculares) são ativadas, o que gera um aumento na atividade nervosa simpática eferente e consequente aumento na resistência vascular periférica em regiões inativas, aumento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca. Em portadores de ICC, a sensibilidade desses metaborreceptores está aumentada, potencializando a atividade nervosa simpática durante o exercício. Essa resposta pode, em parte, explicar a atenuada queda na resistência vascular periférica e a reduzida vasodilatação observada durante o exercício, tanto em humanos quanto em animais com ICC (18, 157).

Os efeitos subagudos se referem ao fenômeno fisiológico que ocorre entre as sessões de esforço físico e que envolve mecanismos que transferem os sinais do estresse agudo às adaptações desenvolvidas durante o período de treinamento (158). As modificações subagudas podem exercer influências excitatórias, como ocorre no aumento da FC (159), ou inibitória, conforme demonstrado pela menor atividade simpática após o esforço (160).

Segundo Nobrega e colaboradores (158), as respostas também se manifestam com padrões diferentes e podem ser classificadas em 3 tipos, comparativamente aos efeitos agudos (Figura 1): resposta tipo 1 (linha contínua) - apresenta efeitos que são gradativamente diminuídos no período pós-esforço, como ocorre com a frequência cardíaca e com o consumo de oxigênio; resposta tipo 2 (linha tracejada) - representa o comportamento na qual as respostas subagudas estão mais intensas do que quando manifestas durante o exercício: reativação parassimpática - aumento nos seus valores quando do término do exercício (161); resposta tipo 3 (linha pontilhada) - refere-se aos efeitos que são desencadeados somente após a sessão de exercício, como ocorre na redução marcada dos níveis de pressão arterial (162).

Dentro deste contexto, sabe-se que uma única sessão de exercício físico extenuante ou de longa duração eleva consideravelmente os índices de IL-6 no plasma por favorecer a maior expressão gênica da IL-6 muscular (33, 36, 163), provavelmente sinalizada pelo aumento de cálcio intracelular durante a contração (35).

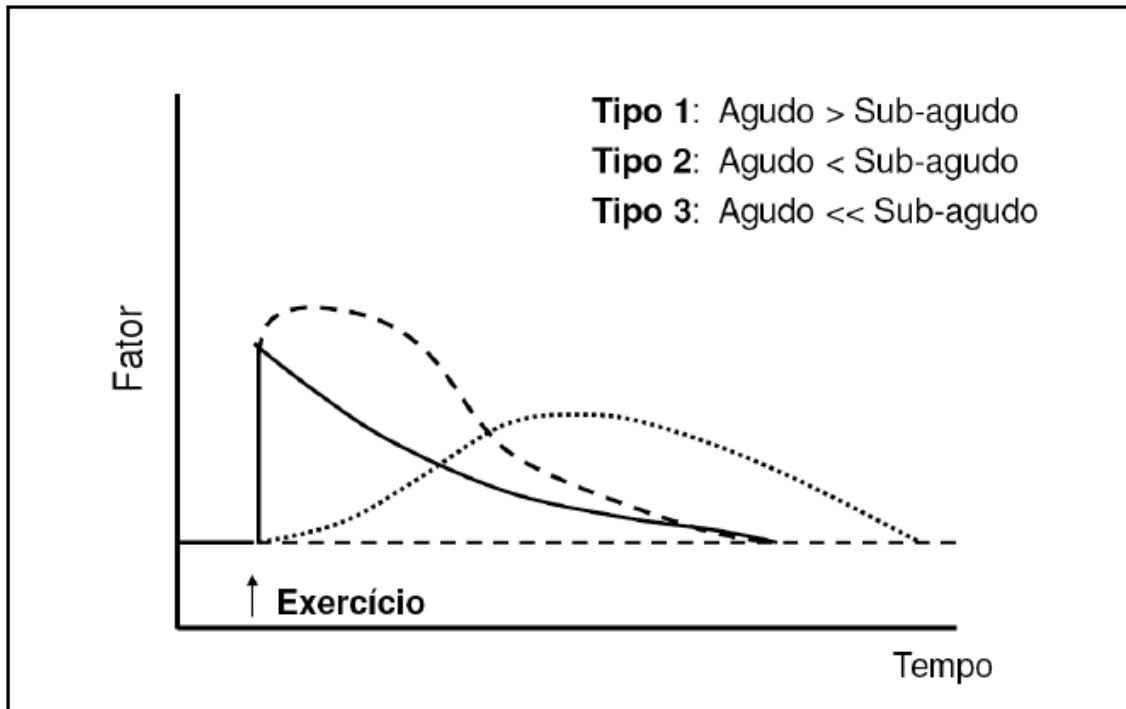


Figura 1. Magnitudes dos efeitos sub-agudos em relação aos agudos.

As respostas sub-agudas de uma sessão de esforço podem ser menores (linha contínua), maiores (linha tracejada), ou muito maiores (linha pontilhada) do que àquelas observadas durante o exercício. *Adaptado de Nóbrega (151), com permissão.*

Entretanto, as informações relativas ao seu comportamento em resposta a uma única sessão de exercício físico precisam ser mais elucidadas. Ostrowski e colaboradores (164) estudaram as respostas de citocinas em indivíduos saudáveis durante uma maratona, com coletas no pré-exercício, ao término da atividade e a cada 30 minutos até 4 horas após a interrupção da maratona (164). Os autores encontraram elevação significativa de IL-6 em maior proporção que TNF- α , que também aumentou significativamente. O aumento de IL-6 permaneceu por 4 horas após a atividade enquanto TNF- α retornou aos níveis pré-exercício 3 horas após a maratona.

O aumento de IL-6 derivada do músculo (independentemente da produção de TNF- α) em uma única sessão de exercício físico tem efeitos biológicos importantes na regulação da homeostase da glicose e do metabolismo de gordura, além de ter ação anti-inflamatória atenuante sobre TNF- α levando à redução de seus receptores solúveis (34-36).

Em relação ao efeito imediato do exercício, postula-se que o aumento do tempo de duração seria o fator mais importante para determinar a magnitude do aumento da IL-6, seguida do tipo de exercício utilizado (grandes grupos musculares) (33). Quando se busca na literatura avaliação da resposta imediata da IL-6 em ICC a diferentes intensidades de exercício aeróbico, determinadas a partir de variáveis cardiovasculares (consumo de oxigênio, frequência cardíaca), não foi encontrado suporte para a afirmação de que a intensidade não influenciaria o aumento de IL-6 em resposta a uma única sessão de exercício físico.

Em acordo com estes achados, foi documentado em indivíduos com ICC que uma única sessão de exercício máximo pode aumentar índices plasmáticos tanto de IL-6 quanto de TNF- α . Kinugawa e colaboradores (163) avaliaram os efeitos de um exercício máximo na resposta inflamatória em adultos saudáveis e com ICC (163). Em ambos os grupos houve aumento significativo de IL-6 e TNF- α , mas os indivíduos com ICC já apresentavam valores de repouso mais elevados destas citocinas, alcançando maiores valores absolutos. Em outras intensidades esta resposta imediata ao exercício físico não está documentada.

Também se discute que durante uma sessão de exercício, conforme intensidade e tempo da mesma, os níveis de IL-6 circulantes aumentam exponencialmente em até 100 vezes, mas declinam no período pós-exercício (151). Neste contexto, Jonsdottir e colaboradores (165) afirmam que a contração muscular causada pelo exercício ativa a transcrição do gene da IL-6 (RNA) e por conseguinte exerce efeitos inibidores sobre a produção do TNF- α e IL-1 (166). No entanto, quando submetidos a programa de exercícios, as concentrações plasmáticas e musculares de IL-6 diminuíram 42% em pacientes com ICC que realizaram exercícios regulares de moderada intensidade (70, 108).

Em concordância, Adamopoulos e colaboradores (94) observaram diminuição significativa da concentração de IL-6 de 8,3 pg/mL para 5,9 pg/mL, atribuída à desativação receptores após intervenção com protocolo de exercícios de moderada intensidade. O exercício físico contribuindo para atenuação do perfil inflamatório promove reversão do processo catabólico que se instala na síndrome. Larsen e colaboradores (149) evidenciaram modesta correlação entre a atrofia muscular e níveis elevados de IL-6 de pacientes com ICC.

Petersen e colaboradores (151) ainda sugerem que o exercício físico exerce efeito anti-inflamatório mediante a produção e liberação da IL-6 por células musculares, por meio do aumento dos níveis do mRNA IL-6, e queda da ativação transcricional do NF-kB que parece mediar a diminuição da IL-6 (156), sendo que resultados semelhantes a estes foram observados em outros estudos (70, 94).

Estabilidade Hemodinâmica Durante o Exercício Resistido na ICC

Estudos com variadas técnicas de avaliação aprofundaram o conhecimento da hemodinâmica durante o exercício resistido em pacientes ICC. Meyer e colaboradores (167) submeteram indivíduos com ICC a duas diferentes intensidades de esforço (60% e 80%) no *leg press* e encontraram um aumento no índice cardíaco e no volume sistólico durante sua execução. Nesse estudo, os autores observaram estabilidade na função ventricular esquerda durante o exercício resistido em pacientes compensados, todos em terapia medicamentosa otimizada (167).

Resultados similares ocorreram em outro estudo que arrolou pacientes com insuficiência cardíaca grave, os quais não apresentaram instabilidade hemodinâmica durante exercício resistido de membros superiores e inferiores. Nestes indivíduos com ICC classe III e IV (FE: $25 \pm 2\%$, $VO_{2\text{pico}}$: $12,4 \pm 0,7 \text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) ocorreu discreta diminuição do volume sistólico em exercício de membros inferiores e manutenção do

volume sistólico no exercício com membros superiores (em relação aos valores de repouso). O débito cardíaco (DC), por sua vez, não se alterou (168).

Outro estudo demonstrou que função ventricular esquerda se mantém estável durante o exercício resistido de intensidade moderada, em pacientes ICC (169). Apesar das elevações na pressão arterial diastólica e pressão arterial média durante exercícios de resistência, não houve evidência de deterioração na função ventricular esquerda, do exercício em relação ao repouso.

Por fim, mesmo não estando completamente esclarecidos os mecanismos que propiciam a manutenção da função ventricular em diferentes classes de ICC, a resposta cronotrópica parece ser a principal responsável pela manutenção do DC durante o exercício resistido (142, 167-169).

Em conjunto, esses estudos demonstram a importância de que se realizem investigações mais direcionadas para os efeitos agudos e subagudos do exercício, isolando o componente aeróbico ou o resistido, devido ao fato de que essas alterações podem influenciar diretamente sobre as adaptações induzidas pelo TF. Também, as principais diretrizes de cardiologia recomendam fortemente a inclusão de exercícios resistidos supervisionados nos programas de reabilitação cardíaca, embasados em estudos que demonstraram tanto sua estabilidade hemodinâmica quando realizados em pacientes com ICC como benefícios impactantes no retardo da evolução desta doença.

Além disso, evidências indicam que o treinamento resistido, realizado de forma exclusiva ou em combinação aos exercícios aeróbicos, pode impactar sobre o perfil inflamatório, o que pode contribuir para minimizar a limitação funcional presente na insuficiência cardíaca crônica.

OBJETIVOS

Com base nas evidências da literatura, fica claro que ainda são pouco explorados os efeitos agudos e subagudos do exercício resistido na população com ICC, os quais apresentam potencial relevância fisiológica e clínica.

Neste contexto, conduzimos um experimento sobre as respostas inflamatórias e funcionais de pacientes com insuficiência cardíaca crônica tendo como objetivos:

1. Definir o impacto agudo e subagudo do exercício resistido dinâmico sobre o perfil inflamatório de pacientes com insuficiência cardíaca crônica, através dos níveis plasmáticos de IL-6, IL-10 e IL-18;
2. Verificar a ativação muscular (reto femoral, vasto lateral e vasto medial) durante o exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca crônica;
3. Avaliar as respostas agudas de variáveis hemodinâmicas (PAS, PAD, FC, IC, DC, VS) ao exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca crônica;
4. Analisar as respostas agudas e subagudas das concentrações de lactato sanguíneo, ao exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca crônica.

REFERÊNCIAS

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; **22**(4 Suppl A):6A-13A.
2. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000; **5**(2):167-73.
3. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000; **83**(5):596-602.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006; **113**(14):1807-16.
5. Greenberg BH, Anand IS, Burnett JC, Jr., Chin J, Dracup KA, Feldman AM, et al. The Heart Failure Society of America in 2020: a vision for the future. *J Card Fail.* 2012; **18**(2):90-3.
6. Minguell ER. Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure. *Revista Española de Cardiología.* 2004; **57**(4):347-56.
7. Seixas-Cambão ML-M, A. F. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Crónica *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 2009; **28**(4):439-71.
8. Van Tassel BW, Arena RA, Toldo S, Mezzaroma E, Azam T, Seropian IM, et al. Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. *PLoS One.* 2012; **7**(3):e33438.
9. Sidney S, Rosamond WD, Howard VJ, Luepker RV. The "heart disease and stroke statistics--2013 update" and the need for a national cardiovascular surveillance system. *Circulation.* 2013; **127**(1):21-3.
10. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ.* 2000; **320**(7226):39-42.
11. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol.* 2012; **98**(1 Suppl 1):1-33.

12. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; **121**(7):e46-e215.
13. Wollert KC, Drexler H. The role of interleukin-6 in the failing heart. *Heart Fail Rev*. 2001; **6**(2):95-103.
14. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2005; **98**(3):911-7.
15. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; **107**(11):1486-91.
16. Ueland T, Gullestad L, Nymo SH, Yndestad A, Aukrust P, Askevold ET. Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015; **443**:71-7.
17. Gianuzzi P, Tavazzi L, Meyer K, Perk J, Drexler H, Dubach P, et al. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2001; **22**(2):125-35.
18. Rondon MUPB AM, Braga AMFW, Negrão CE Exercício Físico e Insuficiência Cardíaca. *Revista da Sociedade de Cardiologia de São Paulo* 2000; **10**(1).
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **53**(15):e1-e90.
20. 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.
21. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; **301**(14):1451-9.
22. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; **301**(14):1439-50.

23. Arena RA. Functional capacity and exercise training have earned a primary role in the assessment and treatment of patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2015; **11**(1):xv-xvii.
24. Chrysohoou C, Angelis A, Tsitsinakis G, Spetsioti S, Nasis I, Tsiachris D, et al. Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *Int J Cardiol.* 2015; **179**:269-74.
25. Bocalini DS, dos Santos L, Serra AJ. Physical exercise improves the functional capacity and quality of life in patients with heart failure. *Clinics (Sao Paulo).* 2008; **63**(4):437-42.
26. Dal Lago P SR, Ribeiro JP. Exercício em pacientes com insuficiência cardíaca: Do dogma às evidências. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul.* 2005; (4).
27. Negrão CE; Franco FGM BA, Roveda F. . Evidências atuais dos benefícios do condicionamento físico no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo* 2004; **1**:147-57.
28. Myers J, Brawner CA, Haykowsky MJ, Taylor RS. Prognosis: does exercise training reduce adverse events in heart failure? *Heart Fail Clin.* 2015; **11**(1):59-72.
29. Nunes RB, Tonetto M, Machado N, Chazan M, Heck TG, Veiga AB, et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. *J Appl Physiol (1985).* 2008; **104**(6):1641-7.
30. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001; **22**(9):791-7.
31. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002; **23**(23):1854-60.
32. Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008; **13**(1):39-49.
33. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006; **12**:6-33.

34. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005; **78**(4):819-35.
35. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002; **16**(11):1335-47.
36. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003; **24**(2-3):113-9.
37. Spruit MA, Eterman RM, Hellwig VA, Janssen PP, Wouters EF, Uszko-Lencer NH. Effects of moderate-to-high intensity resistance training in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2009; **95**(17):1399-408.
38. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; **4**:CD003331.
39. Pina IL. Cardiac rehabilitation in heart failure: a brief review and recommendations. *Curr Cardiol Rep.* 2010; **12**(3):223-9.
40. Conraads VM, Beckers PJ. Exercise training in heart failure: practical guidance. *Heart.* 2010; **96**(24):2025-31.
41. Piepoli MF, Binno S, Corra U, Seferovic P, Conraads V, Jaarsma T, et al. ExtraHF survey: the first European survey on implementation of exercise training in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2015; **17**(6):631-8.
42. DATASUS, 2010 (www.datasus.gov.br).
43. Braunwald E. *Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 5th ed: Philadelphia: Saunders; 2015.
44. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol.* 2009; **93**(1 Suppl 1):3-70.
45. Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, et al. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol.* 1997; **30**(4):997-1001.
46. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol.* 1998; **274**(3 Pt 2):R577-95.
47. Anker SD, Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem. *Eur J Heart Fail.* 1999; **1**(2):127-31.
48. Chiariello M, Perrone-Filardi P. Pathophysiology of heart failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1999; **25**(1-2):6-10.

49. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med.* 1999; **341**(17):1276-83.
50. Anker SD, Al-Nasser FO. Chronic heart failure as a metabolic disorder. *Heart Fail Monit.* 2000; **1**(2):42-9.
51. Petretta M, Condorelli GL, Spinelli L, Scopacasa F, de Caterina M, Leosco D, et al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J.* 2000; **140**(6):E28.
52. Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2003; **92**(2):188-93.
53. Lainscak M, Anker MS, von Haehling S, Anker SD. Biomarkers for chronic heart failure : diagnostic, prognostic, and therapeutic challenges. *Herz.* 2009; **34**(8):589-93.
54. Lainscak M, Anker SD. Prognostic factors in chronic heart failure. A review of serum biomarkers, metabolic changes, symptoms, and scoring systems. *Herz.* 2009; **34**(2):141-7.
55. Dries DL. Natriuretic peptides and the genomics of left-ventricular hypertrophy. *Heart Fail Clin.* 2010; **6**(1):55-64.
56. Monachini. Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca Congestiva – Alterações Básicas e Mecanismos Adaptativos. *Revista da sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.* 1998; **2**:234-42.
57. Moraes R. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2005; **84**(5).
58. Herdy A, López-Jiménez F, Terzic C, Milani M, Stein R, Carvalho T, et al. Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2014; **103**(2):01-31.
59. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004; **90**(4):464-70.
60. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure--the whys and wherefores. *Heart Fail Rev.* 2006; **11**(1):83-92.
61. Candia AM, Villacorta H, Jr., Mesquita ET. Immune-inflammatory activation in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007; **89**(3):183-90, 201-8.
62. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2005; **95**(11A):3C-8C; discussion 38C-40C.

63. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res.* 2002; **91**(11):988-98.
64. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; **3**(5):517-26.
65. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; **63**(16):1593-603.
66. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002; **53**(1):31-47.
67. Gielen S, Adams V, Linke A, Erbs S, Mobius-Winkler S, Schubert A, et al. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative capacity in the skeletal muscle. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005; **12**(4):393-400.
68. Toth MJ, Ades PA, Tischler MD, Tracy RP, LeWinter MM. Immune activation is associated with reduced skeletal muscle mass and physical function in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006; **109**(2):179-87.
69. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005; **46**(6):e1-82.
70. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; **42**(5):861-8.
71. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; **97**(4):1111-6.
72. Shan K, Kurrelmeyer K, Seta Y, Wang F, Dibbs Z, Deswal A, et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 1997; **12**(3):218-23.
73. Negoro S, Kunisada K, Fujio Y, Funamoto M, Darville MI, Eizirik DL, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription 3 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress through the upregulation of manganese superoxide dismutase. *Circulation.* 2001; **104**(9):979-81.

74. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996; **27**(5):1201-6.
75. Vistnes M, Waehre A, Nygard S, Sjaastad I, Andersson KB, Husberg C, et al. Circulating cytokine levels in mice with heart failure are etiology dependent. *J Appl Physiol* (1985). 2010; **108**(5):1357-64.
76. Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-reactive protein: an inflammatory marker with prognostic value in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007; **88**(5):585-9.
77. Tanner H, Mohacsi P, Fuller-Bicer GA, Rieben R, Meier B, Hess O, et al. Cytokine activation and disease progression in patients with stable moderate chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2007; **26**(6):622-9.
78. Long CS. The role of interleukin-1 in the failing heart. *Heart Fail Rev.* 2001; **6**(2):81-94.
79. Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol.* 2005; **20**(3):201-10.
80. Naito Y, Tsujino T, Fujioka Y, Ohyanagi M, Okamura H, Iwasaki T. Increased circulating interleukin-18 in patients with congestive heart failure. *Heart.* 2002; **88**(3):296-7.
81. Mallat Z, Heymes C, Corbaz A, Logeart D, Alouani S, Cohen-Solal A, et al. Evidence for altered interleukin 18 (IL)-18 pathway in human heart failure. *FASEB J.* 2004; **18**(14):1752-4.
82. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; **102**(25):3060-7.
83. Gwechenberger M, Pacher R, Berger R, Zorn G, Moser P, Stanek B, et al. Comparison of soluble glycoprotein 130 and cardiac natriuretic peptides as long-term predictors of heart failure progression. *J Heart Lung Transplant.* 2005; **24**(12):2190-5.
84. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008; **358**(20):2148-59.
85. Genth-Zotz S, von Haehling S, Bolger AP, Kalra PR, Wensel R, Coats AJ, et al. Pathophysiologic quantities of endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha release in whole blood from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2002; **90**(11):1226-30.
86. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.* 2004; **45**(2):183-93.

87. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001; **103**(16):2055-9.
88. Kell R, Haunstetter A, Dengler TJ, Zugck C, Kubler W, Haass M. Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis. *Eur Heart J*. 2002; **23**(1):70-8.
89. Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides TC, Deliargyris EN. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J*. 2001; **141**(3):435-8.
90. Bolger AP, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Oliver B, Rauchhaus M, et al. Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2002; **90**(4):384-9.
91. Kaur K, Sharma AK, Singal PK. Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; **291**(1):H106-13.
92. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. New aspects for the role of physical training in the management of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003; **90**(1):1-14.
93. Lara Fernandes J, Serrano CV, Jr., Toledo F, Hunziker MF, Zamperini A, Teo FH, et al. Acute and chronic effects of exercise on inflammatory markers and B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2010.
94. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; **39**(4):653-63.
95. Bjornstad HH, Bruvik J, Bjornstad AB, Hjellestad BL, Damas JK, Aukrust P. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; **15**(1):43-8.
96. Coats AJ, Adamopoulos S. Physical and pharmacological conditioning in chronic heart failure: a proposal for pulsed inotrope therapy. *Postgrad Med J*. 1991; **67 Suppl 1**:S69-72; discussion S-3.
97. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc*. 1997; **29**(3):306-12.

98. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Exercise training for patients with chronic heart failure reduced mortality and cardiac events and improved quality of life. *West J Med.* 2000; **172**(1):28.
99. Meyer K, Laederach-Hofmann K. Effects of a comprehensive rehabilitation program on quality of life in patients with chronic heart failure. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2003; **18**(4):169-76.
100. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation.* 2003; **107**(8):1210-25.
101. 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.
102. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; **13**(5):818-25.
103. Tai MK, Meininger JC, Frazier LQ. A systematic review of exercise interventions in patients with heart failure. *Biol Res Nurs.* 2008; **10**(2):156-82.
104. Coats AJ. Heart failure: Support for exercise training in CHF. *Nat Rev Cardiol.* 2009; **6**(7):447-8.
105. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail.* 2011; **13**(4):347-57.
106. Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; **124**(12):1051-7.
107. Tyni-Lenne R, Dencker K, Gordon A, Jansson E, Sylven C. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001; **3**(1):47-52.
108. LeMaitre JP, Harris S, Fox KA, Denvir M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. *Am Heart J.* 2004; **147**(1):100-5.

109. Myers J, Hadley D, Oswald U, Bruner K, Kottman W, Hsu L, et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Am Heart J*. 2007; **153**(6):1056-63.
110. Sturm B, Quittan M, Wiesinger GF, Stanek B, Frey B, Pacher R. Moderate-intensity exercise training with elements of step aerobics in patients with severe chronic heart failure. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; **80**(7):746-50.
111. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2006; **8**(8):841-50.
112. Williams MA, Ades PA, Hamm LF, Keteyian SJ, LaFontaine TP, Roitman JL, et al. Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation: an update. *Am Heart J*. 2006; **152**(5):835-41.
113. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995; **26**(4):975-82.
114. Duscha BD, Schulze PC, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev*. 2008; **13**(1):21-37.
115. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007; **115**(24):3086-94.
116. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998; **98**(24):2709-15.
117. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996; **93**(2):210-4.
118. Negrao CE, Middlekauff HR. Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2008; **13**(1):51-60.
119. Collins E, Langbein WE, Dilan-Koetje J, Bammert C, Hanson K, Reda D, et al. Effects of exercise training on aerobic capacity and quality of life in individuals with heart failure. *Heart Lung*. 2004; **33**(3):154-61.
120. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA*. 2000; **283**(23):3095-101.

121. Haack KK, Zucker IH. Central mechanisms for exercise training-induced reduction in sympatho-excitation in chronic heart failure. *Auton Neurosci*. 2015; **188**:44-50.
122. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**(5):854-60.
123. Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Rondon MU, et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail*. 2007; **9**(6-7):630-6.
124. Negrão CB, ACP. . Efeito do treinamento físico na insuficiência cardíaca: implicações autonômicas, hemodinâmicas e metabólicas. . *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*. 1998; **2**:273-84.
125. Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; **30**(7):1758-64.
126. Massie BM. Exercise tolerance in congestive heart failure. Role of cardiac function, peripheral blood flow, and muscle metabolism and effect of treatment. *Am J Med*. 1988; **84**(3A):75-82.
127. Mann DL, Reid MB. Exercise training and skeletal muscle inflammation in chronic heart failure: feeling better about fatigue. *J Am Coll Cardiol*. 2003; **42**(5):869-72.
128. Drexler H, Riede U, Munzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. 1992; **85**(5):1751-9.
129. Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, Hanada A, Ohtsubo M, Kohya T, et al. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998; **98**(18):1886-91.
130. Mancini DM, Walter G, Reichel N, Lenkinski R, McCully KK, Mullen JL, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992; **85**(4):1364-73.
131. Middlekauff HR, Nitzsche EU, Hoh CK, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, et al. Exaggerated muscle mechanoreflex control of reflex renal vasoconstriction in heart failure. *J Appl Physiol*. 2001; **90**(5):1714-9.
132. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; **323**(4):236-41.

133. Kawase T, Toyofuku M, Higashihara T, Okubo Y, Takahashi L, Kagawa Y, et al. Validation of lactate level as a predictor of early mortality in acute decompensated heart failure patients who entered intensive care unit. *J Cardiol*. 2015; **65**(2):164-70.
134. Schaufelberger M, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997; **18**(6):971-80.
135. Sullivan MJ, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. *Circulation*. 1990; **81**(1 Suppl):II47-58.
136. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation*. 1990; **81**(2):518-27.
137. Brum PC FC, Tinucci T, Negrão CE Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Revista Paulista de Educação Física*. 2004; **18**:21-31.
138. Da Silva MSV BE, Guimarães GV, Padovani CR, Da Silva MHGG, Pereira SF, Fontes RD Benefício do Treinamento Físico no Tratamento da Insuficiência Cardíaca: Estudo com Grupo Controle. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2002; **4**:351-6.
139. Batlouni M. *Cardiologia: Princípios e Prática*. Porto Alegre: ARTMED; 1999.
140. Meyer P, Gayda M, Normandin E, Guiraud T, Juneau M, Nigam A. "High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation: A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation." *Am Heart J* 2009;158:734-41. *Am Heart J*. 2010; **159**(3):e21.
141. Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 2011; **12**:92.
142. McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications. *Heart Fail Rev*. 2008; **13**(1):3-11.
143. Aukrust P, Yndestad A, Ueland T, Damas JK, Gullestad L. Anti-inflammatory trials in chronic heart failure. *Heart Fail Monit*. 2006; **5**(1):2-9.
144. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1996; **77**(9):723-7.
145. Anderson MR. The systemic inflammatory response in heart failure. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000; **11**(3):219-30.

146. Gullestad L, Kjekshus J, Damas JK, Ueland T, Yndestad A, Aukrust P. Agents targeting inflammation in heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; **14**(5):557-66.
147. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med*. 2005; **37**(2):74-85.
148. Smart NA, Larsen AI, Le Maitre JP, Ferraz AS. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure. *Cardiol Res Pract*. 2011; **2011**:532620.
149. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001; **88**(7):805-8.
150. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail*. 2005; **7**(2):189-93.
151. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005; **98**(4):1154-62.
152. Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, Garlich CD. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2003; **105**(1):45-50.
153. Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M, Tomoike H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-alpha. *Jpn Circ J*. 1999; **63**(12):951-6.
154. Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest*. 2002; **32**(11):803-10.
155. Batista ML, Jr., Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol*. 2009; **93**(6):643-51, 92-700.
156. Spangenburg EE, Brown DA, Johnson MS, Moore RL. Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression. *J Physiol*. 2006; **572**(Pt 3):839-48.
157. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P, Coats AJ. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*. 1996; **93**(5):940-52.

158. da Nobrega AC. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005; **33**(2):84-7.
159. Umpierre D, Stein R, Vieira PJ, Ribeiro JP. Blunted vascular responses but preserved endothelial vasodilation after submaximal exercise in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; **16**(1):53-9.
160. MacDonald J, MacDougall J, Hogben C. The effects of exercise intensity on post exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* 1999; **13**(8):527-31.
161. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; **279**(4):H1999-2005.
162. Melo CM, Alencar Filho AC, Tinucci T, Mion D, Jr., Forjaz CL. Postexercise hypotension induced by low-intensity resistance exercise in hypertensive women receiving captopril. *Blood Press Monit.* 2006; **11**(4):183-9.
163. 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.
164. 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.
165. Jonsdottir IH, Schjerling P, Ostrowski K, Asp S, Richter EA, Pedersen BK. Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat skeletal muscles. *J Physiol.* 2000; **528 Pt 1**:157-63.
166. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; **283**(6):E1272-8.
167. Meyer K, Hajric R, Westbrook S, Haag-Wildi S, Holtkamp R, Leyk D, et al. Hemodynamic responses during leg press exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; **83**(11):1537-43.
168. Cheetham C, Green D, Collis J, Dembo L, O'Driscoll G. Effect of aerobic and resistance exercise on central hemodynamic responses in severe chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 2002; **93**(1):175-80.
169. Karlsdottir AE, Foster C, Porcari JP, Palmer-McLean K, White-Kube R, Backes RC. Hemodynamic responses during aerobic and resistance exercise. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002; **22**(3):170-7.

ARTIGOS

Improved inflammatory status after resistance exercise in chronic heart failure

Grace Guindani^a, Paula Figueiredo da Silva^a, Daiane Silvello^b, Fernando Diefenthaler^c and Sandro Cadaval Gonçalves^{a,d}

^aExercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ^bLaboratory of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre;

^cBiomechanics Laboratory, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil and

^dPost-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande Sul; Porto Alegre, Brazil.

Head title: During and post-exercise effects in heart failure

Word Count: Abstract: 200

Text without references:

Address for correspondence and reprint requests:

Sandro Cadaval Gonçalves, MD, ScD

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Rua Ramiro Barcelos 2350,

90035-007 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51 9705 1208

Fax: +55 51 3359 6332

E-mail: scadaval@gmail.com

Abstract

Background Aerobic training improves inflammation in chronic heart failure (CHF). We hypothesized that CHF patients would present decreased inflammation status after an isolated resistance exercise session.

Methods Eleven CHF patients and 10 healthy controls participated of one bilateral knee-extensor resistance exercise session. Before, during, and after exercise blood was collected for cytokine and lactate analyses. Muscular activation was monitored during the exercise session.

Results CHF patients presented a significant increase in interleukin-6 (IL-6) and interleukin-18 (IL-18) plasma levels in peak exercise ($P<0.05$ vs. baseline) and a significant reduction from baseline at 120 min post-exercise ($P<0.05$ vs. baseline). There was also an increase in interleukin-10 (IL-10) up to 60 min post exercise in CHF patients ($P<0.05$ vs. baseline). The same pattern of response was observed for all cytokines, except for IL-6, in the control group.

CHF group demonstrated a delayed lactate kinetic recovery compared to controls ($P<0.001$ vs. healthy controls). The overall muscular activation demonstrated a higher percentage change in all exercise, except in 1st set, in CHF group compared with controls (62 ± 4 vs. 43 ± 5 %, $P<0.05$).

Conclusion: Our findings suggest that isolated resistance exercise session is capable to induce a reduction in inflammatory status after effort in patients with CHF.

Keywords: strength exercise, inflammatory cytokines, acute and subacute effects.

Introduction

Elevated plasma levels of inflammatory cytokines are characteristic of heart failure. Those levels are further exacerbated in patients with reduced muscle mass and in patients with reduced functional capacity (1-4). The influence of inflammatory mediators in fatigue and skeletal muscle wasting in heart failure is in active investigation. Cytokines can lead to increased muscle catabolism, loss of muscle protein (5), and apoptosis in skeletal myotubes (6) associated with a decrease in maximal exercise capacity (7) .

Cytokines and other peptides are produced, expressed and released by muscle fibers as part of the acute effects of exercise. They exert autocrine, paracrine or endocrine effects and have been classified as myokines (8). Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine produced and released by contracting muscles. Even though it has usually been considered a pro-inflammatory cytokine, some evidence suggests it may have anti-inflammatory and metabolic effects. The magnitude of the exercise-induced IL-6 release is probably dependent on the intensity, the amount of muscle mass involved, and especially the duration of the exercise. Other cytokines, such as interleukin-10 (IL-10) and interleukin-18 (IL-18) are expressed during inflammatory conditions such as CHF (9).

Exercise training in patients with chronic heart failure (CHF) promotes favorable changes in exercise tolerance and there are plausible mechanistic explanation supporting its involvement cytokine production (8, 10-14). Controlled trials of exercise training have demonstrated reduced levels of pro-inflammatory cytokines and possibly an increment of anti-inflammatory cytokines after training (15-18). Some studies have shown that resistance training improved muscular strength, functional capacity, and quality of life. However, evidences for the effect of this type of training on the inflammatory profile of patients with heart failure are still scarce (19-22).

No previous studies have evaluated the acute and subacute effects of isolated resistance exercise on cytokine response in CHF patients. Therefore, we conducted the present study to test the hypothesis that one resistance exercise session improves inflammatory status in CHF patients.

Patients and Methods

Study Participants

Participants were sedentary patients with CHF or age and gender-matched healthy sedentary individuals. Patients were recruited from the heart failure outpatient clinic at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and controls were recruited through public advertisement.

Inclusion Criteria for CHF patients were: clinically stable CHF for at least 6 months before the study entry; left ventricular systolic dysfunction with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$ (determined by echocardiography); functional class II or III according to the New York Heart Association; age between 35 and 70 years; being able to perform treadmill and resistance exercise. Exclusion criteria for CHF patients were: participation in any rehabilitation or regular exercise program in the previous 12 months; acute coronary syndrome in the previous 6 months; any moderate or severe cardiac valve disease; significant co-morbidities such as diabetes mellitus, uncontrolled hypertension, pulmonary, or renal disease; use of hormone replacement therapy or hormonal contraceptives; smoking or body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$; inability or refuse to sign the consent form.

Inclusion criteria for healthy subjects were: age, gender and race matching to CHF patients; being sedentary; no previous history of hypertension or any other symptoms or diagnosis of pulmonary, renal, or endocrine disease; no current use of any regular medication. Exclusion criteria for healthy subjects were: any abnormality identified by medical history, physical examination, blood chemistry, resting electrocardiogram,

echocardiography and cardiopulmonary exercise test; smoking or body mass index >30 kg/m²; inability or refuse to sign the consent form.

The Institutional Review Board approved the study protocol and all participants gave their written informed consent before participation.

Study Design

This was a cross-sectional study performed in three visits. In the first visit, subjects performed baseline evaluation: medical history and physical examination, collection of blood samples and symptom limited incremental cardiopulmonary exercise testing on treadmill. In the second visit, scheduled for one week after the first, individuals were submitted to knee-extensor 1 repetition maximum (1-RM) test. During this period, both patients and controls also participated in familiarization sessions for the knee-extensor exercise protocol. In the third visit, the experimental protocol was applied.

Experimental Protocol

The experimental protocol was designed to evaluate the acute and subacute effects of resistance exercise (knee-extensor) on inflammatory cytokines in CHF patients. Individuals came to the laboratory in the morning, after an overnight fasting, and seated for 30 min before baseline blood samples were collected from an antecubital vein for plasma cytokine analysis.

Exercise session was preceded by specific warming-up, two sets of 15 repetitions at 10% of 1-RM, for knee-extensor exercise. After warming-up subjects performed a unilateral maximal voluntary isometric contraction (MVIC) test for assessment of the maximal muscular activation during knee-extensor in rectus femoris, vastus lateralis and vastus medialis using surface eletromiography. Subsequent to the test both groups rest for 10 min and initiated the resistance exercise session, in the seated position on an adjustable chair (Acadmix Executive, Metalmix, São Paulo, Brazil) with their knees flexed at 90°.

Subjects performed bilateral knee-extensor exercise at an intensity of 70% of 1-RM, 5 sets of 15 repetitions (concentric phase, 3 seconds; eccentric phase, 3 seconds). The approximate duration of exercise sessions was 15-20 min. Exercise cadence was controlled by a metronome, with 90-seconds interval between sets. During exercise, heart rate (HR) and blood pressure (BP) were measured with an automatic device (Dinamap 1846 SX/P; Critikon, Florida, USA) at the interval between sets. Muscular activation was monitored during the exercise session. Participants were verbally encouraged and instructed to expire during the concentric phase (23). At the end of every set, leg effort perception was evaluated by the modified categorical Borg Scale (24). Before, during, and after exercise blood samples were collected, for posterior cytokines analyses, at the timepoints: basal, peak (end of 5th set), immediately, 60, and 120 min post-exercise.

Ear lobe arterialized blood samples were obtained for lactate measurements at baseline, prior to exercise, at peak exercise (end of 5th set), and at 3, 6, 9, 12, 20, 30, 40, 60, and 120 min after in the recovery period. Current medications were maintained throughout the study.

Measurements

Cardiopulmonary Exercise Testing

Cardiopulmonary exercise testing was performed on a treadmill (Inbramed, Porto Alegre, Brazil), with initial speed at 3 km/hour, incremented by 0.2 km/hour every 20 sec. Inclination started at 0% and was increased by 0.5%/min. Tests were symptom-limited or interrupted by volitional fatigue. Heart rate was continuously monitored throughout the test and blood pressure was measured every 2 min. Respiratory variables were acquired breath-by-breath and averaged in 20-sec intervals, using a commercial system (Metalyzer 3B, CPX system, Cortex, Leipzig, Germany). Peak oxygen uptake (VO_2 peak) was considered as the highest oxygen level attained during exercise.

Strength Exercise Testing

Test was preceded by specific warm-up for knee-extensor exercise. The 1-RM was performed in the knee-extensor exercise chair, as previously described by Kraemer *et al.* (25). During the strength test, HR and BP were measured with an automatic device (Dinamap 1846 SX/P; Critikon, Florida, USA) at the interval between attempts. Participants were verbally encouraged and instructed to expire during the concentric phase (23).

Cytokines Analysis

In Vacutainer® containing sodium heparin (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA), 10 mL of blood were collected for each sample. The tube was kept on ice until centrifugation at 1000 g for 10 min at 4°C. Plasma was separated from the cells and stored at -80°C until subsequent cytokines analysis. Plasma levels of inflammatory cytokines IL-6 and IL-10 were measured by Multiplex Bead Immunoassay, using Human Magnetic Custom Luminex Kit by the Luminex system 200 (Invitrogen by Life Technologies, MD). The IL-18 dosages were performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (MBL Medical & Biological Laboratories, CO). All analyzes were performed in duplicate, using commercial assays and in accordance with the specifications of their respective manufacturers.

Blood lactate analyses

Twenty-five µL fingertip blood samples were mixed with 50 µL of 1% sodium fluoride. This solution was then frozen for later analysis of blood lactate concentration using a dedicated analyzer (YSI 1500-L Sport, Yellow Springs, Ohio, USA).

Electromyography

Surface EMG was recorded with a common mode rejection ratio of 126 dB and an input impedance of 10 GΩ using a four-channel EMG system (Miotool, Miotec

Equipamentos Biomedicos Ltda, Porto Alegre, Brazil). Pairs of Ag/AgCl electrodes (bipolar configuration) with a diameter of 22 mm and center-to-center distance between electrodes of 25 mm (Kendall Meditrac, Chicopee, Canada) were positioned on the skin after careful shaving and cleaning of the area with an abrasive cleaner and alcohol swabs to reduce skin impedance. The electrodes were placed over the belly of the muscles, parallel with the muscle fibers orientation and taped to the skin to minimize artifact movement. The EMG signals were amplified ($\times 100$), band-pass filtered at 20-500 Hz by a Butterworth 5th order digital filter, and A/D converted (14 bits resolution) at a sampling rate of 2000 Hz. EMG signals were extracted from MVIC and knee-extensor exercise and root mean square (RMS) values were calculated by a mathematical routine using Matlab® 7.1 software (Math Works Inc., USA). The onset and offset of EMG activity were obtained by a mathematical method (26). This was adopted as threshold criteria for determination of the muscle activation–deactivation dynamics. All RMS values obtained from each muscle were normalized by the RMS value for that specific muscle during the isometric MVIC. For the analysis of the overall activation during knee-extensor exercise RMS values from rectus femoris, vastus lateralis and vastus medialis were sum and averaged.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SEM. Based on previous study (27), a sample size of 11 individuals per group was estimated to have a power of 0.8 to detect a mean difference of 5.0 pg/mL in inflammatory response, for an alpha of 0.05. Clinical characteristics of CHF patients and healthy controls were compared by unpaired t-test or Mann-Whitney U test. Hemodynamic responses to the experimental protocol were assessed by one-way ANOVA with repeated measures, with the Newman-Keuls method to identify contrasts. A generalized estimated equation (GEE) was used to compare means within and between groups for each moment of the protocol. Data were analyzed using SPSS version 20 for

Windows software; (Inc., Chicago, IL). A $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Participants' and exercise characteristics

Table 1 shows characteristics of the participants. CHF patients and healthy controls were well matched for age, sex distribution, and body mass index. Patients with CHF presented moderate reduction of left-ventricular ejection fraction and lower HR and diastolic blood pressure (DBP) at rest, when compared with healthy controls. CHF patients had impaired functional capacity and reduced muscle strength when compared to healthy controls. Total cholesterol was lower in patients with CHF.

Strength test elicited lower mean blood pressure (MBP) (94 ± 5 vs. 110 ± 5 mmHg, $P < 0.05$) and similar HR responses (72 ± 3 vs. 79 ± 3 bpm) in CHF patients compared with healthy controls. In CHF patients the resistance exercise sessions induced similar responses MBP (105 ± 7 vs. 116 ± 5 mmHg) and lower HR responses (79 ± 1 vs. 100 ± 2 bpm, $P < 0.05$) in CHF group.

Inflammatory Cytokines responses to resistance exercise

Figure 1 presents inflammatory cytokines responses before, during (considering peak at the end of 5th set) and after (immediately, 60 min and 120 min) knee-extensor exercise. At baseline, all cytokines values were similar for patients with CHF and healthy controls.

Both groups presented increases in IL-6 plasma levels from baseline to peak exercise, but only CHF patients presented a significant change ($P < 0.05$ vs. baseline). Within groups IL-6 plasma levels remained unchanged throughout resistance exercise, except for the moment 120 min post-exercise in CHF group that showed a significant reduction from baseline ($P < 0.05$ vs. baseline). Comparisons between groups demonstrated

that CHF patients presented greater magnitude of change in IL-6 levels from baseline to peak (Δ IL-6_{peak}, $P < 0.05$ vs. healthy controls).

CHF patients and healthy controls presented significant increases in IL-18 plasma levels from baseline to peak exercise ($P < 0.05$ vs. baseline). Within groups IL-18 plasma levels changed throughout resistance exercise. Healthy controls showed a sustained increase immediately post-exercise ($P < 0.05$ vs. baseline) and both groups demonstrated significant reduction at 120 min after effort in IL-18 levels from baseline (both, $P < 0.05$ vs. baseline), whereas CHF showed greater magnitude than healthy controls ($P < 0.05$ vs. healthy controls). No significant changes in magnitude were observed between groups from basal to peak.

A single resistance exercise session for the lower limbs produced a rise in IL-10 up 60 min after effort in CHF patients and healthy controls (both, $P < 0.05$ vs. baseline). The magnitude in changes in IL-10 levels differ between groups, where CHF patients presented greater magnitude of change from baseline to peak (Δ IL-10_{peak}, $P < 0.05$ vs. healthy controls).

Lactate concentration responses to resistance exercise

Figure 2 represents the acute and subacute effects of resistance exercise in blood lactate concentrations. Within groups blood lactate levels changed throughout knee-extensor exercise and at recovery. Both presented significant increases, up to 120 min post-exercise in CHF patients and up to 60 min in healthy controls ($P < 0.001$ vs. baseline). Comparisons between groups demonstrated that CHF patients presented increased magnitude of change in lactate levels in post-exercise period demonstrating a delayed lactate kinetic recovery compared to healthy controls ($P < 0.001$ vs. healthy controls).

Muscular Activation during resistance exercise

The overall activation, values from rectus femoris, vastus lateralis and vastus medialis, during knee-extensor exercise demonstrated a higher percentage change in all exercise, except in 1st set (56 ± 4 vs. 41 ± 4 %, $P=0.058$), in CHF group compared with healthy controls (2nd set, 62 ± 8 vs. 42 ± 4 %; 3rd set, 62 ± 4 vs. 43 ± 3 %; 4th set, 62 ± 6 vs. 43 ± 4 %; 5th set 68 ± 7 vs. 47 ± 4 %, $P<0.05$).

Discussion

The main finding of the present study is that one resistance exercise session improves inflammatory status in CHF patients by attenuating IL-6 and IL-18 levels post-exercise, and inducing a sustained increase in IL-10. Together with these major results we observed that the magnitude of responses of the overall activation was higher in CHF patients during exercise accompanied by an increased in IL-6 expression at peak exercise when compared to healthy controls. Moreover, CHF patients demonstrated higher levels of blood lactate after exercise, reflecting in a retarded kinetic of lactate recovery post-exercise. To our knowledge, this is the first report on the beneficial effects of isolated resistance exercise on inflammatory status in this patient population.

Exercise training involves multiple adaptations including increased pre-exercise skeletal muscle glycogen content (28) and, as a consequence, the trained skeletal muscle is less dependent on plasma glucose and muscle glycogen as substrate during exercise (29). The beneficial effects of endurance exercise are well known (10, 16-17, 30-33). Baseline levels of IL-6 are reduced after training in patients with coronary artery disease (34). However, the anti-inflammatory effect of strength training and strength exercises is less studied in CHF population (35).

Inflammatory activation with increased cytokine levels has been described by several authors as an important factor in clinical deterioration in CHF (30, 36-37). High

serum levels of IL-18 were associated with an increased risk of developing cardiovascular disease in the general population, increased mortality in CHF patients and development of congestive heart failure and acute myocardial infarction in patients with acute coronary syndromes IL-18 mediates acute cardiac effects such as contractile dysfunction as well as chronic cardiac changes like hypertrophy and fibrosis (38-43). Our results for the IL-18 showed higher baseline values in patients with CHF compared with healthy individuals. There was a significant decrease in IL-18 levels in both groups after resistance exercise, and this response was more exacerbated in CHF patients. Previous studies demonstrated reduced levels of IL-18 after aerobic training, but not after resistance training. It might be in part because strength training was combined with flexibility and balance training, what may have contributed to the negative finding in reducing IL-18 (44). Beta adrenergic receptors may play a role in regulating cytokine release in several chronic disease states associated with inflammation. These receptors are expressed on several cells and tissue that can secrete pro-inflammatory cytokines including leukocytes, adipose tissue, myocardium and skeletal muscles. One proposed mechanism to explain an anti-inflammatory effect of exercise is that exercise training reduces the density of beta adrenergic receptors in the myocardium and therefore would minimize IL-18-induced damage (45).

The presence of a chronic low-level increase of plasma IL-6 (usually <10 pg/mL) is associated with low physical activity (46-48), cardiovascular disease (49) and may serve as a predictor of mortality (50). Epidemiological studies have reported a negative association between the amount of regular physical activity and the baseline plasma IL-6 levels, with lower baseline plasma IL-6 in more physically active (48, 51-52). Since our healthy individuals were sedentary for at least six months, this may explain the slightly elevated baseline IL-6 levels. Since the first study in 1991 (53), several studies have consistently reported that the plasma IL-6 concentration increases in response to exercise (9). Although

the plasma concentration of various cytokines may be affected by exercise, IL-6 increases more dramatically than any other cytokine investigated (8, 14, 54-55). The plasma IL-6 concentration is ~1 pg/mL or even lower in resting healthy subjects (9, 12). In contrast, the plasma IL-6 concentration may reach 10000 pg/mL in response to severe systemic infections (56). Less dramatic increases of plasma IL-6 are found in numerous inflammatory and infectious diseases. Considering that the elevation of IL-6 in response to exercise may exert anti-inflammatory effects (17, 33, 57), our data suggest that resistance exercise may contribute to the anti-inflammatory response to acute effort.

The contracting skeletal muscle *per se* appears to be one of the main sources of IL-6 in the circulation in response to exercise: Of note, the exercise-induced increase of plasma IL-6 is not linear over time; repeated measurements during exercise show an accelerating increase of the IL-6 in plasma in an almost exponential manner (58-60). Furthermore, the peak IL-6 level is reached at the end of the exercise or shortly thereafter (58-59), followed by a rapid decrease towards pre-exercise levels. Evidence that contracting muscle fibers themselves are a source of IL-6 mRNA and protein has been achieved by analysis of biopsies from the human vastus lateralis (61-62).

Accordingly, IL-6 appears to accumulate within the contracting muscle fibers as well in the interstitium during exercise. However, it has been the simultaneous measurement of arterial-venous IL-6 concentrations and blood flow across the leg that has demonstrated that large amounts of IL-6 can be released from the exercising leg (60). In the same study, the authors also estimated that the net release from the exercising leg could account for the systemic increase of plasma IL-6, assuming that IL-6 is distributed in the extracellular compartment and that IL-6 content in blood is the same in plasma and the cellular fraction. (60). Our findings corroborate this evidence demonstrating a rapid rise of IL-6 levels at the end of resistance exercise, which is not reproduced in healthy subjects

probably due to a low load or duration of exercise as reflected in the overall muscle activation.

Overall, the combination of mode, intensity and duration of the exercise determines the magnitude of the exercise-induced increase of plasma IL-6. The IL-6 response is sensitive to the exercise intensity (63), which again indirectly represents the muscle mass involved in the contractile activity. Since contracting skeletal muscle per se is an important source of IL-6 found in the plasma (58, 60), it is therefore not surprising that exercise involving a limited muscle mass, e.g. the muscles of the upper extremities, may be insufficient in order to increase plasma IL-6 above pre-exercise level (64-66). In contrast, running – which involves several large muscle groups – is the mode of exercise where the most dramatic plasma IL-6 increases have been observed. Exercise duration is the single most important factor determining the post-exercise plasma IL-6 amplitude. More than 50% of the variation in plasma IL-6 following exercise can be explained by exercise duration alone. Since exercise at high intensity often is associated with shorter duration of the exercise and vice versa, the relationship between the plasma IL-6 increase and the duration may be even more pronounced if adjusted for the exercise intensity. This relationship is remarkably insensitive to the mode of exercise, although the highest increases of plasma IL-6 generally are found in response to running (46).

IL-6 appears to be capable of enhancing its own transcription (72), which may partly explain the almost exponential increase of IL-6 towards the end of exercise. However, it should be noted that the IL-6 released into the circulation is cleared very quickly, thus the plasma IL-6 exercise-induced is limited in particular in response to short bouts of exercise (46, 67-69).

Several mechanisms may link muscle contractions to IL-6 synthesis. Changes in calcium homeostasis, impaired glucose availability, and increased formation of reactive oxygen species are all capable of inducing transcription factors regulating IL-6 gene

transcription. The synthesized IL-6 may act locally within the contracting skeletal muscle in a paracrine manner or be released into the circulation, thus able to induce systemic effects such as in lymphocytes, macrophages, and monocytes, the circulating IL-6 may stimulate the production of interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and IL-10. Evidences also suggests that the prophylactic effect of exercise may, to some extent, be ascribed to the anti-inflammatory effect of regular exercise mediated via a reduction in visceral fat mass and/or by induction of an anti-inflammatory environment with each bout of exercise (e.g. via increases in circulating anti-inflammatory cytokines including IL-1 receptor antagonist and IL-10).

Our results evidenced that one isolated resistance exercise session can induce a rise in IL-10 levels up to 60 min after effort in both groups. This elicits the anti-inflammatory effects and probably adaptations that resistance training can promote especially in CHF due to the elevated inflammation status. Anti-inflammatory cytokines, particularly IL-10, have gained prominence and may have an important role in the pathophysiology of CHF (70-71). In patients with CHF, a decrease in IL-10 plasma concentration has been reported and positively correlated with a decrease in the left ventricular ejection fraction (72). In this regard, several studies have shown changes in plasma concentration of IL-10 and IL-1 receptor antagonist after exercise, a condition which can contribute to the anti-inflammatory milieu, and thus be an important mediator of the anti-inflammatory effects of physical training. IL-10 can act in different cell types and induces suppression of inflammatory response in several cell types. Moreover, despite increasing evidence indicating the existence of a relationship between the anti-inflammatory effect of exercise and its protective and/or inhibitor effect in various clinical pictures, possible long range effects (training) are not well characterized, especially regarding resistance training (18).

Controlled trials of exercise training also demonstrate reduced levels of the inflammatory cytokines after training and a correlation with an improvement in peak

oxygen uptake (73-74). These observations suggest that inflammatory mediators are involved in the skeletal muscle myopathy of CHF and the consequent experience of fatigue and exercise intolerance. Circulating IL-6 may synergize with other molecules to induce muscular atrophy in some disease states. For instance, activation of the renin–angiotensin system (SAA), which is commonly found to be induced in CHF is known to cause severe muscle degradation (75). In vitro experiments confirmed that neither IL-6 nor SAA alone induce significant changes in protein degradation or myotube size (76-77), but taken together, these data indicate that Angiotensin II stimulates liver-dependent systemic release of IL-6 and SAA that synergistically target muscle cells to induce muscle proteolysis by inhibiting insulin growth factor 1-dependent signaling (78).

A significant association was demonstrated between elevated serum cytokine levels and functional class or the degree of exercise intolerance in CHF patients (30). Inflammatory cytokines may alter skeletal muscle histology and have a negative impact on left ventricular remodeling and cardiac contractility (30, 37, 79). Exercise training has been documented to improve the inflammatory profile in CHF by inhibition of cytokine production, regulation of monocyte activation and adhesion, inhibition of inflammatory cell-growth signals and growth factor production, reduction of soluble apoptosis signaling molecules (10), and attenuation of monocyte endothelial cell adhesive interaction (16). On the other hand changes in skeletal muscle, but not systemic expression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1-beta, and IL-6 have been reported in heart failure patients undertaking a regimen of 10 min cycling, 4–6 times daily for 6 months (30). This study suggested the existence of a cytokine cascade in which levels may be changed in different rates in different tissues.

Skeletal myopathy of CHF is characterized by muscle fiber atrophy and fiber type shift from oxidative to glycolytic fiber types, decreased capillary number per muscle fiber, rapid depletion of high-energy phosphates and rapid decrease in muscle pH during

exercise, and decreased mitochondrial density and oxidative enzyme content. Skeletal myopathy in CHF limits exercise capacity (80). In our study, there was a more pronounced overall muscular activation during resistance exercise in CHF group accompanied by the reduced muscle strength elicited in 1-RM test. It is likely secondary to the muscle abnormalities seen in skeletal myopathy. Exacerbated muscle activation reflects a larger number of motor units recruited by muscular contraction at the same 1-RM load, which in our patients was indicative of early mechanical fatigue, a marked characteristic of this pathological scenario. Together with these findings, the results of lactate kinetic in recovery after effort demonstrated slower withdrawal in CHF patients compared to healthy controls. With maximal exercise testing, the CHF patient typically reports leg fatigue and increased lactate release from leg muscles, which supports the presence of skeletal muscle dysfunction. Lactate levels correlate closely with maximal exercise capacity, suggesting a link between muscle dysfunction and exercise intolerance in CHF (81-82). A decrease in leg venous lactate levels seems to be inversely related to the changes in mitochondrial volume and density and not to leg blood flow (83). The compromise of cardiac output during exercise caused by an inability of the heart to maintain adequate blood flow to metabolic needs, enhances extraction of the oxygen at rest and progressively up to a maximum exercise. With the aggravation of the disease, the reduction of the flow causes rapidly reaches the oxygen extraction threshold at submaximal loads, increasing lactate production, therefore, decreasing muscle pH during exercise that leads to mechanical failure and anticipates the fatigue in this group of patients with heart failure (84-88).

Our study has some limitations. Our sample was comprised of only 11 patients with CHF and 10 controls. However, with this sample we had adequate power to find significant changes in cytokine levels. Additionally this is probably the first study to evaluate the isolated effect of resistance exercise on cytokines in patients with overt CHF. Our resistance exercise session lasted approximately 20 min at moderate-intense load. Perhaps

a longer and varied session would reflect in a more exacerbated cytokine response. Nevertheless the perception of fatigue, lactate levels and other objective measures of fatigue give evidence that the performed exercise session managed to achieve a moderate to intense level.

In conclusion our findings suggest that one isolated resistance exercise session is capable to induce anti-inflammatory effects via attenuation of pro-inflammatory and a sustained increase in anti-inflammatory cytokines after effort.

Acknowledgements

This work was supported in part by grants from CAPES and CNPq, Brasília, Brazil, and FIPE-HCPA, Porto Alegre, Brazil

Disclosures: none

Table 1. Subject's characteristics

| | CHF patients | Healthy controls |
|--|--------------|------------------|
| n | 11 | 10 |
| Men/ women | 8/3 | 8/2 |
| Age, yr | 58 ± 1 | 57 ± 1 |
| Body mass index, kg.m ⁻² | 26 ± 1 | 26 ± 1 |
| Etiology of CHF | | |
| Ischemic/non-ischemic | 2/9 | -- |
| LVEF, % | 29 ± 2 | -- |
| NYHA II/III | 8/3 | -- |
| VO _{2peak} , mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ | 21 ± 1** | 29 ± 2 |
| RER peak | 1,13 ± 0,04 | 1,17 ± 0,02 |
| Knee-extensor, Load 1-RM, Kg | 52 ± 6* | 87 ± 7 |
| Resting systolic BP, mmHg | 112 ± 4 | 121 ± 5 |
| Resting diastolic BP, mmHg | 69 ± 2* | 80 ± 4 |
| Heart rate, bpm | 65 ± 2* | 74 ± 3 |
| Total cholesterol, mg/dL | 174 ± 9* | 206 ± 10 |
| HDL cholesterol, mg/dL | 40 ± 2 | 53 ± 4 |
| LDL cholesterol, mg/dL | 101 ± 7 | 131 ± 12 |
| Triglycerides, mg/dL | 153 ± 17 | 125 ± 12 |
| Blood glucose, mg/dL | 89 ± 3 | 92 ± 2 |
| Medications | | |
| β-Blockers | 11 | -- |
| Diuretics | 9 | -- |
| ACE-i or ARB | 11 | -- |
| Digoxin | 4 | -- |
| Anticoagulants | 3 | -- |

Data are mean ± SEM or number of subjects. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; BP, blood pressure; CHF, chronic heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; RER, respiratory exchange ratio; VO_{2peak}, peak oxygen uptake; 1-RM, one repetition maximum. *P<0.001 vs. healthy controls; **P<0.05 vs. healthy controls.

Figure 1. Inflammatory cytokines

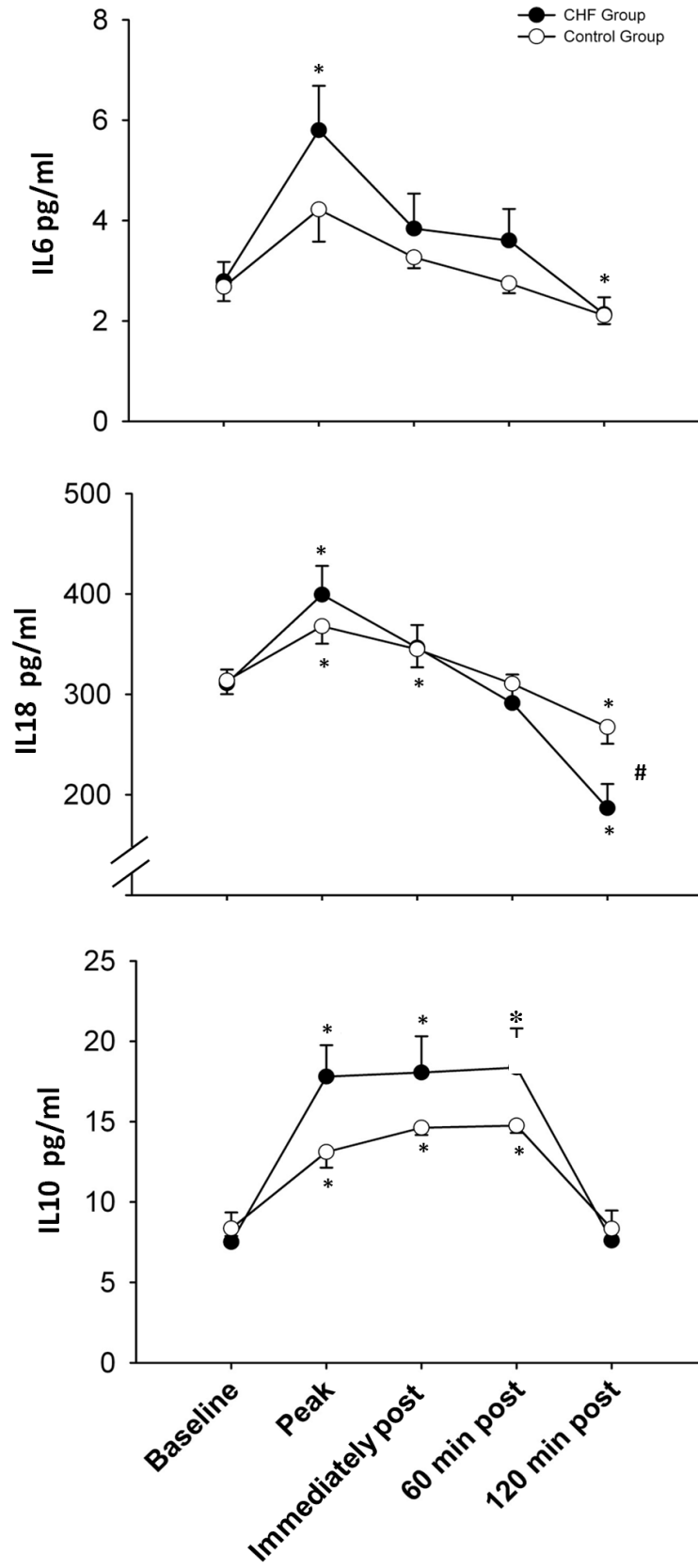


Figure 2. Lactate Concentration

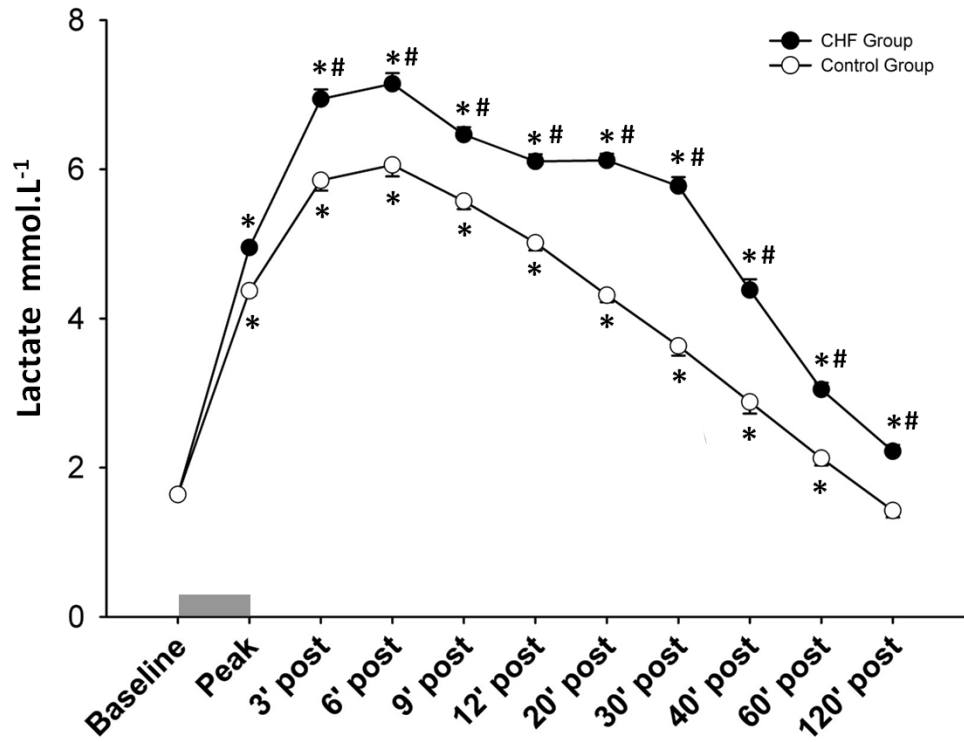
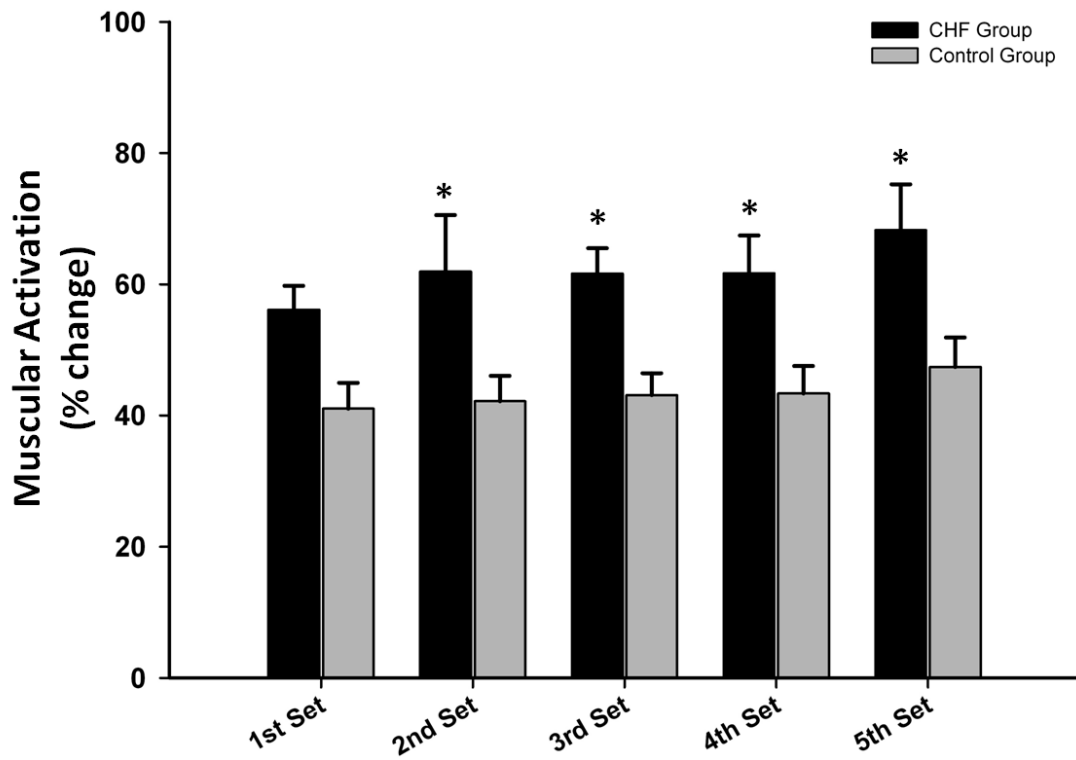


Figure 3. Overall Muscular Activation



Legends

Fig 1. Inflammatory responses to exercise in CHF group (●) or healthy controls (○). CHF patients presented a significant increase in interleukin-6 (IL-6) and interleukin-18 (IL-18) plasma levels in peak exercise ($*P<0.05$ vs. baseline) and a significant reduction from baseline at 120 min post-exercise ($*P<0.05$ vs. baseline). There was also an increase in interleukin-10 (IL-10) up to 60 min post exercise in CHF patients ($*P<0.05$ vs. baseline). The same pattern of response was observed for all cytokines, except for IL-6, in the control group. CHF patients presented greater magnitude of change in IL-6 (Δ IL-6_{peak}, $P<0.05$ vs. healthy controls) and IL-10 (Δ IL-10_{peak}, $P<0.05$ vs. healthy controls) levels from baseline to peak.

Fig. 2. Blood lactate concentrations before, during and after exercise in CHF group (●) or healthy controls (○). Both groups presented significant increases, up to 120 min post-exercise in CHF patients and up to 60 min in healthy controls ($*P<0.001$ vs. baseline). CHF group demonstrated a delayed lactate kinetic recovery compared to controls ($\#P<0.001$ vs. healthy controls).

Fig. 3. Overall muscular activation during exercise in CHF patients (black bars) and in healthy controls (grey bars). The overall muscular activation demonstrated a higher percentage change in all exercise, except in 1st set, in CHF group compared with controls (62 ± 4 vs. 43 ± 5 %, $*P<0.05$).

References

1. Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, Strasburger CJ, Hooper J, Poole-Wilson PA, et al. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol.* 1998; **32**(2):393-7.
2. Anker SD, Rauchhaus M. Insights into the pathogenesis of chronic heart failure: immune activation and cachexia. *Curr Opin Cardiol.* 1999; **14**(3):211-6.
3. Moldawer LL, Sattler FR. Human immunodeficiency virus-associated wasting and mechanisms of cachexia associated with inflammation. *Semin Oncol.* 1998; **25**(1 Suppl 1):73-81.
4. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol.* 1996; **27**(5):1201-6.
5. Budgett R. Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome. *Br J Sports Med.* 1998; **32**(2):107-10.
6. Meadows KA, Holly JM, Stewart CE. Tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis is associated with suppression of insulin-like growth factor binding protein-5 secretion in differentiating murine skeletal myoblasts. *J Cell Physiol.* 2000; **183**(3):330-7.
7. Vescovo G, Volterrani M, Zennaro R, Sandri M, Ceconi C, Lorusso R, et al. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. *Heart.* 2000; **84**(4):431-7.
8. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011; **214**(Pt 2):337-46.
9. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *J Physiol.* 1998; **508** (Pt 3):949-53.
10. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; **39**(4):653-63.
11. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002; **16**(11):1335-47.

12. Bruunsgaard H, Galbo H, Halkjaer-Kristensen J, Johansen TL, MacLean DA, Pedersen BK. Exercise-induced increase in serum interleukin-6 in humans is related to muscle damage. *J Physiol*. 1997; **499** (Pt 3):833-41.
13. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, et al. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch*. 2003; **446**(1):9-16.
14. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; **283**(6):E1272-8.
15. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2005; **98**(4):1154-62.
16. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001; **22**(9):791-7.
17. Smart NA, Larsen AI, Le Maitre JP, Ferraz AS. Effect of exercise training on interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure. *Cardiol Res Pract*. 2011; **2011**:532620.
18. Batista ML, Jr., Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol*. 2009; **93**(6):643-51, 92-700.
19. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Collis J, Goodman C, Rankin S, et al. Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. *J Appl Physiol*. 2000; **88**(5):1565-70.
20. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *J Card Fail*. 2004; **10**(1):21-30.
21. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2001; **90**(6):2341-50.
22. Hare DL, Ryan TM, Selig SE, Pellizzer AM, Wrigley TV, Krum H. Resistance exercise training increases muscle strength, endurance, and blood flow in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1999; **83**(12):1674-7, A7.

23. Meyer K, Hajric R, Westbrook S, Haag-Wildi S, Holtkamp R, Leyk D, et al. Hemodynamic responses during leg press exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; **83**(11):1537-43.
24. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; **14**:377-81.
25. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; **34**(2):364-80.
26. Diefenthaeler F, Coyle EF, Bini RR, Carpes FP, Vaz MA. Muscle activity and pedal force profile of triathletes during cycling to exhaustion. *Sports Biomech.* 2012; **11**(1):10-9.
27. Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003; **546**(Pt 1):299-305.
28. Schantz P, Henriksson J, Jansson E. Adaptation of human skeletal muscle to endurance training of long duration. *Clin Physiol.* 1983; **3**(2):141-51.
29. Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GF, Hill RE, Grant SM. Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1996; **81**(5):2182-91.
30. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; **42**(5):861-8.
31. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001; **88**(7):805-8.
32. Larsen AI, Helle KB, Christensen M, Kvaloy JT, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008; **127**(1):117-20.
33. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, Coats AJ. Exercise training in chronic heart failure: effects on pro-inflammatory markers. *Eur J Heart Fail.* 2005; **7**(2):189-93.
34. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol.* 2005; **100**(1):93-9.

35. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002; **23**(23):1854-60.
36. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure. *Int J Cardiol.* 2000; **72**(3):209-13.
37. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004; **90**(4):464-70.
38. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation.* 2002; **106**(1):24-30.
39. Jefferis BJ, Papacosta O, Owen CG, Wannamethee SG, Humphries SE, Woodward M, et al. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Atherosclerosis.* 2011; **217**(1):227-33.
40. Hartford M, Wiklund O, Hulten LM, Persson A, Karlsson T, Herlitz J, et al. Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; **30**(10):2039-46.
41. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation.* 2003; **108**(20):2453-9.
42. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014; **35**(9):578-89.
43. Gao Y, Tong GX, Zhang XW, Leng JH, Jin JF, Wang NF, et al. Interleukin-18 levels on admission are associated with mid-term adverse clinical events in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Int Heart J.* 2010; **51**(2):75-81.
44. Kohut ML, McCann DA, Russell DW, Konopka DN, Cunnick JE, Franke WD, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun.* 2006; **20**(3):201-9.

45. Nieto JL, Laviada ID, Guillen A, Haro A. Adenylyl cyclase system is affected differently by endurance physical training in heart and adipose tissue. *Biochem Pharmacol.* 1996; **51**(10):1321-9.
46. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006; **12**:6-33.
47. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports.* 2007; **17**(5):580-7.
48. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med.* 2005; **40**(4):432-7.
49. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006; **98**(1):14-8.
50. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw.* 2002; **13**(4):389-91.
51. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; **59**(3):242-8.
52. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004; **52**(7):1098-104.
53. Northoff H, Berg A. Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med.* 1991; **12 Suppl 1**:S9-15.
54. 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.
55. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003; **24**(2-3):113-9.
56. Friedland JS, Suputtamongkol Y, Remick DG, Chaowagul W, Strieter RM, Kunkel SL, et al. Prolonged elevation of interleukin-8 and interleukin-6 concentrations

in plasma and of leukocyte interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized *Pseudomonas pseudomallei* infection. *Infect Immun.* 1992; **60**(6):2402-8.

57. Meyer K, Samek L, Schwaibold M, Westbrook S, Hajric R, Beneke R, et al. Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. *Med Sci Sports Exerc.* 1997; **29**(3):306-12.

58. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, et al. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol.* 2004; **558**(Pt 2):633-45.

59. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *J Physiol.* 1998; **513** (Pt 3):889-94.

60. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000; **529 Pt 1**:237-42.

61. Hiscock N, Chan MH, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J.* 2004; **18**(9):992-4.

62. Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *FASEB J.* 2003; **17**(14):2166-8.

63. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000; **83**(6):512-5.

64. Bergfors M, Barnekow-Bergkvist M, Kalezic N, Lyskov E, Eriksson JW. Short-term effects of repetitive arm work and dynamic exercise on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol Scand.* 2005; **183**(4):345-56.

65. Hirose L, Nosaka K, Newton M, Laveder A, Kano M, Peake J, et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. *Exerc Immunol Rev.* 2004; **10**:75-90.

66. Nosaka K, Clarkson PM. Changes in indicators of inflammation after eccentric exercise of the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc.* 1996; **28**(8):953-61.

67. Montero-Julian FA, Klein B, Gautherot E, Brailly H. Pharmacokinetic study of anti-interleukin-6 (IL-6) therapy with monoclonal antibodies: enhancement of IL-6 clearance by cocktails of anti-IL-6 antibodies. *Blood.* 1995; **85**(4):917-24.

68. Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krstrup P, et al. Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; **285**(2):E397-402.
69. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88**(7):3005-10.
70. Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, Garlichs CD. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2003; **105**(1):45-50.
71. Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M, Tomoike H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-alpha. *Jpn Circ J.* 1999; **63**(12):951-6.
72. Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest.* 2002; **32**(11):803-10.
73. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, Sakitani K, Hiramatsu Y, Kamiyama Y, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 1998; **27**(5):1296-303.
74. Davies KJ, Quintanilha, A.T., Brooks, G.A. and Packer, L. . Free radicals and tissue damage produced by exercise. . *Biochem Biophys Res Commun* 1982; **107**:1198-205.
75. Ronsen O, Lea T, Bahr R, Pedersen BK. Enhanced plasma IL-6 and IL-1ra responses to repeated vs. single bouts of prolonged cycling in elite athletes. *J Appl Physiol (1985).* 2002; **92**(6):2547-53.
76. Rosendal L, Sogaard K, Kjaer M, Sjogaard G, Langberg H, Kristiansen J. Increase in interstitial interleukin-6 of human skeletal muscle with repetitive low-force exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2005; **98**(2):477-81.
77. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003; **278**(46):45777-84.
78. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes.* 2005; **54**(10):2939-45.

79. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol.* 2002; **83**(1):25-32.
80. Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010; **3**(4):537-46.
81. Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011; **58**(6):561-9.
82. Simonton CA, Higginbotham, N.B., Cobb, F.R. . The ventilatory threshold: quantitative analysis of reproducibility and relation to arterial lactate concentration in normal subjects and in patients with chronic congestive heart failure. . *Am J Cardiol.* 1988; **62**:100 –7.
83. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigl C, Hilbrich L, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997; **29**(5):1067-73.
84. Conn EH, Willians, R.S., Wakace, A.G. . Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. . *Am J Cardiol.* 1982; **49** 296-300.
85. Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; **280**(3):H1286-92.
86. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; **323**(4):236-41.
87. Schaufelberger M, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997; **18**(6):971-80.
88. Sullivan MJ, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. *Circulation.* 1990; **81**(1 Suppl):II47-58.

Hemodynamic profile during resistance exercise in chronic heart failure patients evaluated by Impedance Cardiography

Grace Guindani^a, Paula Figueiredo da Silva^a, Daiane Silvello^b, Anderson Donelli da Silveira^{a,c} and Sandro Cadaval Gonçalves^{a,c}

^aExercise Pathophysiology Research Laboratory and Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ^bLaboratory of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre;; and ^cPost-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande Sul; Porto Alegre, Brazil.

Head title: Acute effects in heart failure

Word Count: Abstract: 249
Text without references:

Address for correspondence and reprint requests:

Sandro Cadaval Gonçalves, MD, ScD
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350,
90035-007 Porto Alegre, RS, Brazil
Phone: +55 51 9705 1208
Fax: +55 51 3359 6332
E-mail: scadaval@gmail.com

Abstract

Background A better understanding of the acute hemodynamic response to resistance exercise could promote its use in different patient populations, including heart failure patients. The aim of this study was to follow the evolution of cardiac parameters: heart rate (HR), blood pressure (SBP and DBP), cardiac output (CO), stroke volume (SV), in a continuous and non invasive manner during knee-extensor exercise.

Methods Eleven CHF patients and 10 healthy controls participated in one resistance exercise session. Subjects performed bilateral knee-extensor exercise at an intensity of 70% of one repetition maximum, 5 sets of 15 repetitions (concentric phase, 3 seconds; eccentric phase, 3 seconds). Exercise cadence was controlled by a metronome, with 90-seconds interval between sets. During all exercise CO and SV were continuously measured with a Physio Flow impedance cardiography.

Results Rest SV did not differ between groups (43 ± 3 vs. 45 ± 3 mL) and increased similarly during the exercise bout (59 ± 4 vs. 64 ± 3 mL). As expected, cardiac output showed different values at rest ($2,5\pm 0,2$ vs. $3\pm 0,2$ L/min, $P<0.05$) and during effort ($4\pm 0,2$ vs. $6,5\pm 0,1$ L/min, $P<0.05$) for CHF and healthy patients respectively, but both increased similarly during exercise. Cardiac index showed increased values in response to resistance exercise in both groups. This effect was significantly lower in CHF group when compared to healthy controls ($2\pm 0,2$ vs. $4\pm 0,1$ bpm, $P<0.05$).

Conclusion: This study demonstrated the feasibility of a noninvasive monitoring of cardiac parameters during resistance exercise in well-compensated CHF patients. This monitorization revealed stability of left ventricular function parameters during resistance exercise.

Keywords: strength exercise, cardiac function, acute and subacute effects.

Introduction

Impedance cardiography (ICG) is a noninvasive modality that utilizes changes in impedance across the thorax to assess hemodynamic parameters, including cardiac output (CO). This method provides a clinically acceptable evaluation of CO in chronic heart failure (CHF) patients submitted to resistance exercise compared to invasive techniques as Fick principle (1).

Muscle wasting and reduced peak oxygen consumption are hallmarks of CHF (2-5) as well as negative prognostic factors (2, 6). Total muscle cross-sectional area and strength of quadriceps muscle account for a high percentage of the variance in peak oxygen consumption in these patients (6). Resistance training as well as acute exercises in this modality target the peripheral limitations to exercise tolerance evident in patients with CHF improving cardiorespiratory fitness, skeletal muscle strength, and vascular function (7-11).

This impaired muscular strength in CHF when compared with healthy normals has been demonstrated to be due to a smaller muscle cross-sectional area, (3, 12-13) but not to a reduced maximum force generated per area of muscle (12). Despite well-described abnormalities of skeletal muscle (14) and the benefits of resistance training on partially reversing these muscle weakness (7), this exercise modality traditionally has been discouraged because of concerns for furthering impairment of left ventricular function and potential adverse left ventricular remodeling related to increased afterload during the lifting phase. In reality, at the intensity of resistance training performed by patients with CHF, the hemodynamic responses do not exceed levels attained during standard exercise testing, and adverse remodeling after resistance training has not been demonstrated (15-16). Thus, resistance training can be incorporated safely into rehabilitation programs for patients with CHF, although further studies are needed (17-18).

Therefore, it is essential to demonstrate the safety and tolerability of rhythmic resistance exercise on cardiovascular function in CHF. In this regard, we designed a study to assess central hemodynamic responses during knee-extensor exercise in patients with stable CHF compared with healthy controls, by monitoring using a non-invasive method which is feasible to control the exercise sessions in this population.

Patients and Methods

Study Participants

Eleven outpatients with CHF (eight men, three women) and ten healthy individuals physically inactive for at least 6 months participated in this study. All CHF patients had left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction below 40% determined by echo) and were clinically stable for at least 6 months before the study. Patients unable to exercise or presenting any conditions such as diabetes mellitus, uncontrolled hypertension, pulmonary, or advanced renal failure were not included. Female patients with CHF and healthy women were postmenopausal and not taking hormone replacement therapy. Ten subjects matched for age, gender, and race, were included in the control group. Such individuals were normotensive, not exercising regularly, not taking medications, and without any symptoms attributable to cardiovascular diseases, as identified by medical history, physical examination, resting electrocardiogram, cardiopulmonary exercise testing, and blood chemistry.

Exclusion criteria for both groups were current smoking, body mass index >30 kg/m², or issues to accomplish the study scheduling. The Institutional Review Board approved the study protocol and all participants gave their written informed consent before participation.

Study Design

A cross-sectional study was performed comprising three different visits. In the first visit, all subjects performed baseline evaluation which comprised anamnesis and physical examination, blood samples collection and symptom limited incremental cardiopulmonary exercise testing on treadmill. One week later individuals were submitted to knee-extension one repetition maximum (1-RM) test. During this period, both patients and controls also participated in familiarization sessions for the knee extension exercise protocol. In the third visit, the experimental protocol was applied.

Experimental Protocol

The experimental protocol was designed to evaluate the acute and subacute effects of resistance exercise (knee-extensor) on hemodynamics parameters evaluated by impedance cardiography in CHF patients. Subjects came to the laboratory in the morning, after an overnight fast, and rested for 30 min before baseline started the protocol.

Exercise session was preceded by specific warm-up with two sets of 15 repetitions at 10% of 1-RM, for knee-extensor exercise. Subsequent to the warm-up individuals initiated the resistance exercise session, in the seated position on an adjustable chair (Acadmix Executive, Metalmix, São Paulo, Brazil) with their knees flexed at 90°. Subjects performed bilateral knee-extensor exercise at an intensity of 70% of 1-RM, 5 sets of 20 repetitions (concentric phase, 3 sec; eccentric phase, 3 sec). The approximate duration of exercise sessions was 15-20 min. Central hemodynamics were monitored during the exercise session. Exercise cadence was controlled by a metronome, with 90-sec interval between sets. During exercise, blood pressure (BP) was measured with a noninvasive automatic device (Dinamap 1846 SX/P; Critikon, Florida, USA) at the interval between sets. At the end of every set, leg effort perception was evaluated by the modified

categorical Borg Scale (19). Participants were verbally encouraged and instructed to expire during the concentric phase (20).

Measurements

Cardiopulmonary Exercise Testing

Cardiopulmonary exercise testing was performed on a treadmill (Inbramed, Porto Alegre, Brazil), with initial speed at 3 km/hour and increments of 0.2 km/hour every 20 seconds. Inclination started at 0% and was increased by 0.5%/min. Tests were symptom-limited or interrupted by volitional fatigue, fulfilling maximality criteria ($RER > 1.1$). Electrocardiogram was continuously monitored throughout the test and BP was measured manually every 2 min. Respiratory variables were acquired breath-by-breath and averaged in 20-sec intervals, using a commercial system (Metalyzer 3B, CPX system, Cortex, Leipzig, Germany). Peak oxygen uptake (VO_2 peak) was considered as the highest oxygen level attained during exercise near to maximal effort.

Strength Exercise Testing

Test was preceded by specific warm-up for knee extensor exercise. The 1-RM was performed in the knee-extensor exercise chair, as previously described by Kraemer et al. (2002) (21). During the strength test, HR and BP were measured with an automatic device (Dinamap 1846 SX/P; Critikon, Florida, USA) at the interval between attempts. Participants were verbally encouraged and instructed to expire during the concentric phase (20).

Central hemodynamic monitoring during exercise

Variables of central hemodynamic were measured noninvasively throughout the experimental protocol using an impedance cardiography device (Physio Flow PF enduro,

Manatec Biomedical, France). The Physio Flow device and its methodology have been described elsewhere (22). Prior to each measurement, the system was autocalibrated and adjusted to age, stature, body mass, and blood pressure values. Verification of the correct signal quality was performed by visualizing ECG tracing, its first derivative (dECG/dt), and the impedance waveform (\ddot{Z}) with its first derivative (dZ/dt) (1).

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SEM. Based on previous study (20), a sample size of 11 individuals per group was estimated to have a power of 0.8 to detect a mean difference of 1.0 L/min/m² in cardiac index response, for an alpha of 0.05. Clinical characteristics of CHF patients and healthy controls were compared by unpaired t-test or Mann-Whitney U test. A generalized estimated equation (GEE) was used to compare hemodynamic responses within and between groups for each moment of the protocol. Data were analyzed using SPSS version 20 for Windows software; (Inc., Chicago, IL). A $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Participants' and exercise characteristics

Table 1 shows participants' characteristics. CHF patients and healthy controls were well matched for age, sex distribution, and body mass index. CHF patients presented moderate reduction of left-ventricular ejection fraction, and lower HR and diastolic (DBP) at rest, when compared with healthy controls. Interestingly, CHF patients had impaired functional capacity and reduced muscle strength when compared to healthy controls. Total cholesterol was lower in patients with CHF.

Strength test elicited lower systolic blood pressure (SBP) (122 ± 5 vs. 139 ± 5 mmHg, $P < 0.05$), DBP (75 ± 4 vs. 91 ± 3 mmHg, $P < 0.05$) and mean blood pressure (MBP) (94 ± 5 vs.

110±5 mmHg, $P<0.05$) and similar HR responses (72±3 vs. 79±3 bpm) in CHF patients compared with healthy controls. Healthy controls demonstrated significantly increases in SBP, DBP, MBP and HR compared to baseline values in the strength day test. This same pattern was observed in CHF group except for SBP that was similar in baseline and during 1-RM test (Table 2).

Central hemodynamic responses to resistance exercise

Figure 1 presents central hemodynamic responses to resistance exercise. Rest stroke volume did not differ between groups (43±3 vs. 45±3 mL) and increased similarly during the exercise bout (59±4 vs. 64±3 mL). Although, as expected, cardiac output showed different values at rest (2,5±0,2 vs. 3±0,2 L/min, $P<0.05$) and during effort (4±0,2 vs. 6,5±0,1 L/min, $P<0.05$) for CHF and healthy patients respectively, but both increased during exercise. Similar values on rest (109±11 vs. 95±1 mL) and during exercise (122±5 vs. 119±3 mL) were observed in end-diastolic volume of left-ventricle in CHF and healthy controls, respectively. The magnitude of change on this parameter was similar between groups. During the course of knee-extensor exercise at 70% load, CHF patients and healthy controls demonstrated significantly higher heart rate and mean arterial blood pressure, but the magnitude of change was similar in both groups for mean blood pressure (105±7 vs. 116±5 mmHg) and lower for heart rate (79±1 vs. 100±2 bpm, $P<0.05$) in CHF patients. Cardiac index showed increased values in response to resistance exercise in both groups. This effect was significantly lower in CHF group when compared to healthy controls (2±0,2 vs. 4±0,1 bpm, $P<0.05$).

Discussion

The major finding of this study is that acute resistance exercise can improve CO, as well as end diastolic volume in both, CHF patients and healthy controls. Our findings demonstrate the stability of central hemodynamics in CHF patients during isolated

resistance exercise, which involves large muscle groups, and the appropriateness of mode and intensity applied (load 70% 1-RM) as it relates to cardiovascular stress, constituting a safe modality of training for this specific population.

Due to an increased metabolic demand of active muscles, cardiovascular responses differ based on the mode of exercise chosen (rhythmic/dynamic vs. static isometric), muscle groups/mass involved (single leg/arm vs. double leg/ arm) (23-24), and the intensity of muscle contraction (25). Depending on the duration and intensity of the resistance exercise, HR can substantially increase and may approach age-predicted maximum as usually occur when an exercise testing is performed. . Blood pressure responses, both systolic and diastolic, may potentially surpass values achieved during standard exercise testing. Whereas DBP would be expected to decrease or not change with aerobic exercise in normotensive patients, substantial rises in DBP have been observed with resistance training. During dynamic exercise, CO increases to ensure adequate perfusion to the working musculature. This augment is achieved firstly by a withdrawal of parasympathetic tone; afterwards a raise in sympathetic activity, directly and indirectly increases heart rate and contractility; and pronounced vasoconstriction of the venous vasculature causing a greater venous return and therefore stroke volume and filling pressures. Contraction of the active muscle mass also acts like a pump assisting blood returning towards the heart. This muscle pump effect further increases venous return and stroke volume (26-27).

In our study, during the course of knee-extensor exercise compared with healthy controls, CHF patients had a significantly lower HR and a smaller change in this parameter, as well as tendency to inferior MBP during the course of exercise (Figure 1). This can be explained by a lower stroke volume and cardiac index, and a smaller increase in cardiac index, along with a significantly smaller increase in CO. In addition, beta-blocker drugs could have interfered with this response, as all CHF patients had taken these

medications and none of controls. Even with these decreased responses, there was no deterioration in left ventricular function, presence of symptoms or any clinical instability in these CHF patients with optimal drug therapy.

It also has been demonstrated that the magnitude of heart rate and neurohumoral changes on regulation of contractile strength is attenuated in end-stage heart failure (28). This suggests that Frank-Starling mechanism is primarily responsible for the increase in stroke volume during work phases of resistance exercise (29). Additional support for this hypothesis is provided from studies on healthy athletes and normal subjects taking beta blockers, which resulted in a limited ability to increase heart rate on demand (30). At submaximal workload, these subjects had a marked increase in diastolic pulmonary arterial pressure at submaximal work rate without a significant change in heart rate, indicating an increase in stroke volume and cardiac output due to increased end-diastolic filling pressures (30).

In a study comparing hemodynamic responses to resistance and aerobic exercise in CHF patients, CO measured by two-dimensional echocardiography increased modestly, to 9.3 L/min during submaximal cycle-ergometer exercise and to 6.9 L/min during submaximal leg press (15). We've found a significant increase in CO during resistance exercise, corroborating the results of this prior study, despite the different central hemodynamic measurement methodologies. Predictably, the CO response to exercise in CHF depends on degree of left ventricular impairment. Most studies of CHF patients have revealed similar or slightly larger changes during maximal aerobic-type exercise (31-33), whereas patients with less severe left ventricular dysfunction exhibit higher CO values (34-36).

Another study showed compared with cycling, that resistance exercise produced a comparable systolic blood pressure (similar afterload), a lower rate-pressure product, reflecting a lower myocardial oxygen demand, and a slower heart rate and higher diastolic

blood pressure, which at least theoretically suggests better myocardial perfusion. These findings are consistent with other studies of cardiac patients with well-maintained left ventricular function performing resistance exercise (37-39). Cardiac output increased significantly more during cycling than during leg press exercise. This finding can be attributed to the greater oxygen cost during cycling and to the short (40 to 50 seconds) duration of the leg press exercise, which did not allow time for matching cardiac output with systemic oxygen demand. The lack of a large increase in stroke volume during exercise is consistent with other studies of patients with CHF, and is in agreement with the suggestion that increased cardiac output during exercise is mainly related to increases in heart rate (40-42).

Our findings demonstrate significant increases in stroke volume during knee-extensor exercise within CHF and healthy controls group in contrast to relatively unchanged or decreased stroke volume that has been reported in other series. (43). Preload may be lower than baseline because of decreased filling time (due to increased heart rate) and a decrease in venous return. Venous return is likely decreased due to mechanical occlusion to the muscle during contraction and the performance of the Valsalva maneuver, defined as forcefully exhaling against a closed glottis, is performed as a natural tendency to stabilize the torso during resistance exercise (44-45). The impact of the Valsalva maneuver and high levels of muscle tension to lift or otherwise move a heavy weight can result in somewhat dramatic changes to the physiological responses to resistance training. Depending on the duration and intensity of the maneuver and the resistance, an increase in intrathoracic pressure leading to decreased venous return and potentially reduced cardiac output may occur (46). The physiological responses are an increase in HR to maintain cardiac output and vasoconstriction to maintain BP, which otherwise may decrease with decreasing cardiac output due to high intramuscular pressure generated during contraction that can temporarily occlude flow through the active muscles, thus decreasing stroke

volume (47-49). Miles *et al.* (47) reported in healthy subjects that stroke volume decreased significantly (~20%) assessed using impedance cardiography during leg extension exercises that involved 12 repetitions to fatigue (lasting about 90 sec). Heart rate increased approximately 50 beats/min (from 70 to 120 beats/min), and cardiac output increased from approximately 5.4 to 6.3 L/min (17%), although this increase did not achieve statistical significance. Perhaps our results are different from the cited studies because they did not perform an adequate control to avoid the Valsalva maneuver. In our study as well as familiarize individuals with proper breathing during knee-extensor exercise, we also verbally encourage the correct breathing pattern on the exercise itself.

In CHF, an acute session of leg press at 60% and 80% load of maximum voluntary contraction demonstrated significant increase in HR (mean \pm SEM 90 ± 4 beats/min; $P<0.05$), MBP (95 ± 3 mmHg; $P<0.01$), diastolic pulmonary artery pressure (20.2 ± 2.7 mmHg; $P<0.01$), and cardiac index (3 ± 0.3 L/m²/min; $P<0.05$) at 60%. At 80% load was showed an increased cardiac index (3.4 ± 0.1 ; $P<0.001$), and left ventricular stroke work index (75 ± 5 g.m/m²; $P<0.01$), suggesting enhanced left ventricular function (20), as well as demonstrated in other studies with resistance training in CHF patients (50-52). Despite the different methods used in the hemodynamic evaluation of these studies, our findings through ICG show that this method is feasible in the evaluation of these parameters during a resistance exercise session.

Cardiac output responses to more intense resistance training have been reported in healthy male subjects that performed a double leg press to failure at 95% of their maximum dynamic strength. Stroke volume was determined using echocardiography and was reported pre exercise, at the end of the lift phase, during the “lockout,” and during the lowering phase of the lift. Cardiac output increased significantly during the lifting phase and increased further during the lockout phase. The increase in cardiac output, however, is modest compared to that with aerobic exercise and is due almost entirely to an increase in

heart rate, which reached approximately 140 beats/min, as stroke volume was relatively unchanged or decreased slightly during the exercise (48). Another investigation showed that cardiac output increase during mild dynamic exercise, 25% of maximal voluntary contraction force, involving lifting and extending the leg. Throughout the leg exercise, heart rate was recorded and stroke volume was measured using Doppler ultrasound. In this study, heart rate increased by approximately 40% (from 55.3 to 78.0 beats/min), and stroke volume decreased by about 5% (from 86.5 to 82.2 ml). Thus, cardiac output increased by about 35% (from 4.59 to 6.18 L/min). Therefore, in this study, mild dynamic exercise with a light resistance caused a small increase in cardiac output resulting from a small decrease in stroke volume that was more than offset by the increase in heart rate (53). Together with these findings our healthy controls increased CO during resistance exercise, due to both, an augment in HR and in stroke volume, maybe for the combined of duration, intensity and muscle mass involved in exercise.

In a statement published by the American Heart Association (54) regarding use of resistance exercise in those with and without cardiovascular disease, the authors detail what is currently known about the safety of resistance exercise. They acknowledge that “excessive” blood pressure elevations have been documented with high-intensity resistance exercise (80-100% of 1-RM performed to exhaustion), but note that such elevations are generally not a concern with low to moderate-intensity resistance training performed with correct breathing technique and avoidance of the Valsalva maneuver. Furthermore, there is indirect evidence that resistance exercise results in a more favorable balance in myocardial oxygen supply and demand than aerobic exercise because of the lower heart rate and higher myocardial (diastolic) perfusion pressure (54).

As possible limitations of our study although our patients maintained rhythmic, coordinated breathing with knee-extensor exercise, a mild increase in thoracic pressure, possibly due to contraction of abdominal muscle for stabilizing of the trunk during effort,

cannot be absolutely excluded. As a cross-sectional study, we must emphasize that is a hypothesis generator, trying to depict the mechanisms underlying resistance exercise benefiting patients with CHF. Further studies can assess the long term benefits of this intervention

This study demonstrates stability of left ventricular function during resistance exercise in well-compensated CHF patients with optimal drug therapy, as well as the appropriateness of the chosen mode and intensity applied as these factors relate to cardiovascular stress. This conclusion cannot be extrapolated to patients with decompensated heart failure, or to more protracted resistance training. Our findings further suggests that resistance exercise does not cause any acute cardiovascular hazard for this population.

Acknowledgements

This work was supported in part by grants from CAPES and CNPq, Brasília, Brazil, and FIPE-HCPA, Porto Alegre, Brazil

Disclosures: none

Table 1. Subject's characteristics

| | CHF patients | Healthy controls |
|--|--------------|------------------|
| n | 11 | 10 |
| Men/ women | 8/3 | 8/2 |
| Age, yr | 58 ± 1 | 57 ± 1 |
| Body mass index, kg.m ⁻² | 26 ± 1 | 26 ± 1 |
| Etiology of CHF | | |
| Ischemic/non-ischemic | 2/9 | -- |
| LVEF, % | 29 ± 2 | -- |
| NYHA II/III | 8/3 | -- |
| VO _{2peak} , mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹ | 21 ± 1** | 29 ± 2 |
| RER peak | 1,13 ± 0,04 | 1,17 ± 0,02 |
| Knee-extensor, Load 1-RM, Kg | 52 ± 6* | 87 ± 7 |
| Resting systolic BP, mmHg | 112 ± 4 | 121 ± 5 |
| Resting diastolic BP, mmHg | 69 ± 2* | 80 ± 4 |
| Heart rate, bpm | 65 ± 2* | 74 ± 3 |
| Total cholesterol, mg/dL | 174 ± 9* | 206 ± 10 |
| HDL cholesterol, mg/dL | 40 ± 2 | 53 ± 4 |
| LDL cholesterol, mg/dL | 101 ± 7 | 131 ± 12 |
| Triglycerides, mg/dL | 153 ± 17 | 125 ± 12 |
| Blood glucose, mg/dL | 89 ± 3 | 92 ± 2 |
| Medications | | |
| β-Blockers | 11 | -- |
| Diuretics | 9 | -- |
| ACE-i or ARB | 11 | -- |
| Digoxin | 4 | -- |
| Anticoagulants | 3 | -- |

Data are mean ± SEM or number of subjects. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; BP, blood pressure; CHF, chronic heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction; RER, respiratory exchange ratio; VO_{2peak}, peak oxygen uptake; 1-RM, one repetition maximum. *P<0.001 vs. healthy controls; **P<0.05 vs. healthy controls.

Figure 1. Central Hemodynamic Responses

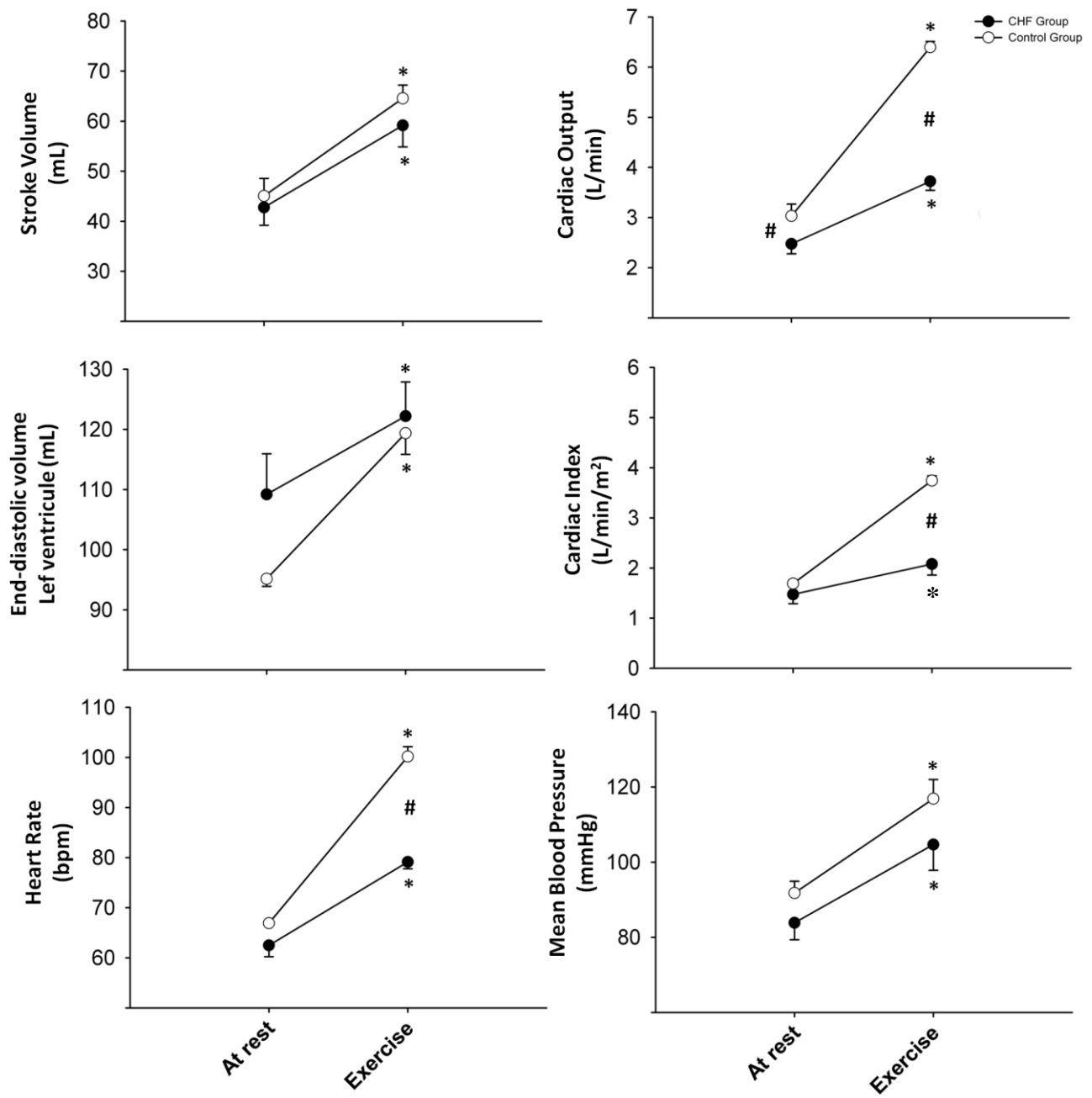


Table 2. Hemodynamic responses during 1 RM test

| | CHF group | | Healthy Controls Group | |
|------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------|
| | At rest | 1 RM test | At rest | 1 RM test |
| SBP, mmHg | 115±1 | 122±5† | 124±4 | 139±5* |
| DBP, mmHg | 67±3† | 75±4*† | 77±2 | 91±3** |
| MBP, mmHg | 82±4 | 94±5*† | 93±2† | 110±5** |
| HR, bpm | 63±3 | 72±3* | 63±3 | 79±3** |

Data are mean ± SEM. SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; MBP = mean blood pressure; HR = heart rate; CHF = chronic heart failure; 1 RM = one repetition maximum test. † $P < 0.05$ vs. healthy controls; * $P < 0.05$ vs. baseline; ** $P < 0.001$ vs. baseline.

Legends

Fig 1. Central hemodynamic responses to exercise in CHF patients (●) or healthy controls (○). SV increased similarly during the exercise bout (59 ± 4 vs. 64 ± 3 mL). Cardiac output showed different values during effort ($4\pm 0,2$ vs. $6,5\pm 0,1$ L/min, $\#P<0.05$) for CHF and healthy patients respectively, but both increased during exercise. Similar values on rest (109 ± 11 vs. 95 ± 1 mL) and during exercise (122 ± 5 vs. 119 ± 3 mL) were observed in end-diastolic volume of left-ventricle in CHF and healthy controls, respectively. The magnitude of change on this parameter was similar between groups. During the course of knee-extensor exercise at 70% load, CHF patients and healthy controls demonstrated significantly higher heart rate and mean arterial blood pressure, but the magnitude of change was similar in both groups for mean blood pressure (105 ± 7 vs. 116 ± 5 mmHg) and lower for heart rate (79 ± 1 vs. 100 ± 2 bpm, $\#P<0.05$) in CHF patients. Cardiac index showed increased values in response to resistance exercise in both groups. This effect was significantly lower in CHF group when compared to healthy controls ($2\pm 0,2$ vs. $4\pm 0,1$ bpm, $\#P<0.05$).

References

1. Charloux A, Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Lampert E, Oswald-Mammosser M, Mettaufer B, et al. A new impedance cardiograph device for the non-invasive evaluation of cardiac output at rest and during exercise: comparison with the "direct" Fick method. *Eur J Appl Physiol.* 2000; **82**(4):313-20.
2. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation.* 1997; **96**(2):526-34.
3. Magnussen G, Isberg, B., Karlberg, K-E, Sylve'n C. . Skeletal muscle strength and endurance in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994; **73**:307–9.
4. Volterani M, Clark, A.L., Ludman, P.F., Swan, J.W., Adamopoulos, S., Piepoli, M., AJS. C. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; **15**:801– 9.
5. Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997; **30**(7):1758-64.
6. Cohn JN, Johnson, G., Shabetai, R., Loeb, H., Tristani, F., Rector, Th., Smith, R., Fletcher, R. . Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation.* 1993; **87**(suppl VI):VI-5–VI-16.
7. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Collis J, Goodman C, Rankin S, et al. Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. *J Appl Physiol.* 2000; **88**(5):1565-70.
8. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000; **279**(4):H1999-2005.
9. Guindani G, Umpierre D, Grigoletti SS, Vaz M, Stein R, Ribeiro JP. Blunted local but preserved remote vascular responses after resistance exercise in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011.
10. Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation.* 1992; **85**(5):1751-9.

11. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996; **27**(1):140-5.
12. Minotti JR, Pillay, P., Oka, R. . Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. *J Appl Physiol.* 1993; **75**:373–81.
13. Miyagi K, Asanoi, H., Ishizaka, S. . Importance of total leg muscle mass for exercise intolerance in chronic heart failure. *Jpn Heart J.* 1994; **35**:15–26.
14. Harrington D, Coats AJ. Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997; **18**(12):1865-72.
15. McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson C, Bauer R, MacDougall JD. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1995; **76**(12):977-9.
16. Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2001; **90**(6):2341-50.
17. Oka RK, De Marco T, Haskell WL, Botvinick E, Dae MW, Bolen K, et al. Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2000; **85**(3):365-9.
18. Volaklis KA, Tokmakidis SP. Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med.* 2005; **35**(12):1085-103.
19. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; **14**:377–81.
20. Meyer K, Hajric R, Westbrook S, Haag-Wildi S, Holtkamp R, Leyk D, et al. Hemodynamic responses during leg press exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; **83**(11):1537-43.
21. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; **34**(2):364-80.
22. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, Barroco AC, Berton DC, Vilaca D, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; **294**(6):H2465-72.

23. Buck JA, Amundsen, L.R., Nielsen, D.H. . Systolic blood pressure responses during isometric contractions of large and small muscle groups. *Med Sci Sports Exerc.*; 1980; **12**:145–7.
24. Mitchell JH, Payne, F.C., Saltin, B., Schibye, B. The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. *J Physiol* 1980; **309**:45–54.
25. Asmussen E. Similarities and dissimilarities between static and dynamic exercise. *Circ Res.* 1981; **48 (suppl 2)**:I-3–I-10.
26. MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *J Hum Hypertens.* 2002; **16**(4):225-36.
27. MacDougall J, Reddan, WG, Layton, CR, Dempsey, JA. . Effects of metabolic hyperthermia on performance during heavy prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1974; **36**:538-44.
28. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt B, Allen PD, Alpert NR. Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure. *Circulation.* 1992; **85**(5):1743-50.
29. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation.* 1996; **94**(4):683-9.
30. Roskamm H, Wink, K., Reindell, H. . Die Arbeitsweise des Herzens bei chronischer physiologischer Mehrbelastung (Sportherz). . *Meizinische Klinik* 1972; **67**:1097–103.
31. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation.* 1992; **85**(6):2119-31.
32. Mancini D, Katz S, Donchez L, Aaronson K. Coupling of hemodynamic measurements with oxygen consumption during exercise does not improve risk stratification in patients with heart failure. *Circulation.* 1996; **94**(10):2492-6.
33. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation.* 1988; **78**(3):506-15.
34. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Muller P, et al. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 1997; **29**(7):1591-8.
35. Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Vogt P, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function

after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 1997; **95**(8):2060-7.

36. Jette M, Heller R, Landry F, Blumchen G. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1991; **84**(4):1561-7.

37. Verrill D, Shoup E, McElveen G, Witt K, Bergey D. Resistive exercise training in cardiac patients. Recommendations. *Sports Med*. 1992; **13**(3):171-93.

38. Haslam DRS, McCartney N, McKelvie R.S., MacDougall J.D. . Direct measurements of arterial blood pressure during formal weightlifting in cardiac patients. *J Cardiopulmon Rehabil* 1988; **8**:213-25.

39. Wiecek EM, McCartney N, McKelvie RS. Comparison of direct and indirect measures of systemic arterial pressure during weightlifting in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990; **66**(15):1065-9.

40. Donckier JE, De Coster PM, Vanoverschelde JL, Brichant C, Cauwe F, Installe E, et al. Atrial natriuretic factor, cardiac volumes and filling pressures during exercise in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1991; **12**(3):332-7.

41. Konstam MA, Kronenberg MW, Udelson JE, Kinan D, Metherall J, Dolan N, et al. Effectiveness of preload reserve as a determinant of clinical status in patients with left ventricular systolic dysfunction. The SOLVD Investigators. *Am J Cardiol*. 1992; **69**(19):1591-5.

42. Koenig W, Stauch M, Sund M, Wanjura D, Henze E. Hemodynamic effects of alinidine (ST 567) at rest and during exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am Heart J*. 1990; **119**(6):1348-54.

43. Cheatham C, Green D, Collis J, Dembo L, O'Driscoll G. Effect of aerobic and resistance exercise on central hemodynamic responses in severe chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2002; **93**(1):175-80.

44. Gaffney FA, Sjogaard G, Saltin B. Cardiovascular and metabolic responses to static contraction in man. *Acta Physiol Scand*. 1990; **138**(3):249-58.

45. Sale DG, Moroz DE, McKelvie RS, MacDougall JD, McCartney N. Comparison of blood pressure response to isokinetic and weight-lifting exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993; **67**(2):115-20.

46. Harman EA, Frykman PN, Clagett ER, Kraemer WJ. Intra-abdominal and intra-thoracic pressures during lifting and jumping. *Med Sci Sports Exerc*. 1988; **20**(2):195-201.

47. Miles DS, Owens JJ, Golden JC, Gotshall RW. Central and peripheral hemodynamics during maximal leg extension exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1987; **56**(1):12-7.

48. Lentini AC, McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson CW, MacDougall JD. Left ventricular response in healthy young men during heavy-intensity weight-lifting exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1993; **75**(6):2703-10.
49. Dini L, Falasca L, Lentini A, Mattioli P, Piacentini M, Piredda L, et al. Galactose-specific receptor modulation related to the onset of apoptosis in rat liver. *Eur J Cell Biol*. 1993; **61**(2):329-37.
50. Levinger I, Bronks R, Cody DV, Linton I, Davie A. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2005; **105**(2):159-63.
51. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, Wuyts FL, Vrints CJ, Conraads VM. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J*. 2008; **29**(15):1858-66.
52. Palevo G, Keteyian SJ, Kang M, Caputo JL. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009; **29**(5):294-8.
53. Elstad M, Nadland IH, Toska K, Walloe L. Stroke volume decreases during mild dynamic and static exercise in supine humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; **195**(2):289-300.
54. Braith RW, Stewart KJ. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2006; **113**(22):2642-50.

Conclusões e Considerações Finais

Em conclusão nossos achados sugerem que uma sessão isolada de exercício resistido é capaz de induzir uma redução no perfil inflamatório de pacientes com ICC. Após o esforço esse grupo apresentou uma diminuição significativa nos valores de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL18, além de um efeito prolongado sobre a IL-10, demonstrando uma manutenção da resposta anti-inflamatória até 60 min após o esforço.

Juntamente com estes achados a ativação muscular total foi significativamente maior em pacientes com ICC, refletindo na elevação durante o pico do exercício dos valores de IL-6. Essa ativação muscular mais intensa no grupo ICC corrobora também com uma cinética de recuperação de lactato retardada apresentada pelos pacientes com ICC quando comparados ao grupo de controles hígidos no período pós exercício.

Esses resultados evidenciam que o exercício resistido pode influenciar no quadro fisiopatológico de pacientes com ICC, melhorando seu perfil inflamatório e desempenho muscular, o que poderia impactar a longo prazo na fadiga precoce apresentada por esta população.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Pacientes Portadores de Insuficiência Cardíaca Crônica

Através deste texto iremos explicar os objetivos e cada etapa do estudo para qual você está sendo convidado.

O exercício físico tem sido utilizado como uma forma de beneficiar a saúde dos pacientes com insuficiência cardíaca. Isto tem sido confirmado através de pesquisas científicas realizadas no Brasil e no mundo. Além disso, o exercício é parte de todas as recomendações para pacientes que apresentam um quadro estável desta enfermidade.

Sendo assim, através deste estudo, buscamos avaliar os efeitos do exercício resistido em alguns parâmetros cardiovasculares importantes aos pacientes com insuficiência cardíaca. Para isto, precisaremos que você participe de duas fases:

1) Primeira Fase: após a assinatura do TCLE, você realizará uma avaliação clínica com perguntas sobre a saúde e exame clínico, Teste de Força e logo após o Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE).

-Teste de Força Máxima, você realizará um teste de contração voluntária máxima para avaliação de sua força em membros inferiores (pernas).

-Teste Ergoespirométrico (Cardiopulmonar): você realizará um teste máximo de exercício em esteira. Normalmente este teste ocorre sem maiores desconfortos, a não ser a comum sensação de esforço. Porém, algumas pessoas podem apresentar náusea, fraqueza e/ou tontura. Vale informar, que cumprimos todos os critérios de segurança para a realização do seu teste.

2) Segunda Fase: **Sessão Exercício Resistido**, será realizada uma sessão de exercício resistido (musculação) para membros inferiores (pernas) com duração de aproximadamente 10 minutos. Antes, durante e após esta sessão realizaremos coletas sanguíneas, análise do consumo do oxigênio (máscara facial), coleta de lactato (através de um pequeno corte no lóbulo da orelha). A coleta sanguínea e de lactato poderá ocasionar dor, desconforto, e/ou hematoma local. Para diminuir essa possibilidade, sua coleta será realizada por profissional habilitado e treinado para tal, e nas devidas condições de assepsia (limpeza).

Atenção: o intervalo entre as fases do estudo será de 7 dias, e o agendamento de cada encontro será realizado de acordo com sua disponibilidade de tempo, respeitando as etapas do estudo.

Caso queira, você poderá interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem necessidade de justificativa e sem que esta decisão lhe traga qualquer prejuízo. As informações obtidas estarão disponíveis ao participante e para quem este autorizar, e poderão ser utilizadas anonimamente para fins acadêmicos científicos.

Ressaltamos também que você não terá custos para participar desta pesquisa.

Se você tiver dúvidas, faça as perguntas que desejar antes de decidir sua participação.

Eu, _____, identidade n° _____, declaro que fui informado e esclarecido sobre o estudo, e concordo em participar voluntariamente deste projeto de pesquisa sob a responsabilidade do Prof. Sandro Cadaval Gonçalves.

Porto Alegre, _____ de 201_.

Participante: _____

Pesquisador: _____

Grace Guindani Vidal

Centro de Pesquisas Clínicas (CPC) – Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LaFiEx) – 3 ° andar – telefone: 51 3359 6332

Responsável pelo projeto: Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves

Telefones para contato:

- Grace Guindani Vidal (pesquisadora): 51 9927 3333
- Sandro Cadaval Gonçalves (pesquisador responsável): 51 9982 4984
- Comitê de Ética em Pesquisa: 51 3359 7640

APÊNDICE II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Indivíduos Hígidos

Através deste texto iremos explicar os objetivos e cada etapa do estudo para qual você está sendo convidado.

O exercício físico tem sido utilizado como uma forma de beneficiar a saúde de pessoas enfermas e pessoas saudáveis como você. Isto tem sido confirmado através de pesquisas científicas realizadas no Brasil e no mundo. Além disso, o exercício é parte de todas as recomendações para se obter uma melhor qualidade de vida.

Sendo assim, através deste estudo, buscamos avaliar os efeitos do exercício resistido em alguns parâmetros cardiovasculares importantes aos pacientes com insuficiência cardíaca comparados aos indivíduos saudáveis. Para isto, precisaremos que você participe de seis fases:

1) Primeira Fase: após a assinatura do TCLE, você realizará uma avaliação clínica com perguntas sobre a saúde e exame clínico, Teste de Força e logo após o Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE).

-Teste de Força Máxima, você realizará um teste de contração voluntária máxima para avaliação de sua força em membros inferiores (pernas).

-Teste Ergoespirométrico (Cardiopulmonar): você realizará um teste máximo de exercício em esteira. Normalmente este teste ocorre sem maiores desconfortos, a não ser a comum sensação de esforço. Porém, algumas pessoas podem apresentar náusea, fraqueza e/ou tontura. Vale informar, que cumpriremos todos os critérios de segurança para a realização do seu teste.

2) Segunda Fase: **Sessão Exercício Resistido**, será realizada uma sessão de exercício resistido (musculação) para membros inferiores (pernas) com duração de aproximadamente 10 minutos. Antes, durante e após esta sessão realizaremos coletas sanguíneas, análise do consumo do oxigênio (máscara facial), coleta de lactato (através de um pequeno corte no lóbulo da orelha). A coleta sanguínea e de lactato poderá ocasionar dor, desconforto, e/ou hematoma local. Para diminuir essa possibilidade, sua coleta será realizada por profissional habilitado e treinado para tal, e nas devidas condições de assepsia (limpeza).

Atenção: o intervalo entre as fases do estudo será de 7 dias, e o agendamento de cada encontro será realizado de acordo com sua disponibilidade de tempo, respeitando as etapas do estudo.

Caso queira, você poderá interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem necessidade de justificativa e sem que esta decisão lhe traga qualquer prejuízo. As informações obtidas estarão disponíveis ao participante e para quem este autorizar, e poderão ser utilizadas anonimamente para fins acadêmicos científicos.

Ressaltamos também que você não terá custos para participar desta pesquisa.

Se você tiver dúvidas, faça as perguntas que desejar antes de decidir sua participação.

Eu, _____, identidade n° _____, declaro que fui informado e esclarecido sobre o estudo, e concordo em participar voluntariamente deste projeto de pesquisa sob a responsabilidade do Prof. Sandro Cadaval Gonçalves.

Porto Alegre, _____ de 201_.

Participante: _____

Pesquisador: _____

Grace Guindani Vidal

Centro de Pesquisas Clínicas (CPC) – Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LaFiEx) – 3 ° andar – telefone: 51 3359 6332

Responsável pelo projeto: Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves

Telefones para contato:

- Grace Guindani Vidal (pesquisadora): 54 9927 3333
- Sandro Cadaval Gonçalves (pesquisador responsável): 51 9982 4984
- Comitê de Ética em Pesquisa: 51 3359 7640

APÊNDICE III
FLUXOGRAMA DO ESTUDO

