

**Projecto:** PTDC/DES/113753/2009  
IP: Fernando Ribeiro - José Oliveira

**Título do projecto** -*Efeito do exercício físico na função endotelial, na inflamação e na função autonómica em pacientes com doença das artérias coronárias*

## **RESUMO**

Os benefícios do treino de exercício nos factores de risco modificáveis, aptidão cardiorespiratória e tolerância ao exercício em pacientes com doença das artérias coronárias (DAC) estão bem documentados. Contudo, o mesmo não se verifica relativamente ao efeito do exercício na atenuação da disfunção endotelial e inflamação vascular, para o qual a evidência científica não é robusta, já que a maioria dos estudos são observacionais, não randomizados, não controlados, e sem critérios de inclusão rígidos [1]. De facto, apenas três [2-4] estudos controlados e randomizados (ECR) foram realizados investigando os efeitos do exercício nos biomarcadores de inflamação em pacientes com DAC. Contudo, mesmo estes estudos apresentam vários pontos que merecem reflexão, incluindo o momento da avaliação inicial pós-evento agudo e a utilização de apenas um biomarcador de inflamação, o que não ilustra a complexidade da reacção inflamatória subjacente à DAC [2,3]. Estas limitações podem explicar os resultados contrastantes reportados neste estudos. Adicionalmente, ao autores não controlaram as modificações na dieta, actividade física e gordura corporal, consequentemente não avaliando a sua contribuição para as alterações na disfunção endotelial e inflamação, e desta forma não observando o efeito independente do exercício na atenuação do processo aterosclerótico. Os referidos estudos também não avaliaram marcadores de disfunção endotelial, disfunção esta fundamental para o início e progressão da aterosclerose [4]. Adicionalmente, como a disfunção endotelial e a inflamação vascular parecem estar relacionadas com alteração da função autonómica e aumentado da rigidez arterial [5], o exercício ao atenuar os processos subjacentes à DAC deverá ter um impacto favorável sobre estas alterações. Contudo, que seja do nosso conhecimento, não existe um único ECR avaliando simultaneamente o impacto do exercício na função endotelial, inflamação, rigidez arterial e função autonómica, contribuindo desta forma para explicar a relação entre estes parâmetros e, consequentemente, tentando ilustrar os mecanismos que estão subjacentes aos benefícios promovidos pelo exercício físico crónico. Desta forma, constituem-se como objectivos deste projecto avaliar, num ECR em pacientes com DAC, os efeitos de um programa de treino de exercício: (i) nos biomarcadores de função endotelial, (ii) nos biomarcadores de inflamação, (iii) na função autonómica e (iv) na rigidez arterial. Adicionalmente, pretendemos analisar a (v) contribuição da idade e das alterações nos factores de risco tradicionais para a modificação da disfunção endotelial e da inflamação, e (vi) a contribuição das alterações nos biomarcadores inflamatórios e de função endotelial e da inflamação, e (vi) a contribuição das alterações nos biomarcadores inflamatórios e de função endotelial para a modificação da função autonómica e rigidez arterial. Para alcançar esses objectivos iremos recrutar 64 pacientes, após o primeiro enfarte do miocárdio, e dividi-los aleatoriamente pelos grupos de exercício e de controle. Os pacientes do grupo de exercício irão participar num programa de exercício aeróbio com 8 semanas de duração. O grupo de controle receberá os cuidados médicos habituais. No início do estudo e após a conclusão do programa de exercício, ambos os grupos serão submetidos às seguintes avaliações: antropometria, perfil lipídico e parâmetros metabólicos, hemodinâmica em repouso, actividade física diária, hábitos alimentares, função ventricular esquerda (fracção de ejeção em repouso e os níveis em circulação da fracção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B), aptidão cardiorespiratória e hemodinâmica no pico do exercício, rigidez arterial, função autonómica (variabilidade da frequência

cardíaca e os níveis circulantes de epinefrina, norepinefrina e angiotensina II), biomarcadores de função endotelial (molécula de adesão intercelular 1 e molécula de adesão celular-vascular 1) e inflamatórios (proteína C-reativa, interleucina -6 e -10). Em pacientes com DAC o efeito cardioprotector do exercício mediado pela diminuição da disfunção endotelial e inflamação crónica de baixo grau vascular é um tema actual e muito pertinente. Desta forma, esperamos com o presente estudo promover, desenvolver e ampliar o conhecimento nesta area através da avaliação da impacto do exercício sobre um conjunto de indicadores que fornecem uma visão ampla dos processos fisiopatológicos subjacentes à DAC. A nossa tese é que o treino de exercício atenua a disfunção endotelial e a inflamação em pacientes com DAC, mesmo na ausência de alterações significativas nos factores de risco tradicionais; e que esta melhoria está relacionada com melhor função autonómica e menor rigidez arterial. Acreditamos que o nosso laboratório tem o conhecimento e a maioria dos recursos técnicos para atingir os nossos objectivos. Embora os métodos e as técnicas a utilizar neste projecto não constituam inovação per se, juntas estas poderem fornecer uma visão nova na área do exercício para pacientes com DAC.

**Project:** PTDC/DES/113753/2009

PI: Fernando Ribeiro - José Oliveira

**Title:** *Effects of exercise training on endothelial function, inflammation and autonomic function in coronary artery disease patients*

#### **ABSTRACT**

The benefits of exercise training in modifiable risk factors, cardiorespiratory fitness, and exercise tolerance of coronary artery disease (CAD) patients are well known. However, regarding the effectiveness of exercise training in the mitigation of the endothelial dysfunction and vascular inflammation the strength of the evidence seems to be weak, as the majority of studies are nonrandomized, uncontrolled, merely observational, and without strict inclusion criteria [1]. Indeed, only three [2-4] randomized controlled studies (RCTs) have been conducted so far investigating the effects of exercise training on biomarkers of inflammation in CAD patients. However, even in these studies several methodological limitations could be pointed out, including the timing of the baseline assessment post acute event and the use of just one biomarker of inflammation, which might not provide the big picture of the inflammatory reaction underlying CAD [2, 3]. These limitations could explain the conflicting results raised by them. Additionally, they did not control modifications in diet, physical activity, and body fat, hence not accounting their contribution to the alterations in endothelial dysfunction and inflammation and, consequently, not observing the independent effect of exercise in the atherosclerotic process attenuation. Moreover, the above-mentioned studies did not assess any marker of endothelial function, which is paramount to the initiation and progression of atherosclerosis [4]. Furthermore, since endothelial dysfunction and inflammation seem to be related to impaired autonomic function and increased artery stiffness [5], exercise training by mitigating the underlying processes of CAD should have a favorable impact on them. Nevertheless, to our best knowledge there is not a single RCT assessing the impact of exercise training in a group of variables representing endothelial function, inflammation, arterial stiffness and autonomic function, and contributing to explain the relationship between them and, hence, enlightening the mechanisms underlying the clinical benefits of exercise training. Therefore, the main purposes of this project are to analyze, in a RCT, in CAD patients the effects of an exercise-training program (i) on biomarkers of endothelial function, (ii) on biomarkers of inflammation, (iii) on autonomic function, and (iv) on arterial stiffness. Additionally, we aim to analyze the (v)

contribution of age and the changes in traditional risk factors to the modification of the endothelial dysfunction and inflammation, and (vi) the contribution of the changes in inflammatory and endothelial function biomarkers to the modification of autonomic function and arterial stiffness. To accomplish these goals 64 consecutive patients after first myocardial infarction will be recruited and randomly divided into exercise training and control groups. The patients in the exercise-training group will participate in an 8-week outpatient program. The control group will receive usual medical care. At baseline and after completion of the program both groups will undergo the following evaluations: anthropometrics, lipid profile and metabolic parameters, resting haemodynamics, daily physical activity, dietary intake, left ventricular function (left ventricular ejection fraction at rest and circulating levels of Nterminal pro-B natriuretic peptide), cardiorespiratory fitness and haemodynamics at peak exercise, arterial stiffness, autonomic function (heart rate variability and circulating levels of norepinephrine, epinephrine, and angiotensin II), biomarkers of endothelial function (soluble forms of intercellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1) and inflammatory biomarkers (C-reactive protein, interleukin -6 and -10). Since the cardioprotective effect of exercise training on CAD patients mediated by decreasing of endothelial dysfunction and low-grade chronic vascular inflammation is an actual and very pertinent topic, we expect with the present study to promote, develop and expand the knowledge in this field by assessing the impact of exercise on a pool of markers that provide a wide picture of the pathophysiological processes underlying CAD. We hypothesize that exercise training mitigates the endothelial dysfunction and inflammation in CAD patients even in the absence of significant changes in traditional risk factors; and, that this improvement is related to improvements of autonomic function and arterial stiffness. We believe that our laboratory has the skills and the majority of the equipment to accomplish our goals. Although methods and techniques in use in this project do not constitute innovation per se, together they could provide a new view in the setting of exercise training and CAD patients. Ultimately, we expect to reinforce the scientific evidence regarding the role of exercise training as a cost-effective tool in the treatment of CAD patients.