



Efeito do exercício físico na disfunção endotelial

Effect of physical exercise on endothelial dysfunction

Jáise L. da Silva, Quésia L. T. Garcia, Carla S. Machado*, Luiz T. Giollo-Junior

União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, Brasil.

RESUMO

Introdução: A disfunção endotelial é precedida por eventos inflamatórios precoces na vasculatura e evolutivamente leva a rigidez arterial. Esta, associa-se a elevados índices de morbi-mortalidade cardiovascular, e sua prevalência vem aumentando rapidamente a cada ano, principalmente devido ao aumento da expectativa de vida populacional. O exercício físico consiste em uma importante linha de tratamento por promover reduções no risco cardiovascular e por influenciar de maneira marcante o endotélio, principalmente na regulação do número de células musculares lisas endoteliais, dilatação micro e macro vascular, o que reduz a pressão arterial periférica e central, aumentando a densidade dos capilares, número de mitocôndrias celular, levando a resultados favoráveis para sistema vascular. Atualmente, novas técnicas de diagnósticos funcionais não-invasivas vêm surgindo, facilitando ainda mais o acompanhamento evolutivo da disfunção endotelial. **Objetivo:** O presente estudo buscou realizar uma revisão de literatura envolvendo o efeito do exercício físico na disfunção endotelial e relacionar com suas respectivas modalidades e dosagens. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico por um período de 10 anos (2005 a 2015). **Desenvolvimento:** Nesta revisão, foi observado que a disfunção endotelial decorre de um conjunto de alteração causada pela presença dos fatores de risco cardiovasculares como a hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, etilismo, stress, má alimentação e sedentarismo. **Conclusão:** Concluímos que o exercício físico aeróbico e resistido além de preservar a biodisponibilidade do óxido nítrico tem a capacidade de melhorar a disfunção endotelial, reduzir a pressão arterial e, conseqüentemente, os riscos cardiovasculares, melhorando a atividade de enzimas inflamatórias e crescimento.

Palavras-chave: Rigidez arterial, exercício físico, disfunção endotelial.

ABSTRACT

Introduction: Endothelial dysfunction is preceded by early inflammatory events in the vasculature and progressively leads to arterial stiffness. It is associated with high rates of cardiovascular morbidity and mortality, and its prevalence is increasing rapidly each year, mainly due to the increase in population life expectancy. Physical exercise consists of an important line of treatment for promoting reductions in cardiovascular risk and for markedly influencing the endothelium, mainly in the regulation of the number of smooth muscle endothelial cells, micro and macrovascular dilatation, reducing peripheral blood pressure and central, increasing the capillary density, number of cellular mitochondria, leading to favorable results for vascular system. Currently, new non-invasive functional diagnostic techniques are emerging, making evolutionary follow-up of endothelial dysfunction even easier. **Objective:** The present study aimed to carry out a literature review involving the effect of physical exercise on endothelial dysfunction and to relate to its respective modalities and dosages. **Methods:** A bibliographic survey was carried out during a period of 10 years (2005 to 2015). **Development:** In this review, it was observed that endothelial dysfunction results from a set of changes caused by the presence of cardiovascular risk factors such as hypertension, smoking, diabetes, alcoholism, stress, poor diet and sedentary lifestyle. **Conclusion:** We conclude that physical aerobic and resistive exercise besides preserving the bioavailability of nitric oxide has the ability to improve endothelial dysfunction, reduce blood pressure and, consequently, cardiovascular risks by improving inflammatory enzymes activities and growth.

Keywords: Arterial stiffness, physic exercise, endothelial dysfunction.

*Autor correspondente (Corresponding author): Carla da Silva Machado

Rua Dr. Jairo de Paula Ferreira, nº 281, Jardim Tarraf I, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

CEP: 1509-540 / Fone +55 17 991783299

E-mail: carla.silva.machado@uol.com.br

Recebido (Received): 24/01/2016; Aceito (Accepted): 02/02/2017

1. INTRODUÇÃO

A disfunção endotelial é precedida por eventos inflamatórios precoces na vasculatura ocasionando consequentemente a rigidez arterial. O endotélio, tido como a camada interna dos vasos sanguíneos, sofre modificações tensionais e estruturais constantes. Isso se dá pelo fato de que as células endoteliais sintetizam e liberam uma variedade de moléculas biologicamente ativas que atuam na modulação estrutural (dilatação e constrição) (SEALS *et al.* 2011). Esta condição associa-se intimamente com o desenvolvimento da hipertensão, diabetes e processos isquêmicos (WETHAL *et al.*, 2015). Entre os principais fatores de risco estão o tabagismo, obesidade, hereditariedade familiar, alimentação inadequada, estresse, etilismo e sedentarismo (KWON *et al.*, 2011).

Com a descoberta de alguns biomarcadores séricos derivados do próprio endotélio, o óxido nítrico (NO) apresenta-se como uma molécula crucial para a dilatação vascular, passando a ser reconhecido como uma interface entre o sangue e a parede do vaso, tal fato levou a uma progressão substancial no campo da investigação vascular. A disfunção endotelial é uma condição patológica caracterizada principalmente pelo desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras, vasoconstritoras e inflamatórias com propriedades anti-mitogênicas e trombogênicas (FLAMMER *et al.* 2012).

Atualmente, sugere-se que pelo menos 40% da redução do risco cardiovascular, associada ao exercício, não pode ser contabilizado por conta da modificação dos fatores de risco estabelecidos ou emergentes. É provável que o exercício exerça efeitos moleculares diretos sobre a vasculatura arterial, um conceito recentemente referido como condicionamento vascular (PADILLA *et al.*, 2011).

O exercício físico promove redução no risco cardiovascular por influenciar de maneira marcante o endotélio, principalmente na regulação do número de células musculares lisas endoteliais, dilatação micro e macro vascular, o que reduz a pressão arterial periférica e central, aumentando a densidade dos capilares, o número de mitocôndrias, levando a resultados favoráveis para sistema vascular (KWON *et al.*, 2011). BREHM *et al.* 2009, demonstraram que o exercício físico melhora a perfusão miocárdica e a função cardiovascular na doença arterial coronariana. Tal fato relaciona-se com a melhora na disfunção endotelial, bem como, redução de enzimas inflamatórias.

É bem reconhecido que o exercício físico promove benefícios significativos sobre a saúde geral e, especialmente morbidade e mortalidade cardiovascular. A inatividade física é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardiovascular, cerebrovascular e doenças no leito vascular periférico. A atividade física regular atenua o processo aterosclerótico por redução dos fatores de risco, retardando o envelhecimento da parede arterial por melhorar a modulação biológica do endotélio e consequentemente o estresse oxidativo (KOUTROUMPI *et al.* 2012).

Dentre as mais variadas modalidades de exercício físico, tanto aeróbico como o resistido, possuem a capacidade de promover melhora do peso corporal, pressão arterial sistêmica, sensibilidade à insulina,

hemostática e em marcadores inflamatórios (Zheng *et al.* 2015). O treinamento intervalado de alta intensidade é uma modalidade alternativa de exercício para a síndrome metabólica, coronariopatias e em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), permitindo que os estímulos sejam mais intensos nos músculos periféricos, influenciando diretamente o metaborreflexo (KITZMAN *et al.* 2013 e KALFON *et al.* 2015). Em adição, o exercício resistido também tem demonstrado melhora significativa na função endotelial (micro-circulação) em pacientes com ICC (RIBEIRO *et al.* 2009).

Devido a esta gama de efeitos biológicos com consequentes alterações estruturais, atualmente existem várias maneiras de se avaliar função endotelial. Dentre os marcadores bioquímicos determinantes podemos citar a quantificação da função fibrinolítica, adesão de leucócitos e marcadores inflamatórios (Schober *et al.* 2015). No entanto, abordagens de avaliação funcional também são utilizadas, essa se dá pela determinação da capacidade de vasodilatação em resposta a um estímulo químico dependente do endotélio, ou seja, dilatação endotélio-dependente em artérias periféricas (infusão de acetilcolina e posterior avaliação da dilatação por um sistema de imagem) (SEALS *et al.* 2011), velocidade de onda pulso (determinação da velocidade em que onda de pulso percorre a parede arterial) ou a tonometria por aplanagem da artéria radial (detecção de ondas de pulso geradas no momento sistólico e consequente propagação de ondas refletidas definido pelo índice de incremento ou augmentation index) (GIOLLO-JUNIOR *et al.* 2014). O presente trabalho buscou realizar uma revisão de 10 anos (2005 a 2015) na base de dados da US National Library of Medicine National Institutes of Health – PUBMED, envolvendo o efeito dos exercícios físicos na função endotelial.

O presente trabalho buscou realizar uma revisão de literatura envolvendo o efeito do exercício físico na disfunção endotelial e relacionar com suas respectivas modalidades e dosagens.

2. METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico por um período de 10 anos (2005 a 2015) na base de dados da US National Library of Medicine National Institutes of Health – PUBMED sobre o efeito dos exercícios físicos na disfunção endotelial. Para o levantamento dos dados, foi utilizado o cruzamento dos termos (do inglês): exercise and endothelial dysfunction, exercise and endothelial function, exercise and arterial stiffness.

Os estudos encontrados foram selecionados respeitando os critérios determinados pelos termos escolhidos para a busca (fig. 1). Após o levantamento inicial, foi realizado uma segunda seleção, seguindo as prerrogativas do conteúdo dos estudos encontrados.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. DETERMINAÇÃO DA RIGIDEZ ARTERIAL

A Rigidez arterial está associada ao alto risco de morbi-mortalidade cardiovascular, e sua prevalência vem aumentando rapidamente, principalmente devido ao aumento da expectativa de vida populacional (PATVARDHAN *et al.*).

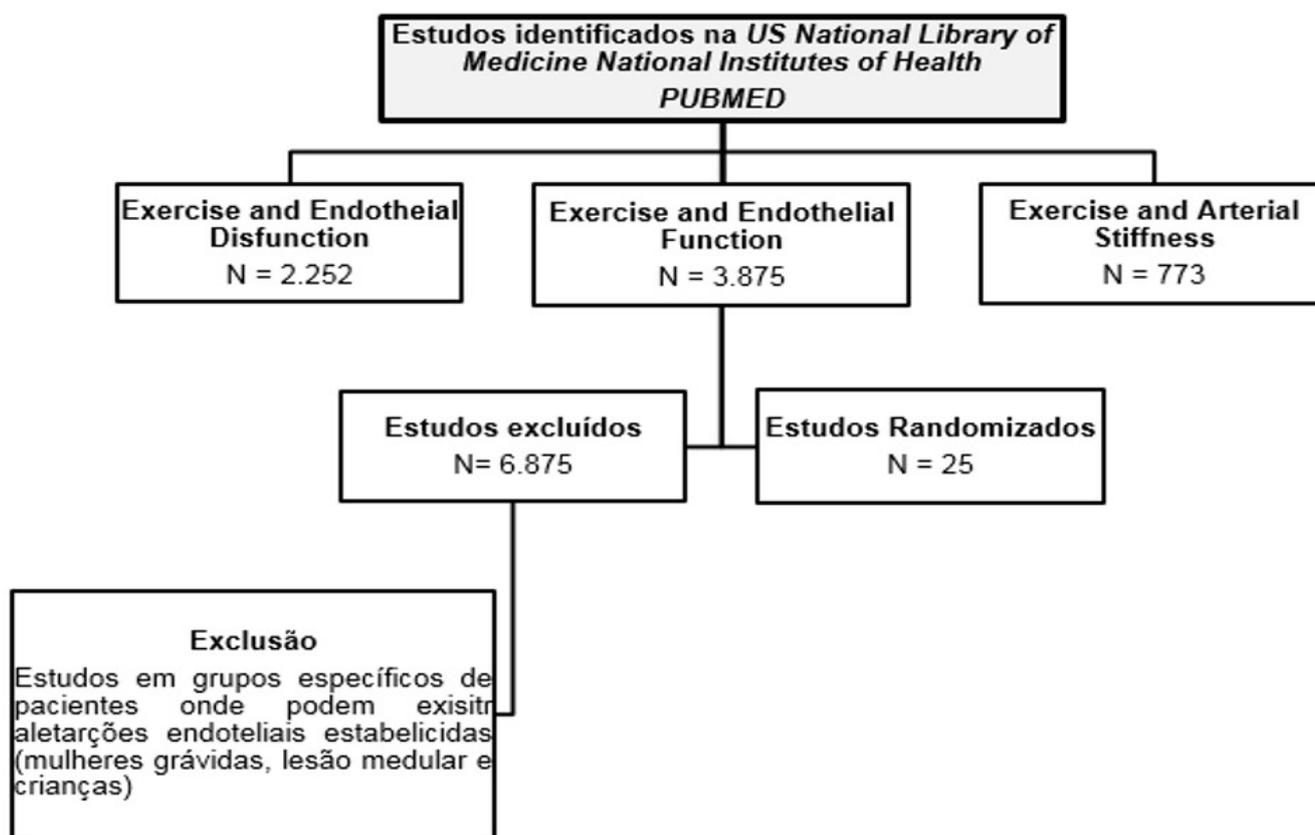


Figura 1. Organograma do levantamento dos estudos.

Há um crescente interesse em estratégias terapêuticas destinadas a detectar e reduzir a rigidez arterial. No concerne a detecção, algumas medidas podem ser realizada em regiões específicas do sistema circulatório, tais como a aorta e seus ramos principais. Muitas técnicas são atualmente utilizadas, entre as quais, o augmentation index - AIX e a velocidade de onda de pulso - VOP arterial (carótida-femoral) são tidos como padrão ouro (PATVARDHAN *et al.* 2011). A rigidez arterial, verificada por estes métodos, tem sido identificada como preditora independente de eventos cardiovasculares em diversos estudos populacionais.

A VOP aórtica é uma potente preditora de eventos cardiovasculares em diferentes grupos populacionais, como portadores de diabetes, hipertensão e doença renal crônica (GIOLLO-JUNIOR *et al.* 2014). A mesma se vale da quantificação, em metros por segundo/ms, da velocidade em que o pulso percorre a parede arterial em um determinado seguimento, quanto mais elevada for a VOP, em condições adequadamente estabelecidas para o exame, maior será a rigidez na parede arterial (PEREIRA *et al.* 2015).

A determinação do AIX se dá em cada período de ejeção ventricular esquerda, ao qual, são geradas ondas de pulso que se propagam por toda árvore arterial até as artérias periféricas de forma cíclica. A propagação da onda é amplificada da aorta central até as artérias periféricas, a amplitude da onda de pressão será maior nas artérias periféricas do que nas artérias centrais, sendo maior pressão na artéria braquial do que na aorta (central) em indivíduos mais jovens. Com o advento da rigidez arterial, ocorrem perdas na capacidade elástica das artérias, fato que aumenta ainda mais a VOP (GIOLLO-JUNIOR *et al.* 2014).

O aumento da VOP acarreta um retorno mais rápido das ondas refletidas, ocorrendo sobreposição precoce da onda

refletida durante a sístole, o que conduz à amplificação da pressão sistólica e elevação da PP central (amplificação da PP), aumentando a pós-carga sobre o ventrículo esquerdo e refletindo aumento na pressão arterial central (PAC), que praticamente se iguala ou se sobrepõe aos níveis de pressão periféricos. Esse aumento da PAC ocasionado pelas ondas de reflexão é conhecido como AIX, um derivado da análise da curva de pressão central da aorta e quantifica o efeito da reflexão da onda, tendo a vantagem de levar em consideração o tempo das ondas anterógrada e retrógrada, que são as principais determinantes da pressão central. Essas ondas podem ser registradas de forma não invasiva por um sistema denominado tonometria de aplanção da artéria radial. Esse método oferece informações sobre a condição funcional do vaso ao avaliar a rigidez arterial, funcionando como marcador de risco cardiovascular independente (PAPAIOANNOU *et al.* 2009).

3.2. EXERCÍCIO FÍSICO E A FUNÇÃO ENDOTELIAL

Os efeitos que os exercícios físicos proporcionam ao endotélio são vários, alguns ainda pouco elucidados. Sabe-se que a resposta que o endotélio arterial apresenta está intimamente condicionada ao tipo de sobrecarga segundo a via metabólica utilizada (anaeróbica ou aeróbica), ocasionando um efeito dose-dependente ao organismo (MONTERO, D. *et al.* 2015). Alguns trabalhos demonstram que o exercício físico aeróbico e também o resistido podem influenciar diretamente o número de células progenitoras no organismo, promover alterações em marcadores inflamatórios e elevar a biodisponibilidade de óxido nítrico (PALMEFORS *et al.* 2014).

No estudo de BREHM *et al.* foi demonstrado em sua amostra com 37 pacientes infartados, que instituição

de um programa de exercícios físicos pode ocasionar benefícios consideráveis. Foi definido um programa de treinamento de curto prazo, realizado uma vez ao dia, por cinco dias semanais, durante três semanas consecutivas. Durante o tratamento, se o paciente apresentasse dor anginosa progressiva ou esgotamento físico, o exercício era encerrado. Antes e após o início do tratamento, foram realizados exames bioquímicos (análise de migração celular e peptídeo natriurético cerebral), teste ergoespirométrico e ecocardiográfico. Foi demonstrado que a atividade física regular com a dosagem supracitada predispõe a mobilização e atividades funcionais de células progenitoras circulantes, melhorando da função cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio recentemente adquirido.

Já KWON *et al.*, relatam que o exercício aeróbico e o resistido foram eficazes em melhorar a função endotelial. Foram avaliados 40 pacientes do sexo feminino, com 45 a 60 anos de idade. Foram instituídos exercícios aeróbicos de 4 a 6 vezes por semana, durante 40 a 45 minutos, a uma frequência cardíaca máxima de 70% à 75%, adquirindo uma melhora significativa da função endotelial. Observaram também os efeitos de um programa de exercícios de resistidos de 14 meses com 3 séries de 8 repetições. O grupo de exercícios aeróbicos realizou caminhada por um período de 60 minutos, 5 vezes semanais em intensidade moderada. No grupo de exercício resistido foram utilizadas faixas elásticas com resistências variáveis. A resistência foi definida em sua configuração mínima para as duas primeiras semanas e foi gradualmente aumentada até 40% a 50% durante o período de estudo de 12 semanas. Três séries de 10 à 15 repetições foram realizados por sessão. A frequência do exercício foram de 3 atendimentos semanais realizados em grupo. Os indivíduos foram instruídos a começar com 10 minutos de aquecimento, 40 minutos de treinamento resistido e desaquecimento por 10 minutos. No grupo de exercício aeróbico houve melhora significativa na função endotelial, a partir dos exames iniciais, mas não houve diferenças significativas entre os grupos.

Os mesmos achados foram observados por Swift *et al.* 2014, onde observaram o comportamento da função endotelial por meio da dilatação fluxo-mediada de mulheres pós-menopausa. As participantes compunham 2 grupos sendo 16 Caucasianas e 8 Afro-americanas. Foram submetidas a exercícios aeróbicos 4 dias na semana durante 3 meses. Após a realização do treinamento foi observado melhora na função endotelial das participantes que já tinham comprometimento na dilatação fluxo-mediada no início do estudo e quando comparado os grupos, não foi observado houve diferenças na função endotelial relacionada à raça negra ou branca. Os mesmos benefícios puderam ser observados em 92 mulheres hipertensas com o mesmo período de tratamento citado acima e mesmo tipo de exercício físico (aeróbico). Houve melhora significativa na função endotelial demonstrada por reduções na VOP – tornozelo brachial (Miura *et al.* 2015).

GIBBS *et al.* buscaram investigar o efeito de uma intervenção no exercício sobre dilatação fluxo-mediada e biomarcadores endoteliais circulantes em diabéticos (tipo II). Foram recrutados um total de 140 participantes, ao qual, foram divididos em um grupo intervenção e um grupo controle. Ambos eram diabéticos, hipertensos (não tratada e/ou tratada), sedentários, com idade entre 40-65 anos,

onde foram designados para um programa de exercícios supervisionados e o outro para controle de cuidados habituais. No início do estudo e ao final de 6 meses, os participantes realizaram um teste de esforço progressivo em esteira ergométrica (protocolo Balke modificado). Os exercícios foram realizados 3 vezes por semana, incluindo aquecimento (10-15 minutos), exercícios aeróbicos em uma frequência cardíaca máxima de 60% a 90% (45 minutos), exercícios com carga (latíssimo dorsal puxar para baixo, extensão de perna, supino, legpress, e sentado na puxada frontal) respeitando um número de 12-15 repetições. Estas sessões foram realizadas num período de 26 semanas, totalizando de 62 atendimentos. Ao final do 6º mês, os participantes do grupo de intervenção apresentaram diminuição do índice de massa corporal (IMC), gordura corporal e hemoglobina glicada (HbA1c) e aumento do consumo máximo de oxigênio em comparação ao grupo controle. No entanto, não encontraram mudanças no biomarcadores endoteliais (molécula de adesão intracelular – 1, molécula de adesão celular vascular - 1 e moléculas fibrinolíticas).

O mesmo foi observado no estudo de COTIE *et al.* 2014, onde instituíram uma dieta pautada em restrição calórica e um misto de exercícios aeróbicos e resistidos em 20 mulheres jovens (30.3 ± 2.0 anos de idade) com sobrepesos e obesas por 4 meses durante 5 dias semanais. Observaram que mesmo com a melhora da função endotelial, porém, não houve modificações significativas nos marcadores inflamatórios e vasoconstritores (interleucina – 6 e endotelina – 1).

No concerne a marcadores inflamatórios, vasoconstritoras, moléculas de adesão e a atividade fibrinolítica, estes parecem ser fortemente influenciados pelo perfil metabólico, hábitos de vida saudáveis (etilismo / tabagismo), estresse, sobrepeso ou obesidade, diabetes e hipertensão arterial (HAMER *et al.* 2012).

PALMEFORS *et al.* 2014, em sua meta-análise, demonstraram o contrário. Foi observado um efeito dose-dependente do exercício físico no comportamento bioquímico endotelial. Eles avaliaram o comportamento de biomarcadores inflamatórios frente ao exercício físico e à atividade física. Os marcadores avaliados foram citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, fatores angiogênicos e proteína C-reativa. Eles observaram que a atividade física proporcionou melhor modulação nas citocinas (interleucina 6, fator de necrose tumoral-alfa e interferon-gama), proteína C-reativa, aumento de células progenitoras e diminuição no fator de crescimento endotelial vascular. Por outro lado, o exercício físico aeróbico proporcionou predominantemente a diminuição nas moléculas de adesão intracelular e vascular (ICAM-1 e VCAM-1). Assim, quando o indivíduo modifica seu estilo de vida de maneira intensiva, pode haver melhora no perfil bioquímico envolvido na aterogênese diminuindo o risco de morbimortalidade cardiovascular.

Em outro estudo realizado por KOUTROUMPI *et al.* 2012, citam que a atividade física possui efeitos benéficos sobre a saúde geral e sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular. O sedentarismo é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença cardíaca coronariana, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica. A atividade física regular atenua o processo aterosclerótico promovendo a redução da aterosclerose e

o envelhecimento da parede arterial atrasando a disfunção endotelial e preservando da função vascular. O exercício físico ainda reduz o estresse oxidativo vascular, aumenta a síntese endotelial do NO e o aumento do fluxo sanguíneo para fibras musculares esqueléticas oxidativas. Também é reconhecido que a atividade física melhora a função endotelial e a capacidade de exercícios em pacientes coronariopatas, ICC e a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP).

Segundo Van Craenenbroeck *et al.* 2015, demonstraram resultados semelhantes ao anterior quando avaliaram o efeito do exercício físico em nefropatas. O estudo investigou a influência do treinamento físico aeróbico na função endotelial periférica em pacientes com doença renal crônica (DRC) em estágios 3 e 4. Foram recrutados 48 pacientes com DRC sem doença cardiovascular estabelecida, foram aleatoriamente designados para um programa de treinamento físico, sendo realizado de forma intermitente e de curta duração. O programa de treinamento aeróbico foi realizado por 3 meses, e consistiu em realizar exercício no ciclo ergômetro por 4 vezes ao dia durante 10 minutos cada, há uma frequência cardíaca de 90% até limiar anaeróbico. Antes e após o treinamento foram adotadas medidas de avaliação funcional da parede arterial pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial utilizando a ultrassonografia, velocidade da onda de pulso carótida-femoral, função celular angiogênica circulante por um ensaio migratório *in vitro* e a capacidade aeróbica avaliada pelo consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico). Assim, concluiu-se que em 3 meses de treinamento aeróbico houve melhora no VO_2 pico, porém não alterou a função endotelial evidenciada pela avaliação da rigidez arterial. Talvez pelo tempo de 3 meses ou até mesmo a nefropatia em um estágio avançado, podem ter dificultado modificações importantes da função endotelial.

PADILLA *et al.* 2011, afirmam que durante o exercício as demandas metabólicas da contração muscular (tensão elevada na vasculatura ocasionada pela musculatura em atividade) fornece sangue ao músculo cardíaco e esquelético ativo. Parece que os efeitos benéficos do treinamento físico sobre o endotélio vascular cutâneo são suficientes para afastar a progressão para disfunção micro circulatória associada ao envelhecimento e a doença. A evidência para isso vem de estudos que demonstram que os indivíduos mais velhos que se exercitam regularmente têm melhor função vasomotora endotelial na circulação cutânea em comparação com os seus homólogos sedentários da mesma idade.

4. CONCLUSÃO

Nesta revisão, pudemos observar que a disfunção endotelial decorre de um conjunto de alterações causadas pela presença dos fatores de risco cardiovasculares como a hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, etilismo, stress, má alimentação e sedentarismo. Estes fatores reduzem a produção de óxido nítrico e elevam a síntese de endotelina, aumentando a produção de mediadores inflamatórios e moléculas de adesão, provocando a disfunção endotelial. Levando em consideração a esses aspectos concluímos que o exercício físico, aeróbico e resistido além de preservar a biodisponibilidade do óxido nítrico tem a capacidade de melhorar a dilatação endotelial, reduzir PAC e periférica

e os riscos cardiovasculares, melhorando a perfusão miocárdica e diminuindo o aparecimento de enzimas inflamatórias, assim, ofertando uma melhora na qualidade de vida. Todavia, ainda são necessários estudos com número maior de participantes em diferentes populações para elucidar totalmente o comportamento metabólico do endotélio frente aos diferentes tipos esforço físico.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Brehm, M., Picard, F., Ebner, P., Turan, G., Bölke, E., Köstering, M., Schüller, P., Fleissner, T., Ilousis, D., Augusta, K., Peiper, M., Schannwell, Ch., Strauer, B.E., 2009. Effects of exercise training on mobilization and function activity of blood-derived progenitor cells in patients myocardial infarction. *Eur J Med Res*, 14:393-405.
- Cotie, L.M., Josse, A.R., Phillips, S.M., MacDonald, M.J., 2014. Endothelial function increases after a 16-week diet and exercise intervention in overweight and obese Young women. *Biomed Res Int*, 2014; 2014:327395.
- Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D.S., Creager, M.A., Deanfield, J., Ganz, P., Hamburg, N.M., Lüscher, T.F., Shechter, M., Taddei, S., Vita, J.A., Lerman, A., 2012. The Assessment of Endothelial Function – From Research into Clinical Practice. *Circulation*. 126(6): 753–767.
- Gibbs, B. B, Dobrosielski, D.A., Bonekamp, S., Stewart, K.J., Clark, J.M., 2012. A randomized Trial of blood pressure reduction in type 2 diabetes: effect on flow-mediated dilation and circulating biomarkers of endothelial function. *Atherosclerosis*, 224(2): 446–453.
- Giollo-Junior, L. T. Cosenso-Martin, L.N., Paiva, A.M.G., Mota-Gomes, M.A., Vilela-Martin, J.F., 2014. The evaluation of anti-hypertensive response in optimization of arterial stiffness and central pressure. *Rev Bras Hipertens*, 21(1):18-23.
- Hamer, M., Steptoe, A., 2012. Vascular inflammation and blood pressure to acute exercise. *Eur J Appl Physiol*, 112:2375-9.
- Kitzman, D.W., Brubaker, P.H., Herrington, D.M., Morgan, T.M., Stewart, K.P., Hundley, W.G., Abdelhamed, A., Haykowsky, M.J., 2013. Effect of exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind Trial. *J Am Coll Cardiol*, 62(7):584-592.
- Kwon, H. R., Min, K.W., Ahn, H.J., Seok, H.G., Lee, J.H., Park, G.S., Han K.A., 2011. Effects of Aerobic Exercise vs. Resistance Training on Endothelial Function in Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*, 35:364-373.
- Koutroumpi, M., Dimopoulos, S., Psarra, K., Kyprianou, T., Nanas, S., 2012 Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *Word J Cardiol*, 4(12):312-326.
- Kalfon, R., Campbell, J., Alvarez-Alvarado, S., Figueroa, A., 2015. Aortic hemodynamics and arterial stiffness responses to muscle metaboreflex activation with concurrent cold pressor test. *Am J Hypertens*, 28(11):1332-8.
- Montero, D., Vinet, A., Roberts, C. K., 2015. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training on arterial stiffness. *Int J Cardiol*, 178:69–76.
- Miura, H., Takahashi, Y., Maki, Y., Sugino, M., 2015. Effects of exercise training on arterial stiffness in older

- hypertensive females. *Eur J Appl Physiol*, 115(9):1847-54.
- Okamoto, T., Sakamaki M.S., Min, S.K., Yoshida, S., Watanabe, Y., Ogasawara R., 2015. Repeated cessation and and resumption of resistance training attenuates increases in arterial stiffness. *Int J Sports Med*, 36(6):440-5.
- Padilla, J., Simmons, G. H., Bender, S. B., Arce-Esquivel, A. A., Wythe, J.J., Laughlin, M.H., 2011. Vascular Effects of Exercise: Endothelial Adaptations Beyond Active Muscle Beds. *Physiology (Bethesda)*, 26(3):132-145.
- Patvardhan, E., Heffernan, K.S., Ruan, J., Hession, M., Warner, P., Karas, R.H., Kuvin, J.T., 2011. Augmentation Index Derived from Peripheral Arterial Tonometry Correlates with Cardiovascular Risk Factors. *Cardiol Res Pract*, 2011:253758.
- Papaioannou, T. G., Protogerou, A.D., Stamatelopoulos, K.S., Vavuranakis, M., Stefanadis, C., 2009. Non-Invasive Methods and Techniques for Central Blood Pressure Estimation: Procedures, Validation, Reproducibility and Limitations. *Curr Pharm Des*, 15(3):245-53.
- Palmefors, H. DuttaRoy, S., Rundqvist, B., Börjesson, M., 2014. The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis - A systematic review. *Atherosclerosis*, 235:150-161.
- Pereira, T., Correia, C., Cardoso, J., 2015. Novel methods for pulse wave velocity measurement. *J Med Biol Eng*, 35:555-565.
- Ribeiro, J.P., Chiappa, G.R., Neder, J.A., Frankenstein, L., 2009. Respiratory Muscle Function and Exercise Intolerance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*, 6(2):95-101.
- Seals, D. R., Jablonski, K. J., Donato, A. J., 2011. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci*, 120(9): 357-375.
- Swift, D.L., Weltman, J.Y., Patrie, J.T., Saliba, S.A., Gaesser, G.A., Barrett, E.J., Weltman, A., 2014. Predictors of improvement in endothelial function after exercise training in a diverse sample of postmenopausal women. *J Womens Health*, 23(3): 260-6.
- Schober, A., Nazari-Jahantigh, M., Weber, C., 2015. Micro RNA-mediated mechanisms of the cellular stress response in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 12(6):361-374.
- Van Craenenbroeck, A.H., Van Craenenbroeck, E.M., Van Ackeren, K., Vrints, C.J., Conraads, V.M., Verpooten, G.A., Kouidi, E., Couttenye M.M., 2015. Effect of Moderate Aerobic Exercise Training on Endothelial Function and Arterial Stiffness in CKD Stages 3-4: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 66(2):285-96.
- Wethal, T., Røysland, R., Torbjørn, O., Kjekshus, J., 2015. Exercise-induced vasodilation in healthy males: A marker of reduced endothelial function. *Scand Cardiovasc J*, 49(3):123-9.
- Zheng, C; Liu, Z., 2015. Vascular function, insulin action, and exercise: an intricate interplay. *Trends Endocrinol Metab*, 26(6):297-304.