



UPDATING ARTICLES

Efeitos do Exercício Aeróbio na Reatividade Vascular em Portadores de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada.

Effects of the Aerobic Exercise in the Vascular Reactivity in Patients with Heart Failure with of Preserved Ejection Fraction

Eduardo Lima Garcia¹, Márcio Garcia Menezes¹, Luiz Claudio Dazmann², Ilmar Köhler³, Solange Bordignon⁴, Marco Antonio Rodrigues Torres⁵.

Abstract

The heart failure currently has increased its incidence in the world all being responsible for a high index of morbidade and mortality, being characterized by dispnéia and intolerância the efforts where a difficulty of the heart occurs to generate one adequate debit. Patients with heart failure with fraction of preserved ejection (ICFEP) present intolerance symptoms the efforts due to a reduction of the relaxation of the left ventricular (VE) and a reduction of its complacência, increase the concentrations of colágeno in the ventricular wall raising the levels of fibrótico process being characterized well in the patients with ICFEP. Another determinative factor is the increase of the arterial rigidity and reduction of the complacência of the arteries, where the speed of pulse wave (VOP) and the pressure of pulse (PP) if have demonstrated important tools in the aid of the diagnosis of the illness, as well as ecocardiografics parameters

to determine the level of the gravity and the intolerance the efforts. The practical one of aerobic exercises seems to have an important paper in the reduction of the arterial stiffness, increase of the complacência of the arteries, increase of the of the one IN the 2, reduction of the concentrations of colágeno in the wall of the arteries, reduction of the pulse wave velocity (VOP) and pressure of pulse (PP) and perhaps the point most important, the improvement of the quality of life and reduction of the referring symptoms the picture physical presented in the ICFEP.

Keywords: Heart failure, Aerobic Exercise, Aerial Stiffness.

1. Educadores Físicos, Mestrandos Pós-Graduação Ciências Cardiovasculares Universidade Federal do RS (UFRGS) - Porto Alegre(RS)
2. Professor Adjunto Curso Medicina Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)
3. Professor Adjunto Curso Medicina Universidade Luterana do Brasil (ULBRA); Coordenador Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário - ULBRA
4. Professora da Pós-Graduação da Fundação Universitária de Cardiologia do RS; Responsável pelo Serviço de Transplante Cardíaco do Instituto de Cardiologia do RS.
5. Professor Adjunto Faculdade Medicina Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Professor da Pós-Graduação Ciências Cardiovasculares Universidade Federal do RS (UFRGS).

Endereço para correspondência:
Marco Antonio Rodrigues Torres
Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 2060, Bairro Rio Branco - Porto Alegre - RS, Brasil - CEP: 90035-903
E-mail: mtorres@brturbo.com.br



Resumo

A insuficiência cardíaca atualmente tem aumentado sua incidência no mundo todo sendo responsável por um índice elevado de morbidade e mortalidade, sendo caracterizada por dispnéia e intolerância a esforços onde ocorre uma dificuldade do coração de gerar um adequado débito.

Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) apresentam sintomas de intolerância a esforços devido a uma diminuição do relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) e uma diminuição da sua complacência, aumento as concentrações de colágeno na parede ventricular elevando os níveis de processo fibrótico sendo bem caracterizada nos pacientes com ICFEP. Outro fator determinante é o aumento da rigidez arterial e diminuição da complacência das artérias, onde a velocidade de onda de pulso (VOP) e a pressão de pulso (PP) é uma ferramenta importante no auxílio do diagnóstico da doença, bem como parâmetros hemodinâmicos avaliados por ecocardioplper para determinar o nível da gravidade da doença e a intolerância a esforços.

A prática de exercícios aeróbios parece ter um papel importante na diminuição da rigidez arterial, aumento da complacência das artérias e da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO₂), diminuição das concentrações de colágeno na parede das artérias, diminuição da (VOP) e (PP) e talvez o ponto mais importante, a melhora da qualidade de vida e diminuição dos sintomas referentes ao quadro clínico apresentado na ICFEP.

Palavras Chaves: Insuficiência cardíaca, rigidez arterial, exercício aeróbico

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços científicos e de melhores condições socioeconômicas terem possibilitado um aumento da longevidade na popula-

ção mundial, a insuficiência cardíaca (IC) obteve um aumento de sua incidência no mundo todo, sendo responsável por um elevado índice de morbidade e mortalidade [1,2].

Nos Estados Unidos a prevalência da IC esta em torno de 5 milhões de indivíduos, com 550.000 novos casos por ano com mais de um milhão de hospitalizações em 2005 e um custo anual de 34,8 bilhões de dólares em 2008 [1,3]. Dados do estudo de Framingham demonstram que a incidência de IC aumenta progressivamente em ambos os sexos de acordo com a idade, atingindo mais de 10 casos novos anuais por 1000 septuagenários e 25 casos novos anuais por 1000 octogenários [3].

No Brasil as admissões hospitalares por IC representaram no ano de 2002 cerca de 4% de todas as internações e 31% das internações por problemas cardiovasculares chegando a 450 mil casos ano em 2002 [4,5].

A gravidade da IC bem como seus sintomas é avaliada por uma tabela de estratificação de risco do NYHA (New York Heart Association) sendo representada por classes funcionais em níveis de I a IV. Atualmente estudos tem se direcionado para pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Esta revisão tem como objetivo buscar esclarecimentos em relação a fisiopatologia e as condições que cercam estes pacientes em relação a sua capacidade funcional e a prática de exercícios físicos [6,7,8].

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) associa-se a uma diminuição do relaxamento do ventrículo esquerdo e ou uma redução de sua complacência, tendo uma prevalência que varia entre 30% a 50% em estudos epidemiológicos, sendo mais freqüente em mulheres, idosos e hipertensos [9,10,11].

Pacientes com disfunção diastólica apresentam aumento do processo fibrótico do VE principalmente com a ação dos colágenos tipo I



(Carboxílico terminal propriopeptídio e telopeptídio tipo I e amino terminal propriopeptídios) e tipo III (Amino terminal propriopeptídio) gerando um aumento da rigidez ventricular, por maiores concentrações de colágeno por alterações na matriz das metaloproteinase MMP -1, MMP-2, MMP-9. Estas alterações promovem uma diminuição do tempo de relaxamento isovolumétrico diastólico em todo o período de diástole, no relaxamento e na complacência. Existem evidências que o aumento do processo fibrótico de pacientes com função diastólica, pode ser um importante marcador para ajudar a entender melhor a fisiopatologia desta característica de pacientes objetivando novas formas de diagnóstico e intervenções terapêuticas [12,13]

Outro fator relevante nos pacientes com (ICFEP), é que estes pacientes possuem um aumento na rigidez arterial e diminuição da complacência das artérias, agravando ainda mais o quadro clínico e limitando a capacidade funcional [14-16].

Fisiopatologia da Rigidez Arterial

A elasticidade arterial pode ser determinada pelas fibras elásticas, células musculares lisas e colágeno da parede arterial, tendo o processo de envelhecimento importantes fatores que contribuem para a rigidez arterial tais como dilatação do lúmen arterial, espessura de camadas médias e íntimas, enrijecimento vascular e disfunção endotelial [17].

Estudos realizados por Zieman et al, aborda questões estruturais ligadas a rigidez arterial, como componentes celulares, contribuição genética, matriz extracelular, moléculas inflamatórias, função endotelial e espécies oxidativas reativas. Todos estes componentes estavam relacionados com o estilo de vida e estavam relacionados com aumento da rigidez arterial [18].

Em concordância, um importante estudo realizado por Najjar et al. [19], Baltimore Longitudinal Study of Aging, avaliaram 449 pacientes normotensos ou hipertensos com idades acima de 53 anos utilizando a mensuração da velocidade

de onda de pulso arterial (VOP) como um índice de rigidez arterial sendo relacionado como um preditor de modificações nos valores da pressão arterial sistólica e na incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS). O estudo confirma que a VOP foi um determinante longitudinal para o aumento da pressão arterial sistólica e um preditor de incidência a HAS, observando um aumento de 10% no risco relativo para cada 1m/s de aumento de VOP. O estudo conclui que a VOP é uma importante ferramenta para se identificar indivíduos normotensos que deveriam ser tratados para prevenir rigidez arterial e hipertensão [19].

Insuficiência Cardíaca e Rigidez Arterial

Existe uma forte tendência de que pacientes com ICFEP apresentam uma maior rigidez das artérias e uma diminuição da complacência, aumentando ainda mais a gravidade e os sintomas, diminuindo a capacidade de realização de esforços.

Em um importante estudo retrospectivo, Chae et al, avaliou 1621 homens e mulheres com média de idade de 79.9 anos durante 5 anos de acompanhamento, no qual foram mensuradas a PA e a incidência de hospitalização com diagnóstico por IC. Após ajustes para as variáveis com potencial de viés de confusão, foi observado que a pressão de pulso (PP) se mostrava como um preditor de risco independente para o desenvolvimento da IC, sendo que um aumento de 10mmHg na pressão de pulso foi associado a uma elevação de risco de 14% [20].

Pacientes que apresentam maior rigidez passiva do ventrículo esquerdo e uma anormalidade no relaxamento possuem fortes correlações com a rigidez arterial, e disfunção diastólica.

Em um estudo prospectivo multicêntrico realizado por Zile et al., avaliou 47 indivíduos com IC submetidos a ecocardiografia com Doppler com o objetivo de verificar se ICFEP teria anormalidades da contração ventricular e maior rigidez arterial. Os resultados deste estudo de-



monstram que os pacientes com diagnóstico de ICFEP apresentavam alterações na contratilidade ventricular esquerda, por conta de um relaxamento anormal e uma passiva rigidez ventricular, onde o grupo de pacientes com ICFEP apresentaram 59 msec em comparação com o grupo controle que foi de 34 msec [21].

Papel do Exercício Físico na ICFEP e na Rigidez Arterial

A prescrição de exercícios físicos para pacientes com ICFEP tem sido bastante discutida nos meios que trabalham com reabilitação cardíaca, onde surgem muitos questionamentos sobre a promoção da melhora da qualidade de vida e na diminuição de novos eventos cardiovasculares são bastante frequentes.

Muitos pacientes com idade acima dos 65 anos com diagnóstico de IC, possuem fração de ejeção normal (ICFEP). Por outro lado estes pacientes sofrem intolerância ao esforço e ao exercício, tendo os fatores como o processo de envelhecimento, distensibilidade aórtica reduzida, diminuição da complacência arterial, aumento da resistência vascular periférica e modificações metabólicas e estruturais dos tipos de fibras musculares da periferia como principais determinantes [22,6].

Em estudo realizado por Hundley et al. [23], buscou correlacionar a redução exagerada da área aórtica torácica e sua distensibilidade com a intolerância ao exercício em pacientes idosos com ICFEP. Foram selecionados 30 pacientes, onde foram divididos em três grupos: G1-10 pacientes saudáveis de 20-30 anos, G2-10 pacientes com mais de 60 anos hipertensos e G3- 10 pacientes com mais de 60 anos, classe funcional II-III (NYHA) e fração de ejeção ventricular (FEVE) >55%. Os fatores em estudo e desfechos foram avaliados por ressonância magnética cardíaca, ECG de esforço e ergoespirometria respectivamente.

Como resultado o estudo apresentou que os pacientes com ICFEP, apresentaram uma

redução no tempo de exercício e VO₂ pico, a distensibilidade aórtica torácica avaliadas por ressonância magnética correlacionou significativamente com a capacidade de pico de exercício, comprovando que a diminuição distensibilidade aórtica gera uma diminuição na intolerância ao exercício pela maior rigidez. Isto porque o fluxo sanguíneo para a periferia após a sístole ventricular gera um aumento da capacidade de trabalho do VE, acelerando o retorno da onda reflexa periférica para a aorta, reduzindo a perfusão muscular para o exercício, determinando fadiga muscular precoce resultando de um metabolismo anaeróbio mais proeminente e, conseqüentemente uma maior acidose metabólica [23].

Outro importante fator é o relaxamento do miocárdio e intolerância ao exercício, estudos realizados por Skaluba e Litwin [24], procurou avaliar os mecanismos de intolerância ao esforço por ecocardiografia com Doppler e teste ergométrico de esforço máximo determinando um ponto de corte para a intolerância ao esforço menor que 7 mets. O estudo testou a relação do relaxamento miocárdico com tolerância ao exercício e se os dados derivados da razão entre as velocidades “E” do enchimento precoce do Doppler transmital e a velocidade “e” de deslocamento diastólico precoce do anel mitral seriam úteis na predição da capacidade do exercício. Como resultado, pacientes que obtiveram um E/e<10 (Padrão lento de relaxamento), tiveram menor desempenho em esteira com média de 5 mets. O fluxo transmital combinado com as velocidades do anel transmital, um índice não invasivo de relaxamento e pressão de enchimento ventricular, permitiram predição da capacidade de exercício, sugerindo que as pressões de enchimentos elevadas do VE tem no relaxamento anormal uma das causas mais diretas a intolerância ao esforço [24,25].

Para Mottram P, et al. a ICFEP caracteriza-se por dispnéia e o aumento da pressão ventricular esquerda durante o stress físico. Em seu estudo, procurou relacionar o aumento induzido pelo exercício no BNP e índices de estimativa



pressórica diastólica do VE em pacientes com suspeita de ICFEP. Foram avaliados 26 pacientes com suspeita de ICFEP, com FEVE acima de 50% medida por Ecocardiografia e teste de exercício usando protocolo de Bruce em teste de esteira, o BNP foi coletado no repouso, a ecocardiografia foi obtida por Doppler transmital e tissular e as velocidades anulares mitral foram obtidas no repouso e pico de exercício, o fluxo de pressão do VE foi estimado com a relação e/Ea . Os resultados apresentaram que o BNP em repouso correlaciona-se com a pressão de pulso em repouso ($r=0.45$, $p=0.02$) a performance máxima de exercício (4.6 min) estava limitada pela dispnéia. A pressão arterial aumentou com o exercício de 143 a 191 mmHg; 50% dos pacientes obtiveram resposta hipertensiva. O pico de exercício e o BNP correlacionam-se com a velocidade transmital ($r=0.41$, $p<0.5$) onde o BNP aumentou com o exercício de 48 para 74 pg/ml. O aumento do BNP com exercício em pacientes hipertensos com suspeita de ICFEP, esta associado com a capacidade de exercício, onde quanto maior for a hipertensão maiores os níveis de BNP, maior probabilidade de ICFE, menor tolerância ao exercício. O pico de exercício e os níveis aumentados de BNP identificam elevação do fluxo pressórico em ICFEP [26].

Em elegante estudo, Arruda et al. [27] procurou relacionar capacidade de exercício pelo padrão respiratório com trocas gasosas, comparando pacientes com insuficiência cardíaca com fração sistólica comprometida (ICFEC), ICFEP e grupo controle sem IC. O objetivo, foi verificar as respostas de troca respiratória ao exercício nos pacientes com ICFER, ICFEP e no grupo controle. Foram testados pelo teste ergoespirométrico de esforço, ecocardiografia, obtendo os seguintes resultados: Os pacientes portadores de Insuficiências cardíaca (sistólica-diaastólica), quando comparados ao grupo controle, demonstraram menor capacidade de atingir o pico de VO_2 e volume de ar corrente. A ventilação era mais elevada nos portadores de Insuficiências cardíaca diaastólica, como também o equivalente ventilatório para

CO_2 . O estudo conclui como resultado mais importante, que as velocidades precoces do influxo transmital e do anel mitral são preditores de capacidade de exercício e de elevada capacidade de respostas ventilatórias em pacientes com insuficiência cardíaca distólica [27].

Exercícios Aeróbios e Rigidez Arterial

Pacientes com ICFEP possuem um aumento na VOP, aumento da rigidez arterial e diminuição da complacência das artérias, devido ao processo de envelhecimento, desenvolvimento de hipertensão arterial, tabagismo, sedentarismo e dislipidemia.

Atualmente se reconhece que os exercícios aeróbios possuem uma importância significativa na reabilitação de pacientes com ICFEP melhorando a qualidade de vida e permitindo níveis de aptidão física ideais para manter suas atividades de vida diária sem comprometer o sistema cardiovascular e desenvolver novos eventos sintomáticos.

Um estudo realizado por Hayashi et al. [28] avaliou os efeitos do trabalho aeróbio na rigidez arterial central e periférica com exercícios de grau moderado a intenso. Foram avaliados 17 homens saudáveis, sedentários com idade de 50 anos normotensos e não fumantes. Foram submetidos a sete meses de treinamento aeróbio em intensidades de 60% da frequência cardíaca máxima durante 30 minutos 3 vezes por semana e após 75% da frequência cardíaca máxima, 45 minutos 4 vezes na semana.

A rigidez arterial foi avaliada pela VOP carótida-femoral, tendo após o período de treinamento a VOP aórtica uma redução significativa enquanto a femoral não ocorreram mudanças, demonstrando que em intensidades mais altas a redução da rigidez periférica é maior devido ao aumento do diâmetro arterial em atividades mais intensas [28].

Comprovando esta hipótese, estudos realizados por Sugawara et al, demonstrou que o diâmetro da artéria femoral tem aumento significativo em estudos de 6 semanas de duração com intensida-



des médias de 80% da frequência cardíaca máxima [29].

Estudo realizado por Tanaka et al. [30], avaliou os efeitos do exercício aeróbio, correlacionando rigidez arterial, idade e complacência das artérias em 152 homens saudáveis na faixa-etária de 18 a 77 anos. Foi avaliado complacência das artérias por tonometria de aplanação realizando trabalho aeróbio com intensidades de 60% a 70% da frequência cardíaca máxima durante 3 meses.

Houve um aumento da complacência das artérias e redução de 20% da rigidez arterial, observando que o fato da complacência não se modificar em alguns casos, é pelo efeito elástico das artérias que estão envolvidas com os níveis de colágeno e elastina, sugerindo protocolos de treinamento mais longos e intensidades maiores, nesses casos [30].

Outros fatores importantes estão relacionados a resposta do exercício na rigidez arterial e complacência das artérias, uma melhora no fluxo sanguíneo periférico, uma melhor contração da bomba muscular e conseqüentemente uma melhora no retorno venoso, um poder maior de vasodilatação promovida por uma maior secreção do óxido nítrico, uma melhora na biodisponibilidade do substrato energético envolvido no exercício, menores concentrações de lactato estão todos envolvidos de um sistema integrado.

Para Seals et al. o trabalho aeróbio favorece uma diminuição na modulação severa da elasticidade das artérias, melhorando a função vascular, diminui o estresse oxidativo e promove uma melhor resposta a complacência arterial [31].

Em portadores de doença arterial coronariana, observou-se uma redução da rigidez arterial com 12 semanas de treinamento aeróbio, tendo uma redução da reflexão da onda de pulso, sugerindo que 12 semanas seria tempo suficiente para promover mudanças positivas na rigidez arterial e complacência das artérias nestes pacientes [32].

Em relação a idade e rigidez arterial, um estudo recente aponta que homens acima dos 50 anos com diagnóstico de rigidez arterial, tanto em hipertensos como normotensos, o treina-

mento aeróbio induz uma diminuição da rigidez arterial, aumento da complacência e diminuição de riscos cardiovasculares relacionado a idade [33].

Parece não haver muitas dúvidas indo de acordo aos estudos citados, que o trabalho aeróbio possui uma influência positiva em relação a diminuição da rigidez das artérias e melhora da complacência tanto em hipertensos, normotensos, pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana e IC. Em relação a rigidez arterial e a raça, parece que o nível de aptidão e condicionamento aeróbio pode ser uma causa determinante importante na rigidez arterial quando comparado indivíduos africanos e caucasianos e idosos, sendo neste último que o decréscimo acentuado dos níveis de condicionamento aeróbio aumenta a rigidez e diminui a complacência das artérias. A rigidez arterial é um preditor de risco cardiovascular modificável independente da raça [34,35].

CONCLUSÃO

Em conclusão aos estudos apontados nesta revisão indicam que o exercício aeróbio parece ser uma estratégia não farmacológica que vem a auxiliar no tratamento de pacientes com IC/FEP, com diagnóstico de rigidez arterial.

A diminuição da velocidade de onda de pulso, aumento da complacência arterial promovidas pela ação dos exercícios aeróbios gera uma redução nas respostas negativas ligadas ao remodelamento cardíaco na IC, diminuindo a sobrecarga cardiovascular, agindo diretamente na pressão de pulso, promovendo níveis menores da pressão arterial, diminuindo a resistência vascular periférica, aumentando a biodisponibilidade do óxido nítrico por maior cisalhamento endotelial (shear stress), diminuição das concentrações de lactato e conseqüentemente maior tolerância ao exercício, diminuição dos marcadores cardiovasculares como proteína c reativa, TNF1 e interleucinas.

As modificações ocorridas com a prá-



tica contínua de exercícios aeróbicos, promove adaptações tanto centrais quanto periféricas, sendo esta última uma das grandes responsáveis pela diminuição da tolerância a prática de exercícios por pacientes com ICFEP. As respostas ventilatórias tendem a melhorar com um maior incremento do VO₂ pico e alterações nas fibras musculares esqueléticas que apresentam modificações em fibras do tipo I oxidativas em fibras do tipo IIa e IIb mais glicolíticas aumentando a quantidade de mitocôndrias e capilares diminuindo apoptose e estado de caquexia apresentado nas fases iniciais da IC. O mais importante de todas as adaptações apresentadas e sem dúvida alguma a melhora da qualidade de vida destes pacientes com esta característica.

REFERENCES

1. American Heart Association 2005. Heart disease and stroke statistical update. www.americanheart.org 14/09/2008
2. Mesquita ET, Bocchi EA, Boas FV, Blatouni M, Il diretrizes para diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol. 2002;79(Supl.IV):1-30.
3. Ho K, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. Journal American College Cardiology. 1993;22:6A-13A.
4. I Mesquita ET, Bocchi EA, Boas FV. I diretrizes latino Americano para avaliação e conduta na Insuficiência Descompensada. Arq Bras Cardiol. 2005; 85(Supl.III).
5. Jessap N, Suzan B. Heart Failure. Review Article. N.Engl.J. Med.2003; 348:2007-18
6. Rosenguine TB, Chiappa RG, Ribeiro JP. Fluxo sanguíneo muscular na Insuficiência Cardíaca: Interação entre fatores centrais e locais. Rev Hospital de 2007;27:41-46
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. New York: Copyright, 1994: 259-63.
8. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. Journal Amer Coll Cardiol. 1999;33:1948-55.
9. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, Bruijine MC. The prognosis of heart failure in the general population the Rotterdam study. Eur J Heart Failure.2001;22:1318-27.
10. Klotz S, Hay I, Zhang G, Maurer M, Wang J, Burkhoff D. Development of Heart Failure in Chronic Hypertensive Dahl Rats: Focus on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Hypertension ; 2006;47;901-911
11. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Yu Jin, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. Circulation: Heart Failure. 2009;2:105-112
12. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Anil Patle et al. Diastolic Heart Failure: Evidence of Increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. Circulation 2007;115;888-895
13. Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, Kitzman W, Han J, Kop WJ, et al. Association Between Elevated Fibrosis Markers and Heart Failure in the Elderly. Circ Heart Fail. 2009;2:303-310.
14. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Elber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. Am J Hypertension 2008 Nov;21(11)1194-202.
15. Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness in patients with heart failure and preserved ejection fraction. J Card Fail 2009 Oct;15(8):658-64
16. Tomomi M, Yuji N, Atsushi N, Chiori S, Nobusuke K, Masaru S. Elevated arterial stiffness evaluated by brachial-ankle pulse wave velocity is deleterious for the prognosis of patients with heart failure. Circ Journal 2009;73:673-680
17. Cohn NJ. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular Circulation.2006; 113:601-3.
18. Zieman JS, Melenovsky V, Kass AD. Mechanism, Pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler. Thromb.Vasc.Biol.2005;25:932-943
19. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright GJ, Muller CD, Fleg LJ et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore longitudinal study of aging. J. Amer Col Cardiol 2008;51:1377-1383.
20. Chae UC, Pfeffer AM, Glynn JR. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. JAMA 1999;281(7):634-643.
21. Zile RM, Baicu FC, Gaasch HW. Diastolic heart failure- Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of relation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med .2004;350:1953-9



22. Aurigemma PG, Gaasch HW. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* .2004;351:1097-105.
23. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP et al. Cardiac-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*.2001;38(3): 797-802.
24. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance. *Circulation*. 2004;109:972-977.
25. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovascular Ultrasound* 2005, 3:9 doi:10.1186/1476-7120-3-9
26. Mottram PM, Haluska BA, Marwick TH. Response of B-type natriuretic peptide to exercise in hypertensive patients with suspected diastolic heart failure: Correlation with cardiac function, hemodynamics, and workload. 2004; *American Heart Journal*, 148 2: 365-370.
27. Arruda ALM, Pellikka PA, Olson TP, Johnson BD. Exercise Capacity, Breathing Pattern, and Gas Exchange During Exercise for Patients with Isolated Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):838-46
28. Hayashi K, Sugawara J, Takashi Y. Effects of aerobic exercise training on the stiffness of central and peripheral arteries in middle-aged sedentary men. *Japanese journal of physiology*.2005.235-9.
29. Hayashi K, Sugawara J, Komine H, Maeda S, Takashi. Effects of Aerobic Exercise Training on the Stiffness of Central and Peripheral Arteries in Middle-Aged Sedentary Men. *Japanese Journal of Physiology*, 2005;55, 235–239.
30. Tanaka H, Dinenna F, Monahan D. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000; 102:1270-5.
31. Seals DR, Souza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. 2008-*J Appl Physiol* 105:1323-1332.
32. Schofield S, Edwards G. Effects of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease. *Am J Hypertension*. 2004; 17:540-3.
33. Hiromi Muratani. Improvement of Arterial Stiffness by Aerobic Exercise in Elderly Subjects. *Hypertension* 2007;30:875-877.
34. Aren R, Ding-Yu Fey, Arrowood JA, Kraft KA. Influence on Aerobic Fitness on Aortic Stiffness in Apparently Healthy Caucasian and African-American Subjects. *Int J Cardiol*. 2007 Nov 30; 122(3): 202–206.
35. Takeshi O, Seiji M, Jun S, Yumiko K, Haruka MT, Takashi M, et al. Age-Related Reduction of Systemic Arterial Compliance Relates to Decreased Aerobic Capacity during Sub-Maximal Exercise. *Hypertens Resv* 2006; 29: 759–765