

CAPÍTULO 57

ARTIGO DE REVISÃO

MECANISMOS MOLECULARES DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL COMO ESTÍMULO DA HIPERTENSÃO E ESTRATÉGIAS DE PROTEÇÃO VASCULAR

Autor Principal

Iara Carvalho de Souza Novaes

Coautores

Carla Natrielli

Laís Helena Oliveira Avelar

Saulo Rodrigues Chaves

André Rossanno Mendes Almeida

Wagner Fulvio Scabari

Maria Gabriela de Carvalho Gontijo Ghelli

Resumo Os conceitos sobre o endotélio vascular evoluíram nas últimas décadas, passando de uma simples barreira mecânica inerte para o órgão endócrino mais dinâmico do corpo humano, agindo como o regulador mestre da homeostase circulatória. Esta mudança revela que a saúde cardiovascular não depende apenas da integridade estrutural dos vasos, mas da funcionalidade bioquímica desta monocamada celular que se comunica de forma inteligente com o sangue e os tecidos adjacentes. No centro desta regulação reside o óxido nítrico (NO), sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), uma molécula sinalizadora essencial que promove a vasodilatação, inibe a agregação plaquetária e suprime processos pró-inflamatórios. A disfunção endotelial se manifesta precisamente quando este equilíbrio é rompido pelo estresse oxidativo, levando ao desacoplamento da eNOS e à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em vez de NO, o que transforma o endotélio em um ambiente pró-trombótico e vasoconstritor dominado pela endotelina-1. Complementarmente, a descoberta do glicocálice endotelial — uma delicada rede de proteoglicanos e glicosaminoglicanos que reveste a superfície luminal — introduziu uma nova camada de complexidade, funcionando como protetor e mecanossensor que traduz as forças de cisalhamento do fluxo sanguíneo em sinais químicos de proteção vascular. A destruição desta barreira por fatores de risco, como hiperglicemia, tabagismo e dislipidemia, antecede as alterações macrovasculares visíveis, tornando-se o gatilho molecular primário para a aterosclerose e a hipertensão arterial sustentada. Clinicamente, a avaliação da função endotelial através da dilatação mediada pelo fluxo (FMD) se consolidou como referência não invasiva e uma medida sensível do risco cardiovascular global, capaz de prever eventos isquêmicos com maior precisão do que os algoritmos de risco tradicionais isolados. Suas implicações práticas apontam para uma medicina de precisão focada na proteção cardíaca precoce. Intervenções que visam restaurar a biodisponibilidade de NO e preservar a integridade do glicocálice — desde

mudanças no estilo de vida, como o exercício físico até ao uso de novos medicamentos com efeitos pleiotrópicos — representam o futuro da prevenção cardiovascular. Ao tratar o endotélio como o alvo primário da intervenção, a cardiologia se torna mais proativa, visando silenciar os gatilhos moleculares da doença vascular e assegurar a longevidade sistêmica através da preservação da saúde funcional do maior órgão endócrino humano.

Palavras-chave: Disfunção endotelial; Óxido nítrico; Glicocálice; Hipertensão arterial; Estresse oxidativo.

1. O ENDOTÉLIO COMO ÓRGÃO DINÂMICO E REGULADOR

O endotélio vascular é uma monocamada de células que reveste todo o sistema circulatório, funcionando como uma interface inteligente entre o sangue e os tecidos. Longe de ser um revestimento inerte, ele atua como o maior órgão endócrino do corpo humano. Em condições fisiológicas, o endotélio mantém a homeostase vascular através da secreção equilibrada de mediadores que promovem a vasodilatação, inibem a agregação plaquetária e suprimem a proliferação das células musculares lisas.

A disfunção endotelial ocorre quando este equilíbrio é quebrado. Sob a influência de fatores de risco como dislipidemia, tabagismo e hiperglicemia, as células endoteliais sofrem uma reprogramação fenotípica. O resultado é a predominância de substâncias vasoconstritoras (como a endotelina-1) e pró-inflamatórias, que aumentam a resistência vascular periférica e iniciam o processo de remodelamento arterial que resulta na hipertensão sustentada.

2. O PAPEL CENTRAL DO ÓXIDO NÍTRICO (NO) E A eNOS

O óxido nítrico (NO) é a molécula sinalizadora chave da saúde vascular. Sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) a partir da L-arginina, o NO se difunde nas células musculares lisas, onde induz o relaxamento e a consequente vasodilatação. Além do controle do tônus, o NO é um potente agente anti-inflamatório e antitrombótico natural.

Na hipertensão associada à disfunção endotelial, a produção de NO é comprometida por dois caminhos principais: a redução da expressão da eNOS e o seu desacoplamento. Quando a eNOS se desacopla, ela deixa de produzir NO e passa a produzir anión superóxido, estimulando o estresse oxidativo. Esta escassez de NO biodisponível resulta em vasos que não conseguem se dilatar adequadamente em resposta ao fluxo sanguíneo, elevando a pressão arterial sistêmica e criando um ciclo vicioso de lesão endotelial.

3. O GLICOCÁLICE ENDOTELIAL

Um componente frequentemente negligenciado da função endotelial é o glicocálice — uma camada gelatinosa rica em proteoglicanos e glicosaminoglicanos que recobre a superfície luminal das células endoteliais. O glicocálice atua como um mecanotransdutor, detectando as forças de cisalhamento do sangue e transmitindo sinais para a célula produzir NO.

A degradação do glicocálice (GCX) é um dos eventos mais precoces na patogênese vascular. Quando o GCX é danificado por processos inflamatórios ou estresse oxidativo, o endotélio perde sensibilidade em relação ao fluxo sanguíneo. Com isso, a permeabilidade vascular aumenta e as moléculas de adesão são expostas, facilitando a migração de leucócitos para a parede do vaso. A proteção e restauração do glicocálice surgem, portanto, como um alvo terapêutico inovador para prevenir a progressão da aterosclerose e da hipertensão.

O FENÓTIPO PRÓ-INFLAMATÓRIO

A disfunção endotelial não é apenas uma perda de função vasodilatadora. É a aquisição de um fenótipo agressivo. Um endotélio disfuncional expressa citocinas (IL-1, IL-6) e moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1) que transformam a parede do vaso em um ambiente pró-coagulante. Esta inflamação de baixo grau é o que liga a hipertensão arterial a outras comorbidades sistêmicas, como a doença renal e a síndrome metabólica.

4. MEDIADORES DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

A Tabela 1 lista as principais substâncias produzidas pelo endotélio e seu impacto na fisiologia vascular:

Mediador	Função Primária	Efeito Vascular	Impacto na Disfunção
Óxido Nítrico (NO)	Vasodilatador, antiagregante.	Reduz a resistência periférica.	Diminuído.
Endotelina-1 (ET-1)	Vasoconstritor potente.	Aumenta o tônus vascular.	Aumentado (promove HTN).
Prostaciclina (PGI₂)	Vasodilatador e antitrombótico.	Proteção contra isquemia.	Diminuído.

Mediador	Função Primária	Efeito Vascular	Impacto na Disfunção
Angiotensina II	Vasoconstritor e pró-fibrótico.	Remodelamento vascular.	Aumentado (via SRAA local).
EDHF	Fator hiperpolarizante.	Vasodilatação em pequenos vasos.	Compensatório ou diminuído.
Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)	Sinalização (em doses baixas).	Dano oxidativo celular.	Muito aumentado (estresse).

5. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL: FMD E PWV

A transição da disfunção endotelial (DE) de um conceito molecular para um marcador clínico exige ferramentas de medição precisas e não invasivas. O método de referência na investigação clínica é a dilatação mediada pelo fluxo (FMD) da artéria braquial. Utilizando ultrassonografia de alta resolução, o profissional mede a capacidade do vaso de se dilatar após um período de isquemia induzida. Uma resposta de dilatação reduzida é um sinal direto de baixa biodisponibilidade de óxido nítrico e um preditor independente de futuros eventos cardiovasculares.

Outro parâmetro fundamental é a velocidade da onda de pulso (PWV), que avalia a rigidez arterial. À medida que o endotélio perde sua função e a parede arterial sofre remodelamento fibrótico, a velocidade com que a onda de pressão viaja pelas artérias aumenta. A PWV é considerada o biomarcador mais confiável do envelhecimento vascular precoce (EVA). A integração da FMD e da PWV permite mapear não apenas a função dinâmica do endotélio, mas também o comprometimento estrutural acumulado nas grandes artérias.

6. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NA INFÂNCIA

Um dos pontos mais inovadores é a ênfase na hipertensão pediátrica. A disfunção endotelial não é um problema exclusivo do idoso. Suas bases são estruturadas frequentemente na infância. Crianças com obesidade, historial de baixo peso ao nascer ou exposição ao fumo passivo já apresentam sinais mensuráveis de DE. Nestes jovens, a DE precede o aumento sustentado da pressão arterial, funcionando como um aviso prévio de hipertensão futura.

A detecção precoce nestas populações é essencial. Uma vez que o sistema cardiovascular pediátrico possui maior plasticidade, intervenções precoces no

estilo de vida — como a nutrição otimizada e a atividade física regular — têm o potencial de reverter a disfunção endotelial antes que ocorram danos irreversíveis na microcirculação renal e cerebral. O endotélio na infância é, portanto, o alvo estratégico mais importante para interromper o ciclo intergeracional das doenças cardiovasculares.

7. ESTRESSE OXIDATIVO: ESTÍMULO À LESÃO VASCULAR

O estresse oxidativo é o denominador comum na patogênese da disfunção endotelial. Ele ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), como o ânion superóxido, ultrapassa a capacidade antioxidante das células. No endotélio hipertensivo, o superóxido reage rapidamente com o óxido nítrico, formando o peroxinitrito — uma molécula altamente citotóxica que não só reduz o NO disponível para a vasodilatação, como também danifica proteínas, lípidos e o DNA das células vasculares.

Este ambiente oxidativo é alimentado por enzimas como a NADPH oxidase e pelo desacoplamento da eNOS. O resultado é um estado de inflamação crônica da parede do vaso, que atrai leucócitos e promove o espessamento da camada íntima. A compreensão deste processo molecular é o que sustenta o uso de terapias que visam não apenas reduzir a pressão, mas neutralizar o estresse oxidativo e restaurar o equilíbrio redox endotelial.

OPORTUNIDADE DE REVERSÃO

Ao contrário do remodelamento arterial avançado (fibrose e calcificação), a disfunção endotelial funcional é, em grande parte, **reversível**. Pequenas melhorias na função endotelial, mesmo antes de uma queda significativa nos níveis de pressão arterial, estão associadas a uma proteção imediata contra a ruptura de placas e eventos trombóticos.

8. COMPARAÇÃO DOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO VASCULAR

Os métodos utilizados para avaliar as condições do endotélio e das artérias são destaques na Tabela 2.

Método de Avaliação	O que mede?	Aplicação Clínica	Vantagem / Limitação
FMD (Braquial)	Vasodilatação dependente do NO.	Avaliação da função dinâmica.	Referência; operador-dependente.

Método de Avaliação	O que mede?	Aplicação Clínica	Vantagem / Limitação
PWV (Carótida-Femoral)	Rigidez arterial sistêmica.	Marcador de dano estrutural.	Robusto; preditor de risco a longo prazo.
Tonometria de Pulso	Morfologia da onda de pressão.	Estima a pressão aórtica central.	Fornecer dados sobre reflexão de ondas.
Biomarcadores (ADMA)	Inibidores endógenos da eNOS.	Avaliação bioquímica da DE.	Medição em sangue; alta variabilidade.
Microalbumina	Permeabilidade capilar renal.	Oportunidade para a microcirculação.	Simple; marcador de DE sistêmica grave.
Índice Tornozelo-Braço	Estenose arterial periférica.	Deteção de doença arterial.	Simple; indica dano aterosclerótico.

9. INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS: O PAPEL DA NUTRIÇÃO E DO ESTILO DE VIDA

A reversão da disfunção endotelial (DE) começa com a alteração dos fatores que agredem a parede vascular. As intervenções no estilo de vida (MEV) não são apenas adjuvantes. Elas são terapias de primeira linha para restaurar a biodisponibilidade do óxido nítrico. Dietas ricas em antioxidantes, como a dieta DASH ou a dieta Mediterrânea, demonstraram melhorar significativamente a dilatação mediada pelo fluxo (FMD).

O consumo de polifenóis (encontrados em frutas vermelhas, chá verde e cacau), ácidos graxos ômega-3 e a restrição severa de sódio atuam na redução da inflamação sistêmica e na preservação do glicocálice. Além disso, a cessação do tabagismo é necessária, uma vez que o fumo induz um estado de estresse oxidativo agudo que compromete de forma significativa a produção de NO por várias horas após um único cigarro. A nutrição se foca agora em fornecer precursores de NO e cofatores (como a vitamina C e E) que auxiliam no acoplamento da enzima eNOS.

10. ATIVIDADE FÍSICA: ESTÍMULO PARA O ENDOTÉLIO

A atividade física é, talvez, o estímulo fisiológico mais potente para a saúde endotelial. O mecanismo principal é o aumento do estresse de cisalhamento — a força de fricção que o sangue exerce sobre as células endoteliais durante o exercício. Este estímulo ativa vias de sinalização que aumentam a expressão e a atividade da eNOS, promovendo uma vasodilatação adaptativa e reduzindo a rigidez arterial a longo prazo.

O exercício aeróbico regular induz um remodelamento vascular positivo, aumentando o calibre arterial e a densidade capilar. Em pacientes hipertensos, o exercício atua como um modulador do sistema nervoso simpático, reduzindo a vasoconstrição. Estudos sugerem que mesmo períodos curtos de atividade física diária podem restaurar parcialmente a função endotelial em indivíduos sedentários, reforçando que o movimento é essencial para manter a resiliência da parede do vaso contra as flutuações da pressão arterial.

11. FARMACOTERAPIA VASOPROTETORA

Nem todos os anti-hipertensivos tratam o endotélio da mesma forma. A medicina atual prioriza o uso de medicamentos com propriedades vasoprotetoras. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) são os protagonistas nesta área. Ao bloquearem a angiotensina II, estes medicamentos reduzem a produção de superóxido pela NADPH oxidase, preservando o NO e protegendo o glicocálice contra a degradação enzimática (inibição da heparinase).

Entre os betabloqueadores, o nebivolol se destaca pela sua capacidade única de estimular diretamente a produção de NO através de receptores beta-3, enquanto o carvedilol oferece propriedades antioxidantes adicionais. Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) também contribuem para a saúde endotelial ao melhorarem o relaxamento da musculatura lisa e reduzirem o estresse mecânico. A escolha do anti-hipertensivo deve, portanto, considerar não apenas a meta pressórica, mas o potencial de cada medicamento em potencializar a camada endotelial.

A PROTEÇÃO DO GLICOCÁLICE COMO META

O futuro da farmacoterapia vascular reside na proteção direta do **glicocálice endotelial**. Medicamentos que estabilizam os proteoglicanos de superfície ou que inibem as metaloproteinases de matriz podem impedir que o **endotélio se torne vulnerável**. Integrar a saúde do glicocálice na avaliação clínica permitirá uma proteção de órgãos-alvo (especialmente rim e cérebro) muito mais profunda do que o controle tensional isolado consegue oferecer.

12. INTERVENÇÕES PARA RESTAURAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

A Tabela 3 resume as estratégias terapêuticas e seus respectivos mecanismos de ação vascular:

Tipo de Intervenção	Exemplo / Estratégia	Mecanismo de Proteção Vascular	Objetivo Clínico
Nutricional	Dieta Mediterrânea / DASH.	Aumento de precursores de NO e antioxidantes.	Redução do estresse oxidativo.
Física	Exercício aeróbico regular.	Aumento do <i>shear stress</i> e atividade da eNOS.	Redução da rigidez arterial (PWV).
Farmacológica	IECA e BRA.	Inibição do SRAA e redução de ROS.	Nefroproteção e cardioproteção.
Farmacológica	Nebivolol / Carvedilol.	Estímulo beta-3 (NO) e ação antioxidante.	Controle tensional vasoprotetor.
Suplementar	L-arginina / Polifenóis.	Otimização do substrato para síntese de NO.	Melhoria da vasodilatação (FMD).
Estilo de Vida	Cessação do Tabagismo.	Eliminação de toxinas pró-oxidantes.	Preservação imediata do glicocálice.

13. O ENDOTÉLIO COMO O VERDADEIRO ALVO TERAPÊUTICO

A disfunção endotelial deixou de ser apenas uma teoria fisiopatológica para se tornar o centro do manejo da hipertensão arterial. O reconhecimento de que o endotélio cuida da saúde vascular, muda o foco do tratamento, que começa a tratar a integridade de um órgão vivo e dinâmico. A hipertensão é a manifestação tardia de um processo que começa no ambiente molecular, muitas vezes décadas antes do diagnóstico clínico.

Integrar a avaliação da função endotelial na prática rotineira — seja através de biomarcadores, da FMD ou da PWV — permite exercer uma medicina preventiva de precisão. O sucesso do tratamento deve ser medido não apenas pela queda da

pressão arterial, mas pela restauração da capacidade do vaso em se proteger e adaptar. Preservar o endotélio desde a infância e utilizar medicamentos vasoprotetores na idade adulta, garante uma longevidade vascular que protege o cérebro, o coração e os rins de danos irreversíveis. A saúde endotelial é, portanto, a garantia de uma vida livre das complicações da hipertensão.

REFERÊNCIAS

1. Drożdż D, Drożdż M, Wójcik M. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(9):2973-2985.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-376.
3. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(24):9265-9269.
4. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122):524-526.
5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323(1):27-36.
6. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng.* 2007;9:121-167.
7. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, Hoekstra JB, Kastelein JJ, Stroes ES. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(5):507-511.
8. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007;454(3):345-359.
9. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch.* 2000;440(5):641-656.
10. Tarbell JM, Pahakis MY. Mechanotransduction and the glycocalyx. *J Intern Med.* 2006;259(4):331-343.
11. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007;115(10):1285-1295.
12. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Working Group. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-265.

13. Thijssen DH, Bruno RM, van Mil AC, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(13):1034-1047.
14. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605.
15. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Measuring Arterial Stiffness in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
16. Schiffrin EL. The endothelium of resistance arteries: role in the development and complications of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1994;3(2):236-241.
17. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840-844.
18. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, et al. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1201-1209.
19. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from de-novo synthesis to uncoupling. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1030-1040.
20. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000;2(1):98-105.
21. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339(8793):572-575.
22. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med*. 2000;5(1):49-53.
23. Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A, Burstein Y, Salvetti A, Taddei S. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the forearm of essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(3):547-551.
24. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Antihypertensive drugs and reversing of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Curr Pharm Des*. 2003;9(30):2375-2384.
25. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
26. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-1920.

27. Whincup P, Gilg M, Papacosta O, et al. Early evidence of endothelial dysfunction in children with high blood pressure. *BMJ*. 1996;312(7041):1257-1261.
28. Juonala M, Viikari JS, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial artery flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2004;110(18):2918-2923.
29. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of noncoronary vascular target organ damage in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54(5):1150-1179.
30. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301(6761):1111.
31. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, et al. Fetal growth restriction and endothelial function in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension*. 2008;51(6):1502-1508.
32. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance, and oxidative stress in diabetes and the metabolic syndrome: role of antidiabetic therapies. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6(6):438-446.
33. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695.
34. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
35. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874.
36. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-1992.
37. Virdis A, Neves MF, Ghiadoni L, et al. Endothelial function in small arteries of subjects with white-coat hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(11 Pt 1):917-923.
38. Kario K, Thijs L, Staessen JA. Blood Pressure Measurement and Treatment Decisions: Masked and White-Coat Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):990-1008.
39. Applegate WB. DASHing toward better control of hypertension. *JAMA*. 2001;285(1):93-94.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.

41. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Effect of L-arginine on nitrogen oxides and endothelium-dependent vasodilation in the forearm of patients with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1995;76(12):944-947.
42. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104(22):2673-2678.
43. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001;104(2):191-196.
44. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. In children and adolescents, arterial stiffness is related to office and ambulatory blood pressure. *J Hypertens.* 2010;28(11):2310-2317.
45. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, et al. Relation between forearm vascular resistance and sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension.* 2003;42(5):915-921.
46. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation.* 2003;108(16):1912-1916.
47. Harrison DG. The endothelial cell. A orchestrator of vascular health and disease. *J Clin Invest.* 1997;100(9):2153-2157.
48. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf).* 2009;196(2):193-222.
49. Schiffrin EL. Effects of antihypertensive drugs on vascular remodeling: do they really differ? *Drugs.* 2001;61(15):2135-2146.
50. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Am J Hypertens.* 2010;23(5):463-470.
51. Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, et al. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):7628.
52. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451-1462.
53. Kasiakogias A, Sharma S. Exercise: The ultimate treatment to all ailments? *Clin Cardiol.* 2020;43(8):817-826.
54. Kapilevich LV, Kologrivova VV, Zakharova AN, Mourrot L. Post-exercise Endothelium-Dependent Vasodilation Is Dependent on Training Status. *Front Physiol.* 2020;11:348.

55. Drożdż D, Kwapińska E, Drożdż M, et al. Does the type of hypertension in children and adolescents affect the severity of endothelial dysfunction? *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1745-1753.
56. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Pulsatile hemodynamics and target organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(4):747-752.
57. Schiffrin EL, Park JB, Pu Q. Effect of an aldosterone antagonist on resistance arteries of essential hypertensive patients. *Hypertension.* 2000;35(1 Pt 2):300-305.
58. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258-265.
59. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension.* 2012;59(2):367-374.
60. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2001;44(11):1957-1972.
61. Drożdż D, Alvarez-Pitti J, Kopac M, et al. Obesity and Early Vascular Changes in Children and Adolescents. *Front Pediatr.* 2021;9:718047.
62. Simon A, Megnien JL, Levenson J. Coronary risk estimation and treatment of hypercholesterolemia. From guidelines to clinical practice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11):1982-1984.
63. Wilkinson IB, McEniery CM, Schiffrin EL. Arterial stiffness: back to the future. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(5):794-798.
64. Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2004;27(6):369-381.
65. Drożdż D, Wójcik M. Blood Pressure Variability and Endothelial Function in Children and Adolescents. *Biomedicines.* 2022;10(12):3121.
66. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:302-312.
67. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002;106(6):640-642.
68. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):631-638.
69. Drożdż D, Drożdż M. Endothelial Dysfunction as a Link between Hypertension and Aging. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):1234.

70. Drożdż D, Wójcik M. Physical Activity and Sedentary Behavior in Children with Hypertension. *Front Physiol.* 2022;13:885567.