

Contribuição dos Grandes Vasos Arteriais na Adaptação Cardiovascular a Ortostase

Great Arteries Contribution in Orthostasis Cardiovascular Adaptation

Jorge Elias Neto

Departamento de Ciências Fisiológicas - Universidade Federal do Espírito Santo – UFES - Vitória, ES

A possibilidade de se adotar a postura ortostática é, sem dúvida, um marco na evolução da espécie humana, e tem motivado extensa pesquisa nas áreas fisiológica e antropológica. Os mecanismos fisiológicos envolvidos na adoção e manutenção da postura ortostática e suas complicações têm sido investigados através dos séculos. Os anatomistas não consideram que a adaptação postural do corpo humano seja uma transformação peculiar que tenha acontecido com o homem, mas sim que seja a culminação de uma série de fases evolucionárias que podem ter se iniciado no corpo dos predecessores primatas¹.

Acredita-se que o sistema cardiovascular humano se encontre adaptado para manutenção da perfusão cerebral durante a postura ortostática. Embora a força gravitacional crie um gradiente de pressão em nível do sistema circulatório, o homem é capaz de permanecer na postura ereta porque a pressão gravitacional é parcialmente neutralizada por mecanismos que previnem o acúmulo de fluidos nos membros inferiores².

Apesar disso, a síncope, definida como a perda transitória da consciência e do tônus postural, em razão da hipoperfusão cerebral, tem um considerável impacto médico, social e econômico. Essa síndrome clínica não só pode ser a consequência de mecanismos reflexos³, mas também uma manifestação clínica de ampla variedade de condições clínicas distintas⁴.

Uma perspectiva da adaptação cardiovascular ao ortostatismo é apresentada, buscando-se avaliar questões evolutivas e fisiológicas relacionadas à manutenção da homeostase circulatória durante a ortostase, colocando-se em evidência o papel dos grandes vasos arteriais.

POSTURA ORTOSTÁTICA E O ESTRESSE GRAVITACIONAL

Anos de experimentos realizados em quadrúpedes ou modelos construídos no plano horizontal têm ajudado os pesquisadores do sistema cardiovascular a desenvolver um tipo de pensamento “horizontal” sobre o sistema cardiovascular, negligenciando completamente os efeitos da gravidade porque a força da gravidade “vertical” exerce um mínimo efeito na circulação em plano horizontal.

Entretanto, dois terços do tempo o sistema cardiovascular humano funcionam na postura ortostática, na qual os experimentos clássicos conduzidos pelo grupo de Guyton, para o estudo da hemodinâmica cardiovascular, apresentam grandes limitações⁵.

A mudança da postura quadrúpede para a bípede impôs dificuldades que podem ser interpretadas por meio de vários sinais representativos de uma adaptação inadequada ao estresse ortostático⁶. O bipedismo pressupõe uma completa reorganização da ortodinâmica do corpo humano quando comparado ao de outros mamíferos. Isso implica uma reordenação diferente do suprimento energético para o corpo (oxigênio e nutrientes). Como o oxigênio e os nutrientes são conduzidos através do sangue, espera-se uma completa reorganização e rearranjo do suprimento sanguíneo entre as diferentes regiões do corpo, quando se muda da postura quadrúpede para a bípede⁷. Sendo assim, a hemodinâmica também deve ser diferente.

O controle da distribuição do fluxo sanguíneo no ser humano se mostra mais complexo pelo fato de o cérebro apresentar maiores proporções que o das demais espécies. O cérebro representa 2% do peso corporal total no homem, demanda 15% do débito cardíaco em repouso e necessita da manutenção de um débito estável independente de postura ou locomoção⁸. A mudança da postura supina para a ortostática resulta em um deslocamento do sangue do nível do tórax para o sistema venoso subdiafragmático, fenômeno usualmente denominado *venous pooling*⁹. Se ajustes compensatórios não ocorrem prontamente após a mudança de postura, a pressão arterial cai, e o indivíduo pode apresentar desde sintomas mais brandos relacionados à intolerância ortostática até a perda súbita da consciência¹⁰.

Embora a gravidade seja, de longa data¹¹, reconhecida como a principal força deformadora que atua contra o corpo humano por meio da mudança de postura, suas implicações no sistema cardiovascular, com possíveis influências no desenvolvimento e morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares, não se encontram bem definidas¹²⁻¹⁵. De qualquer forma, fica claro nesse ponto que, a despeito de todos os benefícios

inerentes à postura ortostática, o estresse gravitacional veio a ser aceito como uma variável fundamental capaz de afetar a homeostase circulatória. É a gravidade (+Gz) atuando com uma velocidade média de $9,8\text{m/s}^2$ a variável responsável pela redistribuição sangüínea presente por meio da adoção da ortostase.

A oposição hidrostática ao retorno venoso, a perda de fluido para o terceiro espaço, a redução do retorno venoso e a diminuição do débito cardíaco, todas alterações hemodinâmicas secundárias ao efeito gravitacional, atuam como estímulos múltiplos, gerando uma variedade de mecanismos compensatórios^{16,17}. Além disso, o estresse gravitacional pode ser agravado pelo nível de atividade física, pela temperatura ambiente, pelo uso de fármacos e por processos fisiopatológicos dos mais variados, todos capazes de aumentar a disparidade entre a capacidade volumétrica vascular e o volume de fluxo sangüíneo¹⁸⁻²⁰.

O HOMEM E A MICROGRAVIDADE

Se a gravidade não existisse, o ser humano não necessitaria de um sistema cardiovascular tão complexo, em particular da presença de mecanismos de proteção para manter uma homeostase circulatória durante o ortostatismo. De uma maneira geral, a adaptação à gravidade é, em parte, adquirida e necessita ser treinada continuamente.

Nos astronautas, a possibilidade de ausência de peso em decorrência da microgravidade gera profundas alterações no sistema cardiovascular. O novo padrão de distribuição sangüínea é interpretado como aumento da volemia, e mecanismos compensatórios são prontamente acionados (aumento da secreção de hormônio natriurético, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona), conduzindo a uma diminuição do volume plasmático. Observa-se também uma diminuição da sensibilidade do barorreflexo e do reflexo vestibulossimpático, alterações do sistema nervoso autonômico, aumento da complacência das veias dos membros inferiores e distúrbios da vasoconstrição arteriolar²¹⁻²³. Todas essas alterações podem ser consideradas como “descondicionamento” cardiovascular capaz de gerar uma intolerância ao ortostatismo quando do retorno ao ambiente terrestre. Alterações similares no sistema cardiovascular têm sido observadas após longos períodos de restrição ao leito (situação que simula a microgravidade), indicando que a postura ortostática tem um papel fundamental no estresse gravitacional. As pesquisas que buscam o “compreendimento” funcional do organismo no espaço se estendem a situações clínicas de alta prevalência no ambiente terrestre, como a hipertensão arterial, a hipotensão ortostática, a desautonomia e, finalmente, a síncope.

A FORÇA DA GRAVIDADE E O ESTRESSE GRAVITACIONAL – ASPECTOS GERAIS

O efeito do campo gravitacional terrestre no sistema cardiovascular humano é similar ao efeito de um campo

elétrico em um condutor. Da mesma forma que um campo elétrico move elétrons livres ao longo de um condutor, o campo gravitacional move o sangue (partículas livres) ao longo do sistema cardiovascular. O efeito do campo gravitacional é medido pelo gradiente de potencial gravitacional (U_{gr}), o qual é igual ao trabalho realizado pelo campo para mover a unidade de massa do sangue através do sistema em direção à Terra ($U_{gr}=gz \times r$). A direção do campo gravitacional terrestre próxima à superfície é vertical, e a distância r é igual à altura do sistema: $U_{gr}=gz \times h$. Isso explica por que o efeito da gravidade é significativo apenas na postura ortostática. Na postura horizontal, a altura do corpo humano, h , é muito pequena, tornando a U_{gr} negligenciável, mas ela aumenta várias vezes durante a ortostase²⁴.

Já o estresse gravitacional pode ser definido da seguinte forma: a gravidade causa um desvio significativo de sangue para o território infradiafragmático quando o sistema cardiovascular se encontra na postura ortostática. Para a manutenção adequada da circulação para o território supradiafragmático, durante a ortostase, o sistema cardiovascular deve realizar um trabalho adicional para retornar o sangue ao coração e neutralizar o efeito da gravidade. A soma desse trabalho (T), igual ao produto do gradiente do potencial gravitacional e da massa de sangue deslocada (M), representa o estresse gravitacional no sistema cardiovascular: $EG = T = U_{gr} \times M$. Desnecessário dizer, essa sobrecarga adicional no sistema cardiovascular, durante a ortostase, permanece desconhecida nos estudos tradicionais sobre a hemodinâmica circulatória humana. De qualquer forma, o estresse gravitacional pode aumentar sem que ocorra um aumento na força de gravidade. A ação natural do estresse gravitacional é de gerar uma redistribuição do sangue para os membros inferiores no sistema cardiovascular.

Ao contrário da água em um copo, o sangue contido em um sistema vascular elástico e complexo se redistribui lentamente, e a mudança do sangue não se faz de forma instantânea mas aumenta proporcionalmente ao tempo do indivíduo em ortostase. Então, tomando-se como base a equação estabelecida para o estresse gravitacional, a massa de sangue desviada por influência da gravidade, M , é uma função do tempo, $EG=U_{gr} \times M(t) = g \times h \times M(t)$. Isso significa dizer que o estresse gravitacional pode aumentar não apenas através do aumento da força de gravidade, mas também na dependência da duração do período em postura ortostática²⁴. Dessa forma, uma manutenção excessiva em ortostase, requer um estágio mais avançado de resposta antigravitacional com maior hiperatividade simpática, hipervolemia e incremento na pressão arterial, de igual forma ao que ocorreria com um incremento na força de gravidade.

RESPOSTA DINÂMICA CARDIOVASCULAR À POSTURA ORTOSTÁTICA

Durante a postura de pé, a gravidade causa gradientes de pressão em todos os compartimentos fluidos do corpo,

incluindo as veias e as artérias. No sistema arterial, ocorre uma mudança do ponto indiferente hidrostático, definido como a referência axial na qual a pressão da coluna de sangue venoso não é alterada pela reorientação postural, localizado no nível do átrio direito no decúbito supino, passando para o território aórtico infradiafragmático na ortostase²⁵. Entretanto, por causa da maior complacência das veias, o efeito principal é a redistribuição do volume venoso, que interfere, dessa forma, na pressão sanguínea global. O acúmulo de sangue no território venoso inicia-se imediatamente durante a ortostase e se completa de 3 a 5 minutos²⁶. O volume venoso dos membros inferiores aumenta em aproximadamente 500 a 700 ml²⁷. Cerca de 200 a 300 ml do sangue são transferidos para as veias abaixo do abdome. Essa translocação de volume sanguíneo é derivada, principalmente, do compartimento intratorácico e resulta em diminuição da pressão de enchimento cardíaco e do volume sistólico²⁸⁻³¹.

Além da transferência do sangue do compartimento torácico, o volume sanguíneo central é afetado pela filtração transcápsular de fluido para o espaço intersticial em determinadas partes do corpo, em resposta à alta pressão capilar, associada à baixa contraoposição da pressão intersticial. Além disso, a filtração contínua para o espaço intersticial reduz ainda mais o volume circulante³². A perda de fluido transcápsular se estabiliza após aproximadamente 20 a 30 minutos, com uma queda do volume plasmático de cerca de 15%, embora esse processo ainda se mantenha presente com a manutenção da ortostase³³. Dessa forma, a distribuição do volume sanguíneo faz-se de maneira complexa, pelas características intrínsecas do sistema venoso, ao efeito de bombeamento da musculatura esquelética dos membros inferiores (musculatura antigravidade) e, conforme citado anteriormente, ao deslocamento do ponto indiferente hidrostático¹².

A capacidade de manter o débito cardíaco e a pressão arterial média durante o “desafio” ortostático pode ser influenciada pelo comprometimento do retorno venoso. Entre outros fatores, a redução do retorno venoso pode resultar de uma combinação da diminuição do volume sanguíneo total com o acúmulo de sangue nos membros inferiores, que pode subseqüentemente ocasionar uma pressão de enchimento subnormal ventricular e desviar a curva de Frank-Starling para uma porção na qual a capacidade de compensar a hipotensão ortostática se encontra limitada^{14,34-35}. De qualquer forma, o sistema cardiovascular humano tem “embutido” um mecanismo de defesa contra o estresse gravitacional tão poderoso que pode neutralizar completamente a redistribuição sanguínea gravidade-induzida imposta pela postura ortostática. O mecanismo é o bombeamento periférico.

Os membros inferiores estão equipados com um sistema específico de bombeamento de sangue, a musculatura da panturrilha, muitas vezes denominada de “coração venoso periférico”. As veias profundas da panturrilha, que se encontram dentro de uma musculatura compartimentada,

apresentam valvas, as quais, como as valvas cardíacas, previnem o refluxo de sangue e são capazes de resistir a pressões de várias centenas de mmHg. A compressão do seguimento venoso durante a contração muscular aumenta a pressão dentro do compartimento muscular, o qual leva ao fechamento das valvas e causa um fluxo sanguíneo ascendente. Através da contração regular dos músculos da panturrilha, durante a ortostase, o sangue venoso é bombeado para fora dos membros inferiores contra a gravidade, revertendo a ação gravitacional na distribuição sanguínea. Dessa forma, a inabilidade do coração em “sugar” o sangue da porção venosa do circuito cardiovascular é compensada pela presença da bomba adicional no sistema venoso. Esse sistema composto pelas panturrilhas gera um bombeamento efetivo, o qual não é dependente da pressão de enchimento auxiliando a manter, com êxito, a circulação durante a ortostase.

Dessa maneira, a equação final do estresse gravitacional pode ser expressa da seguinte forma: $EG = g \times h \times M(t) / R_p \times C_{per}$, aonde R_p é a resistência periférica e C_{per} é o trabalho do “coração venoso periférico”²⁴.

Embora estudos iniciais tenham demonstrado uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral durante a postura ortostática³⁶, atualmente se sabe que a perfusão cerebral nos humanos é mantida por meio da auto-regulação cerebrovascular, que permite um funcionamento cerebral efetivo e uma distribuição de fluxo regional satisfatória dentro de uma ampla variação da pressão de perfusão³⁷.

Em comparação com o que ocorre com animais quadrúpedes, o ser humano apresenta uma distribuição mais constante do fluxo sanguíneo total nos vários segmentos corporais, durante a postura ortostática, inclusive para as grandes artérias, sugerindo uma melhor adaptabilidade funcional ao estresse gravitacional⁸.

A redistribuição do volume, do fluxo e da pressão sanguínea, ocasionada pela adoção da postura ereta, pode colocar em risco a pré-carga, a pressão arterial e a perfusão orgânica, e é contrabalançada por uma seqüência compensatória de mecanismos neuro-humorais inter-relacionados, que se opõem ao direcionamento contínuo caudal circulatório imposto pela pressão hidrostática¹⁵. Já em 1904, Erlanger e Hooker observaram, utilizando o teste de inclinação (TI) passiva, que a aceleração da frequência cardíaca e a diminuição da pressão de pulso ocorriam na postura ereta. Consideraram esse padrão de comportamento similar ao observado durante evento hemorrágico e julgaram ser essa a resposta normal do ser humano ao estresse postural¹. Turner ressaltou que o ajuste circulatório seria particular para cada indivíduo, de acordo com seu padrão pessoal, e que alguns padrões de resposta individual seriam superiores a outros¹.

Vários mecanismos regulatórios ocorrem de maneira imediata em resposta aos efeitos da gravidade. O ajuste inicial à ortostase é mediado pelo sistema neural regulatório^{30,31}. Os principais receptores envolvidos nesses

ajustes são os mecanorreceptores cardiopulmonares, localizados no nível do átrio direito e das veias pulmonares, e os receptores sinoaórticos, localizados no seio carotídeo e no arco aórtico³⁸. Além de esses barorreceptores responderem, de forma isolada, pelas alterações do volume circulatório, uma interação complexa inibitória entre o barorreflexo cardiopulmonar e o sinoaórtico faz com que uma redução no *input* aferente cardiopulmonar aumente o ganho do barorreflexo sinoaórtico³⁹. Em última instância, a diminuição da ativação dos receptores cardiopulmonares produz uma vasoconstrição periférica para manutenção da normotensão, em face da diminuição da pressão venosa central e do débito cardíaco⁴⁰.

O objetivo primário do barorreflexo arterial é manter a pressão arterial próxima de um ponto de referência por um período de tempo relativamente curto. A regulação rápida dos barorreceptores arteriais, independentemente do novo nível da pressão, deve-se ao fato de que esse reflexo age como um sistema “tampão” eficaz sobre as flutuações da pressão arterial que ocorrem na vida cotidiana. Os barorreceptores arteriais também desempenham um papel menor no controle, a longo prazo, do nível da pressão arterial⁴¹.

Esses barorreceptores aorticocarotídeos inibem tonicamente os centros vasomotores do tronco cerebral. Uma diminuição na pressão sanguínea remove esse estímulo inibitório, resultando em aumento do tônus simpático e em diminuição do tônus parassimpático⁴². Do ponto de vista funcional, os dois componentes do barorreflexo arterial (carotídeo e aórtico) não são equivalentes. Sugere-se que o barorreflexo aórtico tenha maior limiar e menor sensibilidade que o carotídeo³⁸. A informação dos barorreceptores é transmitida através de várias vias que acompanham o trajeto do nono e do décimo pares cranianos até os centros do tronco cerebral. Esses dois nervos são a via aferente do reflexo, enquanto a via eferente é constituída pelo vago e pelas vias simpáticas que correm em nível da medula intermediolateral⁶. As mudanças na descarga neural podem resultar em mudanças do tônus vasomotor, do volume sistólico e da frequência cardíaca.

O sistema vestibular também parece contribuir para a ativação simpática por meio do recrutamento dos órgãos otolíticos. Isso se dá através do reflexo vestibulossimpático. Esse reflexo é um sistema neural de *feedback* que regula a descarga neural simpática por meio de aferências nervosas provenientes do sistema vestibular⁴³.

Durante o prolongamento do período em ortostase, além dos barorreceptores e do sistema vestibular, mecanismos regulatórios de atuação mais retardada, baseados em reflexos adicionais do sistema humoral, que incluem a secreção de hormônio natriurético, renina e aldosterona, são envolvidos com a manutenção da pressão arterial^{15,27,44}.

No que diz respeito aos parâmetros hemodinâmicos, o ortostatismo provoca no indivíduo cronicamente

adaptado ao estresse gravitacional uma queda discreta da pressão arterial sistólica, em geral inferior a 20 mmHg. A pressão arterial diastólica permanece estável ou se eleva discretamente, e a pressão arterial média não se altera de forma significativa. A pressão telediastólica do ventrículo direito diminui, o débito cardíaco cai em torno de 20%, a frequência cardíaca e a resistência vascular periférica se elevam de 10% a 30% do valor inicial⁶.

Quando, entretanto, o vetor de aceleração +Gz cabeça-membros inferiores é cronicamente diminuído, como por períodos prolongados de repouso supino, os seres humanos demonstram uma redução da tolerância ortostática, associada a um comprometimento da regulação da pressão arterial. Essas observações incluem um aumento da complacência dos membros inferiores, alteração da resposta reflexa cardiovagal, contração do volume sanguíneo circulante e diminuição do volume sistólico¹⁴.

Em contrapartida, Muenther e cols. observaram que, em indivíduos submetidos à restrição do período de sono (aproximadamente 4h/noite durante quatro dias consecutivos), ocorreu uma melhor regulação da pressão sanguínea em situação de ortostase⁴⁵. Os indivíduos apresentaram um aumento da pressão arterial sistólica e uma diminuição da frequência cardíaca durante o estresse ortostático, simulado com utilização de pressões subatmosféricas aplicadas às porções inferiores do corpo denominadas *lower body negative pressure* (LBNP), reforçando a hipótese de que, em indivíduos jovens normais, a exposição contínua ao estresse gravitacional desencadeia uma melhor adaptação circulatória. O mesmo pode-se afirmar de pacientes portadores de síncope neuromediada, que, quando submetidos a treinamento ortostático diário, mediante a técnica denominada *tilt training* (treinamento postural), apresentaram remissão da sintomatologia clínica, mesmo quando a terapêutica farmacológica se mostrou ineficaz⁴⁶. Já Newman e cols., utilizaram o TI para avaliar aviadores, habitualmente expostos a altos níveis de gravidade (+Gz), e indivíduos normais⁴⁷. Esses autores observaram que os pilotos apresentavam uma elevação significativa de pressão arterial sistólica, pressão arterial média e pressão de pulso durante o TI com 75°, quando comparados ao grupo-controle ($p < 0,05$). Não se evidenciaram alterações significativas entre os dois subgrupos desse estudo na resposta da frequência cardíaca ao estresse ortostático.

Quando analisado em nível sistêmico, o débito cardíaco, mais que a frequência cardíaca, representa a resposta orgânica final reflexa à estimulação dos barorreceptores pelo estresse ortostático³³. Baseado nessa premissa, Convertino¹⁴ analisou as mudanças do débito cardíaco que poderiam ocorrer em resposta à variação da pressão arterial e da frequência cardíaca em indivíduos expostos de forma repetitiva a altos níveis de aceleração gravitacional. Esse autor observou a importância da análise tanto da frequência cardíaca quanto do volume sistólico, na avaliação do ganho efetivo da integridade

barorreflexa cardíaca em manter a pressão arterial durante o “desafio” hipotensivo ortostático. A melhor *performance* ortostática observada nesses indivíduos favorece a hipótese de que uma exposição repetida à aceleração gravitacional é associada a mudanças do volume sanguíneo e da função autonômica, em oposição ao que ocorre em indivíduos, por exemplo, restritos ao leito¹⁴.

Os mecanismos fisiológicos que administram a regulação da pressão arterial no ser humano (exemplo: barorreflexo, controle do volume vascular) têm de se adaptar constantemente à estimulação diária da gravidade; em outras palavras, às variações da postura. A análise da resposta do volume sanguíneo e do barorreflexo carotídeo-cardíaco em adaptação às mudanças provocadas pelo estímulo gravitacional pode ter particular importância, porque o volume sanguíneo e a responsividade do reflexo carotídeo-cardíaco são dois fatores primários (em adição à altura) em predizer a evolução para a hipotensão arterial e a síncope⁴⁸.

A comparação do comportamento funcional cardiocirculatório diante das oscilações gravitacionais permite duas afirmativas: 1) o ser humano é capaz de sofrer contínua adaptação ao estresse gravitacional; 2) os mecanismos que permitem tolerar o efeito gravitacional são altamente plásticos e treináveis, ou adquiríveis por meio do treinamento¹⁴. Fica estabelecido, então, que um sistema nervoso autônomo, capaz de manter um comportamento adaptativo dinâmico que permita um débito cardíaco adequado, em resposta às oscilações do volume sanguíneo impostas pela postura ortostática, é fundamental^{39,49}. Sendo assim, condições clínicas que interfiram na responsividade do sistema barorreflexo podem, de alguma forma, interferir na homeostase circulatória⁵⁰⁻⁵³.

FATORES QUE INFLUENCIAM A SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO

Sabe-se que alterações no nível de atividade e/ou no equilíbrio dos vários ramos do sistema nervoso autônomo podem ser consideradas um dos fatores principais responsáveis pelo desenvolvimento da hipertensão arterial crônica essencial. Os indivíduos hipertensos apresentam um aumento da variabilidade da flutuação da pressão arterial e uma redução da sensibilidade dos barorreceptores^{9,54}. O sexo do paciente hipertenso também parece ser um importante determinante da sensibilidade do barorreflexo, já que a função autonômica se mostra mais comprometida no sexo feminino⁵⁴.

Os indivíduos hipertensos são menos responsivos à estimulação simpática induzida^{55,56}. De fato, a análise da resposta autonômica dos indivíduos hipertensos à mudança postural, quando comparada à de indivíduos normais, mostra que, embora exista um aumento basal da atividade simpática durante a postura ortostática, a resposta simpática se encontra significativamente reduzida, sugerindo um comprometimento no controle da pressão

arterial média pelo barorreflexo nesses indivíduos⁹.

As respostas hemodinâmicas reflexas ao estresse ortostático também se encontram atenuadas com o envelhecimento. Quando indivíduos jovens saudáveis se erguem da postura sentada ou da supina, ocorre uma mudança variável da pressão arterial sistólica em torno de 10 mmHg, um aumento da pressão arterial diastólica de 10 a 15 mmHg e um aumento da frequência cardíaca de 25 a 30 bpm. Essa resposta se estabelece com aproximadamente 30 segundos. Em contraste, quando um indivíduo idoso saudável se levanta, observa-se uma tendência à queda da pressão arterial sistólica (0 a 5 mmHg), a manutenção da pressão arterial diastólica e uma ausência ou atenuação da resposta positiva da frequência cardíaca (10 a 15 bpm)⁵⁷. Cerca de 6% a 30% dos indivíduos idosos apresentam hipotensão ortostática (queda na pressão arterial sistólica \geq 20 mmHg, ou na pressão arterial diastólica \geq 10 mmHg), ao adotar a postura de pé^{58,59}. Ao contrário do que se poderia prever, a maior parte dos indivíduos idosos com uma inadaptação ao estresse ortostático não apresenta alterações patológicas definidas, como degeneração central ou periférica das vias autonômicas ou insuficiência adrenal. Esses indivíduos representam, possivelmente, uma condição extrema da distribuição das mudanças fisiológicas à postura relacionadas à idade²⁷.

A mudança biológica mais bem conhecida no controle da PA que ocorre com a idade é uma atenuação da responsividade dos barorreceptores, que é representada pelo reflexo barorreceptores-coração^{3,60,61}. Esse achado é comumente considerado como indicação de uma anormalidade primária relacionada à idade no controle cardiovascular, já que o barorreflexo é o maior fator que influencia uma rápida resposta adaptativa à ortostase⁵³. Existem, entretanto, muitas outras alterações relacionadas à idade que ocorrem na função cardiovascular, as quais podem contribuir de forma significativa para uma resposta inadequada à ortostase, como uma redução na complacência arterial^{27,62} e miocárdica⁶³, na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶⁴, na conservação renal de sódio⁶⁵, um defeito na auto-regulação cerebral e a presença de hipertensão arterial sistólica²⁷.

A localização dos barorreceptores arteriais nas grandes artérias complacentes significa que mudanças na complacência arterial, que podem ocorrer pelo simples envelhecimento, por doença ou atividade física, têm o potencial de também influir nas atividades aferentes dos barorreceptores e refletir-se, por conseguinte, na função reflexa autonômica⁶⁶. A complacência arterial tem papel fundamental na demanda energética cardíaca, na manutenção da pressão arterial diastólica e do fluxo sanguíneo coronariano^{66,67}. Provavelmente, o menos óbvio seja a influência das propriedades mecânicas vasculares na função autonômica por alterações na atividade aferente dos barorreceptores. Embora seja difícil investigar a extensão à qual esses dois fenômenos estão interligados,

Kingwell e cols., analisando a complacência arterial e sua possível influência no barorreflexo em indivíduos hipertensos e em atletas, observaram não só uma relação direta entre a complacência arterial e uma maior pressão arterial pela ativação reflexa nos atletas, mas também o déficit do barorreflexo nos indivíduos hipertensos⁶⁶. Contudo, estimativas basais da rigidez vascular podem não representar o estresse mecânico que incide sobre as grandes artérias com função barossensorial, durante mudanças dinâmicas da pressão que caracterizam o papel do barorreflexo^{68,69}. Além disso, uma função neuronal comprometida pode participar com papel proeminente, gerando, com a diminuição da função mecânica vascular, a redução do ganho do barorreflexo⁷⁰.

Por meio das medidas do ganho integrado do barorreflexo cardiovascular e de seus componentes mecânico e neural, analisado de forma dinâmica (durante administração parenteral de nitroprussiato de sódio e fenilefrina), Hunt e cols. observaram que o ganho integrado nos indivíduos idosos sedentários do sexo masculino foi menor que a metade do encontrado nos jovens igualmente sedentários⁷⁰. Esse achado derivou de uma diminuição tanto na transdução mecânica quanto na neural. Outra observação significativa desse estudo foi que a atividade física foi capaz de compensar esses resultados, fazendo com que o idoso fisicamente ativo tivesse valores duplicados no ganho do barorreflexo em relação ao dos indivíduos sedentários de igual idade e comparável ao dos jovens sedentários. Uma baixa transdução neural nos indivíduos idosos sedentários é compatível com as evidências de uma integração central autonômica alterada^{40,71}, de um débito vagal reduzido⁷² e de uma menor densidade de receptores muscarínicos no nó sinusal⁷³, os quais ocorrem com o envelhecimento. A forte relação entre o ganho do barorreflexo cardiovascular e o componente neural pode refletir alguns desses declínios.

Partindo da premissa de que a idade tanto faz diminuir o ganho do barorreflexo^{53,60,61} quanto gera um enrijecimento nas grandes artérias⁶⁷, é possível estabelecer que a função dinâmica das artérias com papel barossensorial é importante no declínio idade-dependente do barorreflexo cardiovascular. Outro aspecto fundamental é que a análise do comportamento das grandes artérias e do barorreflexo em situação de repouso supino pode fornecer informações limitadas a respeito da diferença idade-dependente nos mecanismos vasculares, durante mudanças na pressão arterial que caracterizam o papel do barorreflexo⁷⁰. A importância da interferência do comportamento dinâmico da pressão arterial no paciente hipertenso sobre a sensibilidade do barorreflexo foi confirmada por Siché e cols., que observaram que o determinante mais importante da sensibilidade do barorreflexo foi o nível da pressão arterial em 24 horas, e que essa não foi significativamente determinada pela idade⁴¹.

Uma diminuição na complacência arterial carotídea pode ser um mecanismo importante responsável pela redução do barorreflexo cardiovascular com o envelhecimento.

Entretanto, tem sido sugerido que a associação entre barorreflexo cardiovascular/complacência arterial não seja simplesmente devida a uma colinearidade com a idade⁷⁴. Sabe-se que a estrutura vascular da área do seio carotídeo e da aorta determina a deformação e a tensão em nível dos barorreceptores arteriais, durante mudanças agudas na PA sanguínea⁷⁵. Nesse contexto, uma redução da complacência da artéria carótida com a idade pode restringir a habilidade de seus segmentos mecânicos sensitivos em identificar e traduzir, de forma apropriada, mudanças na pressão intravascular em sinais nervosos aferentes para o sistema nervoso central^{76,77}.

Entre as várias teorias propostas para a fisiopatologia da síncope vasovagal, a da disfunção do barorreflexo tem sido uma das mais estudadas⁴⁴. Mosqueda-Garcia e cols. investigaram a sensibilidade do barorreflexo em indivíduos com síncope vasovagal e TI positivo e observaram uma resposta reduzida dos componentes cardiovasculares e simpáticos do barorreflexo quando comparado ao grupo controle⁷⁸. Alguns autores têm sugerido que a função do barorreflexo se encontra preservada, mas que sofre uma supressão súbita em razão de um reflexo depressor oriundo do coração⁷⁹. De uma maneira geral, todos os artigos que tratam desse tema relatam algum tipo de disfunção do barorreflexo que resulta em uma incapacidade para sentir ou compensar as alterações hemodinâmicas desencadeadas pela força da gravidade em pacientes portadores de síncope neuromediada⁴⁴.

Dessa forma, é possível considerar que a análise da influência da complacência aórtica no barorreflexo pode permitir maior elucidação da adaptação ao ortostatismo e da fisiopatologia da síncope neuromediada.

GRANDES ARTÉRIAS E ADAPTAÇÃO AO ORTOSTATISMO

Uma característica típica dos tecidos vivos é sua habilidade em responder a mudanças de sobrecarga, alterando sua geometria, estrutura e/ou propriedades mecânicas⁸⁰.

Conforme já estabelecido, o aumento da rigidez das grandes artérias, ocasionado, por exemplo, pela hipertensão arterial e pela idade, também resulta em comprometimento da sensibilidade do barorreflexo, o qual pode interferir na adequação da resposta cardiocirculatória ao estresse ortostático^{42,81}.

Kingwell e cols. avaliaram a influência da complacência arterial na função do barorreflexo em indivíduos atletas normotensos e em indivíduos hipertensos. Esses autores sugeriram que, por causa da diminuição da complacência arterial, em pacientes hipertensos, amplas variações na pressão arterial não provocam mudanças adequadas na circunferência vascular, interferindo assim no disparo dos barorreceptores⁶⁶. Uma complacência arterial reduzida pode então explicar o comportamento de bradicardia em *plateau* nos hipertensos.

Siché e cols. utilizaram a medida da velocidade da

onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral em indivíduos portadores de HAS de leve a moderada, aferida pelo monitoramento ambulatorial da pressão arterial, para avaliar a sensibilidade do barorreflexo em relação ao endurecimento das grandes artérias. Nesse estudo, o aumento da VOP esteve significativamente associado a uma alteração da sensibilidade do barorreflexo. O desenvolvimento de uma alteração da distensibilidade arterial esteve relacionado a um déficit da sensibilidade do barorreflexo, predominando sobre a alça do controle vagal⁴¹. A alteração da sensibilidade do barorreflexo poderia assim traduzir o grau de severidade da alteração da distensibilidade vascular com conseqüente interesse prognóstico. A estrutura vascular da área do seio carotídeo e da aorta determina a deformação da tensão nos barorreceptores arteriais durante mudanças agudas na pressão arterial. Nesse contexto, uma redução da complacência arterial⁷⁶ pode ser esperada para restringir a habilidade de seus segmentos mecânicos sensitivos em identificar e traduzir apropriadamente mudanças na pressão intravascular em sinais nervosos aferentes para o sistema nervoso central⁷⁴.

Como pode ser observado, a grande maioria dos dados referentes à hemodinâmica circulatória central no homem foi formulada com base em modelos hidráulicos, que são conhecidos primordialmente na postura supina, por questões de ordem técnica e ética.

Os primeiros estudos realizados com o objetivo de avaliar os efeitos do estresse gravitacional nos parâmetros hemodinâmicos e sua influência no contorno da onda de pulso aórtica foram realizados em primatas⁸²⁻⁸⁴. Foi observado que a hemodinâmica central apresentava um padrão de resposta com fases bem definidas ao estresse gravitacional. Imediatamente após o início do estresse gravitacional, não existiria ainda uma resposta do barorreflexo, em razão de um retardo no tempo de resposta fisiológica. Nessa fase, em comparação ao que se observou na fase basal, deixaria de ocorrer, no contorno da onda de pulso da aorta ascendente, um pico sistólico mais tardio, resultante da onda de pulso refletida retornando ao coração. Dessa forma, a onda refletida apareceria mais tardiamente na diástole, sugerindo uma diminuição na VOP, provavelmente em razão de um aumento da complacência aórtica com uma diminuição da pressão média. Logo em seguida viria a fase dita compensatória, na qual já estaria presente a resposta do barorreflexo. Nessa nova fase, o contorno da onda de pulso retornaria aos padrões basais, com um aumento da pressão arterial média. A onda refletida apareceria precocemente, sugerindo uma aorta mais rígida nessa fase do que na fase anterior. Um aumento no volume sistólico e na resistência vascular periférica poderia também contribuir para um aumento da reflexão de onda. Segundo os autores, essa resposta teria como objetivo manter a eficiência do acoplamento ventrículo/vascular, em contraposição ao efeito gravitacional⁸³.

Apesar da importância do emprego de modelos experimentais que utilizam animais filogeneticamente próximos ao homem, como no caso dos babuínos, é importante também atentar para as características específicas da arquitetura do sistema circulatório, as quais são dependentes dos hábitos corporais posturais e afetam o contorno da onda de pulso, em razão da variação na amplitude, na somação e/ou no cancelamento das reflexões arteriais⁸⁴. A análise das características da transmissão de pulso e da forma da onda de pulso em babuínos foi realizada por Lathan e cols.⁸⁴. Esses autores observaram que o formato de onda, a impedância aórtica e a VOP nesses primatas se mostraram diferentes quando comparados aos dos seres humanos⁸⁴. Uma diferença significativa evidenciada nesse estudo foi que a dimensão da aorta abdominal foi apenas discretamente menor que a da aorta torácica, em comparação com a dos humanos, nos quais a aorta apresenta um aspecto cuneiforme tendo o seu segmento abdominal, abaixo das artérias renais, um diâmetro marcadamente reduzido, quando comparado ao da porção mais baixa da aorta torácica^{85,86}. Esse achado seria responsável por um baixo coeficiente de reflexão aórtica no nível das artérias renais nos babuínos, achado que poderia responder pelas diferenças em relação aos humanos.

As evidências existentes apontam para o enrijecimento arterial, aferido pela medida da VOP, como fator de risco importante para a morbidade e mortalidade cardiovascular, e destacam sua influência no controle adaptativo da pressão arterial⁸⁷⁻⁸⁹. Sendo assim, a medida da VOP poderia contribuir para melhor compreensão do comportamento dinâmico das grandes artérias diante do estresse gravitacional.

UMA NOVA HIPÓTESE PARA O ENTENDIMENTO DA ADAPTAÇÃO CARDIOVASCULAR AO ORTOSTATISMO – PAPEL DOS GRANDES VASOS ARTERIAIS

Estudos recentes mostram que as grandes artérias deixaram de ser vistas apenas como condutores passivos de sangue, com função de transporte e distribuição sangüínea, e passaram a ser encaradas com papel fundamental e complexo na manutenção da fisiologia circulatória, bem como na gênese da doença cardiovascular^{66,87,90,91}.

As limitações técnicas, a complexidade estrutural da parede arterial e o comportamento dinâmico das grandes artérias, entretanto, têm dificultado o estudo da árvore arterial em situações muito comuns, como na resposta e na acomodação ao estresse postural⁹²⁻⁹⁴.

Em estudo recente, Elias⁹⁵ avaliou, pela primeira vez, em humanos normais e hipertensos de ambos os sexos, a influência da postura ortostática comparada à postura supina, sobre a distensibilidade aórtica, utilizando como índice de rigidez aórtica a medida da VOP carotídeo-femoral obtida durante decúbito supino e ao longo do TI. Nesse estudo foi possível demonstrar a existência de uma

elevação imediata significativa da VOP associada à adoção da postura ortostática (11,7%) ($10,1 \pm 2,3$ versus $11,7 \pm 2,5$; postura supina e durante o TI, respectivamente, $p < 0,001$). Esse padrão de comportamento funcional vascular esteve presente em todos os indivíduos do estudo, independentemente da idade, levando indivíduos jovens a apresentar níveis de VOP, durante o TI, similares aos de indivíduos idosos, durante o decúbito supino. Outro aspecto relevante desse estudo foi a observação do caráter dinâmico na resposta da VOP, que retornou de forma imediata aos padrões basais com a volta ao decúbito supino. Nesse estudo, a pressão arterial sistólica e a idade foram as principais variáveis que responderam pelo aumento da VOP, tanto em decúbito supino quanto durante o ortostatismo. Uma vez que não foi observado um incremento significativo da pressão arterial sistólica na postura ortostática, o autor considerou que a elevação da VOP decorreu possivelmente de alterações na dinâmica circulatória, conseqüentes da ação gravitacional, em associação às características estruturais e geométricas da aorta⁹⁵. Essa hipótese foi fundamentada no conhecimento de que a VOP, baseada na fórmula de Moens-Korteweg, é dependente do raio e da espessura vascular, bem como do seu módulo elástico.

Sabe-se que, estruturalmente, a relação de fibras elásticas/colágenas varia de 3,1:1, na aorta ascendente proximal; para 2,8:1, na região média da aorta torácica; e para 0,8:1, na aorta abdominal⁹⁶. O módulo elástico do colágeno é muito superior ao da elastina, o que significa dizer que, quanto mais distante do coração, mais rígida se torna a artéria, e que seu módulo elástico e sua VOP aumentam. Em outras palavras, a distensão vascular é limitada pelas fibras colágenas, pelo elevado módulo elástico de Young^{97,98}. O fato de se ter obtido a VOP durante o TI coloca os segmentos arteriais expostos de forma diferenciada à ação gravitacional, mimetizando, de certa forma, o ocorrido durante a postura ortostática ativa. Enquanto o segmento compreendido entre a raiz da aorta e o arco aórtico até o nível da artéria carótida se encontra sofrendo diretamente a contraposição da gravidade, os demais segmentos da aorta até o nível das artérias femorais apresentam o fluxo sanguíneo propagando-se no sentido do vetor de ação gravitacional. A conseqüência imediata disso é que a gravidade favorece um aumento progressivo da pressão arterial nos segmentos abaixo do nível cardíaco, em postura ortostática^{15,30,99}.

Dada a pressão hidrostática gerada pela ação gravitacional e a conseqüente mudança no ponto indiferente hidrostático, ocorre um maior afluxo de sangue para segmentos arteriais com um maior módulo elástico e menor raio, tornando-se evidente o incremento da VOP carotídeo-femoral medida durante a ortostase^{100,101}. Esse incremento na VOP é responsável pelo retorno precoce das ondas refletidas dos sítios periféricos para a aorta ascendente. Essas ondas refletidas de maneira mais precoce (durante o período de ejeção ventricular) somam-se à onda incidente gerada pela ejeção ventricular

esquerda e influenciam no contorno das ondas de pressão e de fluxo¹⁰². Dessa forma, a antecipação no retorno do componente refletido, ocorrendo durante o componente sistólico da onda de pulso, leva a um conseqüente incremento na pressão de pulso^{103,104} (fig. 1). É provável que esse acréscimo, oferecido pela onda refletida na porção inicial da onda de pulso arterial, decorra de uma adaptação funcional evolutiva complexa do sistema vascular com o fim de manter um fluxo sanguíneo cerebral eficaz em resposta ao bipedismo⁹⁵.

O papel da reflexão de onda na homeostase circulatória durante a ortostase é reforçado pela observação de que a nitroglicerina, utilizada por via sublingual para sensibilização no TI, ao gerar uma vasodilatação periférica, leva a um retardo no componente refletido da onda de pulso e à conseqüente redução na pressão sistólica proximal, culminando em sintomas de baixo fluxo cerebral nos pacientes portadores de síncope neuromediada^{105,106}. Na verdade, embora se registre uma diminuição do coeficiente de reflexão com o uso da nitroglicerina, observa-se, de forma paradoxal, um incremento na rigidez aórtica. Soma e cols.¹⁰⁷ atribuem esse enrijecimento aórtico secundário a uma possível ativação reflexa do sistema nervoso simpático. Esses autores argumentam que o aumento da frequência cardíaca, conseqüente da ativação simpática, pode ser desfavorável por reduzir o tempo de ejeção ventricular, o tempo para o pico de fluxo na raiz aórtica, o volume sistólico e o débito cardíaco¹⁰⁷.

Outros aspectos que merecem análise são o comportamento da frequência cardíaca, associada à mudança postural, e o papel potencial das alterações na hemodinâmica e na estrutura dos grandes vasos arteriais no seu padrão de resposta⁹⁷. Estudos iniciais, experimentais e em humanos no decúbito supino, demonstraram a existência de uma correlação positiva entre o incremento da frequência cardíaca e um aumento na rigidez aórtica¹⁰⁸⁻¹¹¹. Observando que o efeito da elevação da frequência cardíaca, gerando enrijecimento das artérias elásticas, ocorria independentemente da modulação simpática, Mircoli e cols.¹¹² sugeriram que a diminuição da distensibilidade arterial frequência-dependente ocorreria, primariamente, por causa da natureza viscosa da parede vascular e da sua inércia de resposta às mudanças da pressão intravascular¹¹². Entretanto, Wilkinson e cols.¹¹³, em estudo no qual foi avaliado o comportamento da VOP em indivíduos saudáveis submetidos a estimulação atrial, não observaram alterações significativas na distensibilidade aórtica diante do incremento da frequência cardíaca.

Em contraposição aos achados obtidos em decúbito supino, Elias⁹⁵ observou a existência de uma correlação negativa entre a frequência cardíaca e a VOP em postura ortostática ($r = -0,37$, $P < 0,001$). A idade foi a principal variável responsável pelo comportamento da frequência cardíaca na postura ortostática ($r = -0,52$, $P < 0,001$). Buscando um melhor entendimento desse achado, o

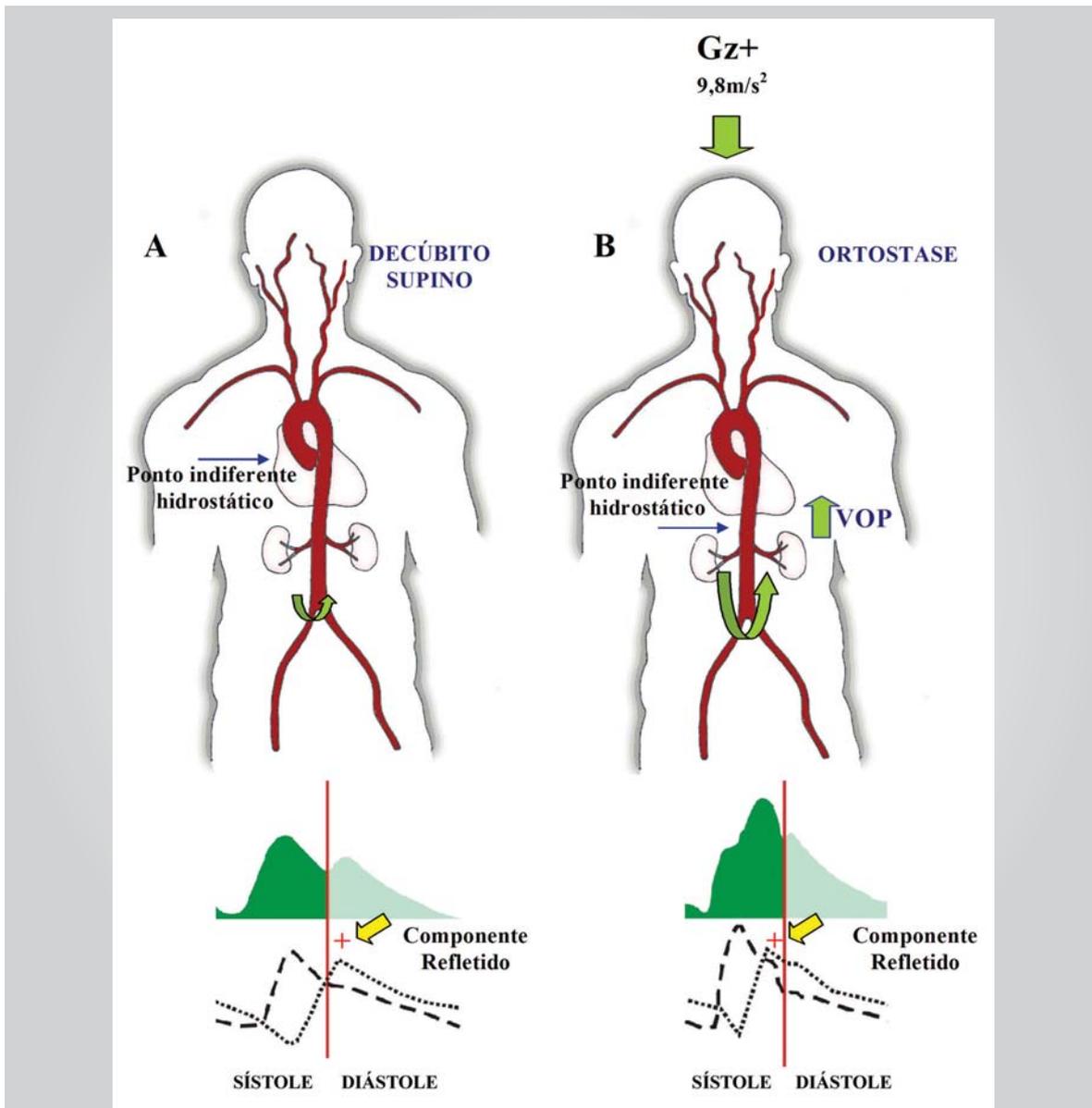


Fig. 1 - Esquema do mecanismo proposto para comportamento da onda de pulso em indivíduo jovem normal. A) Durante o decúbito supino o componente refletido incide durante a diástole por causa de uma velocidade da onda de pulso (VOP) menor; B) na postura ortostática, em razão da ação gravitacional, ocorre uma mudança do ponto indiferente hidrostático para a aorta subdiafragmática, que apresenta um menor raio e um maior módulo elástico; por conseguinte, ocorre uma elevação da VOP fazendo que ocorra um retorno mais precoce do componente refletido da onda de pulso que passa a incidir com um "sobrepulso" sistólico mudando assim a morfologia da onda de pulso.

autor analisou também a correlação entre a frequência cardíaca, tomada durante o estresse ortostático e a medida basal da VOP, tendo sido observada a existência de correlação negativa entre a frequência cardíaca e a VOP basal ($r = -0,30$, $P < 0,01$). Esse resultado demonstrou a possibilidade de uma associação do padrão basal de complacência arterial com o nível de resposta da frequência cardíaca, mediante a ortostase⁹⁵.

Estudos "transversais" têm indicado que a frequência cardíaca basal não difere entre indivíduos jovens e idosos na postura supina^{114,115}. Entretanto, a análise da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis na postura sentada tem mostrado que a frequência cardíaca diminui

com a idade em ambos os sexos^{116,117}. Já estudos realizados utilizando o TI para avaliar a adaptação cardiovascular ao estresse ortostático também relataram uma resposta da frequência cardíaca significativamente menor nos indivíduos idosos^{17,117,118}. Sabe-se que a frequência cardíaca em repouso é modulada, em parte, pelo balanceamento entre os tônus simpático e o parassimpático, com um predomínio do último. A intervenção da idade e da postura na frequência cardíaca sugere que alterações ligadas ao envelhecimento ocorrem nos mecanismos regulatórios da frequência cardíaca¹⁰¹. O aumento agudo da frequência cardíaca em resposta à mudança rápida para a postura ortostática, em geral

ocorrendo no primeiro segundo após a adoção da postura de pé, embora presente em todos os indivíduos, diminui em magnitude com a idade, e pode mostrar-se mais tardia¹¹⁸. Essa diminuição da variabilidade da frequência cardíaca observada em pacientes idosos, quando comparados a indivíduos jovens na postura ortostática *versus* supina, tem sido atribuída a uma diminuição do recrutamento da atividade dos barorreceptores com a adoção da posição de pé^{17,117,118}.

Uma vez que o sistema nervoso autônomo é o principal intermediador entre os sistemas nervoso e cardiovascular, é fundamental a compreensão de sua participação na modulação da resposta da frequência cardíaca durante a mudança postural¹⁰³. Encontra-se estabelecido que a sensibilidade do barorreceptor está negativamente correlacionada com o aumento da idade, o incremento da pressão arterial basal e o da VOP^{39,64,75,119}, sendo essas alterações em parte decorrentes de alterações arteriais dinâmicas cíclicas^{68,72}. Embora a frequência cardíaca aumente menos nos indivíduos idosos quando comparados aos jovens, durante o estresse postural, a redução do volume sistólico tende a ser menor no indivíduo idoso saudável que no jovem, fazendo com que o débito cardíaco não varie significativamente com a idade, uma vez que o menor incremento da frequência cardíaca é compensado por uma redução menor do volume sistólico¹⁰¹.

Admitindo-se o comportamento dinâmico da complacência aórtica diante da mudança postural, poder-se-ia supor que uma queda maior do volume sistólico no jovem levaria a uma diminuição da deformação pulsátil aórtica, com subsequente diminuição da estimulação dos barorreceptores e incremento na frequência cardíaca.

A manutenção do volume sistólico nos indivíduos idosos é atribuída a uma complacência venosa menor nesse grupo, a qual permitiria uma preservação do volume de enchimento cardíaco e, em consequência, do volume sistólico¹⁰¹. Entretanto, uma frequência cardíaca menor associada à idade também poderia significar um mecanismo de adaptação do homem ao bipedismo⁹⁵. Sabe-se que a frequência cardíaca afeta a pré-carga via seu efeito no tempo de enchimento diastólico. A frequência cardíaca também modula o estado de contratilidade miocárdica mediante seu efeito, alterando a concentração miocárdica de Ca^{2+} e Na^+ . Como consequência do aumento da contratilidade miocárdica, a frequência cardíaca também modula o volume sistólico final, o volume sistólico e a fração de ejeção¹⁰¹. Dessa forma, uma frequência cardíaca menor poderia, em um primeiro instante, permitir uma *performance* cardíaca melhor diante de um sistema arterial mais rígido. Caberá a futuros estudos longitudinais de larga escala definir se essa recente observação no comportamento da frequência cardíaca é decorrente das alterações estruturais das grandes artérias, inerentes ao envelhecimento e a algum grau de interferência no componente mecânico do barorreflexo.

COMPORTAMENTO FUNCIONAL DOS GRANDES VASOS ARTERIAIS – POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Considerando o que foi apresentado aqui, podemos elaborar a seguinte hipótese: o retorno do componente refletido da onda de pulso é fundamental na adaptação imediata ao ortostatismo, bem como na ativação em grau adequado dos barorreceptores. Assumindo ser correta essa hipótese, é possível ponderar a participação desses recentes achados em algumas condições clínicas muito comuns associadas à postura ortostática. A ocorrência mais freqüente da síncope neuromediada em indivíduos jovens encontra-se bem estabelecida¹²⁰. Outro aspecto é que esses eventos ocorrem mais comumente em indivíduos de maior estatura. Como o comprimento aórtico se encontra relacionado com a altura corporal, a onda de reflexão arterial ocorre mais tardiamente nos indivíduos mais altos¹²¹, não seria demais supor que, em indivíduos jovens, principalmente do sexo feminino, portadores de níveis basais mais baixos de pressão arterial, uma aorta mais alongada poderia levar a interferir no retorno do componente refletido às porções proximais aórticas de forma otimizada, fato que poderia culminar na ativação dos reflexos relacionados à gênese da síncope (exemplo: reflexo de Bezold-Jarisch). Outro aspecto que favorece essa hipótese é, conforme já discutido anteriormente, a importância da altura (h) no estresse gravitacional²⁴. Dessa forma, nos indivíduos jovens, o retorno precoce do componente refletido da onda de pulso, decorrente do incremento da VOP, durante a ortostase, atuaria em conjunto com o barorreflexo e demais mecanismos regulatórios da pressão arterial, permitindo uma imediata adaptação ao ortostatismo⁹⁵.

Tomando como base os dados recentes, a hipótese da participação dos grandes vasos arteriais, tanto na manutenção da homeostase circulatória quanto no mecanismo desencadeador da síncope, deve ser considerada, visando a uma nova teoria a ser incorporada às várias existentes para a fisiopatologia da síncope neuromediada⁴⁴.

Na análise da adaptação ortostática dos indivíduos idosos, os quais apresentam maior suscetibilidade a eventos mórbidos cardiovasculares e à hipotensão postural, é ainda questionável a aplicação desses recentes achados.

Dados de literatura evidenciaram uma ampla variação diurna na ocorrência de eventos cardiovasculares, com um pico de incidência de infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca e acidente vascular isquêmico e hemorrágico nas primeiras horas da manhã¹²²⁻¹²⁴. Uma análise mais detalhada desse padrão circadiano tem identificado a hora que sucede ao despertar, mais que qualquer outra do dia, como aquela em que mais acontecem eventos cardiovasculares^{122,123}. Embora não se encontre estabelecido se o aumento suplementar da VOP, durante a ortostase, seja apenas um mecanismo indutor de processos adaptativos estruturais, ou um marcador de

eventos mórbidos, esse achado deve ser valorizado.

Deve-se considerar que, embora um retorno precoce do componente refletido da onda de pulso possa contribuir para uma frequência cardíaca menor, durante o estresse ortostático, gerando potenciais vantagens na adaptação postural do idoso, anormalidades crônicas na distensibilidade aórtica, como as possivelmente geradas pela postura ortostática, criam uma incompatibilidade entre a ejeção ventricular e a energia de fluxo aórtica. Assim, um retorno mais precoce da reflexão de onda, ocasionado pelo aumento da VOP, pode gerar um aumento da carga hidráulica para o ventrículo esquerdo¹²⁵.

Sendo assim, um enrijecimento combinado ventrículo-vascular pode potencialmente trazer conseqüências importantes para a resposta cardíaca à variação do volume de enchimento, já que um sistema coração-arterial mais endurecido gera maior alteração na pressão sistólica para uma dada mudança no volume sistólico ejetado ou no volume ventricular^{126,127}.

A superposição das anormalidades sabidamente existentes na regulação autonômico/barorreflexa associadas à idade^{59,128,129}, com o enrijecimento arterial idade-dependente, pode exacerbar as flutuações da pressão arterial relacionadas ao estresse postural e pós-prandial^{126,127}. Essa elevação postural da VOP poderia somar-se ao aumento da atividade nervosa simpática, particularmente a adrenérgica e a outros fatores de risco agudos, tais como a hiperatividade plaquetária, a hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, a viscosidade sanguínea e o aumento do vasoespasm¹³⁰, contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular no período da manhã. Por fim, as oscilações volêmicas impostas pela postura de pé são potencialmente mais passíveis de ser sentidas nessa população. Isso coloca o indivíduo idoso em maior risco, não só porque uma hipotensão ortostática transitória gera uma descompensação de uma doença estrutural cardíaca (exemplo: insuficiência coronariana), mas

também porque, em situações de diminuição suplementar da volemia (exemplo: processos infecciosos, uso de agentes vasodilatadores ou diuréticos, diarreia e vômitos), se apresentam sintomas de intolerância ortostática ou mesmo eventos sincopais^{52,131}.

De qualquer forma, uma investigação longitudinal de um grupo não selecionado e grande da população é necessária, com vistas a avaliar a contribuição independente da variação postural da VOP para o risco cardiovascular individual.

CONCLUSÃO

Os mecanismos exatos responsáveis pela adaptação cardiovascular ao ortostatismo necessitam de maiores esclarecimentos. Diversas teorias têm sido propagadas como fundamentais na manutenção da homeostase circulatória diante do estresse gravitacional. Entretanto, a melhor compreensão da adaptação humana à ortostase tem que levar em consideração o gradiente gravitacional criado nessa postura.

Possivelmente, a hipótese aqui apresentada, contribua no entendimento da participação dos grandes vasos arteriais na adaptação cardiovascular a ortostase e possibilite uma melhor análise da resposta das grandes artérias ao estresse gravitacional, da fisiopatologia da síncope neuromediada e da hipotensão ortostática.

Outro aspecto é o quanto os fenômenos adaptativos antigravitacionais do sistema cardiovascular possam contribuir para morbidade e mortalidade cardiovascular quando somados às alterações degenerativas inerentes, por exemplo, à hipertensão arterial, ao envelhecimento e a marcadores genéticos predeterminados.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Roberto Sá Cunha, pela orientação técnica e sugestões. Ao Prof. Dr. Dalton Vassallo e ao Dr. Márcio Augusto Silva, pela revisão do texto.

REFERÊNCIAS

- Haynes FW, Ellis LB, Weiss S. Pulse wave velocity and arterial elasticity in arterial hypertension, arteriosclerosis, and related conditions. *Am Heart J*. 1936; 11: 385-401.
- Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol*. 1999; 519: 1-10.
- Sheldon R, Morillo C, Krahn A. Management of vasovagal syncope: Expert Ver Cardiovasc Ther. 2004; 2: 915-23.
- Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med*. 2000; 343 (25): 1856-62.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: Saunders WB Co.; 1973.
- Goulon M, Raphael JC, Hervé F, Janier M. Adaptation et inadaptation posturale de la pression artérielle. *Ann Méd Interne*. 1980; 131: 475-82.
- Abitbol MM. Effect of posture and locomotion on energy expenditure. *Am J Phys Anthropol*. 1988; 77: 191-99.
- Abitbol MM. Variations in blood supply allocations for quadrupedal and for bipedal posture and locomotion. *Am Phys Anthropol*. 1989; 80: 239-58.
- Akselrod S, Oz O, Greenberg M, Keselbrener L. Autonomic response to change of posture among normal and mild-hypertensive adults: investigation by time-dependent spectral analysis. *J Autonomic Nervous System*. 1997; 64: 33-43.
- Streeten DHP, Scullard TF. Excessive gravitational blood pooling caused by impaired venous tone is the predominant non-cardiac mechanism of orthostatic intolerance. *Clinical Science*. 1996; 90: 277-85.
- Hicks JW, Badeer HS. Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. *Am J Physiol*. 1992; 262: R725-32.
- Akkerman EM, Karemaker JM, Strackee J. Computer modelling the dynamics of the circulation under gravitational stress. *Compact Analysis of Cardiovascular Signals*. Ed. M. Di Rienzo; Amsterdam: IOS Press, 1995.

13. Naschitz JE, Mazov I, Eridzhanyan K, Keren D, Rennert HS, Yeshurun D. Hypotensive reactions on passive head-up tilt testing of hypertensive patients. *J Human Hypertension*. 1996;10: 369-73.
14. Convertino VA. Mechanisms of blood pressure regulation that differ in men repeatedly exposed to high-G acceleration. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*. 2001; 280: R947-R58.
15. László Z, Rössler A, Hinghofer-Szalkay HG. Cardiovascular and humoral readjustment after different levels of head-up tilt in humans. *Aviat Space Environ Med*. 2001; 72: 193-201.
16. Schutzman J, Jaeger F, Maloney J, Fouad-Tarazi F. Head-up tilt and hemodynamic changes during orthostatic hypotension in patients with supine hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 454-61.
17. Gabbett TJ, Weston SB, Barrett RS, Gass GC. Cardiovascular regulation during head-up tilt in healthy 20-30-year old and 70-75-year-old men. *Clin Sci*. 2001; 100: 199-206.
18. Tripathi A, Shi X, Wenger B, Nadel ER. Effect of temperature and baroreceptor stimulation on reflex venomotor responses. *J Appl Phys*. 1984; 57: 1384-92.
19. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32: 332-48.
20. Fadel PJ, Stromstad M, Hansen J, et al. Arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity during acute hypotension: effect of fitness. *Am J Phys Heart Circ Phys*. 2001; 280: H524-H32.
21. Lavernhe J. La vie en apesanteur. *Presse Med* 1971; 79(48): 2190.
22. Custaud MA. Ne pas oublier la gravité. *Rev Prat*. 2001; 51: 1745-47.
23. Convertino V, Hoffler GW. Cardiovascular physiology. Effects of microgravity. *J Fla Med Assoc*. 1992; 79: 517-24.
24. Pekarski SE. A gravitational hypothesis of essential hypertension as a natural adaptation to increased gravitational stress caused by regular, prolonged sitting typical of modern life. *Med Sci Monit*. 2004; 10: HY27-32.
25. Montastruc JL, Senard JM, Verwaerde P, Montastruc P. Physiological mechanisms of cardiovascular adaptation to orthostatism. Role of the sympathetic nervous system and pharmacological implications. *Therapie*. 1994; 49: 81-7.
26. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul; 28: 263-75.
27. Kaplan NM. Southwestern internal medicine conference: two faces of sympathetic nervous activity – hypotension and hypertension. *Am J Med Sci*. 1992; 303: 271-9.
28. Wang Y, Marshall RJ, Shepherd JT. The effect of changes in posture and of graded exercise on stroke volume in man. *J Clin Invest*. 1960; 39: 1051-61.
29. Stevens PM. Cardiovascular dynamics during orthostasis and the influence of intravascular instrumentation. *Am J Cardiol*. 1966; 17: 211-18.
30. Wieling W, Shepherd JT. Initial and delayed circulatory responses to orthostatic stress in normal humans and in subjects with orthostatic intolerance. *Intern Angiol*. 1992; 11: 69-82.
31. Montastruc JL, Senard JM, Verwaerde P, Montastruc P. Mécanismes physiologiques de l'adaptation cardiovasculaire à l'orthostatisme. *Therapie*. 1994; 49: 81-7.
32. van Lieshout JJ, Secher NH. Reflex control of sympathetic vasoconstrictor activity in vasovagal syncope. *Clin Auton Res*. 2003; 13: 175-7.
33. Madsen P, Svendsen LB, Jorgensen LG, Matzen S, Jansen E, Secher NH. Tolerance to head-up tilt and suspension with elevated legs. *Aviat Space Environ Med*. 1998; 69: 781-4.
34. Levine B. Regulation of central blood volume and cardiac filling in endurance athletes. The Frank-Starling mechanism as a determinant of orthostatic tolerance. *Med Sci Sports Exerc*. 1993; 25: 727-32.
35. Olsen H, Vernersson E, Länne T. Cardiovascular response to acute hypovolemia in relation to age. Implications for orthostasis and hemorrhage. *Am J Physiol Heart Cir Physiol*. 2000; 278: H222-H32.
36. Scheinberg P, Stead E. The cerebral blood flow in male subjects as measured by the nitrous oxide technique. Normal values for blood flow, oxygen utilization and peripheral resistance with observations on the effects of tilting and anxiety. *J Clin Invest*. 1949; 28: 1163.
37. Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Nobezawa S. Absolute changes in regional cerebral blood flow in association with upright posture in humans: an orthostatic PET study. *J Nucl Med*. 2001; 42: 707-12.
38. Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A, et al. Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol*. 1989; 251: R742-R48.
39. Jacobsen TN, Morgan BJ, Scherrer U, et al. *Circulation Research* 1993; 73: 367-78.
40. Xiangrong S, Gallagher KM, Welch-Oconnor RM, Foresman BH. Arterial and cardiopulmonary baroreflexes in 60- to 69- vs. 18- to 36-yr-old humans. *J Appl Physiol*. 1996; 80: 1903-10.
41. Siché JP, Chevallier M, Tremel F, et al. Sensibilité baroréflexe et retentissement vasculaire chez l'hypertendu. *Arch Mal Coeur*. 1995; 88: 1243-46.
42. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. In: *Handbook of Physiology, section 2, The Cardiovascular System, Vol III, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, part 2*, eds. Shepherd JT & Abboud FM 1983, pp755 – 813. American Physiological Society: Bethesda, Md, USA.
43. Ray CA, Monahan KD. Aging attenuates the vestibulosympathetic reflex in human. *Circulation*. 2002; 1059: 956-61.
44. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Tank J, Fernandez-Violante R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope. *Circulation*. 2000; 102: 2898-906.
45. Muenster NK, Watenpugh DE, Wasmund WL, Wasmund SL, Maxwell SA, Smith ML. Effect of sleep restriction on orthostatic cardiovascular control in humans. *J Appl Physiol*. 2000; 88: 966-72.
46. Di Girolano E, Di Iorio C, Leonzio L, Sabatini P, Barsotti A. Usefulness of tilt training program for the prevention of refractory neurocardiogenic syncope in adolescents. A controlled study. *Circulation*. 1999; 100: 1798-801.
47. Newman DG, White SW, Callster R. Evidence of baroreflex adaptation to repetitive +Gz in fighter pilots. *Aviat Space Environ Med*. 1998; 69: 446-51.
48. Ludwig DA, Convertino VA. Predicting orthostatic intolerance: physics or physiology? *Aviat Space Environ Med*. 1994; 65: 404-11.
49. Rossberg F, Penaz J. Does the arterial baroreflex control the initial heart rate response to standing? *Biomed Biochim Acta*. 1987; 46: K9-K12.
50. Smith AS, Fasler JJ. Age-related changes in autonomic function: Relationship with postural hypotension. *Age and Ageing*. 1983; 12: 206-10.
51. Jingu S, Takeshita A, Imaizumi T, Sakai K, Nakamura M. Age-related decreases in cardiac receptor control of forearm vascular resistance in humans. *Clin Exp Hypertens A*. 1989; 11(Suppl 1): 211-6.
52. Cleroux J, Giannattasio C, Bolla G, et al. Decreased cardiopulmonary reflexes with aging in normotensive humans. *Am J Physiol*. 1989 Sep;



- 257 (3 Pt 2): H961-8.
53. Wing LM, Tonkin AL. Orthostatic blood pressure control and ageing. *Aust N Z J Med.* 1997; 27(4): 462-6.
 54. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic functions in hypertensive and normotensive subjects. The importance of gender. *Hypertension.* 2001; 37: 1351-56.
 55. Maliani G, Ferrari A, Gregorini L, et al. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension.* 1991; 17 (suppl III): 36-42.
 56. Yo Y, Nagano M, Nagano N, et al. Effect of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-uptilt. *Hypertension* 1994; 23(suppl. I): 182-86.
 57. Tonkin A, Wing L. Aging and susceptibility to drug-induced orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 52: 277-85.
 58. James MA, Potter JF. Orthostatic blood pressure changes and arterial baroreflex sensitivity in elderly subjects. *Age and Ageing.* 1999; 28: 522-30.
 59. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. *Cardiovascular Health Study.* *Hypertension.* 1992; 19: 508-19.
 60. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ Res.* 1971; 29: 424-31.
 61. Korner PI, West MJ, Shaw J, Uther JB. "Steady-state" properties of the baroreceptor-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1974; 1: 65-76.
 62. Sundlöf G, Wallin BG. Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age. *J Physiol.* 1978; 274: 621-37.
 63. Lipsitz LA, Jonsson PV, Marks BL, Parker JA, Royal HD, Wei JY. Reduced supine cardiac volumes and diastolic filling rates in elderly patients with chronic medical conditions. Implications for postural blood pressure homeostasis. *J Am Geriatr Soc.* 1990; 38: 103-7.
 64. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in man. *Kidney Int.* 1975; 8: 325-33.
 65. Epstein M, Hollenberg NK. Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med.* 1976; 87: 411-17.
 66. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Heart Circ. Physiol.* 1995; 37: H411-H418.
 67. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonalds Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental, and Clinical Principles.* 4rd Ed. London: Melbourne, Auckland; Edward Arnold, 1998.
 68. Glaser E, Lacolley P, Boutouyrie P, et al. Dynamic versus static compliance of the carotid artery in living Wistar-Kyoto rats. *J Vas Res.* 1995; 32: 254-65.
 69. Lenard Z, Fulop D, Visontai Z, et al. Static versus dynamic distensibility of the carotid artery in humans. *J Vas Res.* 2000; 37: 103-11.
 70. Hunt EB, Farquhar WB, Taylor JA. Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardioovagal baroreflex function in older, physically active men? *Circulation.* 2001; 103: 2424-27.
 71. Itoh H, Bunag RD. Aging reduces cardiovascular and sympathetic responses to NTS injections of serotonin in rats. *Exp Gerontol.* 1992; 27: 309-20.
 72. Dauchot P, Gravenstein JS. Effects of atropine on the electrocardiogram in different age groups. *Clin Pharmacol Ther.* 1971; 12: 274-80.
 73. Brodde OE, Kanschak U, Becker K, et al. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. *J Clin Invest.* 1998; 101: 471-8.
 74. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardioovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Phys Heart Circ Phys.* 2001; 281: H248-H249.
 75. Brown AM. Receptors under pressure: an update on baroreceptors. *Circ Res.* 1980; 46: 1-10.
 76. Avolio AP, Deng FQ, LI WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation.* 1985; 71: 202-10.
 77. Tanaka H, DeSouza CA, Jones PP, Stevenson ET, Davy KP, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000; 102: 1270-75.
 78. Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2736-44.
 79. van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, et al. The vasovagal response. *Clin Sci.* 1991; 81: 575-86.
 80. Rachev A, Stergiopoulos N, Meister JJ. Theoretical study of dynamics of arterial wall remodeling in response to changes in blood pressure. *J Biomech.* 1996; 29: 635-42.
 81. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 127-32.
 82. Latham RD, Tran CC, Fanton JW, White CD, Owens RW, Self DA. Aortic wave reflection and input impedance as a function of posture in a chronic primate model. *Physiologist.* 1992; 35: S53-S54.
 83. Tran CC, Lathan RD, Self DA, Fanton JW, White CD, Owens RW. Ventricular/vascular coupling under hypergravity in a chronically instrumented conscious primate model. *Physiologist.* 1992; 35: S55-S58.
 84. Lathan RD, Rubal BJ, Westerhof N, Sipkema P, Walsh RA. Nonhuman primate model for regional wave travel and reflections along aortas. *Am J Physiol.* 1987; 253: H299-H306.
 85. Sonesson B, Länne T, Hansen F, Sandgren T. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg.* 1994; 8: 89-95.
 86. Silva ES, Rodriguez Jr AJ, Tolosa EMC, Pereira PRB, Zanoto A, Martins J. Variation of infrarenal aortic diameter: a necropsy study. *J Vasc Surg.* 1999; 29: 20-7.
 87. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999; 99: 2434-9.
 88. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertension.* 2001; 14: 91-7.
 89. Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, Drouet L, Ferrières J. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertension.* 2001; 19: 381-7.
 90. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension.* 1995; 26: 2-9.
 91. Kanda T, Nakamura E, Moritani T, Yamori Y. Arterial pulse wave velocity and risk factors for peripheral vascular disease. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 82: 1-7.
 92. O'Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *J Appl Phys.* 1967; 23: 139-49.
 93. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995; 26: 485-90.

94. Asmar RG, Topouchian A., Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertension*. 1997; 15(Suppl. 2): S99-S107.
95. Elias J. Influência da ortostase no comportamento funcional dos grandes vasos arteriais [dissertação]. Programa de Pós-graduação em ciências fisiológicas – Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); 2002.
96. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1123-9.
97. O'Rourke MF. Mechanical Principles. Arterial stiffness and wave reflection. *Pathologie Biologie*. 1999, 47: 623-33.
98. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J*. 1999; 138: S220-S224.
99. Hasegawa M, Rodbard S. Effect of posture on arterial pressures, timing of the arterial sounds and pulse wave velocities in the extremities. *Cardiology*. 1979; 64: 122-32.
100. Iida N, Iriuchijima J. Postural changes in finger and toe pulse waves. *Kokyu. To. Junkan* 1992; 40: 981-6.
101. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Reviews*. 1993; 73: 413-67.
102. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res*. 1955; 3: 6223-31.
103. Nichols WW, O'Rourke MF, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol*. 1985; 55: 1179-84.
104. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, et al and the ANBP2 investigators. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertension*. 2001; 19: 2197-203.
105. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, et al. 'The Italian Protocol': a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. *Europace*. 2000; 2: 339-42.
106. Aerts AJ, Dendale P. Diagnostic value of nitrate stimulated tilt testing without preceding passive tilt in patients with suspected vasovagal syncope and a healthy control group. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28: 29-32.
107. Soma J, Angelsen AJ, Techn D, Aakhus S, Skjaerpe T. Sublingual nitroglycerin arterial wave reflections despite increased aortic "stiffness" in patients with hypertension: a Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000; 13: 1100-8.
108. Sá Cunha R, Pannier B, Benetos A, et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertension*. 1997; 15: 1423-30.
109. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Rudnichi A, Safar M. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in a large population. The Complior® study. *J Hypertension*. 1999; 17: Suppl 3: S9.
110. Albaladejo P, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hours ambulatory heart rate and arterial stiffness. *J Human Hypertension*. 2000; 14: 137-41.
111. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JA, et al. Stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-Year Period. *Circulation*. 2002; 105: 1202-7.
112. Mircoli L, Mangoni AA, Giannattasio C, Mancina G, Ferrari AU. Heart rate-dependent stiffening of large arteries in intact and sympathectomized rats. *Hypertension*. 1999; 34:598-602.
113. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002; 15 (1 Pt 1): 24-30.
114. Simpson DM, Wicks R. Spectral analysis of heart rate indicated reduced baroreceptor-related heart rate variability in elderly persons. *J Gerontol*. 1988; 43: M21- M24.
115. Schwartz JB, Gibb WJ, Tran T. Aging effects on heart rate variation. *J Gerontol*. 1991; 46: M99-M106.
116. Dambrink JHA, Wieling W. Circulatory response to postural change in healthy male subjects in relation to age. *Clinical Science*. 1987; 72: 335-41.
117. Hainsworth R, Al-Shamma YMH. Cardiovascular response to upright tilting in healthy subjects. *Clinical Science*. 1988; 74: 17-22.
118. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Beard E, et al. Postural changes in cardiac volumes in men in relation to adult age. *Exp Gerontol*. 1986; 21: 367-78.
119. Crandall CG, Engelke KA, Convertino VA, Raven PB. Aortic baroreflex control of heart rate after 15 days of simulated microgravity exposure. *J Appl Physiol*. 1994; 77: 2134-9.
120. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, et al. Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res*. 2004; 14 (Suppl 1): 9-17.
121. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London G. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 1103-9.
122. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol*. 1987; 60: 801-6.
123. Muller JE, Stone PH, Turi ZG. The MILIS Study Group: circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985; 313: 1315-22.
124. Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC. Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:1405-9.
125. O'Rourke MF. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function. *Physiol Rev*. 1982; 62: 570-23.
126. Chen HC, Hu HH, Lin YP, Chern CM, Hsu TK, Ding PYA. Increased arterial wave reflection may predispose syncope attacks. *Clin Cardiol*. 2000; 23: 825-30.
127. Chen MY, Goldenberg IF, Milstein S, et al. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic correlates of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol*. 1989; 63: 66-72.
128. Seals DR, Taylor JA, Ng AV, Esler MD. Exercise and aging: autonomic control of the circulation. *Med Sci Sports Exerc*. 1994; 26: 568-76.
129. White M, Roden R, Minobe W. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation*. 1994; 90: 1225-38.
130. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation*. 2003; 107: 1401-6.
131. Naschitz JE, Mazov I, Eridzhanyan K, Keren D, Rennert HS, Yeshurun D. Hypotensive reactions on passive head-up tilt testing of hypertensive patients. *J Human Hypertension*. 1996; 10: 369-73.