

**EFEITOS IMEDIATOS DO ORTOSTATISMO SOBRE O
TEMPO E AMPLITUDE DE REFLEXÃO DA ONDA DE
PULSO CAROTÍDEO E RADIAL**

PEDRO MAGALHÃES

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**

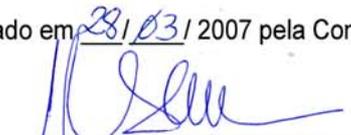
VITÓRIA, MARÇO DE 2007

**EFEITOS IMEDIATOS DO ORTOSTATISMO SOBRE O
TEMPO E AMPLITUDE DE REFLEXÃO DA ONDA DE PULSO
CAROTÍDEO E RADIAL**

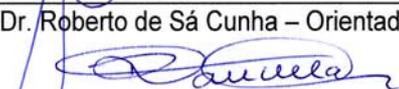
PEDRO MAGALHÃES

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para a obtenção do título de mestre em Ciências Fisiológicas

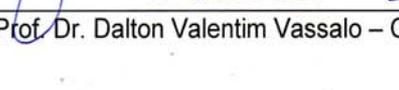
Aprovado em 28/03/2007 pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. Roberto de Sá Cunha – Orientador, CCS/UFES.



Prof. Dr. Dalton Valentim Vassalo – CCS/UFES



Prof. Dr. Albano Vicente Lopes Ferreira – UAN/Angola

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Vitória, Março de 2007.

Magalhães, Pedro

Efeitos imediatos do ortostatismo sobre o tempo e amplitude de reflexão da onda de pulso arterial carotídeo e radial. [Vitória] 2007

xii, 150 p., 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2007)

Dissertação, Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF.

Fisiologia Cardiovascular
PPGCF/UFES

1. Ortostatismo. 2. Rigidez arterial. 3. Tonometria. 4. Reflexão do pulso carotídeo.

Dedico este trabalho à minha família pelo carinho e compreensão

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Roberto de Sá Cunha, por me ter proporcionado o aprendizado que permitiu a realização deste trabalho. Agradeço-o especialmente por me ter aceite como seu orientando e pelo apoio na solução de problemas de saúde.

Ao Professor Dr. Albano Vicente Lopes Ferreira quem proporcionou a oportunidade e incentivo para a carreira de pesquisa. Como pesquisador iniciou a minha formação, e suas opiniões críticas foram importantes durante a realização do presente estudo. Exprimo igualmente o meu reconhecimento pelo apoio que proporcionou à minha família.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por me ter concedido a bolsa de estudo que permitiu suportar os encargos relacionados com a minha formação e estadia no Brasil.

Ao Prof. Dr. José Geraldo Mill, por suas sugestões durante o delineamento e análise estatística dos dados deste estudo. Agradeço-o especialmente e à sua família por me ter acolhido em sua casa à chegada, e por vários momentos de convívio.

À todos os colegas estudantes do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, aos acadêmicos em Medicina, aos funcionários não-docentes e seus familiares que voluntariamente aceitaram participar deste estudo.

Aos Professores Elizardo Corral Vazquez e Silvana Meyrelles que me apoiaram socialmente ao longo da realização deste trabalho.

Aos Professores Dalton Valentim Vassalo, Henrique Futuro Neto e Cláudia Mendes Leite pelo seu apoio, amizade e opiniões pontuais nos momentos do delineamento e realização do estudo.

Ao meu irmão e colega Daniel Pires Capingana pela ajuda durante a realização e discussão dos registros eletrocardiográficos dos voluntários. Agradeço também à sua esposa cujo apoio à minha família permitiu minha estabilidade psicológica.

Ao Enildo pelos momentos de convívio, e por me ter ensinado sobre a instrumentação em pesquisa básica e pelo apoio em material bibliográfico.

Aos meus amigos e irmãos Marcelo Baldo Perim e Elio Waichert Júnior por me terem apoiado na seleção de indivíduos e fornecido softwares para a análise estatística dos dados deste estudo.

À Direção da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto de Angola pelo auxílio financeiro que proporcionaram à minha família durante o período de minha ausência, particularmente o chefe do Departamento de Fisiologia Prof. Dr Miguel Bettencourt quem apoiou todos os esforços para a minha formação pós-graduada.

Ao corpo Diretivo da Associação de Estudantes do PPGCF por me terem recebido e dado as oportunidades de participação em eventos científicos.

Ao Prof. Dr. Renato Lírio Morelato pelos seus conselhos sobre a análise estatística e pelo seu carinho e respeito.

À todos os Docentes que constituem o Colegiado de Pós-graduação do PPGCF por me terem aceite e dado a oportunidade de formação.

À Sra. Acyoman Pernambuco de Paula pela sua disponibilidade e ajuda durante a realização da antropometria aos voluntários.

Aos Srs. Mário e Fonseca por terem viabilizado a divulgação e recrutamento de voluntários.

Lamentavelmente, os médicos palpam o pulso no punho, o registram em salas de cirurgias e de cuidados intensivos sem explorar a informação sob seus dedos e diante de seus olhos.

Nichols & O'Rourke, 1998.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
RESUMO.....	xi
<i>ABSTRACT</i>.....	xii
1.0. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Antecedentes e justificativa	14
1.2. Considerações gerais.....	21
2.0. OBJETIVOS.....	44
2.1. Geral.....	45
2.2. Específicos.....	45
3. METODOLOGIA.....	46
4. RESULTADOS.....	58
5. DISCUSSÃO.....	85
6. CONCLUSÕES.....	116
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	118
8. APÊNDICE.....	148
Figura 10: Ondas carotídeas e radiais do tipo C.....	149
9. ANEXOS.....	150
Anexo I: Declaração de aprovação do estudo pelo CEP	
Anexo II: Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos	

AI	Área da curva da componente incidente
AIX	Índice de incremento
AIXC	Índice de incremento de pressão carotídea
AIXR	Índice de incremento de pressão radial
AR	Área da curva da componente refletida
AS	Área da curva da onda sistólica
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
PASb	Pressão arterial sistólica braquial
PASc	Pressão arterial sistólica carotídea
PPb	Pressão de pulso braquial
PPc	Pressão de pulso carotídeo
PPGCF	Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas
TR	Tempo de retorno de ondas refletidas
UAN	Universidade Agostinho Neto
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
VOP	Velocidade de onda de pulso

	Página
Tabela 1: Características antropométricas da amostra	60
Tabela 2: Respostas hemodinâmicas ao <i>tilt</i> em 70°	61
Tabela 3: Correlação do índice de incremento carotídeo com as variáveis antropométricas e hemodinâmicas em supino e em ortostase	73
Tabela 4: Correlação do índice de incremento radial com as variáveis antropométricas e hemodinâmicas em supino e em ortostase	77
Tabela 5: Correlação do tempo de retorno de ondas refletidas com as variáveis antropométricas e hemodinâmicas em supino e em ortostase	78

	Página
Figura 1 A: Onda carotídea plotada na sua 4 ^a derivada indicando o início (pé) da onda e o pico sistólico tardio (P2)	42
Figura 2: Representação da redução do tempo de retorno de onda refletida à artéria carótida em um indivíduo durante o <i>tilt test</i>	55
Figura 3 A: Alteração do índice de incremento carotídeo à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	62
Figura 3 B: Alteração do índice de incremento radial à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	63
Figura 3 C: Variação do tempo de retorno de ondas refletidas à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	64
Figura 4 A: Comparação das médias da pressão arterial sistólica nas artérias braquial (PASb) e carótida (PASc) nas posições supina e ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	67
Figura 4 B: Comparação da média de queda (delta) da pressão sistólica nas artérias carótida e braquial em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	68
Figura 5 A: Variação da pressão de pulso carotídea em resposta à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	69
Figura 5 B: Variação da pressão de pulso braquial em resposta à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	70

Figura 6 A: Correlação entre o índice de incremento carotídeo e área da componente refletida da onda de pulso arterial carotídeo na posição supina em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	74
Figura 6 B: Correlação entre o índice de incremento carotídeo e área da componente refletida da onda de pulso arterial carotídeo na posição ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	75
Figura 6 C: Relação entre o índice de incremento carotídeo e área da componente incidente da onda de pulso arterial carotídeo na posição ortostática em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	76
Figura 7: Correlação entre Delta índice de incremento carotídeo e Delta pressão de pulso carotídeo em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	80
Figura 8: Correlação entre Delta índice de incremento radial e Delta área sistólica da onda de pulso carotídeo em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	81
Figura 9 A: Correlação entre Delta tempo de retorno de ondas refletidas e Delta frequência cardíaca em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	82
Figura 9 B: Correlação entre Delta tempo de retorno de ondas refletidas e Delta área sistólica da onda de pulso carotídeo em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	83
Figura 9 C: Correlação entre Delta tempo de retorno de ondas refletidas e Delta área da componente refletida da onda sistólica carotídea em 32 indivíduos durante o <i>tilt test</i>	84
Figura 10: Variação de amplitude das ondas radiais e carotídeas registradas em um indivíduo durante o <i>tilt test</i>	149
Figura 11: Esquema (proposta) de mecanismos de variação de reflexão e da amplificação do pulso arterial durante a ortostase.....	112

Introdução: A diminuição de distensibilidade arterial associada ao ortostatismo foi demonstrada por estudos anteriores em humanos. Entretanto, o comportamento da amplitude e do tempo de reflexão do pulso não está claramente descrito em indivíduos jovens saudáveis avaliados durante o *tilt test*. O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que o ortostatismo causa reflexão precoce e eleva o índice de incremento nas artérias carótida (AIXC) e radial (AIXR).

Metodologia: Foram estudados 32 indivíduos saudáveis do sexo masculino com idade de 18 aos 38 (média de 25 ± 5 anos). Foram excluídos os indivíduos com qualquer doença cardiovascular, intolerância ortostática ou em uso de drogas vasoativas.

Todos foram avaliados em posições supina e 2 minutos após o *tilt* em 70° . As ondas de pulso carotídeo e radial foram registradas manualmente pelo método de tonometria para determinar o AIXC, o AIXR e o tempo de retorno de ondas refletidas (TR). Foi avaliada a pressão arterial braquial pelo método oscilométrico, a frequência cardíaca foi calculada dos intervalos R-R do eletrocardiograma e pressão arterial carotídea foi estimada da onda de pulso. As médias foram comparadas pelo teste *t* pareado bicaudal e as correlações avaliadas através da determinação do coeficiente de correlação de Pearson (*r*). Foi feita a regressão (linear ou múltipla, se necessário) e a análise da covariância para testar a influência de outras variáveis sobre as médias de AIXC, AIXR e TR. Foi considerado o nível de significância $P \leq 0,05$ para todos os testes.

Resultados: Quando comparada à média supina *versus* média ortostase observou-se um aumento significativo ($P = 0,002$) de: AIXC ($-35,39 \pm 12,24\%$ vs $-27,75 \pm 14,18\%$); AIXR ($84,65 \pm 6,54\%$ vs $88,10 \pm 4,92\%$, $P = 0,004$) e uma diminuição do TR (234 ± 23 ms vs 188 ± 21 ms $P = 0,0001$). Houve correlação negativa entre a variação do AIXC e variação da pressão de pulso carotídea ($r^2 = 0,142$, $P = 0,026$).

A queda da pressão arterial sistólica carotídea não foi significativa ($96,02 \pm 8,41$ mmHg vs $94,71 \pm 11,58$ mmHg, $P = 0,53$). A variação da proporção de amplificação do pulso também não foi significativa ($36,21 \pm 18,42\%$ vs $34,00 \pm 25,75\%$, $P = 0,681$).

Conclusões: O ortostatismo causou uma reflexão precoce, e aumentou o índice de incremento carotídeo e radial. Essas alterações foram acompanhadas de atenuação da amplificação do pulso e de uma menor redução da pressão arterial sistólica carotídea, sugerindo a participação da reflexão das ondas de pulso nos mecanismos fisiológicos que permitem a tolerância ortostática e a adaptação dos seres humanos ao bipedalismo.

Esta abordagem pode ter implicações no entendimento da função cardiovascular no envelhecimento, incluindo a hipertensão arterial e a síncope associada à rigidez.

Palavras-chave: Ortostatismo, Rigidez arterial, Tonometria, Reflexão do pulso carotídeo.

Background: Decreased arterial distensibility associated with orthostatism is known in humans. However, changing in the pulse pressure amplitude and in the time to reflection are not clearly described in healthier young evaluated during tilt test.

We tested the hypothesis that orthostatism could lead to early pulse reflection and increase augmentation index in the carotid and in the radial arteries.

Methodology: Were studied 32 healthy young male, aged 18 to 38 (mean 25 ± 5 years old). Subjects with history of cardiovascular disease, orthostatic intolerance or in current vasoactive drug therapy were excluded.

Carotid and radial augmentation index was calculated from pressure waveforms recorded manually using tonometry method in supine and 2 minutes after tilt at 70° . Simultaneously, brachial blood pressure was assessed using oscillometric method, so, the carotid blood pressure was estimated from carotid waveforms. Heart rate was calculated from R-R intervals of the electrocardiogram registered continuously.

Differences between means was tested by paired *t* test. Pearson coefficient (*r*) was determined to evaluate correlation. Regression (linear or multiple as necessary), and covariance analysis were performed. To test the influence of other variables on the means, covariance analysis was performed and $P \leq 0,05$ level was considered for all significance tests.

Results: Carotid augmentation index increased significantly ($-35,39 \pm 12,24\%$ vs $-27,75 \pm 14,18\%$, $P = 0,002$), so, the radial augmentation index increased ($84,65 \pm 6,54\%$ vs $88,10 \pm 4,92\%$, $P = 0,004$). The time to reflection (TR) decreased significantly (234 ± 23 ms vs 188 ± 21 ms $P = 0,0001$). Negative correlation was observed between delta carotid augmentation index and delta pulse pressure carotid ($r^2 = 0,142$, $P = 0,026$)

Orthostatic changing in the carotid systolic blood pressure was not significant ($96,02 \pm 8,41$ mmHg vs $94,71 \pm 11,58$ mmHg, $P = 0,53$). So, the same was observed to the rate of pulse pressure amplification ($36,21 \pm 18,42\%$ vs $34,00 \pm 25,75\%$, $P = 0,681$).

Conclusions: Upright position during tilt test decreased the time to the pulse wave reflection and increased the carotid and radial augmentation index. Besides, the carotid systolic blood pressure and the rate of pulse pressure amplification were attenuated.

These results suggest the role of carotid wave reflection to participate in the orthostatic tolerance mechanisms and human bipedalism adaptation. This approach could have implication on the understanding cardiovascular aging, hypertension and syncope associated with arterial stiffness.

Key-words: Orthostatism, Arterial stiffness, Tonometry, Carotid pulse reflection.

1.1. Antecedentes e justificativa

As alterações hemodinâmicas causadas pelo estresse postural são bem conhecidas, e visam regular a pressão arterial para ajustar o fluxo sanguíneo em ortostase. Assim, a mudança de posição supina para a ortostática acompanha-se de alterações cardiovasculares decorrentes da ativação simpática devido à redistribuição do volume sanguíneo para a parte inferior do corpo, sob o efeito da gravidade (Rowell *et al.*, 1986; Smith *et al.*, 1994). Essas variações podem ser induzidas na prática experimentalmente em humanos através do teste de inclinação passiva do corpo (*tilt test*) em indivíduos apoiados sobre a mesa de inclinação (*tilt table*), mimetizando a mudança ativa de postura realizada ao levantar-se de posição deitado para de pé no dia-a-dia.

Uma das respostas ao estresse ortostático é o aumento da resistência vascular periférica, decorrente da diminuição da pressão de perfusão. A onda de pressão arterial sistólica é composta por componente incidente originada pela ejeção do ventrículo esquerdo e por componente refletida que resulta de ondas que retornam a partir de sítios de alteração de diâmetro ou de elasticidade das artérias (Nichols & O'Rourke, 1998). Assim, com a queda da pressão arterial em ortostase, as duas componentes também podem variar em proporções diferentes.

No entanto, não está claro o papel das propriedades mecânicas das grandes artérias na regulação da pressão arterial diante do estresse ortostático. A maioria dos resultados de estudos anteriores realizados em humanos saudáveis (Richards, 1927; Kroeker & Wood, 1955), e os realizados em modelos animais a partir de finais da década de 80 (Latham *et al.*, 1987; Latham *et al.*, 1992; Tran *et al.*, 1992) centraram-se na avaliação quantitativa das alterações hemodinâmicas induzidas pelo estresse postural. Devido a questões éticas e as limitações metodológicas para o estudo da função das grandes artérias na posição ortostática em humanos, a maioria das informações sobre variações dos parâmetros hemodinâmicos nas grandes artérias centrais foi inferida de modelos experimentais em animais, porém as primeiras tentativas apresentaram limitações. Por isso, as respostas funcionais das grandes artérias em humanos

foram pouco estudadas na postura ortostática (O'Rourke, 1967; Lathan *et al.*, 1992; Safar *et al.*, 1995, 1997).

Um dos estudos invasivos clássicos divulgados foi realizado por Kroeker & Wood (1955) e envolveu voluntários jovens saudáveis. Dentre outros achados, eles observaram uma queda acentuada da pressão arterial central (aórtica) quando comparada à periférica (braquial, radial e femoral). O desenvolvimento de novos métodos não-invasivos de estudo da função arterial tem permitido a associação entre a análise quantitativa e qualitativa do pulso arterial avaliado em diferentes circunstâncias, inclusive em ortostase. A tonometria de aplanção é um dos métodos não-invasivos que permite avaliar a rigidez arterial através da determinação da velocidade de onda de pulso (VOP) e quantifica as ondas refletidas através da determinação do índice de incremento de pressão de pulso (*augmentation index*). Outra vantagem deste método é a possibilidade de estimar a pressão arterial central. O índice de incremento mede a proporção de ondas de pulso que retornam à circulação central após sua propagação para as artérias periféricas (Kelly *et al.*, 1989a; Takazawa, 2005). Assim indica o percentual de incremento de pressão de pulso.

Através do método de tonometria Kelly *et al.* (1989b) mostraram a relação entre a idade e o aumento de rigidez arterial em indivíduos avaliados em repouso na posição supina. Além de outros fatores, a rigidez arterial é influenciada pelos níveis de pressão arterial e pela idade. Entretanto, sabe-se que em jovens avaliados em estado basal, a pressão arterial é mais baixa nas artérias centrais (carotídea e aórtica) que nas periféricas, ao contrário do observado em idosos ou em jovens com doença arterial extensiva, nos quais os níveis de pressão nas artérias periféricas e centrais são similares (O'Rourke, 2002). Estas discrepâncias podem acentuar-se durante o *tilt test*, conforme demonstrado por Kroeker & Wood (1955).

Deve-se realçar que a maioria dos dados sobre a rigidez arterial foi obtida de indivíduos avaliados em condições basais (repouso em posição supina). Assim,

são escassos os estudos divulgados, que avaliaram a rigidez arterial em humanos durante o estresse ortostático induzido pelo *tilt test*.

Contudo, em humanos o aumento de rigidez arterial durante a ortostase foi demonstrado em estudos anteriores nos quais a VOP foi avaliada por método indireto em artérias periféricas durante o *tilt test* (Hasegawa & Rodbard, 1979), por método direto não-invasivo no segmento carótido-femoral (Elias, 2002).

Também, Murakami (2002) estudou a influência da postura corporal sobre as variações do índice de incremento aórtico e da pressão arterial em jovens normais avaliados pelo método de tonometria computadorizada (Sphygmocor®), através do qual observou um aumento significativo do índice de incremento e da pressão arterial aórtica quando os indivíduos foram avaliados em posição de agachamento (*squatting*) comparada à posição de pé. Ainda, Steinback *et al.* (2004, 2005) mostraram em jovens saudáveis (média de 24 anos) os efeitos do *tilt* em 60° sobre a variação da pressão de pulso carotídea (PPc) comparada a pressão de pulso braquial (PPb). Eles observaram que ao contrário da PPb, a PPc não tinha variado de maneira significativa (PPb supino: 62±2 mmHg vs PPb ortostase: 46±5 mmHg, P<0,05; PPc supino: 39±5 mmHg vs PPc ortostase: 37±5 mmHg, NS). Apesar disso, eles não avaliaram a reflexão do pulso.

Em outros estudos foram analisadas simultaneamente as variações de reflexão do pulso carotídeo, da pressão arterial central e periférica em idosos avaliados na posição supina comparada à ortostática (em pé), porém, os resultados dos mesmos foram discordantes. Por exemplo, Hoshide *et al.* (2005) observaram um aumento do índice de incremento e da pressão arterial carotídea em idosos com hipertensão arterial ortostática associada a diabetes *mellitus* comparado ao grupo em que apenas se observou a hipertensão no estado basal. Ao contrário destes achados, Tabara *et al.* (2005) observaram uma diminuição do índice de incremento e da pressão de pulso carotídea em idosos diagnosticados com hipotensão sistólica ortostática avaliados na posição de pé comparada à supina.

Contudo, os estudos em referência não garantem certa consistência porque foram realizados em grupos de indivíduos com perturbações de regulação da pressão arterial além da interferência de diabetes e medicamentos relatados em um dos grupos. Em nenhum dos estudos mencionados foram avaliadas as alterações do índice de incremento carotídeo em indivíduos jovens saudáveis durante o *tilt test*, o que permitiria uma melhor compreensão do papel da reflexão da onda de pressão em particular durante a ortostase, porque é sabido que os mecanismos que geram as componentes incidente (anterógrada) e refletida (retrógrada) da onda de pressão sistólica são diferentes (Murgo *et al*, 1980; Nichols & O'Rourke, 1998), e provavelmente cumpram funções distintas em durante a ortostase.

Também é sabido que quando os humanos são submetidos ao estresse ortostático, a perfusão cerebral é mantida através da auto-regulação cérebrovascular que permite um funcionamento efetivo mesmo diante de ampla variação da pressão de perfusão (Ouchi *et al.*, 2001). Foi demonstrado que durante a ortostase os seres humanos apresentam uma distribuição constante do fluxo sanguíneo total em todos os segmentos corporais inclusive nas grandes artérias, ao contrário do observado em quadrúpedes tais como, por exemplo, o cachorro (Abitbol *et al.*, 1989). Esta constatação sugere o papel adicional das grandes artérias na adaptação ao estresse causado pela postura ereta, além da correção da queda da pressão de perfusão garantida pelos mecanismos neurohumorais. Os mecanismos nervosos autonômicos através dos barorreceptores arteriais são ativados imediatamente e levam a vasoconstrição periférica para ajustar a pressão. Além disso, a localização dos barorreceptores nas paredes das grandes artérias complacentes permite que as deformações da parede arterial pelas oscilações da pressão de perfusão ativem e desativem os barorreceptores em função das variações de fluxo sanguíneo. Por essa razão, a rigidez das grandes artérias acompanha-se por diminuição de sensibilidade do barorreflexo (Nichols & O'Rourke, 1998), porque a complacência arterial diminuída está muitas vezes associada a degeneração da componente nervosa que traduziria o estímulo mecânico resultante da variação da complacência da parede arterial (Avolio & O'Rourke, 2002).

Embora não tenha sido hipotetizada a participação das ondas refletidas na adaptação ao ortostatismo, os estudos em modelos animais dentre outros parâmetros analisaram as variações de ondas refletidas calculadas por análise da impedância em ondas registradas na artéria aorta diante do estresse ortostático induzido pela variação de posição do corpo dos animais avaliados sobre a cadeira adaptada que permitia a inclinação em diferentes angulações. Por exemplo, Latham *et al.* (1992) ao avaliar os primatas observaram que quando comparada à posição supina, em ortostase as ondas refletidas diminuía em paralelo com a queda do volume sistólico quando os animais foram avaliados sedados, ao contrário do observado quando os animais estiveram acordados, em que a mesma não tinha alterado apesar de terem observado queda adicional do volume sistólico. O comportamento da onda refletida em animais acordados foi atribuído a uma maior resposta reflexa simpática. Igualmente Tran *et al.* (1992) avaliaram a influência do ortostatismo a impedância e no acoplamento ventrículo-vascular em macacos (babuínos), nos quais observaram uma resposta fásica, ou seja, quando comparada à basal (supino), nos primeiros momentos de ortostase observaram uma diminuição, e tempo depois observaram a acentuação da impedância associada a um aumento da PAM e de propagação da onda de pulso arterial.

Deve-se realçar, porém, que embora estes modelos tenham contribuído na formulação do pensamento sobre o assunto, estes pesquisadores foram cautelosos em extrapolar os achados destes estudos para os seres humanos, porque apesar de terem observado o aumento da resistência vascular e da VOP, ao comparar a estrutura da árvore arterial destes animais constataram que o diâmetro da aorta torácica era similar ao da aorta abdominal ao contrário dos humanos em que o segmento aórtico abaixo das artérias renais é estreitado (Latham *et al.*, 1987). Já os primeiros pesquisadores consideraram o fato de haver diferença nos efeitos da ortostase sobre a pressão arterial entre humanos e animais, ao contrário do efeito sobre o volume sanguíneo que era similar conforme foi demonstrado por Fild e Bock (1925) *apud* Richards (1927).

Em termos fisiológicos, a geometria da aorta é importante na determinação da amplitude de reflexão quando comparado a um segmento mais ou menos

uniforme porque os pontos de estreitamento proporcionam maior impedância à progressão das ondas de pressão e assim podem refletir as ondas mais precocemente perante o estresse ortostático. Além disso, uma das limitações destes estudos está relacionada com longos períodos em que os animais permaneciam instrumentados em diversas posições.

Portanto tendo em conta os pressupostos acima apresentados, o resultado do presente estudo complementaria os achados anteriores e poderia fornecer um subsídio ao conhecimento sobre a importância fisiológica da reflexão na adaptação postural em seres humanos, tendo em conta que os estudos do nosso conhecimento que avaliaram o comportamento da reflexão durante o estresse ortostático foram realizados em idosos. Sabe-se que independentemente de quaisquer outras doenças adjacentes, fisiologicamente o envelhecimento está relacionado a uma diminuição de distensibilidade arterial, associado à ineficiência do controle autonômico da pressão arterial e de resposta diminuída da FC ao ortostatismo (Nichols & O'Rourke, 1998). Por isso, uma avaliação envolvendo jovens permitiria avaliar a resposta das grandes artérias ao estresse ortostático com o mínimo de interferência de fatores externos. Por outro lado, poderia ser propulsor de estudos comparativos posteriores sobre as implicações da reflexão em indivíduos com fatores de risco tais como a hipertensão arterial, com importância particular na população idosa.

A realização do *tilt test* pode ser útil para analisar os efeitos da ortostase nas variações que ocorrem na amplitude e no tempo de retorno das ondas de pressão na circulação central e permite inferir a dinâmica da interação ventrículo-vascular durante o estresse ortostático, pois a maioria das avaliações da rigidez arterial tem sido realizada em posição supina, na qual teoricamente, tanto a pressão arterial média (PAM) quanto a pressão de pulso (PP) encontram-se distribuídos ao longo de toda a árvore arterial com menor desproporção, ao contrário da posição ortostática.

No presente estudo procurou-se responder, se o aumento ortostático da rigidez arterial observado em estudos anteriores estaria acompanhado de variação índice

de incremento e de tempo de reflexão central (carotídea) durante o teste de inclinação.

Assim, hipotetizou-se que a ortostase poderia causar um retorno precoce das refletidas e por conseqüência aumentaria a amplitude das ondas refletidas nas artérias carótida e radial.

1.2. Considerações gerais

1.2.1. Respostas hemodinâmicas à mudança de postura corporal

A reatividade do organismo à mudança de posição supina para a ortostática tinha sido descrita por Erlanger e Hooker em 1904 *apud* Smith *et al.* (1990), na qual observaram o aumento da frequência cardíaca e a diminuição da pressão de pulso na posição de pé. Eles atribuíram tais alterações a um aumento da atividade simpática e à diminuição da parassimpática. Segundo os mesmos autores em ortostase prolongada, a manutenção dos parâmetros hemodinâmicos seria assegurada por fenômenos hormonais, tais como a diminuição de secreção do hormônio peptídeo natriurético atrial e o aumento de liberação de aldosterona e de renina (Smith *et al.*, 1994). Obviamente, essas alterações favorecem o *drive* simpático que proporcionaria uma vasoconstrição adequada para manter a pressão de perfusão e a homeostase circulatória, conforme sugerido por Richards (1927).

Contudo, Lindhard em 1913 mediu pela primeira vez o efeito da mudança de postura sobre o fluxo sanguíneo em humanos através do método de óxido nítrico (Lindhard, 1913 *apud* Richards 1927). Sabe-se que as variações na posição do corpo causam alteração nos padrões hemodinâmicos inclusive da pressão arterial, porém, algumas dessas alterações não são constantes ao longo do tempo do ortostatismo devido à interação de vários mecanismos reguladores, principalmente, os mecanismos neuro-humorais. Por inerência à natureza humana bípede, é provável que tais alterações hemodinâmicas ocorram diariamente, no entanto, não se sabe que implicações tais variações teriam no risco cardiovascular.

O funcionamento normal do organismo humano em posição ortostática depende da manutenção do fluxo cerebral adequado, em face de um considerável efeito negativo da gravidade sobre os vasos sanguíneos longitudinais do corpo. Por outro lado, o fluxo cerebral depende da adaptação e integração dos sistemas circulatório e nervoso autônomo, assim como da bomba muscular esquelética que

proporciona a força propulsora do fluxo (Smith *et al.*, 1994). As reações hemodinâmicas podem ser afetadas, tanto pelo tempo que o indivíduo permanece em posição ortostática, como pelo tempo precedente de permanência em posição supina (Ten Harkel *et al.*, 1990).

As respostas fisiológicas à mudança de posição supina para a ortostática em jovens normais têm sido subdivididas arbitrariamente segundo Smith *et al.* (1994), em: (a) imediatas (0 a 30 segundos); (b) estabilizadas (30 segundos a 20 minutos) e (c) prolongadas (20 minutos a várias horas). A noção dessa subdivisão é importante porque permite optar pelo tempo ideal para atingir respostas fisiológicas desejadas durante um estudo experimental. Na fase prolongada são freqüentes os sinais de disfunção neuro-cardiogênica e cardioinibitório, devido a maior queda do débito cardíaco, se os mecanismos homeostáticos da pressão forem ineficazes.

Respostas imediatas: Nesta fase são freqüentes as alterações da pressão arterial e da freqüência cardíaca (FC). De acordo com Ewing *et al.* (1978) e Borst *et al.* (1982), em jovens saudáveis avaliados durante o *tilt* em 70°, a FC pode aumentar de 30 a 35% durante os 8 a 15 segundos iniciais seguidos de estabilização abaixo deste nível. O volume sistólico pode diminuir de 25 a 30%, apesar de um discreto aumento inicial do débito cardíaco nos primeiros 6 a 10 segundos à custa da taquicardia, mas depois o débito diminui 15 a 20% abaixo do nível basal aos 20 a 25 segundos devido à queda do volume sistólico.

Têm sido sugeridos os seguintes mecanismos para explicar as respostas imediatas ao ortostatismo: Logo após a elevação da parte superior do corpo a pressão transmural inclusive nas artérias carótidas torna-se mais negativa devido ao efeito da gravidade. Este efeito hidrostático pode baixar a pressão efetiva dos barorreceptores por 14 a 16 mmHg porque eles estão situados em média 20 a 25 centímetros acima do nível do coração em adultos. Assim, as alterações hemodinâmicas têm sido atribuídas à queda de pressão sobre os barorreceptores induzida pela ortostase (Borst *et al.*, 1982). Nesta fase também ocorre um acentuado decréscimo do volume sanguíneo torácico de 6 a 8 ml/kg de peso do

sangue que se desloca em direção caudal (Sjostrand, 1953 *apud* Smith *et al.*, 1994). Isso faz com que mesmo em presença de FC elevada o débito cardíaco diminua devido à queda da pressão venosa central e por conseqüência, do enchimento ventricular.

No *período estabilizado*, tanto o volume de sangue total e os 25 a 30% do volume sanguíneo torácico deslocam-se para a parte inferior do corpo. A quantidade deslocada depende dos seguintes fatores: (a) a complacência das artérias e veias da parte inferior do corpo; (b) a pressão transmural que os tecidos circundantes exercem sobre os vasos, em particular os músculos antigravitacionais; (c) a capacidade venosa que é influenciada pelos músculos antigravitacionais e pelo estado de funcionamento das válvulas venosas e pela atividade simpática. A frequência cardíaca e a resistência vascular total aumentam em 25 a 45%; o volume sistólico diminui em 30 a 45% e o débito cardíaco reduz em 15 a 30%. A pressão arterial sistólica em geral não se altera significativamente, entretanto, há um aumento da pressão arterial média (PAM) em 5 a 10% e da pressão arterial diastólica (PAD) em 10 a 15%, comparativamente a posição supina. Nesse período, a diferença arterio-venosa de oxigênio varia de 1 a 2% (Rowell, 1986 *apud* Smith *et al.*, 1994). O fluxo cerebral pode diminuir em 10 a 20% (Ganer & Thron, 1965 *apud* Smith *et al.*, 1994), enquanto o fluxo esplâncnico diminui em 40%. No antebraço, nota-se uma diminuição de fluxo sanguíneo que varia de 40 a 60%, enquanto a resistência vascular aumenta em 60 a 100%. Portanto, em indivíduos com boa saúde, estas respostas compensatórias são efetivas na postura ereta. Em geral a pressão arterial central recupera-se rapidamente e é mantida, a despeito de uma séria redução do fluxo sanguíneo em vasos e órgãos periféricos.

Segundo Smith & Ebert (1990), essa recuperação ocorre devido: (1) A rápida variação do diâmetro dos vasos (artérias e veias) em conseqüência da vasoconstrição nas regiões infra e supradiafragmáticas; (2) A elevada atividade de reflexos autonômicos em particular, os barorreflexos; (3) A ação da bomba muscular esquelética, e (4) As variações dos níveis dos neurohormônios (aumento de liberação de catecolaminas e da vasopressina, e a diminuição do

péptido natriurético atrial). Entretanto, foi postulado que os mecanismos hormonais não desempenham um papel decisivo no rápido ajustamento hemodinâmico (Smith *et al*, 1994).

No período de ortostase *prolongada*, por causa da acentuação da redução do volume sistólico também ocorre a queda da PAS e da PP, por isso, nessa fase pode ocorrer a síncope em 5 a 10%, principalmente quando os indivíduos estão instrumentados ou ansiosos e em ambientes com temperatura aumentada (Smith & Ebert., 1990).

Tem sido reportada a influencia da idade na resposta ao estresse ortostático e foi especulado que as alterações circulatórias poderiam ser atribuídas à diminuição da distensibilidade arterial e da complacência ventricular, pois eram acompanhadas de impedância aumentada na artéria aorta com possibilidade de sobrecarga ventricular. Por essa razão há um limite de resposta do volume ventricular ao exercício em idosos (Smith *et al.*, 1994). Assim, quando comparados aos jovens, em idosos há uma diminuição da resposta da FC na fase imediata do *tilt* tal como demonstrado por Smith *et al* (1984) ao avaliar indivíduos saudáveis com idade de 20 a 69 anos. Igualmente em idosos ao contrário dos jovens, no *período estabilizado* tem sido descrito uma diminuição acentuada da FC associada a um aumento da PAD e da PAM enquanto a PAS não altera significativamente.

Portanto, a alteração da resposta ortostática em idosos tem sido atribuída a três fatores: (i) as alterações estruturais e funcionais cardiovasculares atrás descritas; (ii) as alterações na função do sistema nervoso autônomo (iii) a deficiência funcional da bomba muscular esquelética.

1.2.2. Geração e propagação de onda de pressão arterial

A onda de pressão é gerada pela contração do ventrículo esquerdo durante a ejeção ventricular, e propaga-se para as artérias periféricas. A sua forma varia em diferentes vasos do mesmo indivíduo, e depende de: (1) propriedades

viscoelásticas da artéria e do padrão de propagação da onda a partir das artérias centrais mais elásticas para as periféricas musculares enrijecidas; (2) viscosidade do sangue; (3) reflexão da onda; (4) dispersão da onda (Davies & Struthers, 2003). A pressão de pulso aumenta a medida que as ondas de pulso se propagam da artéria aorta às artérias periféricas. Esse incremento é conhecido como amplificação da pressão de pulso e tem sido atribuída principalmente a reflexão periférica das ondas nas junções artério-arteriolas além da contribuição da não uniformidade elástica e geométrica das artérias (Nichols & O'Rourke, 1998).

O contorno da onda de pressão pode ser analisado quanto à intensidade de ondas refletidas através da determinação do índice de incremento (*augmentation index*). O índice de incremento (AIX) quantifica o efeito das ondas refletidas sobre o pico tardio de pressão sistólica (P2) e assim, mede a carga adicional à qual o ventrículo esquerdo é submetido. É calculado como incremento na componente sistólica da onda de pressão na aorta ascendente e expresso como percentagem do pico da mesma. Este índice é influenciado por fatores tais como: A duração do ciclo cardíaco, a velocidade da onda de pulso (VOP) e a amplitude das ondas refletidas. Assim, sua análise proporciona valiosas informações sobre o sistema cardiovascular e sobre os parâmetros de função do ventrículo esquerdo (Takazawa, 2005). Os resultados do estudo realizado por Takazawa (1987) mostraram uma relação quase linear entre o AIX aórtico e o AIX do ventrículo esquerdo, o que realça a importância da análise deste índice na avaliação da interação ventrículo-vascular.

É sabido que o AIX aumenta com o envelhecimento também foi reportado na artéria radial (Kelly *et al.*, 1989b), na artéria carótida (Kelly *et al.*, 1989b; Mitchell *et al.*, 2004), na artéria femoral (Kelly *et al.*, 1989b) e na aorta ascendente (Takazawa, 1987; Murgó *et al.*, 1980). Assim, cada vaso apresenta um AIX que confere um formato característico as suas ondas de pulso, sendo o da aorta maior que da carótida, dependendo do estado de distensibilidade arterial (Nichols & O'Rourke, 1998).

1.2.3. Bases fisiológicas da reflexão das ondas de pressão arterial

O conceito de reflexão da onda de pulso foi referido pela primeira vez por William Harvey em 1628 (Harvey, 1628 *apud* Nichols & O'Rourke, 1998), ao descrever a circulação sanguínea, mas depois passou muito tempo omitido na literatura de cardiologia e fisiologia cardiovascular até em finais do século XIX, com o surgimento da literatura médica moderna.

Depois, Murgo e colaboradores (Murgo *et al.*, 1980) descreveram o fenómeno de reflexão da onda de pulso, relativamente ao retorno das ondas na aorta ascendente. Mais tarde, Kelly e colaboradores (Kelly *et al.*, 1989b) utilizaram pela primeira vez o termo “índice de incremento” (do inglês, “augmentation index”), ao avaliar as alterações arteriais relacionadas com a idade através da análise deste descritor de rigidez arterial. Nesse estudo, eles demonstraram a associação entre o aumento deste índice e as alterações funcionais nas artérias aorta e radial, em função da idade dos indivíduos. Na mesma época Fuji & Yaginuma (1989) utilizaram pela primeira vez a análise do índice de incremento carotídeo em estudos clínicos.

É importante lembrar que a pressão sistólica é o somatório de ondas incidentes (anterógradas) e de ondas refletidas (retrógradas). A amplitude de ondas refletidas varia dentre outros fatores, em função do estado de distensibilidade arterial. As ondas incidentes são refletidas em pontos de descontinuidade estrutural ou funcional (ex. pontos de alteração no diâmetro ou na elasticidade arterial). Conseqüentemente, as ondas incidentes (anterógradas) e as refletidas (retrogradas) somam-se modulando o formato da onda de pressão que varia ao longo da árvore vascular. O tempo e a amplitude das ondas de pressão são fatores chaves para um ótimo e efetivo acoplamento ventrículo-vascular. O retorno precoce das ondas refletidas à aorta central pode levar à um incremento da pressão sistólica aórtica com paralela redução da pressão diastólica. Por conseguinte, um aumento no índice de incremento causa aumento na carga cardíaca com efeitos adversos diretos na perfusão coronariana; também aumenta a demanda de oxigênio pelo miocárdio o que pode levar a um aumento da massa ventricular e ao remodelamento vascular (Kung & Luscher, 1995).

Em condições fisiológicas, as ondas refletidas são “absorvidas” (amortecidas) principalmente pelas artérias centrais cujas paredes mantêm uma proporção normal de fibras elásticas. Deste modo, a reflexão cumpre com os seguintes objetivos: (1) Aumentar a perfusão coronariana na diástole (Nichols & O’Rourke, 1998), (2) Diminuir a transmissão da energia pulsátil de ejeção ventricular e assim previne os danos na microcirculação (Safar *et al.*, 2003).

Os efeitos das ondas refletidas são aparentes antes dos 40 anos de idade, mas, acima dessa idade as ondas refletidas vão se tornando preponderantes e importantes na determinação do risco cardiovascular em consequência da rigidez que se desenvolve gradualmente. Assim, a reflexão precoce das ondas de pulso predispõe à isquemia miocárdica devido ao desequilíbrio entre suprimento e consumo de oxigênio impostos ao coração, resultante de: (a) carga adicional de ondas de pressão refletidas da periferia; (b) sístole prolongada que exige maior consumo de oxigênio pelo miocárdio. Por outro lado, a contração prolongada comprime as artérias transmuralis miocárdicas diminuindo assim o fluxo miocárdico (Nichole & O’Rourke, 1998). No entanto, não está bem clara a vantagem da reflexão de ondas de pressão em seres humanos, embora tenha sido especulado que o alívio da cianose durante a postura de agachamento (*squatting*) possa resultar de um incremento da reflexão central induzido por essa postura (Losekoot & Becker, 1987; Siwik *et al.*, 2001 *apud* Murakami, 2002).

1.2.4. Fatores que afetam a velocidade de onda de pulso e a análise do contorno da onda de pulso

A velocidade de onda de pulso (VOP) corresponde a celeridade com que a onda de pressão gerada pela contração do ventrículo se propaga através das artérias, sendo ela a força motriz que move o sangue para os tecidos e assim contribui para manter a homeostase circulatória. Por essa razão, a VOP tem relação com a reflexão das ondas de pulso.

Vários fatores fisiológicos influenciam, tanto a VOP como a análise da onda de pulso, dentre eles enumeram-se os seguintes:

1 – A frequência cardíaca: Sua alteração aguda tem uma relação inversa com a variação do AIX, porque a elevação da frequência cardíaca diminui o período de ejeção e, por consequência, as ondas refletidas chegam atrasadas no ciclo cardíaco relativamente à onda incidente. Foi sugerido que a diminuição do índice de incremento carotídeo não é o resultado do retorno precoce das ondas refletidas (Davies & Struthers, 2003). Wilkinson *et al.* (2002) em uma avaliação invasiva em pacientes sob cateterização cardíaca demonstraram essa relação. Assim, quando a frequência cardíaca aumenta até certos limites, as ondas refletidas alcançam o ciclo cardíaco na diástole, o que beneficia a perfusão coronariana e livra o ventrículo esquerdo de sobrecarga de pressão causada pelas ondas refletidas.

Quanto a VOP, a sua relação com a frequência cardíaca foi mostrada em estudos de corte-transverso, dos quais alguns não mostraram associação entre as duas variáveis devido a questões metodológicas (Yasmin & Brown, 1999; Albaladejo *et al.*, 2001). Por exemplo, Wilkinson *et al.* (2002) não encontraram a associação entre as alterações da VOP e a frequência cardíaca, enquanto outros demonstraram claramente essa relação (Mangoni *et al.* 1996; Sá Cunha *et al.* 1997; Liang *et al.*, 1999; Lantelme *et al.*, 2002; Haesler *et al.*, 2004; Millasseau *et al.*, 2005).

2 – Altura: Tem relação inversa com o AIX (Yasmin & Brown, 1999; Kelly *et al.*, 2001). Isso tem sido atribuído à distância entre os pontos de origem das ondas refletidas e o ponto de registro das mesmas, (em geral radial ou carotídea), o que levaria a um rápido retorno das ondas para uma dada VOP. Com base nisso tem sido explicado o aumento do AIX em mulheres, dada a sua baixa estatura na maioria dos casos. Os resultados de estudo de Yasmin e Brown (1999) confirmaram esse fato. Eles constataram que a relação entre o AIX e a altura das pessoas estudadas tinha-se tornado fraca quando o grupo foi analisado de acordo com o sexo, sugerindo uma redução do poder preditivo da variável altura quando o grupo é analisado segundo o gênero. Porém, esse resultado foi diferente do achado do estudo prévio de Hayward e Kelly (1997). Por isso, tem se especulado que a altura seja uma variável substituta para as outras diferenças conhecidas

entre os dois géneros (Davies & Struthers, 2003). Por esta razão tem sido sugerido que a altura seja controlada durante a análise do contorno do pulso. Assim tem sido considerada a possibilidade do elevado AIX observado em pessoas de baixa estatura estar implicado no elevado risco cardiovascular tal como sugerido por Kannam *et al.* (1994). Ainda, Brooks & Waller, 1972 *apud* Davies & Struthers (2003), especularam a favor desse fato em seu estudo sobre a relação entre a estatura e os parâmetros hemodinâmicos ao relacionar a baixa estatura à outros fatores de risco cardiovascular, tais como, por exemplo, as alterações no volume expiratório forçado (VEF) e o pico de fluxo expiratório diminuídos.

3 – A Idade: Sabe-se que com o envelhecimento as artérias se tornam pouco distensíveis. Isso se deve ao acentuado espessamento da parede arterial secundária à hiperplasia da íntima, e também, à quebra da elastina da média seguida por sua substituição por colágeno acrescida à redução da função do endotélio. Tais alterações nas artérias aumentam com a idade, e se repercutem no aumento de reflexão da onda de pressão, no aumento da VOP, na elevação da pressão de pulso e da pressão arterial média (Vaitekevicius, 1993).

Porém, nem sempre as alterações vasculares são proporcionais à idade, tal como demonstrado no estudo de Vaitekevicius (1993), e sua repercussão a nível das artérias centrais pode ser subestimada por simples avaliação convencional da pressão no braço através da esfigmomanometria. Assim, reitera-se a importância do uso de técnicas de avaliação de rigidez arterial que permitem prever e controlar os fenômenos hemodinâmicos centrais com precisão.

Na etapa de crescimento, os contornos dos pulsos central e periférico são similares àqueles observados em indivíduos adultos, porém, apresentam baixa amplitude e a onda diastólica não é nítida, mas predomina o pico sistólico tardio (P2) (Hsieh *et al.*, 1989; Uiterwaal, 1997; Nichols & O'Rourke, 1998; O'Rourke *et al.*, 1992). O aumento do pico tardio da onda sistólica em crianças têm sido atribuídas ao menor comprimento da árvore arterial (O'Rourke *et al.*, 2001). Assim, ao final da adolescência a amplitude da onda sistólica aórtica aproxima-se

para perto de 100%. Tal aumento parece persistir até à velhice, onde atinge cerca de 160% (O'Rourke *et al.*, 2001). Esse acréscimo tem sido atribuído a um aumento de ondas refletidas oriundas de várias partes em particular, do tronco e da parte inferior corpo.

Em presença de rigidez arterial aumentada, a reflexão da onda de pulso intensifica-se principalmente na aorta. Por exemplo, o aumento da rigidez arterial com a idade foi demonstrado em indivíduos com baixa prevalência de doença aterosclerótica, onde se constatou que a VOP duplicava entre os 20 a 100 anos de idade (Avolio *et al.*, 1983; Hsieh *et al.*, 1989). Por isso, a rigidez tem sido incriminada como sendo responsável pelo aumento da pressão de pulso com o envelhecimento (Franklin *et al.*, 1999).

Em presença de hipertensão arterial, esse fenômeno torna-se bastante acentuado, porque pode acelerar a degeneração da aorta e por isso tem sido considerado como sendo responsável pelas alterações das ondas de pulso observadas nos idosos, ou mesmo em hipertensos mais jovens, pois em aorta cujas paredes encontram-se tensas a VOP torna-se acelerada (O'Rourke *et al.*, 2001). A interferência da hipertensão no grau de distensibilidade arterial já tinha sido descrito em 1878 por Moens, ao constatar que um aumento da VOP estava associado à elevada pressão arterial sistólica (Moens, 1878 *apud* MacDonalds, 1967).

O aumento da VOP tem forte relação com a reflexão precoce das ondas. Isso predispõe a adaptações tais como a hipertrofia do ventrículo esquerdo e remodelamento cardiovascular porque as ondas refletidas aumentam a pressão sistólica central revelada por um incremento do pico sistólico tardio no contorno da onda de pulso (Vlachopoulos *et al.*, 2001; Pauca *et al.* 2004; Hashimoto *et al.*, 2006;).

Uma das formas de avaliar a magnitude e a intensidade de reflexão das ondas é a determinação do índice de incremento e do tempo de retorno de ondas refletidas (TR) que traduzem o estado de complacência arterial, sendo assim considerados

importantes marcadores de rigidez arterial e têm sido utilizados como fortes preditores independentes de eventos cardiovasculares e da função pulsátil aórtica central (Nakayama *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2002; Ueda *et al.*, 2002). Muito recentemente foi sugerida a avaliação do AIX de preferência em jovens com idade inferior a 50 anos, enquanto a avaliação da VOP e do aumento absoluto da pressão de pulso central (*augmentation pressure*) devem ser preferencialmente avaliados em indivíduos maiores de 50 anos (Mcniery *et al.*, 2006; Fantin *et al.*, 2007). Essa opinião baseou-se no fato destes autores terem observado uma sensibilidade idade-específica dos métodos. Porém reiterou-se a VOP como o método padrão-ouro no estudo da rigidez arterial.

Sabe-se, que o incremento da amplitude de onda de pulso arterial central está relacionado com o aumento da VOP e com a hipertrofia do ventrículo esquerdo (O'Rourke & Mancia, 1999; Vlachopoulos *et al.* 2001). A VOP depende da rigidez das grandes artérias regionais, enquanto que o AIX depende, não só da elasticidade, mas também da geometria das artérias e do tônus das artérias sistêmicas, principalmente as de médio e pequeno calibre (Nichols & O'Rourke, 1998; Pannier *et al.*, 2002; Davies & Struthers, 2003).

Com base nisso, alguns autores têm incentivado a avaliação da função vascular através da determinação dos marcadores de reflexão do pulso, como sendo uma ferramenta para avaliar o risco de eventos e para o monitoramento da eficácia da terapia antihipertensiva na prática clínica (*Continuing Medical Education – PESG*, 2005).

Ressalta-se que a determinação do índice de incremento fornece detalhes sobre a carga de pressão central que afeta o ventrículo e os vasos. A acurácia do índice de incremento como preditor independente de mortalidade foi reportada em pacientes, até mesmo os considerados como tendo uma VOP normal (< 11 m/s), o que realça a importância de avaliá-lo como marcador de rigidez arterial e sobrecarga central (Kingwell *et al.*, 2002). Foi sugerido o incremento de 5 a 6% no AIX central como valor com significância estatística e com implicações clínicas importantes (Weber *et al.*, 2004; Papaioannou *et al.*, 2006).

Apesar de ambos marcadores medirem alterações na rigidez arterial, a relação entre a VOP e o AIX pode não parecer estar bem clara em determinados estados fisiopatológicos. Em seu estudo, Kelly *et al.* (2001) encontraram correlação entre os dois marcadores na análise univariada, mas não na multivariada na qual só era significativa para a idade. Por isso foi sugerido que a correlação entre os dois pode ser forte quando a aorta se torna rígida, pois em estado normal, sua elasticidade absorve a velocidade de onda do pulso. Esse fato foi reforçado pela observação de alteração significativa no AIX (ao contrário da VOP que teve uma alteração leve), após a administração de angiotensina II e glicérlnitrito (Kelly *et al.*, 2001). A VOP é um preditor independente para as doenças cardiovasculares, pois o seu aumento na aorta reflete-se em um aumento correspondente em toda árvore arterial. A importância da VOP tem sido demonstrada em vários estudos tais como, por exemplo, pelos resultados do estudo de Guerin *et al.* (2001) que observaram que o risco relativo ajustado por todas as causas de mortalidade diminuía com a redução da VOP de 1 m/s para 0,71 m/s (95% de intervalo de confiança de 0,6 a 0,86).

Assim, além da possibilidade da determinação da VOP pelo método automático através do sistema Complior®, ela pode ser determinada também através da tonometria de aplanção desde que se faça o registro eletrocardiográfico em simultâneo com a onda de pulso. O método consiste em registrar as ondas de pressão em dois locais, separadamente (geralmente, carotido-femoral ou carótido-radial) e depois, compara-se o tempo de atraso em ambos os sítios contra um complexo QRS registrado simultaneamente. O resultado é obtido pela divisão da distância entre os dois locais de registro, pelo tempo que leva do primeiro ao segundo local. Esse tempo é calculado desde o pé da onda do primeiro ao pé da próxima onda. Todavia, a dificuldade reside em localizar o pé da onda com acurácia (Davies & Struthers, 2003). Entretanto, para qualquer análise da onda de pressão, já existem quatro métodos diferentes para localizar com boa precisão o pé da onda, e o mais utilizado e com melhor reprodutibilidade é o método derivacional bem descrito por Kelly *et al.*, (1989b) Chiu *et al.* (1991) que pode ser utilizado com ajuda de programas específicos de computador.

Sabe-se que os valores elevados do AIX indicam reflexão intensificada em consequência de um retorno precoce das ondas, e atribuível a uma rigidez arterial aumentada. Por isso, a determinação do tempo de retorno de ondas refletidas (*TR*) na onda aórtica tem sido utilizada como um substituto da VOP central, isto é, uma VOP aumentada levará a um *TR* curto (MacDonalds, 1967; London *et al.*, 1992; Weber *et al.*, 2004). Esse marcador indica o tempo de chegada das ondas refletidas à aorta central (Weber *et al.*, 2004), e tem forte relação com a velocidade de propagação da onda de pulso.

O *TR* corresponde ao tempo de propagação das ondas de pressão, da aorta central para os sítios de reflexão na periferia e o seu retorno à aorta durante o ciclo cardíaco. Assim, mede o tempo de ida e volta das ondas refletidas à aorta central (Papaioannou *et al.*, 2004; Weber *et al.*, 2004; Elizabeth *et al.*, 2006).

Os avanços tecnológicos têm permitido derivar a onda de pressão aórtica a partir da onda radial registrada por tonometria de aplanção, através da utilização do método de transferência de função, com base em princípios da análise de Fourier. Apesar de tudo, o método de transferência de função tem sido ainda muito discutido. Recentemente, Davies e Struthers (2003) em sua revisão crítica sobre a tonometria advogaram que um dos pontos fracos e inacurácia deste método era o fato de utilizar um algoritmo que considera os valores de pressão arterial medida pelo método invasivo na aorta ascendente como padrão para calibrar a onda de pressão aórtica derivada da radial. Essa opinião foi corroborada por outros autores (Fetics *et al.*, 1999; Hope *et al.*, 2002, 2004; Millasseau *et al.*, 2003). Com base nisso, Davies e Struthers sugerem ser preferível a realização de uma calibração acurada da onda radial para calibrar a onda carotídea, considerando os valores da pressão arterial média (PAM) medida na artéria braquial pelo método de esfigmomanometria para avaliar-se a função das artérias centrais, uma vez que a PAM não varia ao longo da árvore de grandes artérias. Contudo, o método de transferência de função tem sido utilizado consistentemente em pesquisa clínica. Ainda foi sugerido que a onda aórtica não calibrada pode ser inferida da onda carotídea também não calibrada (Nichols & O'Rourke, 1998).

Millasseau *et al.* (2003), sugeriram a possibilidade de inferência da reflexão central a partir da análise da onda radial não transformada. Essa opinião baseou-se no fato de terem observado uma forte correlação ($R = 0,96$, $P = 0,0001$) entre os índices obtidos pelos métodos de transferência de função aplicada às artérias radial e carotídea, e o índice calculado diretamente da onda radial sem o uso da transferência de função. Eles estudaram 30 indivíduos saudáveis (média de idade 37 ± 8 anos) comparados aos hipertensos medicados também num total de 30 indivíduos (média de idade 51 ± 13 anos).

Ainda, Kohara *et al.* (2005), demonstraram a acurácia da determinação do índice de incremento na artéria radial (AIXR) como marcador de rigidez central e, um preditor do envelhecimento vascular num grupo de indivíduos normotensos com idades dos 20 a 82 anos. Na mesma linha de pensamento, Hashimoto *et al.* (2006) confirmaram a consistência do método, ao demonstrar através da análise do AIXR como preditor de alterações na aorta e por consequência, das alterações na massa do ventrículo esquerdo avaliada através da ultra-sonografia Doppler em hipertensos.

1.2.5. Alterações hemodinâmicas em ortostase e função barorreflexa

O barorreflexo carotídeo tem particular importância no ajuste rápido das variações de pressão arterial durante as mudanças posturais em humanos, devido a diferença na distância entre os barorreceptores carotídeos e o coração quando comparados aos aórticos (Cowley *et al.*, 1992). Avaliando humanos durante o *tilt* em 60° , Cooper *et al.* (2002) observaram uma melhor sensibilidade do barorreflexo carotídeo na regulação da resistência vascular periférica e da pressão arterial em indivíduos com boa tolerância ortostática do que naqueles com intolerância, o que realça o papel dos barorreceptores na adaptação ao ortostatismo.

Tem sido sugerido que as oscilações constantes da pressão arterial nas grandes artérias durante as mudanças posturais poderiam ter implicações no desencadeamento de lesões estruturais e no risco cardiovasculares (Nascitz *et*

al., 1996; Convertino *et al.*, 2001; Lászlo *et al.*, 2001). Segundo Turner, 1929 *apud* Haynes *et al.* (1936), a magnitude de resposta ao ortostatismo varia entre as pessoas, e depende do padrão de ajuste circulatório necessário. As respostas iniciais têm sido atribuídas aos mecanismos nervosos autonômicos mais tarde assegurados pelas respostas humorais.

Assim, os mecanismos autonômicos através dos barorreflexos têm o objetivo de manter a pressão arterial próxima aos valores normais por um curto período. As variações de descarga de barorreceptores podem resultar de alterações do tônus vasomotor, do volume sistólico e da frequência cardíaca. Por exemplo, Abboud *et al.* (1988) observaram em cães que a frequência de pulsação modulava a atividade do barorreflexo desde que a pressão arterial se mantivesse constante. Isso indica que em ortostase as alterações nas propriedades mecânicas das artérias e a alteração da FC podem interferir no padrão de resposta dos barorreflexos.

As situações clínicas tais como, por exemplo, a hipertensão arterial pode agravar a rigidez arterial que surge com o avançar da idade (Mitchell *et al.*, 2004), e o seu valor na predição de eventos fatais foi demonstrado no estudo Framingham (Franklin *et al.*, 1999). Em idosos em particular, a rigidez tem sido associada à disfunção dos barorreceptores carotídeos e por conseqüência, à diminuição de sensibilidade do barorreflexo (Sá Cunha *et al.*, 1997; Sevre *et al.*, 2001). Por isso tem sido sugerido que os indivíduos hipertensos são menos responsivos à ativação simpática induzida pelo *tilt test* (Maliani *et al.*, 1991; Yo *et al.*, 1994). Isso compromete o controle da PAM a qual pode estar associada a alterações na componente refletida da onda de pulso avaliado em ortostase conforme sugerido por Tabara *et al.* (2005).

A prevalência de hipotensão arterial ortostática foi reportada em indivíduos com hipertensão sistólica isolada (Applegate *et al.*, 1991), o que indica a importância da associação entre a rigidez arterial e disfunção dos barorreflexos. Por outro lado, Kornet *et al.* (2002) mostraram que essa disfunção se deve à degeneração dos barorreceptores associada ao enrijecimento das paredes arteriais.

Parece estar bem claro o mecanismo pelo qual a alteração complacência arterial ativa mecanicamente os barorreceptores em condições basais. No entanto essa função não parece estar bem descrita em situações de estresse ortostático onde há queda da pressão de pulso e a redução do diâmetro arterial. Por exemplo, Steinback *et al.* (2005) mostraram em jovens sem doença arterial uma diminuição do diâmetro arterial durante a ortostase associada à diminuição de sensibilidade dos barorreceptores, embora a pressão de pulso carotídea não tivesse reduzido significativamente. Além disso, eles observaram uma relação inversa não linear entre a redução da PP carotídea e a variação do diâmetro da artéria carótida avaliado pela ultrassonografia Doppler realizada em simultâneo com o registro do pulso pelo método de tonometria. Esse comportamento sugere o papel do efeito barorreflexo no controle do diâmetro arterial para manter a pressão de perfusão cerebral em ortostase e mostra o efeito da diminuição de complacência arterial sobre a função dos barorreceptores e por outro lado indica a influência da variação dos níveis de pressão de pulso para ativar mecanicamente os barorreceptores.

1.3.0. Considerações teóricas sobre tonometria de aplanção e sua importância no estudo da função cardiovascular

Aspetos históricos: A análise qualitativa da onda de pulso (*esfigmografia*) foi aplicada pela primeira vez em humanos por Mohamed em 1872, quem reconheceu a diferença nos contornos das ondas de pulso entre as artérias centrais e periféricas (Mohamed, 1872 *apud* Papaionou *et al.*, 2004). Mais tarde MacDonalds atribuiu essa diferença ao fenômeno de reflexão de ondas de pressão (MacDonalds, 1960 *apud* Papaionou *et al.*, 2004). Em 1955 MacDonalds introduziu o uso do método da transferência de função para descrever as propriedades do leito vascular (MacDonalds, 1955 *apud* Nichols & O'Rourke, 1998). Mohamed descreveu o efeito da hipertensão arterial sobre a morfologia da onda de pressão na artéria radial e através da *esfigmocardiografia* descreveu a história natural da hipertensão essencial e as alterações no contorno da onda de pressão que surgiram em conseqüência da degeneração das paredes arteriais e

decorrentes do envelhecimento (Mohamed, 1874, 1877 *apud* O'Rourke *et al*, 2001).

Assim, apesar do pulso ser um dos sinais físicos mais pesquisados pelos clínicos ao longo dos séculos, só em finais do século XIX Mohamed registrou de forma não-invasiva o contorno da onda de pressão pela primeira vez em seres humanos, mediante a utilização de um esfismógrafo mecânico introduzido por Etienne-Jeuls Marey em 1860 (Marey, 1860 *apud* Kelly *et al.*, 1989a), uma invenção Francesa utilizada para o registro mecânico da onda de pulso. Apesar da simplicidade desse aparelho rudimentar, Mohamed usou-o na sua prática clínica, e através dele fez a primeira descrição da entidade da hipertensão essencial, e desta forma demonstrou que a pressão arterial estava associada à insuficiência cardíaca e ao acidente vascular cerebral. Também, através do mesmo método, Mackenzie descreveu em 1902 as alterações que ocorriam no contorno e no ritmo do pulso (Mackenzie, 1902 *apud* Kelly *et al.*, 1989a). Apesar do *esfigmógrafo* ter sido usado durante muitos anos o mesmo não entrou na prática clínica para medir a pressão arterial porque tempo depois, este método foi abandonado pelas seguintes razões: Primeiro, porque era mais atrativa e simples, a então recente introdução da esfigmomanometria moderna aliada à descrição das ondas eletrocardiográficas por Eithoven; segundo, a falta bases teóricas suficientes que permitissem descrever e interpretar com acurácia o contorno da onda de pulso; terceiro, a impossibilidade de usar de maneira favorável essa técnica na prática clínica, devido a constantes artefatos inerentes a sistemas mecânicos de registro usados naquela época.

Em 1963, (Pressman & Neugard, 1963) introduziram uso do tonômetro para determinar a pressão arterial. Depois, O'Rourke redescobriu o *esfigmograma*, e junto com seus colaboradores desenvolveram a tonometria ao longo de décadas e tornaram-na em um método simples e reproduzível, para avaliar a função arterial (O'Rourke, 1970; Kelly *et al*; 1989; Karamanoglu *et al*, 1993). Em 1989, Millar introduziu elementos transdutores simples, o que trouxe amplas vantagens, principalmente, por ser uma unidade pequena, simples e portátil que usa um sensor na ponta de um dispositivo com a forma de um ponteiro mostrador ou uma

caneta (Kelly *et al.*, 1989). A partir desse sistema tem se desenvolvido uma variedade de multiunidades, tais como, por exemplo, o sistema de tonometria computadorizado denominado Sphygmocor® que registra o pulso arterial através do tonômetro de Millar e que por meio do algoritmo do método de transferência de função permite calcular com precisão o índice de incremento, o aumento absoluto de pressão de pulso aórtica através da derivação automática de ondas centrais a partir de ondas registradas na artéria radial. Atualmente este método tem sido utilizado com maior frequência na pesquisa clínica pela vantagem de permitir a determinação da pressão arterial central e do grau de sobrecarga ventrículo-vascular através do cálculo de índices de incremento e de viabilidade subendocárdica. Apesar de algumas inquietações já mencionadas ligadas a derivação da onda central a partir da radial, o uso do Sphygmocor® foi validado e sua reprodutibilidade foi comprovada (Pauca *et al.*, 1992; Chen *et al.*, 1996, 1997; Siebenhofer *et al.*, 1998). Também, a tonometria tem sido utilizada para determinar a pressão de pulso central mesmo sem a necessidade do uso do sistema Sphygmocor® (Nichols & O'Rourke, 1998; Steinback *et al.*, 2004, 2005; Pickering *et al.*, 2005).

O método de tonometria tem sido valioso no estudo de processos fisiopatológicos cardiovasculares. Por exemplo, num estudo em hipertensos idosos, Pauca *et al.* (2004) observaram a relação entre contorno da onda de pressão em artérias periféricas e a carga de pressão no ventrículo esquerdo e demonstraram que a PAS na aorta ascendente correspondia ao pico sistólico tardio (P2), na artéria radial em indivíduos idosos hipertensos, apesar de não terem observado diferenças nos valores da PAD entre as artérias centrais e periféricas.

Bases teóricas da tonometria: O método fundamenta-se no princípio de aplanção ou achatamento dos tecidos, tal como utilizado na medição da pressão intra-ocular em Oftalmologia. A teoria do funcionamento do tonômetro fundamenta-se no fato do sensor utilizado possuir uma resistência (pequeno cristal piezelétrico) que suprime a força tangencial da parede da artéria, e desta forma o sensor fica exposto à pressão intra-arterial, permitindo o registro acurado da onda de pulso (Hayward & Kelly, 1997; Chen *et al.*, 1996; Vaitekėvicius, 1993;

Roman *et al.*, 1993; Kelly *et al.*, 1989). A acurácia do tonômetro de Millar foi previamente validada em humanos e em animais (Kelly *et al.*, 1989b), pela comparação dos registros de ondas obtidos de forma não-invasiva através da tonometria de aplanção com os obtidos de forma invasiva. Ambos os métodos mostraram uma excelente correspondência. Assim, essa técnica proporciona registros do contorno da onda de pressão com alta fidelidade sob amplas variedades de condições clínicas. O tonômetro permite registrar o sinal da voltagem da onda de pressão com harmônica que não difere significativamente da onda registrada intrarterialmente (Kelly *et al.*, 1989b).

A tonometria carotídea tem algumas limitações que têm levado a maioria dos pesquisadores preferirem o uso do método de transferência de função. Tais limitações são: A possibilidade de ativação do barorreflexo carotídeo que interfere com a frequência cardíaca, o risco de deslocamento de placa ateromatosa em indivíduos susceptíveis, a pouca aceitabilidade pelos pacientes devido ao desconforto que causa devido a possibilidade de despertar a tosse e reflexo de náusea (Nichols & O'Rourke, 1998; Adji *et al.*, 2006).

1.3.1. Caracterização das ondas de pressão registradas através da tonometria e método de determinação dos pontos de inflexão

A onda de pulso arterial registrado pela tonometria consta de ondas sistólica e diastólica separadas pela incisura dicrótica (que corresponde ao encerramento da válvula aórtica). A onda sistólica caracteriza-se de duas componentes: (a) *Primeira componente ou pico sistólico precoce (P1)*, que corresponde à interação da onda de pressão desenvolvida pelo ventrículo esquerdo com as paredes vasculares. Essa componente corresponde ao primeiro ponto de inflexão no contorno da onda sistólica, cuja amplitude está relacionada com o grau de distensibilidade das artérias. Segundo Elizabeth *et al.* (2006), o pico de P1 corresponde ao ponto em que ocorre a fusão das ondas incidente e refletida. Fisiologicamente correlaciona-se com o pico máximo do fluxo sanguíneo na aorta ascendente e com a pressão sistólica máxima desenvolvida pelo ventrículo esquerdo (Kelly *et al.*, 1989a; Takazawa *et al.*, 1995; Elizabeth *et al.*, 2006); (b)

Segunda componente ou pico sistólico tardio (P2), resulta de ondas que retornam da periferia à aorta central devido ao fenômeno de reflexão. Esse ponto constitui o segundo pico de pressão sistólica, cuja amplitude tem relação inversa com a distensibilidade das artérias, ou seja, quanto maior a amplitude de P2, menor é a distensibilidade arterial.

A morfologia das ondas registradas varia em função do estado de distensibilidade das artérias, da pressão arterial e do ponto em que se faz o registro. Por exemplo, a forma da onda aórtica assemelha-se a da carotídea, porém, a incisura dicrótica é mais acentuada na carótida. Contudo, as ondas de pressão registradas na artéria carótida têm sido utilizadas para inferir as características funcionais da aorta ascendente, sem a necessidade de usar o método de transferência de função (Nichols & O'Rourke, 1998). Estudos têm demonstrado que a onda de pressão carotídea sofre as mesmas alterações que a aórtica. Por exemplo, após a administração de nitroglicerina as ondas nas duas artérias apresentaram as mesmas alterações (Kelly *et al.*, 1989b; Sato *et al.*, 1993). Por outro lado, foi observado o mesmo efeito do aumento da idade sobre o pico sistólico tardio (P2) em ambas as artérias embora muitas vezes esse incremento seja mais evidenciado na aorta (Kelly *et al.*, 1989b; Chen *et al.*, 1996).

O aumento da idade está associado com o aumento de rigidez arterial e desta forma altera o contorno da onda de pressão central (aórtica e carotídea), (Nichols & O'Rourke, 2005; O'Rourke & Pauca, 2004), já que as alterações em artérias periféricas não têm igual correlação com a idade. Assim, os fatores que aumentam a rigidez arterial levam à uma reflexão precoce e geram ondas de pulso cujos contornos apresentam diferentes morfologias, à medida que aumenta a intensidade de reflexão.

Por essa razão, as ondas de pressão podem assumir diferentes formas de acordo com a idade do indivíduo e estado funcional das artérias. Por isso, para facilitar o reconhecimento e análise das mesmas, Murgu *et al.* (1980) estabeleceram a classificação das ondas registradas em artérias centrais quanto a sua morfologia, de acordo com o seu padrão espectral de impedância em: (a) tipo A, é o grupo

que apresenta um comportamento oscilatório do padrão espectral da impedância, e está relacionado com uma reflexão aumentada. Este tipo de onda caracteriza-se por apresentar o pico sistólico tardio (P2) predominante, e a relação $P2-P1/PP$ é maior que 0,12. Este padrão está quase invariavelmente presente em indivíduos com idades entre os 40 a 65 anos; (b) tipo C, o seu padrão espectral da impedância é disperso, e está relacionado à escassa e dispersa reflexão das ondas. É a forma típica de apresentação das ondas em indivíduos com idade inferior a 40 anos, e tem a particularidade de apresentar um escore da relação $P2-P1/PP$ igual ou menor que zero; (c) tipo B, corresponde ao grupo que apresenta características intermédias entre os tipos A e C e o seu escore é menor ou igual a 0,12. Mais tarde, Nichols *et al.*, (1992, 1993), acrescentaram a essa classificação um novo grupo a que denominaram onda tipo D, caracterizado por ausência de pontos de inflexão na onda, devido uma acentuada intensidade de reflexão. Essas ondas têm sido consideradas como exclusivas em idosos com mais de 65 anos de idade (Nichols *et al.*, 1992, 1993).

O uso do método de 4ª derivada plotada na onda original tem sido a forma prática e reprodutível para localizar os pontos de inflexão da onda. Para o efeito têm sido considerados os seguintes pontos de referência detectados através de algoritmos desenvolvidos por Kelly *et al.* (1989b) e complementado por Takazawa *et al.* (1995): (a) o ponto de cruzamento do primeiro ramo descendente da 4ª derivada com a linha zero (*primeiro mínimo*) coincide com o pé ou início da onda incidente; (b) o ponto de cruzamento do segundo ramo descendente (*segundo mínimo*) da mesma derivada com a linha zero, corresponde ao primeiro ponto de inflexão, que constitui o pico sistólico precoce (P1), e marca o início ou pé do pico sistólico tardio (P2). Com base no método de 4ª derivada descrita previamente por Kelly *et al.* (1989), Takazawa *et al.*, (1995), desenvolveram um algoritmo complementar para facilitar a detecção do pico sistólico tardio (P2), tanto em ondas de pressão centrais, quanto nas periféricas. Este algoritmo considera o ponto de cruzamento do segundo ramo ascendente da 4ª derivada com a linha zero para determinar o segundo ponto de inflexão, que detecta de maneira precisa o pico sistólico tardio (P2).

O algoritmo proposto por Takazawa é útil para localizar com acurácia P2 em ondas de pressão de artérias periféricas, e em ondas de artérias centrais do *tipo C* na classificação de Murgó *et al.* (1980), pois a localização de P2 numa onda varia de acordo com a intensidade de reflexão, e em ondas deste tipo o pico sistólico tardio (P2) tem menor amplitude que P1, principalmente quando são analisadas ondas registradas em artérias de indivíduos jovens sem doença arterial, tal como pode ser observado na figura 1.

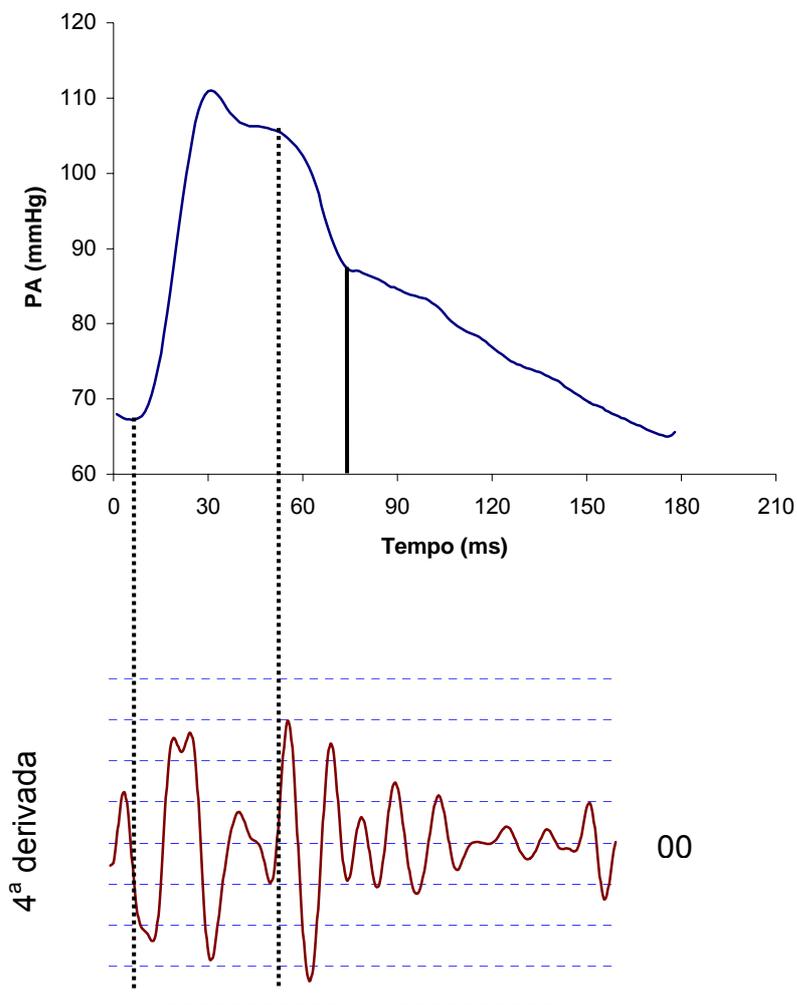


Figura 1: Onda carotídea tipo C registrada em supino plotada na sua 4ª derivada.

As linhas verticais tracejadas indicam o início (pé) da onda e o pico sistólico tardio (P2), tendo como pontos de referência o primeiro *mínimo* e o *máximo* da 4ª derivada, respectivamente.

A morfologia da onda radial assemelha-se a braquial, ambas, apresentam um pico sistólico precoce (P1) pontiagudo, devido ao predomínio de fibras musculares e à escassez de fibras elásticas. Por isso, nelas ocorre o fenômeno de amplificação. Portanto, a onda de pressão registrada pelo método de tonometria na artéria radial, não é determinada apenas por fatores locais, mas também, pela forma da onda de pressão central na aorta, a qual é determinada pela interação entre a árvore arterial e o ventrículo esquerdo (O'Rourke *et al.*, 1984).

2.1. Geral:

Avaliar a influência da postura ortostática sobre a amplitude e o tempo de retorno de ondas refletidas nas artérias carótida e radial, mediante a análise da variação dos índices de incremento e da variação do tempo de retorno de ondas, em uma amostra de indivíduos normotensos durante o *tilt test*.

2.2. Específicos:

1. Determinar os efeitos do ortostatismo sobre a variação do tempo de retorno e da amplitude de ondas refletidas nas artérias carótida e radial.
2. Analisar a influência dos fatores hemodinâmicos (PAS, PAD, PAM e FC) sobre a variação do tempo de retorno de ondas refletidas e sobre os índices de incremento carotídeo e radial.

Metodologia

Trata-se de um estudo experimental realizado em uma amostra de conveniência (população não docente) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo na cidade de Vitória.

O estudo envolveu 32 voluntários do sexo masculino saudáveis, com idade de 18 aos 38 anos sem história de doença cardiovascular ou episódios de síncope.

Os indivíduos foram selecionados aleatoriamente entre os estudantes de diferentes níveis de formação (Iniciação científica, Mestrado e Doutorado), e os trabalhadores não docentes, após prévia listagem dos mesmos. Obteve-se o prévio consentimento informado de cada voluntário e todos os procedimentos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Amostragem

Foi realizada mediante prévia listagem de todos os indivíduos do sexo masculino que constituem a população não-docente (estudantes e trabalhadores não-docentes) da instituição. A seguir, foram selecionados aleatoriamente 32 indivíduos de um universo de 50 indivíduos do sexo masculino, utilizando para o efeito a técnica aleatória simples com reposição através do método de sorteio. Os indivíduos que não preenchessem os critérios de inclusão indicaram um voluntário entre seus amigos ou familiares que freqüentam ou não o PPGCF.

Tamanho da amostra

A amostra foi calculada com base em dados do estudo-piloto realizado em indivíduos da mesma população, tendo considerado como variável principal o índice de incremento (*augmentation index*) de pressão na artéria carótida (AIXC). O tamanho da amostra foi calculado para proporcionar ao estudo um poder estatístico de 80% de detectar uma diferença mínima de 6,4% de variação na

média das diferenças do AIXC, ou seja, $(1-\beta) = 0,80$ ou $\beta = 0,20$ (0,84), com uma probabilidade máxima de erro tipo I de 5% ou $\alpha = 0,05$ (1,96) bidirecional para todos os testes. O tamanho da amostra (N) foi calculado de acordo com Dawson & Trapp (2003, p. 111) através da seguinte fórmula:

$$N = [(Z\alpha + Z\beta) \times Sd/md]^2$$

Onde: $Z\alpha$ é valor bicaudal de z com relação à α (0,05); $Z\beta$ é o valor unicaudal de z com relação à β (0,20), para um número infinito de graus de liberdade; Sd é o desvio padrão das diferenças e md é a média das diferenças.

Assim, substituindo os valores na fórmula:

$$\begin{aligned} N &= [(1,96 + 0,84) \times 13/6,4]^2 = [5,6875]^2 \\ &= 32,35 \text{ (aproximadamente, 32 indivíduos)} \end{aligned}$$

Os 6,4 correspondem ao valor mínimo de variação na média das diferenças do índice de incremento que foi definido para ser detectado nos testes, e o 13 corresponde ao valor do desvio padrão das diferenças obtido dos dados do estudo-piloto.

Critérios de inclusão

Foram incluídos na amostra os indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 18 a 38 anos com boa saúde e que declaram não fazer uso de nenhum medicamento antihipertensivo ou outras drogas com efeitos vasoativos nem psicoativos e sem evidências de sinais clínicos nem laboratoriais de doença cardiovascular.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos com qualquer uma das seguintes condições: idade fora da faixa etária estabelecida para este estudo, e aqueles com história pregressa de eventos cardiovasculares, síncope, intolerância ortostática, dislipidemia, doença vascular periférica, hipertensão arterial, insuficiência renal

crônica, diabetes mellitus e outras síndromes metabólicas, história de suspensão do uso de medicamentos anti-hipertensivos, ou outras drogas vasoativas incluindo agentes psicoativos há menos de três meses antes do estudo.

Protocolo de procedimentos

Os voluntários foram instruídos antecipadamente por comunicação verbal e escrita, para não consumirem café ou outras bebidas a base de cafeína, bebidas alcoólicas e a evitarem exercícios físicos extenuantes 24 horas antes do teste. Foram também orientados para abster-se do fumo (tabagismo) até um mínimo de 6 horas antes dos registros.

Os procedimentos foram realizados no período das 15h30 as 17h30 minutos. Os voluntários foram convidados para repousar durante 10 minutos, sentados numa sala silenciosa com temperatura controlada entre 22 a 23° C. Durante esse período foram re-explicados os procedimentos a cada voluntário, com o objetivo de minimizar a ansiedade e evitarem-se grandes variações dos parâmetros avaliados.

A seguir, foram convidados para repousar em decúbito supino sobre a mesa de inclinação (*tilt table*) durante 10 minutos antes de qualquer medida, para permitir a estabilização cardiovascular. Durante esse período, foram fixados os eletrodos nos antebraços e pernas para o registro do ECG. Ao mesmo tempo, o manguito do aparelho oscilométrico foi colocado no braço esquerdo. Após os 10 minutos, foram iniciados os registros de: pressão arterial, ondas de pulso e do ECG. Depois, a mesa de *tilt* foi inclinada manualmente para 70°, numa velocidade lenta e os indivíduos permaneceram em pé com os pés apoiados sobre a mesa e o braço esquerdo mantido ao nível do coração.

A pressão arterial braquial foi aferida uma vez no braço esquerdo através do método oscilométrico, e a frequência cardíaca foi calculada da média de 10 intervalos R-R de 10 ciclos de ondas sucessivas do ECG. A atividade cardíaca foi

monitorizada através da visualização constante do traçado contínuo do ECG durante o teste. As ondas de pulso foram registradas manualmente mediante a aplicação do sensor do tonômetro sobre o ponto de maior pulsação das artérias carótida comum e radial esquerdas, durante 1 a 2 minutos. Foi considerado o período de decúbito supino como fase basal, e o período de inclinação da mesa até 70°, como fase ortostática.

Medições antropométricas e eletrocardiograma antes do *tilt test*

Peso corporal: foi medido através da balança antropométrica eletrônica (Welmy®, modelo R/IW-200, classe de exatidão III, ganho de 0,1 kg na escala digital que foi fabricado em São Paulo-Brasil, em 2005). O procedimento foi realizado com os indivíduos descalços com o corpo coberto por um mínimo de peças de roupa, e o peso foi expresso em quilos (kg).

Altura: foi aferida através do uso do estadiômetro (Sunny ®) fixado na parede. No momento da medição, os indivíduos estiveram descalços, e o medidor colocado o mais próximo do couro cabeludo (para perto de 0,5 cm). A altura foi expressa em metros (m).

Índice de massa corporal (IMC): foi calculado pela divisão do peso (em kg) pelo quadrado da altura (em metros). De acordo com os valores do IMC, classificamos os indivíduos segundo Jensen (2005, p.1552), em:

Baixo peso (IMC <18,5 Kg/m²)

Peso normal (18,5 –24,9 kg/m²)

Sobrepeso (25 – 29,9 Kg/m²)

Obesidade grau I (30 – 34,9 kg/m²)

Obesidade grau II (35 – 39,9 kg/m²)

Obesidade grau III (≥40 kg/m²)

Eletrocardiograma

Os voluntários foram submetidos ao registro de um eletrocardiograma nas doze derivações convencionais em repouso, para avaliação cardíaca, utilizando o aparelho Ecafix (Cardio control, CE 0088), fabricado na Holanda, cuja aquisição do sinal é feita através do algoritmo do programa *Cardioperfect*® com a possibilidade de emissão automática de relatório do eletrocardiograma.

Os registros eletrocardiográficos foram analisados pelo pesquisador de acordo com os critérios estabelecidos no código de Minnesota (Prineas *et al.*, 1982 *apud* Macfarlane, 2000) e regido pelo roteiro estabelecido que incluiu a análise de: ritmo, frequência cardíaca, eixos P e QRS, duração P e QTc alterações da onda T e do segmento ST. Para avaliar a sobrecarga do ventrículo esquerdo foi calculado manualmente o índice de Sokolow-Lyon (amplitude de S em V1 + R em V5 ou V6). Foram adotados como critérios eletrocardiográficos sugestivos de hipertrofia do ventrículo esquerdo os valores do índice de Sokolow ≥ 35 mm. A análise do eletrocardiograma serviu excluir do estudo e encaminhar ao seguimento médico os indivíduos com distúrbios de condução elétrica e sobrecarga de câmaras cardíacas antes dos testes.

Medições hemodinâmicas e eletrocardiograma durante o *tilt test*

Pressão arterial (PA): A pressão braquial foi aferida uma vez no braço esquerdo em cada posição (supina e ortostática) pelo método oscilométrico através do aparelho (OMRON - Automatic, Digital Blood Pressure Monitor, HEM-705). Na altura da medição o braço foi mantido ao nível do coração apoiado sobre a mesa de *tilt*.

Pressão de pulso braquial (PPb): Foi calculada como a diferença entre a pressão arterial sistólica braquial (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD), e expressa em milímetros de mercúrio (mmHg). A pressão arterial média (PAM) foi calculada através da fórmula: $PAM = PAD + (PAS - PAD)/3$.

A pressão arterial carotídea (PAsC e PPc) foi estimada a partir da análise de ondas de pulso, de acordo com Kelly & Fitchett (1992) e Bortel *et al.* (2001a), tendo para o efeito considerado as médias de leituras em sete ondas registradas em cada posição.

A frequência cardíaca (FC) foi calculada como média obtida da leitura em 10 intervalos R-R seqüenciais do eletrocardiograma registrado em simultâneo com as respectivas ondas de pressão arterial, e foi expressa em batimentos por minuto (bpm).

Os registros foram realizados de acordo com as diretrizes estabelecidas em “*Task Force III* (Bortel *et al.*, 2002) e no documento consenso de peritos em questões metodológicas aplicadas ao estudo clínico de rigidez arterial (“*Expert Consensus Document on arterial stiffness: methodological issues and Clinical applications*”) (Laurent *et al.*, 2006).

Fluxograma

Os indivíduos diagnosticados com hipertensão arterial durante o teste foram submetidos a três medições em dois dias sucessivos para confirmação e foram cadastrados para seguimento no ambulatório de hipertensão arterial da Clínica de investigação cardiovascular do PPGCF. Para outras doenças diagnosticadas durante o estudo, os voluntários foram encaminhados para o devido seguimento em respectivas especialidades médicas.

Calibração do aparelho e aquisição dos sinais

Foi feita prévia calibração interna do tonômetro através da unidade de controle do transdutor (*Transducer control Unit, Model TCB – 600, Millar Instruments, Inc; Houston TX*) para converter a voltagem em sinal de saída na escala de registro convencional da pressão arterial em 1 mV/mmHg, com um ganho de 1000 Hz.

As ondas de pressão foram registradas manualmente pelo método de tonometria de aplanção durante o mínimo de 1 a 3 minutos, mediante o uso do tonômetro de Millar® (SPT – 301 TX, tipo caneta). O ECG foi registrado através do aparelho FUNBEC ® ligado ao computador por intermédio do canal 2 do microprocessador conversor analógico. A aquisição do ECG e das ondas de pulso foram feitos em simultâneo através do programa *Aknowledge 3.2.* por intermédio da unidade MP 100 (*Biopac Systems, Inc. Santa Barbara, Califórnia*) e do microprocessador conversor analógico do tipo Biopac ® (*UIM 100 A Biopac Systems, Inc. Santa Barbara, Califórnia*, que converte os sinais analógicos em digitais e transmitidos para a visualização na tela do computador).

Tratamento dos registros e determinação dos pontos de inflexão

Foram seleccionadas sete ondas seqüenciais que foram analisadas por cada registro feito nas posições supina e ortostática. Considerou-se como critério de seleção a presença de ondas seqüências com seus contornos nítidos e a linha de base mais ou menos estável.

Foi utilizado o método de 4ª derivada, para detectar de maneira automática o início (pé) de cada onda e os pontos de inflexão (pico sistólico precoce e pico sistólico tardio), de acordo com o algoritmo desenvolvido por Kelly *et al.* (1989b), e complementado por Takazawa *et al.* (1995). Para o efeito, as sete ondas foram plotadas em suas respectivas quartas derivadas para localizar: os pontos de início das mesmas, o pico precoce (P1) e o pico tardio (P2) em todas as ondas elegíveis. As médias de leituras em sete ondas foram consideradas nos cálculos das variáveis obtidas das ondas.

Cálculo dos índices

O índice de incremento carotídeo (AIXC) foi calculado como percentual de incremento de acordo com Kelly *et al.* (1989b) através da fórmula: $P_2 - P_1 / PP \times 100$, onde: P_2 é o valor do pico máximo da componente sistólica tardia (em mm Hg); P_1

é o valor do pico máximo da componente sistólica precoce, e PP foi considerada como a diferença (em mmHg) entre o início (pé) e o pico máximo da onda. Consideramos os valores médios de P_1 , P_2 e de PP obtidos das sete ondas nas análises. O índice de incremento na arterial radial (AIXR) foi calculado como razão de $P_2/P_1 \times 100$, onde: P_2 é o valor do pico máximo da componente sistólica tardia; P_1 é o valor do pico máximo da componente sistólica precoce de acordo com os estudos anteriores (Takazawa *et al.*, 1995; Millasseau *et al.*, 2003; Hashimoto *et al.*, 2006). De igual modo, foram consideradas as médias dos valores de P_1 e P_2 nos cálculos do AIXR. Ambos os índices foram expressos em percentagem (%).

O tempo de retorno de ondas refletidas (TR), também foi obtido da média de valores obtidos de leituras na mesma série de ondas, tendo também utilizado o método de 4ª derivada para localizar o ponto de tempo zero (T_0) (correspondente ao pé da onda) e o ponto de fusão da onda incidente com a onda refletida foi considerado como tempo um (T_1) (figura 2). O TR foi considerado como a diferença entre os dois pontos e expresso em milissegundos (ms), de acordo com Papaioannou *et al.* (2004).

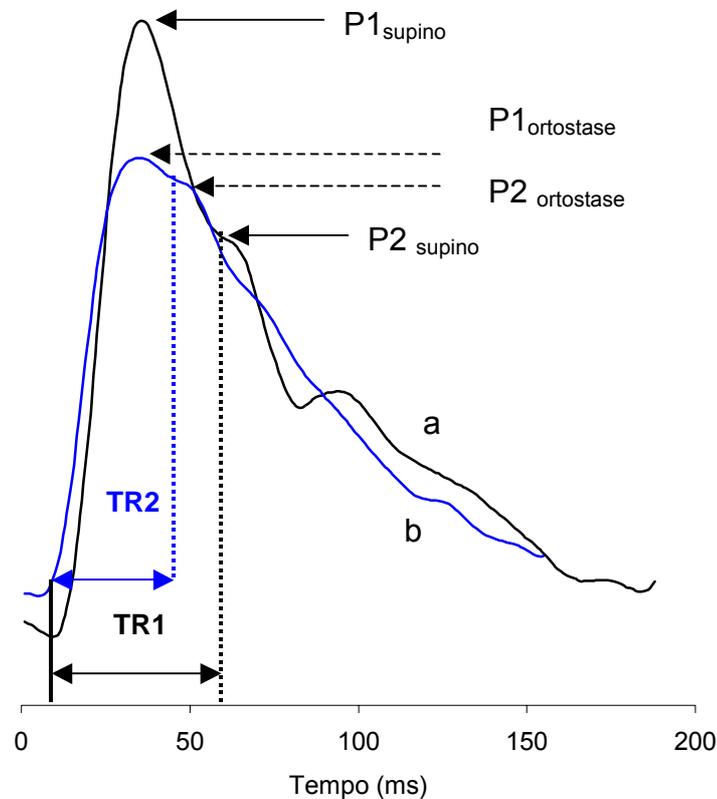


Figura 2: Representação da redução do tempo de retorno de onda refletida à artéria carótida em um indivíduo durante o *tilt test*.

TR1 e *TR2* indicam o período de retorno de ondas em supino e em ortostase (70°), respectivamente; *a*, onda carotídea em supino; *b*, onda carotídea em ortostase.

Foram analisadas as seguintes áreas da curva de cada onda carotídea: área sistólica (*AS*), área incidente (*AI*) e área refletida (*AR*). As médias computadas das sete ondas foram consideradas na análise. Foi considerado como *AS*, o espaço entre o início (pé) da onda até a incisura dicrótica; *AI*, como o espaço entre o início da onda e o pico sistólico precoce (*P1*), e *AR* como o espaço entre o início do pico sistólico tardio (*P2*) e a incisura dicrótica. Utilizou-se o método derivacional para determinar os limites entre as áreas. As médias foram

expressas em valores absolutos em milímetros de mercúrio por segundo (*mmHg.sec*).

Calibração das ondas de pulso e cálculo da pressão arterial central

Para avaliar a relação entre a alteração da pressão arterial central e a reflexão do pulso durante o estresse ortostático foi calculada a pressão arterial carotídea.

Para o efeito, as ondas de pressão registradas na artéria radial foram calibradas para a PAS e para a PAD medida no braço pelo método oscilométrico de acordo com Kelly & Fitchett (1992). Através do mesmo método, as ondas de pressão da artéria carótida foram calibradas para a PAM e para a PAD por transformação matemática através do programa *Aknowledge* 3.2.

Para minimizar o efeito da amplificação periférica foi feito o cálculo da pressão de pulso carotídea (PPc) pelo o algoritmo proposto por Bortel *et al.* (2001a), através da seguinte fórmula:

$$PP_{\text{carotídea}} = PP_{\text{radial}} \times K_{\text{radial}}/K_{\text{carotídeo}},$$

Onde: *PP* é a pressão de pulso e *K* é o fator de correção para a variação da pressão de pulso ao longo das grandes artérias.

O coeficiente *K* foi calculado através da fórmula proposta por Hansen & Orskov (1992):

$$K = A/P,$$

Onde: *A* = área sob a curva da onda de pressão/tempo, e *P* é a pressão de pulso.

A pressão arterial sistólica carotídea (PASc) foi calculada como a soma de PAD com a PPc. Procedeu-se desta forma com base no conhecimento de que a PAD não varia significativamente ao longo das grandes artérias (Milnor, 1982 *apud* Bortel *et al.*, 2001a; Nichols & O'Rourke, 1998), e a pressão de pulso oscila à volta da pressão arterial média (Safar & London, 1994).

Foram considerados na análise os valores médios obtidos de leituras das mesmas ondas utilizadas no cálculo do AIXC e TR.

Amplificação do pulso: Foi calculada como percentual da diferença absoluta de pressão de pulso entre as artérias braquial e carótida, de acordo com Protogerou *et al.*(2007), através da seguinte fórmula:

$$\text{Amplificação do pulso (\%)} = \frac{PPb - PPc}{PPb} \times 100,$$

Onde: *PPb* e *PPc* correspondem a pressão de pulso braquial e carotídea, respectivamente. Os valores foram expressos em percentagem (%).

Análise estatística

Todas as variáveis foram expressas como média mais ou menos desvio padrão ($M \pm DP$). As médias das variáveis hemodinâmicas registradas em posição supina foram comparadas às registradas durante a inclinação (*tilt*) em 70° através do teste *t* pareado bicaudal, para avaliar os efeitos da intervenção ortostática sobre as mesmas.

Foi feita a análise de covariância (ANCOVA) para avaliar os efeitos independentes da FC, PAD e PAM sobre a variação (deltas) das médias das variáveis: delta índice de incremento carotídeo (dAIXC), delta índice de incremento radial (dAIXR) e delta tempo de retorno de ondas refletidas (dTR). As associações entre as variáveis foram analisadas pela determinação do coeficiente de correlação de Pearson (*r*) entre as variáveis em supino e em ortostase, e entre dAIXC, dAIXR e dTR com outras variáveis hemodinâmicas, seguido da análise de regressão linear simples para as variáveis dAIXC e dAIXR e regressão múltipla (método de seleção *stepwise*), para dTR, de acordo com o número de variáveis significativamente correlacionadas após a análise bivariada. Foi considerado o nível de significância de $\alpha \leq 0,05$ para todos os testes. As análises foram feitas através do programa *SPSS for Windows* (versão 13.0 Inc. 2004).

Caracterização do grupo estudado

Estes resultados se referem a uma amostra de 32 indivíduos do sexo masculino, convidados a participar do estudo realizado na Clínica de Investigação Cardiovascular no período de Novembro a Dezembro de 2006. A faixa de idade do grupo foi de 18 a 38 anos, com média de 25 ± 5 anos. Na tabela 1 estão apresentadas as médias das restantes características antropométricas.

Nenhum indivíduo apresentou intolerância ortostática nem hipertensão arterial durante o teste. Consideramos como fase basal o período de decúbito supino e fase ortostática o período de inclinação dos indivíduos em 70° . Foram considerados os valores da pressão medida no braço como similares aos da artéria radial, de acordo com Kelly & Fitchett (1992).

Tabela 1: Características antropométricas de 32 indivíduos do sexo masculino

Variável	Média \pm DP
Idade, anos	25 ± 5
Peso corporal, kg	$73,38 \pm 10,79$
Altura, m	$1,79 \pm 0,07$
Índice de massa corporal, kg/m^2	$23,00 \pm 2,89$

DP, desvio padrão.

Alterações hemodinâmicas após o *tilt* em 70°

Na tabela 2 foram comparadas as médias e os respectivos desvios-padrão de todas as variáveis hemodinâmicas avaliadas em posições supina *versus* ortostática (70°) na totalidade da amostra, tal como descrito a seguir:

Alterações de variáveis obtidas da análise da onda de pulso

Após a inclinação passiva dos indivíduos de posição supina para ortostase (70°) a média do índice de incremento carotídeo (AIXC) aumentou significativamente ($P = 0,002$) de $-35,39 \pm 12,24\%$ para $-27,75 \pm 14,18\%$. De igual forma, um aumento significativo ($P = 0,004$) foi observado no índice incremento radial (AIXR), de $84,65 \pm 6,54\%$ para $88,10 \pm 4,92\%$, embora sua proporção média de aumento tenha sido menor que a do índice carotídeo, tendo sido de 21,59% no índice carotídeo e de 3,92% no índice radial. A magnitude de variação dos dois índices em cada indivíduo está representada através das figuras 3A e 3B, respectivamente.

O tempo de retorno de ondas refletidas (TR) na artéria carótida diminuiu significativamente ($P = 0,0001$) de 234 ± 23 ms para 188 ± 21 ms (figura 3C).

Tabela 2: Respostas hemodinâmicas ao *tilt* (70°) em 32 indivíduos

Variável	Posição do corpo		Valor de P
	Supino Média ± DP	Ortostase (70°) Média ± DP	
PASb, mmHg	113,56 ± 6,48	106,81 ± 10,02	0,0001
PAD, mmHg	65,88 ± 4,14	75,13 ± 8,11	0,0001
PPb, mmHg	47,69 ± 5,99	31,69 ± 9,02	0,0001
PAM, mmHg	81,77 ± 4,18	85,69 ± 7,69	0,002
PASc, mmHg	96,02 ± 8,41	94,71 ± 11,58	0,53
PPc, mmHg	30,14 ± 8,12	19,58 ± 6,53	0,0001
AIXC, %	-35,39 ± 12,24	-27,75 ± 14,18	0,002
AIXR, %	84,65 ± 6,54	88,10 ± 4,92	0,004
FC, bpm	65 ± 9	85 ± 11	0,0001
TR, ms	234 ± 23	188 ± 21	0,0001
AS, mmHg.seg	4,22 ± 1,64	2,52 ± 0,93	0,0001
AI, mmHg. seg	2,26 ± 0,89	1,28 ± 0,60	0,0001
AR, mmHg. seg	0,12 ± 0,08	0,07 ± 0,04	0,0001
Amplf PPc, %	36,21 ± 18,42	34,00 ± 25,75	0,681

Nesta tabela foram comparadas as médias, supina *versus* ortostática das variáveis hemodinâmicas. DP, desvio padrão; PASb, pressão arterial sistólica braquial; PAD, pressão arterial diastólica; PPb, pressão de pulso braquial; PAM, pressão arterial média; PASc, pressão arterial sistólica carotídea; PPc, pressão de pulso carotídea; AIXC, índice de incremento na artéria carótida; AIXR, índice de incremento na artéria radial; TR, tempo de retorno de ondas refletidas à artéria carótida; FC, frequência cardíaca; AS, área sistólica; AI, área incidente; AR, área refletida; Amplf PPc, proporção de amplificação periférica do pulso carotídeo P, nível de significância dos testes estatísticos estabelecido em < 0,05.

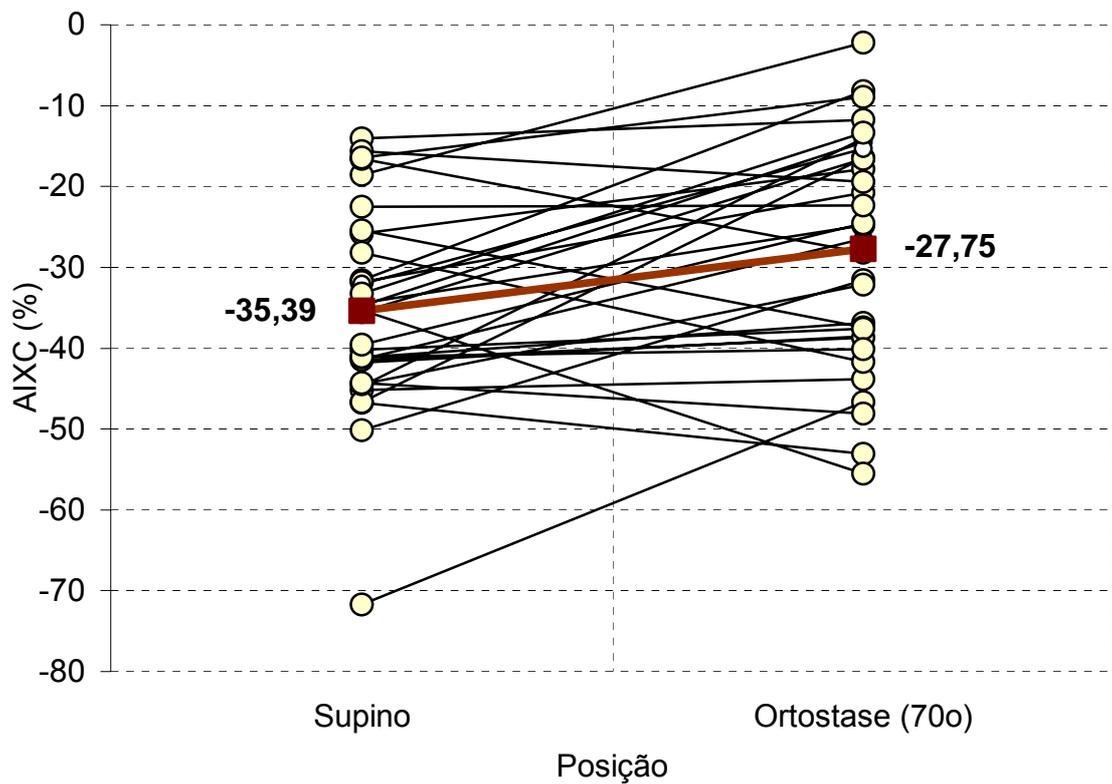


Figura 3 A: Alteração do índice de incremento carotídeo à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

AIXC, índice de incremento carotídeo. Os números -35,39 e -27,75% representam as médias em supino e ortostase, respectivamente. Mostra diferença significativa entre as médias ($P = 0,002$).

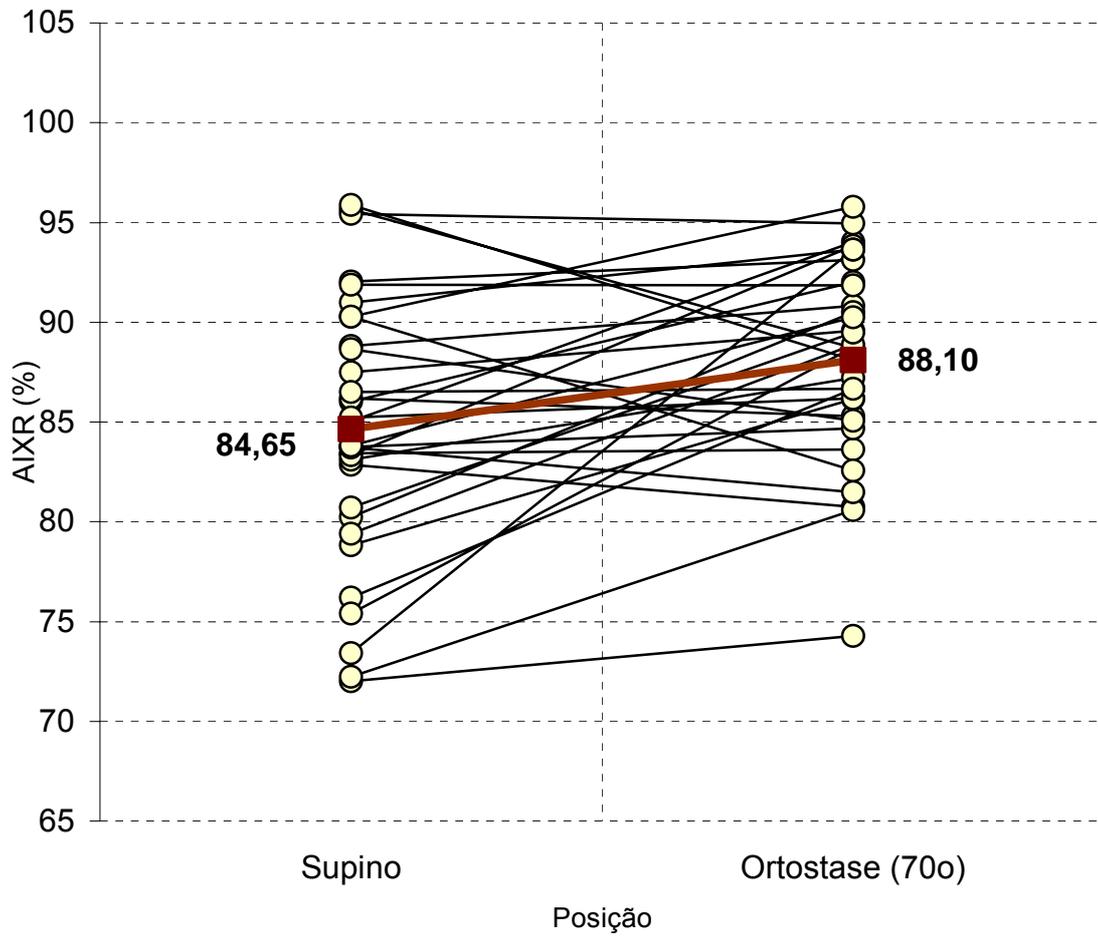


Figura 3 B: Alteração do índice de incremento radial à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

AIXR, índice de incremento radial. Os números 84,65 e 88,10% representam as médias em supino e ortostase, respectivamente. Mostra diferença significativa entre as médias ($P = 0,004$).

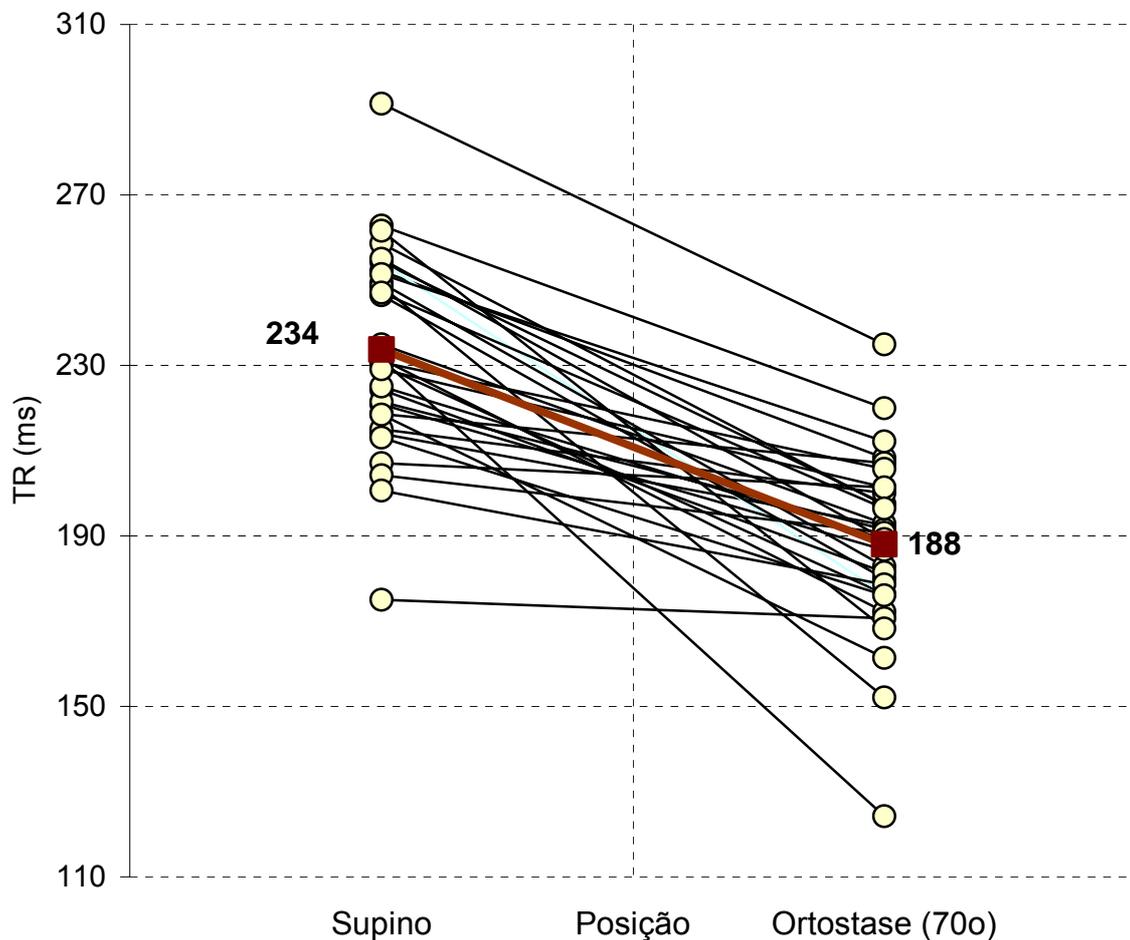


Figura 3 C: Variação do tempo de retorno de ondas refletidas à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

TR, tempo de retorno de ondas refletidas à artéria carótida (expresso em milissegundos). Médias: supino vs ortostase: 234 vs 188 ms, respectivamente ($P = 0,0001$).

Foi feita a análise de covariância (ANCOVA) para avaliar os efeitos independentes da variação de: FC, PAM e da PAD sobre a variação dos índices carotídeo (AIXC), radial (AIXR) e sobre o tempo de retorno de ondas refletidas (TR). Porém, as diferenças permaneceram significativas após o ajuste para a FC (AIXC: $P = 0,008$; AIXR: $P = 0,013$; TR: $P = 0,005$). Essa correção justificou-se porque é sabido que a elevação frequência cardíaca pode influenciar o estado de

rigidez arterial, conforme demonstrado pelos estudos anteriores (Mangoni *et al.* 1996; Sá Cunha *et al.* 1997; Liang *et al.*, 1999; Lantelme *et al.*, 2002; Haesler *et al.*, 2004; Millasseau *et al.*, 2005), e ao mesmo tempo, a FC elevada tende reduzir a magnitude do índice de incremento (Wilkinson *et al.*, 2002). Igualmente, as diferenças não foram anuladas após a correção para a PAM. Porém, o ajuste para a PAD anulou a significância estatística da diferença entre as médias do AIXR ($P = 0,337$), enquanto permaneceram significativas para o AIXC ($P = 0,015$) e para o TR ($P = 0,0001$). O ajuste para a PAD baseou-se no conhecimento de que a variação da PAD está relacionada com as modificações nos sítios de reflexão do pulso (Lemogoum *et al.*, 2004a), e com a variação da VOP e do AIXC (Nurnberger *et al.*, 2003).

Alterações da pressão arterial central e periférica

As médias da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão de pulso (PP) avaliadas em posição supina foram significativamente ($P = 0,0001$) maiores na artéria braquial do que na carótida: PAS (braquial: $113,56 \pm 6,48$ mmHg vs carotídea: $96,02 \pm 8,41$ mmHg); PP (braquial: $47,69 \pm 5,99$ mmHg vs carotídea: $30,14 \pm 8,12$ mmHg). As diferenças permaneceram entre as médias avaliadas após o *tilt* em 70° : PAS (braquial: $106,81 \pm 10$ mmHg vs carotídea: $94,71 \pm 11,58$ mmHg, $P = 0,0001$); PP (braquial: $31,69 \pm 9,02$ mmHg vs PP carotídea: $19,58 \pm 6,53$ mmHg, $P = 0,0001$).

Entretanto, os efeitos do *tilt* sobre a variação média da PAS foram diferentes nas duas artérias, conforme pode ser observado na tabela 2 e na figura 4 A:

Observou-se uma diminuição significativa ($P = 0,0001$) da média da PAS braquial em ortostase comparada à posição supina. Pelo contrário, não foi detectada diferença estatística significativa entre as médias supina e ortostática da PAS carotídea ($P = 0,53$).

A análise das respectivas variações (deltas) médias revelou uma queda significativa ($P = 0,014$) da PAS braquial quando comparada à PAS carotídea

(delta PASb: $-6,75 \pm 7,97$ mmHg vs delta PASc: $-1,31 \pm 11,67$ mmHg, (figura 4 B). Em termos percentuais, a proporção de queda em ortostase foi em média de 5,9% na artéria braquial e 1,3% na carótida.

Foi observada uma diminuição significativa ($P = 0,0001$ para ambas) da PP nas artérias carótida e braquial, respectivamente (tabela 2 e figuras 5A e 5B). A proporção de queda da PP em ortostase foi similar, tendo sido: 35% (-10,56 mmHg) na carótida e de 34% (-16 mmHg) na artéria braquial.

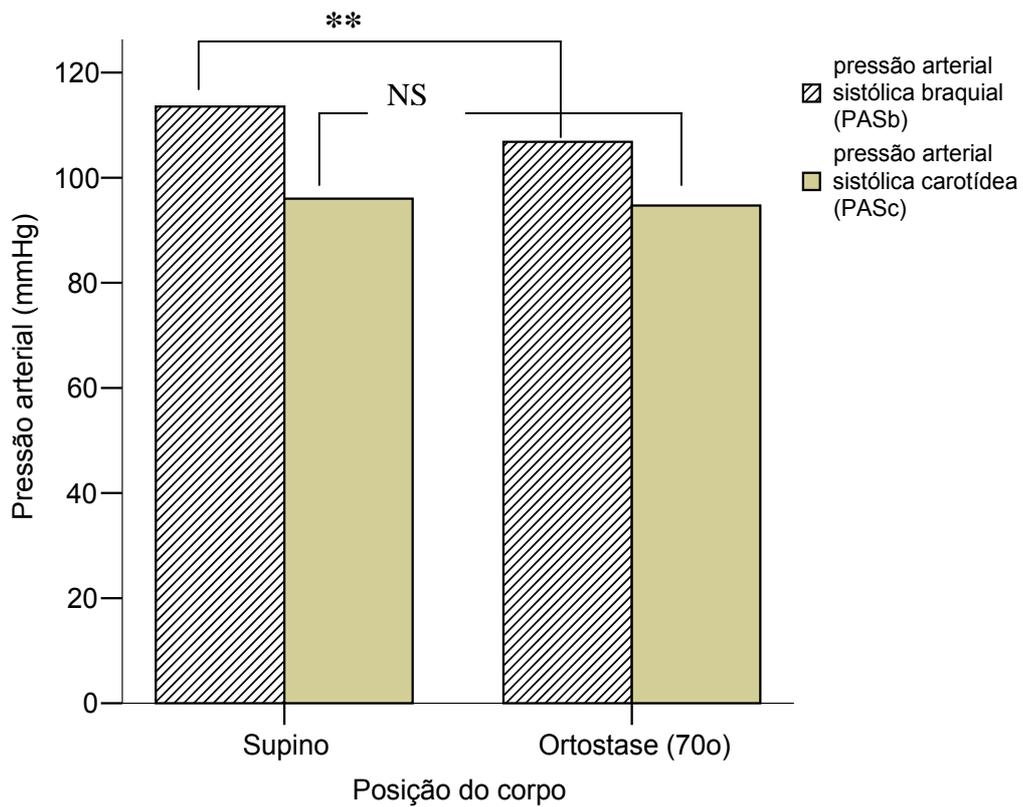


Figura 4 A: Comparação das médias da pressão arterial sistólica nas artérias braquial (PASb) e carótida (PASc) nas posições supina e ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

** Diferença significativa ($P = 0,0001$) entre as médias da PASb supino vs ortostática; NS, diferença não significativa ($P = 0,53$) entre as médias de PASc supino versus PASc ortostática.

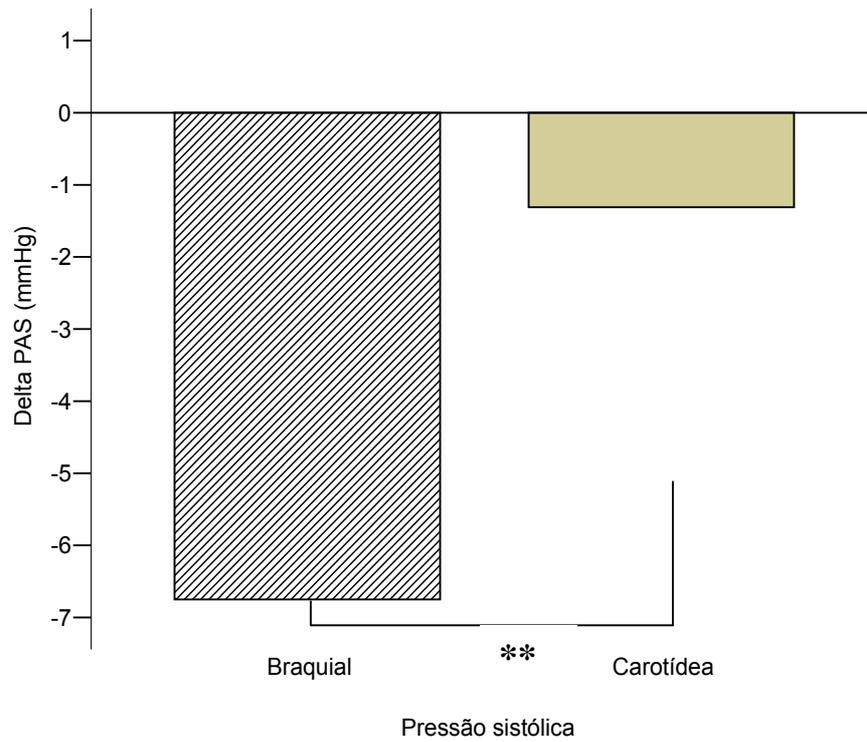


Figura 4 B: Comparação da média de queda (delta) da pressão sistólica nas artérias carótida e braquial em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

** Significância estatística da diferença das médias dos deltas entre PASb e PASc ($-6,75 \pm 7,97$ versus $-1,31 \pm 11,70$ mmHg, $P < 0,01$)

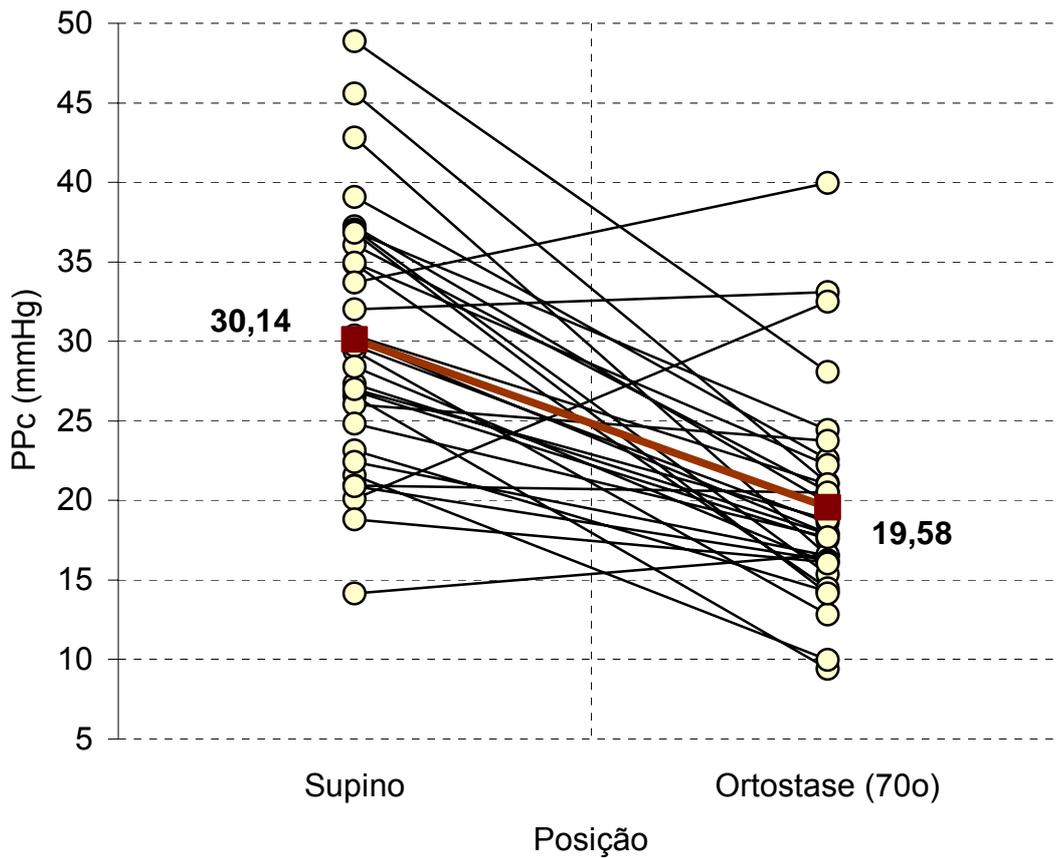


Figura 5 A: Variação da pressão de pulso carotídea em resposta à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

PPc, pressão de pulso carotídea. Médias: supino *versus* ortostase: 30,14 mmHg vs 19,58 mmHg) respectivamente ($P = 0,0001$).

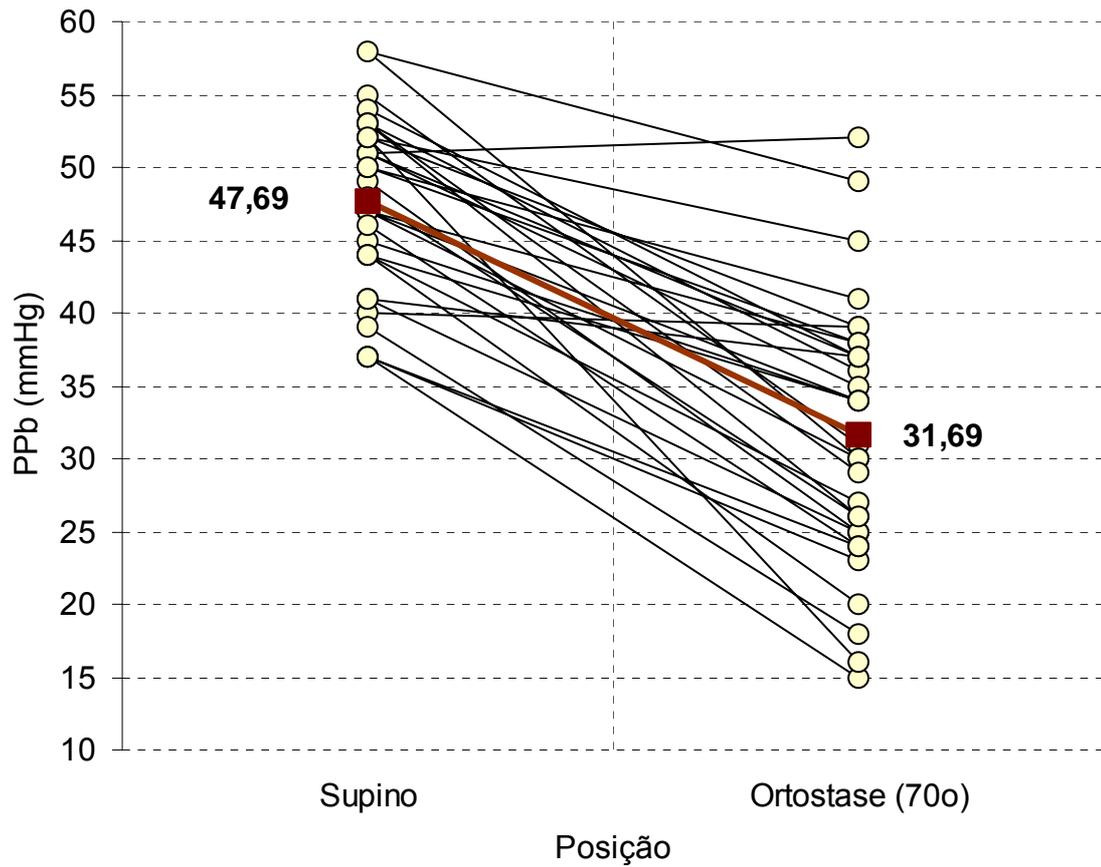


Figura 5 B: Variação da pressão de pulso braquial em resposta à mudança passiva de supino para a posição ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

PPb, pressão de pulso braquial. Médias: supino *versus* ortostase: 30,14 mmHg vs 19,58 mmHg) respectivamente ($P = 0,0001$).

As médias da pressão arterial diastólica (PAD) e da pressão arterial média (PAM) elevaram-se de maneira significativa (tabela 2).

As médias da frequência cardíaca e das áreas da onda sistólica carotídea estão apresentadas na tabela 2, a qual mostra uma elevação significativa ($P = 0,0001$) da frequência cardíaca, enquanto a área da onda sistólica (AS) e as suas componentes incidente (AI) e refletida (AR) diminuíram de maneira significativa ($P = 0,0001$).

Não foi detectada diferença significativa entre as médias da proporção de amplificação da pressão de pulso avaliada em ortostase quando comparada à média supina ($P = 0,681$) (tabela 2).

Correlações dos índices de incremento e do tempo de retorno de ondas refletidas com outras variáveis hemodinâmicas e antropométricas

As variáveis índice de incremento carotídeo (AIXC), índice de incremento radial (AIXR), tempo de retorno de ondas refletidas (TR), pressão arterial sistólica carotídea (PASc) e pressão de pulso carotídeo (PPc) foram correlacionadas com outras variáveis hemodinâmicas e antropométricas para avaliar as associações de alterações entre as variáveis em função da posição do corpo. Para o efeito, a relação entre as variáveis foi descrita através da determinação do coeficiente de correlação de Pearson (r), tanto para as avaliações em posição supina quanto em ortostase (70°), conforme apresentado nas tabelas (3, 4 e 5). Para determinar os fatores que influenciaram a variação de AIXC, AIXR e TR foram também analisadas as relações entre os respectivos deltas e os deltas de outras variáveis correlacionadas, através da análise de regressão linear simples ou múltipla (método *stepwise*) conforme o número de variáveis associadas com significância estatística.

Correlações das variáveis avaliadas em posições supina e ortostática

A análise bivariada permitiu observar uma correlação significativa entre a PASc e a pressão de pulso carotídea (PPc), ambas avaliadas em posição supina ($r = 0,88$, $P = 0,0001$). Em ortostase, a PASc manteve a correlação com a PPc ($r = 0,74$, $P = 0,001$) e também correlacionou-se positiva e significativamente com a pressão arterial sistólica braquial (PASb) ($r = 0,59$, $P = 0,001$). Também, a PASc registrada em posição ortostática correlacionou-se significativamente com outras variáveis, tais como: a pressão arterial diastólica (PAD) ($r = 0,84$, $P = 0,0001$) e com a pressão arterial média (PAM) ($r = 0,85$, $P = 0,0001$), no entanto não foi observada uma correlação significativa das mesmas variáveis com a PASc avaliadas em posição supina. A correlação entre a PASc e a PASb em posição supina não foi significativa ($r = 0,27$, $P = 0,133$). Não foi observada correlação entre a PPc e a pressão de pulso braquial (PPb) avaliadas nas duas fases do *tilt test*.

A tabela 3 mostra as principais correlações do índice de incremento carotídeo (AIXC) em posições supina e ortostática. Assim, o AIXC avaliado em posição supina correlacionou-se com a área da componente refletida da onda sistólica carotídea (AR) ($P = 0,014$) (figura 6A) e com a idade ($P = 0,052$). Também foi observada uma correlação negativa significativa com a frequência cardíaca ($P = 0,038$). Em ortostase foram observadas correlações significativas: positiva com a AR ($P = 0,001$) (figura 6B); positiva com a idade ($P = 0,045$) e negativa com área da componente incidente da onda sistólica carotídea (AI) ($P = 0,005$) (figura 6C). A correlação entre a FC e o AIXC em ortostase não foi significativa ($r = -0,31$, $P = 0,089$).

Tabela 3: Correlação entre índice de incremento carotídeo e as variáveis antropométricas e hemodinâmicas durante o *tilt test* em 32 indivíduos

Variável	Posição do corpo			
	Supina		Ortostase (70°)	
	r	P	r	P
Idade, anos	0,35	0,052	0,36	0,045
FC, bpm	-0,37	0,038	-0,31	0,089
AI, mmHg.sec	0,006	0,976	-0,48	0,005
AR, mmHg.sec	0,43	0,014	0,59	<0,001

r, coeficiente de correlação de Pearson; FC, frequência cardíaca; AI, área da componente incidente da onda sistólica carotídea (em valores absolutos); AR área da componente refletida da onda sistólica carotídea (em valores absolutos). Foi considerado o nível de significância o $P < 0,05$.

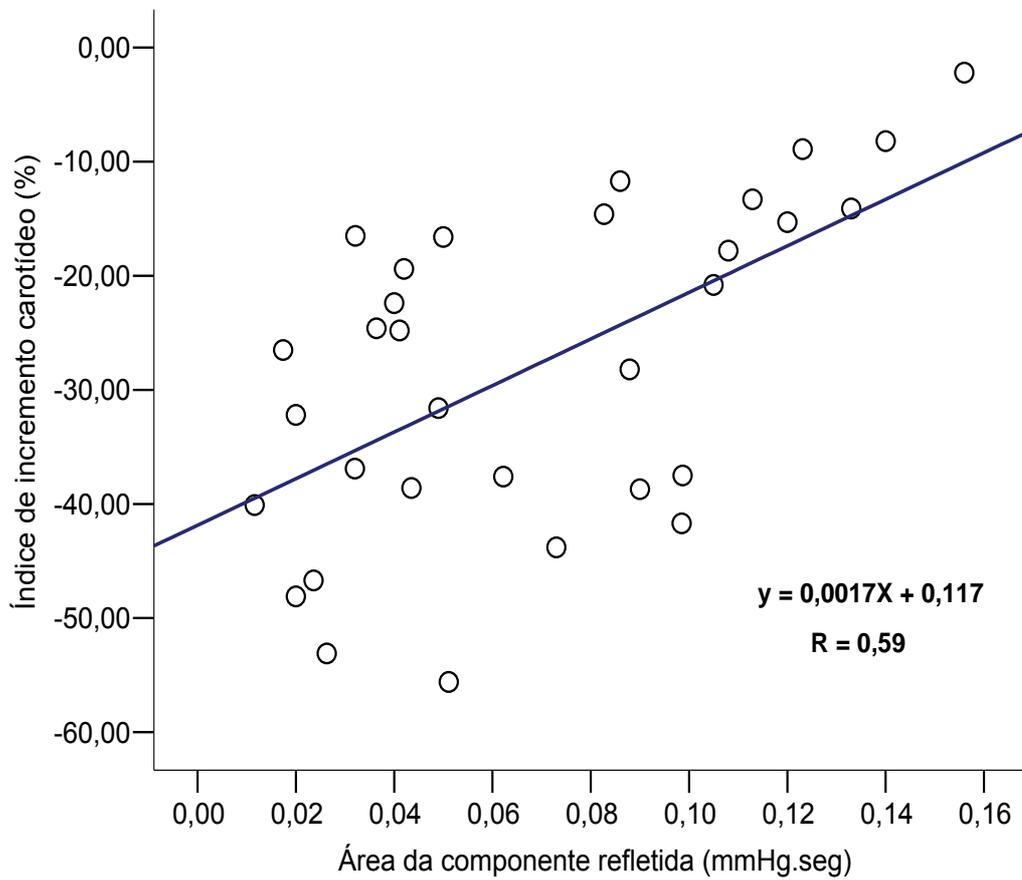


Figura 6 B: Correlação entre o índice de incremento carotídeo e área da componente refletida da onda de pulso arterial carotídeo na posição ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

Correlação significativa ($P = 0,001$).

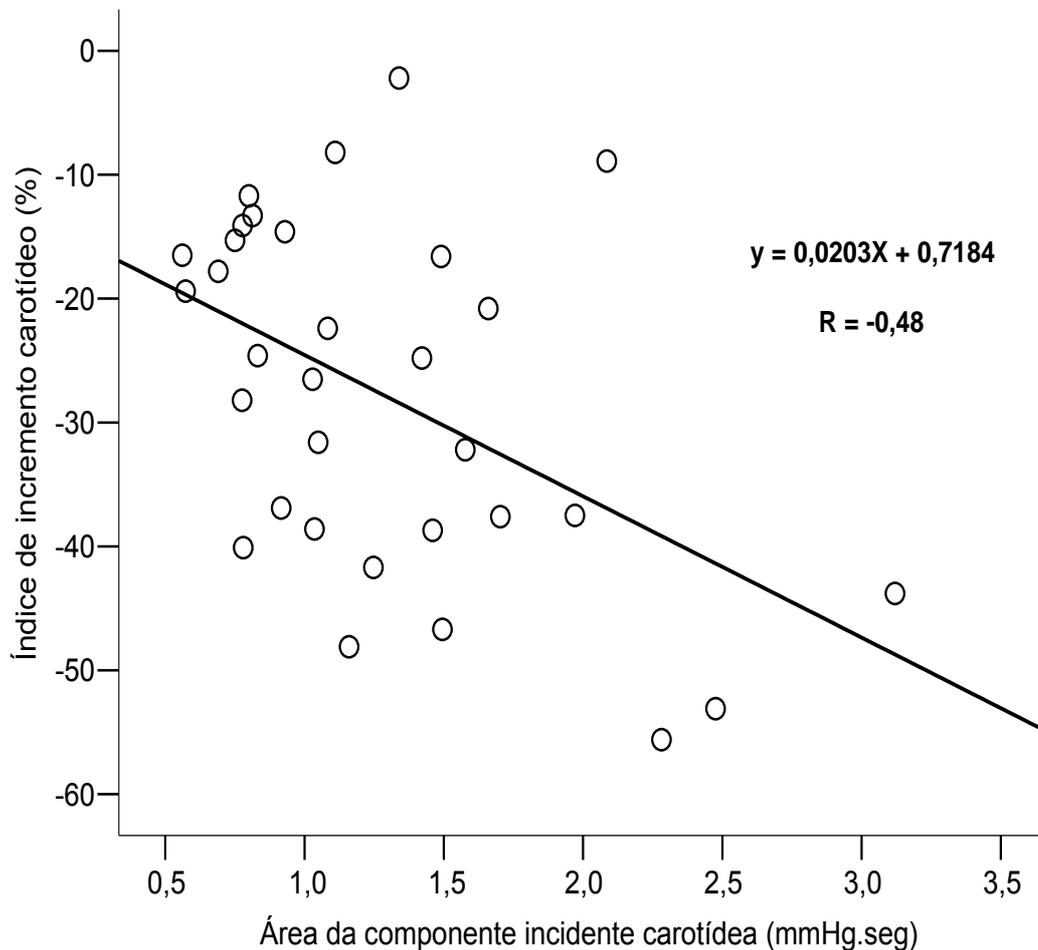


Figura 6 C: Relação entre o índice de incremento carotídeo e área da componente incidente da onda de pulso arterial carotídeo na posição ortostática em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

Correlação significativa ($P = 0,005$).

As relações entre o índice de incremento radial (AIXR) e as outras variáveis estão apresentadas na tabela 4, a qual mostra as correlações deste índice em posições supina e ortostática, respectivamente. Foram observadas as seguintes correlações em posição supina: positiva com a idade ($P = 0,01$), negativa com: a pressão de pulso braquial (PPb) ($P = 0,017$) e com o tempo de retorno de ondas refletidas (TR) ($P = 0,037$). As principais correlações observadas em posição

ortostática foram: positiva com: a idade ($P = 0,018$), negativa com a PPb ($P = 0,026$), positiva com o índice de massa corporal (IMC) ($P = 0,027$) e com o peso corporal ($P = 0,005$).

Tabela 4: Correlação entre índice de incremento radial e as variáveis antropométricas e hemodinâmicas durante o *tilt test* em 32 indivíduos

Variável	Posição do corpo			
	Supina		Ortostase (70°)	
	r	P	r	P
Idade, anos	0,45	0,01	0,42	0,018
Peso corporal, kg	0,22	0,224	0,48	0,005
IMC, kg/m ²	0,26	0,149	0,39	0,027
PPb, mmHg	-0,42	0,017	-0,39	0,026
TR, ms	-0,37	0,037	0,30	0,096

r, coeficiente de correlação de Pearson; IMC, índice de massa corporal; PPb, pressão de pulso braquial; TR, tempo de retorno de ondas refletidas na artéria carótida. Foi considerado o nível de significância de $P < 0,05$.

Ao ser analisada a relação do tempo de retorno de ondas refletidas (TR) com outras variáveis, foram observadas correlações que estão resumidas na tabela 5, o qual mostra as seguintes correlações negativas em supino, com: o AIXR ($P = 0,037$), a área da onda sistólica carotídea (AS) ($P = 0,008$) e com a área da componente refletida da onda sistólica carotídea (AR) ($P = 0,006$). Quando analisada a relação de TR avaliado em posição ortostática foram observadas as seguintes correlações: Positiva com a PASb ($P = 0,031$), positiva com o peso corporal ($P = 0,02$) e com o IMC ($P = 0,007$) e negativa com a FC ($P = 0,007$).

Tabela 5: Correlação entre o tempo de retorno de ondas refletidas e as variáveis antropométricas e hemodinâmicas durante o *tilt test* em 32 indivíduos

Variável	Posição do corpo			
	Supina		Ortostase (70°)	
	r	P	r	P
Peso, kg	0,07	0,724	0,41	0,02
IMC, kg/m ²	0,09	0,638	0,47	0,007
PASb, mmHg	-0,068	0,713	0,38	0,031
AS, mmHg.sec	-0,46	0,008	-0,046	0,804
AR, mmHg.sec	-0,48	0,006	-0,25	0,163
AIXR, %	-0,37	0,037	0,30	0,096
FC, bpm	-0,23	0,207	-0,47	0,007

r, coeficiente de correlação de Pearson; IMC, índice de massa corporal; PASb, pressão arterial sistólica braquial; AS, área da onda sistólica carotídea (em valores absolutos); AR área da componente refletida da onda sistólica carotídea (em valores absolutos); AIXR, índice de incremento na artéria radial; FC, frequência cardíaca. Foi considerado o nível de significância o $P < 0,05$.

Correlações das variações (deltas) de AIXC, AIXR e TR com outras variáveis

Foram consideradas como variações (deltas) as diferenças entre as médias das variáveis avaliadas em posições supina e ortostática. Pelo fato de terem sido observados desvios das médias dos deltas aparentemente acentuados na maioria das variáveis, foi feito o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar a normalidade de distribuição das mesmas antes da análise de associações, o qual indicou uma distribuição normal em todas as variáveis: dAIXC (KS = 0,502, P = 0,963); dPPc (KS = 0,477, P = 0,977); dPASc (KS = 0,529, P = 0,942); dPAM (KS = 0,506, P = 0,960); dPASb (KS = 0,679, P = 0,746); dPPb (KS = 0,607, P = 0,854); dPAD (KS = 0,594, P = 0,873); dAIXR (KS = 0,634, P = 0,816); dTR (KS = 0,520, P = 0,950); dFC (KS = 0,567, P = 0,905); dAS (KS = 1,026, P = 0,243); dAI (KS = 0,811, P = 0,527); dAR (KS = 1,156, P = 0,138).

A análise bivariada indicou poucas associações significativas dos deltas das variáveis AIXC, AIXR e TR com as outras variáveis hemodinâmicas. Para o efeito foram consideradas como variáveis independentes as variações (deltas) de: índice de incremento carotídeo (dAIXC), índice de incremento radial (dAIXR) e tempo de retorno de ondas refletidas (dTR).

O dAIXC correlacionou-se negativa e significativamente com o delta pressão de pulso carotídeo (dPPc) ($r = -0,38$, $P = 0,033$), conforme está representado na figura 7. As restantes associações não foram significativas: dTR ($r = -0,23$, $P = 0,205$); dFc ($r = -0,19$, $P = 0,3$); delta da componente refletida da onda sistólica carotídea (dAR) ($r = 0,19$, $P = 0,3$); delta da pressão sistólica carotídea dPASc ($r = -0,31$, $P = 0,086$) e com o dPPb ($r = 0,11$, $P = 0,543$). O dAIXC não se correlacionou com o dAIXR.

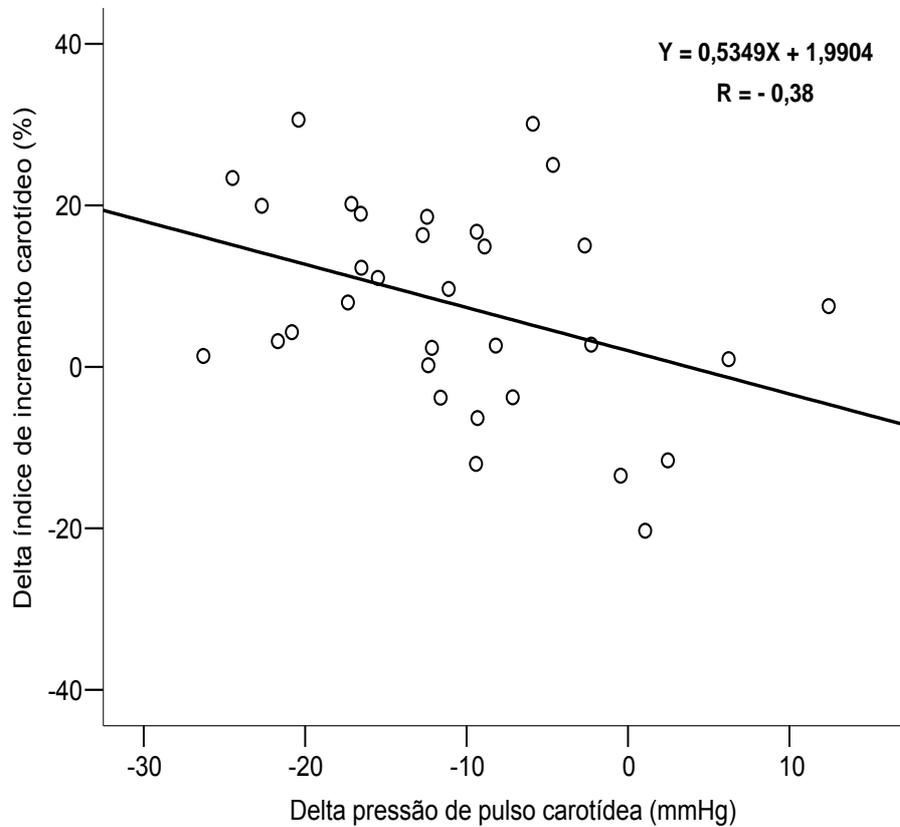


Figura 7: Correlação entre Delta índice de incremento carotídeo e Delta pressão de pulso carotídeo em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

Correlação significativa ($P = 0,033$).

O delta índice de incremento na artéria radial (dAIXR) correlacionou-se significativamente com o delta da área sistólica do pulso carotídeo (dAS) ($r = 0,35$, $P = 0,048$), tal como pode ser observado na figura 8. Não foram significativas as correlações com as seguintes variáveis: dPPb ($r = -0,12$, $P = 0,52$); dAIXc ($r = -0,29$, $P = 0,105$); dTR ($r = -0,12$, $P = 0,525$); dAR ($r = 0,27$, $P = 0,132$); delta da componente incidente da onda sistólica carotídea (dAI) ($r = 0,31$, $P = 0,086$) e altura ($r = 0,29$, $P = 0,189$).

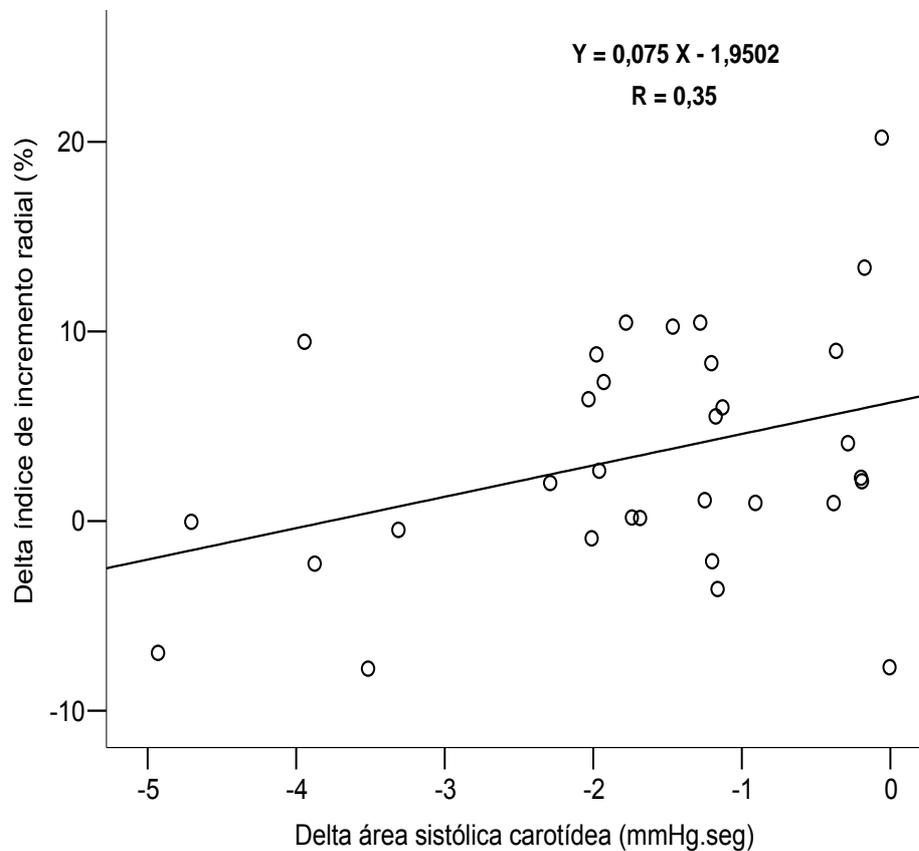


Figura 8: Correlação entre Delta índice de incremento radial e Delta área sistólica da onda de pulso carotídeo em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

Correlação significativa ($P = 0,048$).

As figuras 9A, 9B e 9C representam respectivamente as correlações do delta tempo de retorno de ondas refletidas (dTR), com os deltas das seguintes variáveis: frequência cardíaca (dFC) ($r = -0,35$, $P = 0,047$); dAS ($r = -0,37$, $P = 0,04$) e com dAR ($r = -0,39$, $P = 0,026$). Quando estas variáveis foram analisadas pelo método de regressão múltipla (*stepwise*), foi proposto o modelo que incluiu a variável dAR como a variável preditora de 15,5% da variação do TR. O modelo excluiu as variáveis dFC e dAS. Não foram significativas as correlações de dTR com as seguintes variáveis: idade ($r = 0,27$, $P = 0,134$); dPASb ($r = 0,23$, $P = 0,212$); IMC ($r = 0,30$, $P = 0,097$) e dAIXC ($r = -0,23$, $P = 0,205$).

O delta pressão de pulso carotídea (dPPc) não se correlacionou com o braquial (dPPb) ($r = 0,051$, $P = 0,781$).

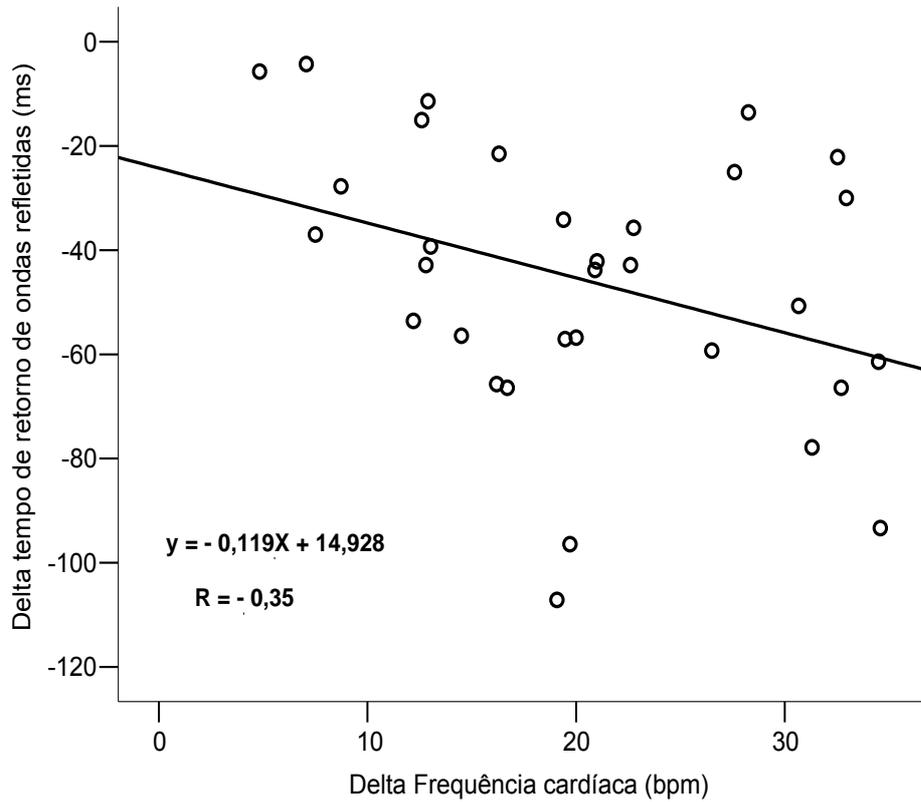


Figura 9 A: Correlação entre Delta tempo de retorno de ondas refletidas e Delta frequência cardíaca em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

Correlação significativa ($P = 0,047$).

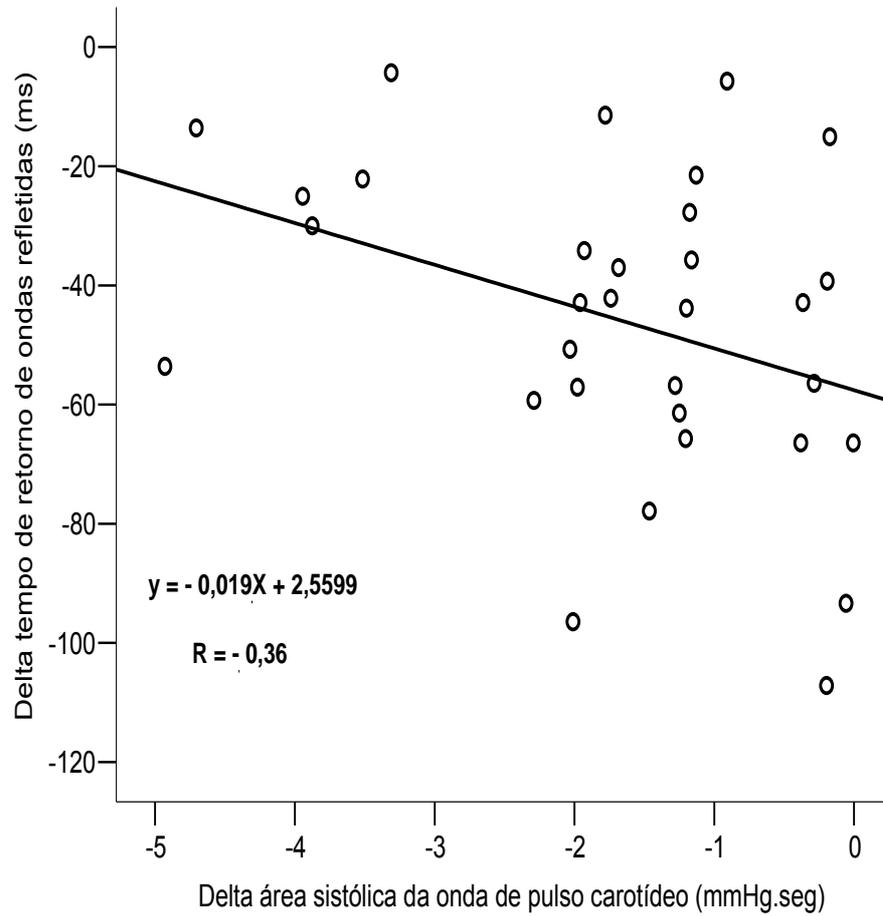


Figura 9 B: Correlação entre Delta tempo de retorno de ondas refletidas e Delta área sistólica da onda de pulso carotídeo em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

Correlação significativa ($P = 0,04$).

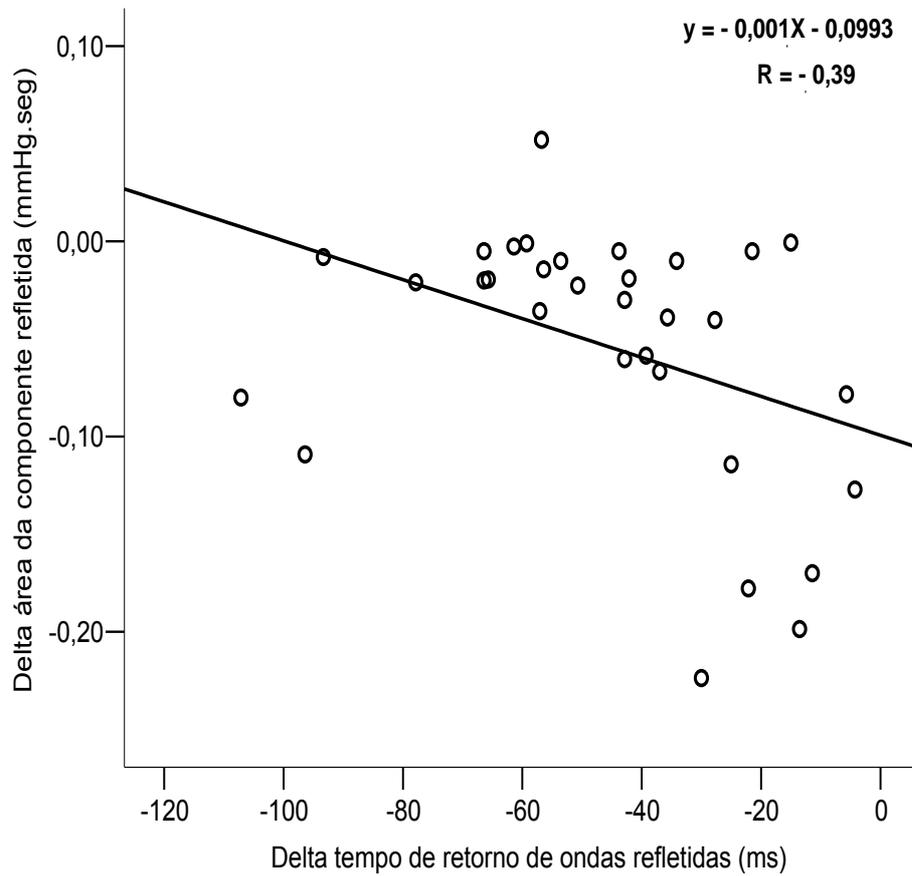


Figura 9 C: Correlação entre Delta tempo de retorno de ondas refletidas e Delta área da componente refletida da onda sistólica carotídea em 32 indivíduos durante o *tilt test*.

Correlação significativa (P = 0,026).

Poucos estudos avaliaram o comportamento da reflexão da onda de pulso arterial em humanos durante o estresse ortostático. Baseado em resultados de estudos que mostraram o aumento de rigidez arterial induzida pelo estresse ortostático procurou-se no presente estudo avaliar de maneira não-invasiva as variações da reflexão, através da determinação do índice de incremento de pressão em indivíduos jovens submetidos ao teste de inclinação passiva (*tilt test*) em 70°.

A questão colocada foi: Será que a amplitude e o tempo de retorno de ondas refletidas alteram de maneira significativa durante a ortostase?

Foi hipotetizado que a ortostase poderia levar a uma elevação do índice de incremento e a reflexão precoce (encurtamento do TR) do que no estado basal. Para o efeito, foi utilizado o método de tonometria que permitiu registrar manualmente as ondas de pulso arterial carotídeo como protótipo de artéria central. O pulso radial como representante de artérias periféricas também foi registrado para comparar-se a magnitude de variação do mesmo fenômeno nos dois territórios arteriais funcionalmente diferentes.

Os achados importantes deste estudo foram: o aumento significativo do índice de incremento na artéria carótida (AIXC) e na artéria radial (AIXR), e o encurtamento do tempo de retorno de ondas refletidas (TR) à artéria carótida. Além disso, foi inesperado o fato da amplificação do pulso não ter variado de maneira significativa após a intervenção ortostática.

Encurtamento do tempo de retorno de ondas refletidas (TR)

O TR mede o tempo de propagação e retorno da onda de pulso desde a aorta central aos sítios de reflexão localizados nas artérias periféricas (London *et al.*, 1994). Assim, a redução do TR (234 ± 23 ms vs 188 ± 21 ms, $P = 0,0001$) observada no presente estudo indica a rapidez na propagação e retorno das ondas de pulso na circulação sistêmica, e pode significar a diminuição de distensibilidade arterial. Este tempo tem sido considerado um importante marcador de rigidez arterial (Papaioannou *et al.*, 2004). Por exemplo, os estudos clínicos realizados nos indivíduos em condições basais têm demonstrado uma associação entre o encurtamento do tempo de inflexão na onda aórtica e o risco de doença arterial coronariana (Hayashi *et al.*, 2002; Ueda *et al.*, 2002). O TR e o índice de incremento aórtico têm sido relacionados com o padrão de impedância espectral no sistema arterial sistêmico (Murgo *et al.*, 1980, 1981; Kelly *et al.*, 1989b; Nakayama *et al.*, 2000).

Teoricamente, uma reflexão precoce está associada à um aumento proporcional do AIXC (Nichols & O'Rourke, 1998). Porém, não houve no presente estudo evidência suficiente que demonstrasse essa relação entre as duas variáveis, porque a correlação observada não foi estatisticamente significativa ao contrário do esperado ($r = -0,23$, $P = 0,205$). Apesar disso, a variação (encurtamento de TR) pode ter sido suficiente para influenciar o aumento do AIXC se forem ponderados os efeitos da frequência cardíaca aumentada como fator de confusão. Tem sido descrita a relação entre a variação do TR e a velocidade de onda de pulso (VOP) (Nichols & O'Rourke, 1998; Davies & Struthers, 2003), ou seja, quanto mais rápida for a propagação da onda de pulso, mais precoce é o seu retorno à circulação central. Assim, embora a VOP não tenha sido determinada diretamente, a avaliação do TR nos proporcionou a VOP carotídea que está relacionada com a VOP regional conforme foi sugerido (Murgo *et al.*, 1980; Marchais *et al.*, 1993).

São escassos os estudos divulgados que tenham avaliado a variação da VOP durante o estresse ortostático. Contudo, o nosso achado está de acordo com o de

Kroeker & Wood (1955) que através do método invasivo avaliaram o tempo médio de propagação da onda de pulso em 12 voluntários na faixa etária de 27 a 41 (média 32 anos), nos quais observaram uma redução desse tempo durante o *tilt* em 70° comparada à posição supina (166 ms vs 109 ms). Essa redução foi observada em artérias centrais (aorta e subclávia) e periféricas (radial, braquial e femoral).

Assumindo o TR como similar a VOP carotídea, o nosso achado é consistente com os resultados de estudos anteriores (Hasegawa & Rodbard, 1979; Elias, 2002). O estudo de Elias envolveu 93 indivíduos hipertensos não-medicados e normotensos na faixa etária de 18 a 75 (média de 42 ± 16 anos). Um dos aspectos que ressaltou deste estudo foi fato ter sido observado um aumento significativa da VOP em todos os indivíduos, independentemente da idade, sexo e dos níveis de pressão arterial no estado basal (supino: $10,1 \pm 2,3$ metros/segundo vs ortostase: $11,7 \pm 2,5$ metros/segundo, $P < 0,001$). O aumento foi interpretado como tendo decorrido de possível alteração na dinâmica circulatória em resposta à ação da gravidade sobre os vasos, aliada a particularidades de geometria e estrutura da aorta distal. Em outro estudo, Tabara *et al.* (2005) avaliaram apenas a VOP em supino, mas não comparam sua variação em ortostase.

O achado de reflexão precoce (TR curto) em nosso estudo pode ser atribuído ao surgimento de novos sítios de reflexão do pulso na circulação periférica decorrentes de um possível aumento da resistência vascular periférica em resposta ao ortostatismo. Em seu estudo experimental Ermis *et al.* (2004) observaram uma associação entre os níveis plasmáticos de norepinefrina mais elevados em ortostase no grupo de jovens com idade inferior a 35 anos que nos idosos (maiores de 65 anos). Isso mostra a importância de uma resposta simpática eficaz na adaptação cardiovascular em ortostase, e provavelmente na antecipação da reflexão da onda de pulso. Além disso, foi sugerida uma relação entre o aumento de tônus da musculatura lisa vascular em ortostase e o incremento de ondas refletidas em indivíduos com hipertensão arterial ortostática (Hoshida *et al.*, 2005).

A variação da VOP (similar a TR) tem relação inversa com o diâmetro do vaso (Nichols & O'Rourke, 1998). A redução do diâmetro da artéria carótida em ortostase foi demonstrada por Steinback *et al.* (2005) em jovens normais avaliados pelo método de ultra-sonografia Doppler durante o *tilt* em 60°. Isso sugere a contribuição da variação do diâmetro arterial no aumento de rigidez arterial em resposta ao estresse ortostático. Estes autores atribuíram tal variação a diminuição do volume sistólico e a vasoconstrição induzidos pelo estresse ortostático.

A interpretação do encurtamento do TR deve considerar várias alterações hemodinâmicas que podem ser induzidas pelo *tilt test*, incluindo a redução da pressão de pulso carotídea (PPc) e o aumento da FC, tal como observado em nosso estudo. A associação entre a redução da PPc e o encurtamento do tempo de reflexão foi demonstrada por Albaladejo *et al.* (2001) em pacientes com elevação da frequência cardíaca induzida por inserção de marcapasso cardíaco, embora eles não tenham observado um aumento significativo da VOP_{c-f} avaliada pelo método de tonometria. Em face deste achado foi sugerido que o encurtamento do TR poderia ter sido devido a modificações locais nos sítios de reflexão decorrente da vasoconstrição, o que levaria a conseqüente reflexão precoce.

Em nossa opinião, o fato do aumento da VOP observado por eles não ter sido significativo pode ser atribuído à possível dificuldade na interpretação do método usado, porque o algoritmo no método tonométrico de cálculo automático do tempo de trânsito da onda de pulso é diferente do utilizado, por exemplo, no sistema complior®. Por essa razão este assunto foi objeto de discussão recente por Millasseau *et al.* (2005).

Contudo, embora o presente estudo não tenha avaliado diretamente a atividade vasomotora, o fato de ter sido observado um aumento da pressão arterial média (supino: 81,77± 4,18 mmHg vs ortostase: 85,69±7,69 mmHg, P = 0,002) permite inferir que terá havido provavelmente um aumento da resistência vascular periférica decorrente da ativação simpática reflexa induzida pela queda de

pressão de pulso em ortostase. É sabido que as arteríolas de resistência constituem os sítios efetivos de reflexão primária do pulso (O'Rourke, 1970; O'Rourke, 1982). Assim, o aumento da resistência vascular periférica pode influenciar na amplitude, na rapidez de propagação e na reflexão precoce das ondas. Por isso, apesar da VOP ser uma variável fortemente influenciada pela PAM, o aumento da VOP carotídea (encurtamento TR) observado pode ser atribuído ao efeito do aumento da resistência vascular periférica e não pelo efeito da PAM elevada. Isso é reforçado pelo fato das diferenças entre as médias de AIXC, AIXR e TR não terem sido anuladas após o ajuste para a PAM, conforme apresentado nos resultados. Assim, a reflexão precoce parece depender da ativação simpática reflexa em resposta à queda da pressão de perfusão durante o *tilt test*.

No presente estudo foram observadas correlações inversas significativas entre a variação (delta) do TR e a variação (delta) de: frequência cardíaca (dFC), área da curva da onda sistólica (dAS) e área da componente refletida da onda sistólica (dAR). A análise de regressão múltipla (*stepwise*) sugeriu o modelo linear que incluiu apenas a dAR como a variável preditora de 15,5% da variação do TR tendo excluído a dFC e a dAS. A relação inversa dTR e dAR indica que quanto mais precoce for a reflexão, maior será a proporção de ondas refletidas que contribuem para a variação da AR.

Uma correlação inversa é conhecida entre a variação de índice de incremento e dTR. Entretanto, pelo fato de ter sido observada uma diminuição desta área em ortostase que em supino, a relação inversa sugere o quanto a redução da mesma pode ser mais sensível à queda do volume sistólico e do diâmetro arterial, mesmo em presença de uma intensa reflexão. Visto nesta óptica, isso significa que a área da onda pode diminuir com a queda do volume sistólico e com a diminuição da complacência arterial.

Com base nessa hipótese, a diminuição da área refletida traduziria melhor a redução do diâmetro da artéria carótida em consequência da queda do volume sanguíneo e devido ao incremento de rigidez. Assim, a rigidez arterial estaria

aumentada devido ao estreitamento arterial em resposta imediata à adoção da postura ortostática, tal como sugerido em um dos estudos em humanos (Richards, 1927).

Por outro lado, embora fraca a relação dTR e dFC ($r = - 0,35$) e tenha sido excluída do modelo de regressão múltipla, ela sugere a correlação entre a precocidade de reflexão e a FC elevada, concordando assim com a teoria de que o aumento da FC otimiza a reflexão das ondas de pressão para melhorar a eficiência cardíaca (Nichols & O'Rourke, 1998). Albaladejo *et al.* (2001) também observaram a reflexão precoce em indivíduos com a frequência cardíaca elevada avaliados em posição basal (supina) após ativação via marcapasso artificial. Esse fato reforça o conhecimento estabelecido de que o aumento da frequência cardíaca está associado a um aumento de rigidez arterial (Mangoni *et al.* 1996; Sá Cunha *et al.* 1997; Liang *et al.*, 1999; Lantelme *et al.*, 2002; Haesler *et al.*, 2004; Millasseau *et al.*, 2005). Assim, em presença de rigidez aumentada, o retorno das ondas de pulso também seria precoce (diminuição de TR), tal como observado no presente estudo.

Em nossa opinião, parece haver uma inter-regulação entre FC e TR diante do estresse ortostático, ou seja, se o aumento da FC atenua a intensidade de reflexão conforme a teoria atual, também a reflexão aumentada modularia a frequência cardíaca à medida que as ondas refletidas participariam da força que ativa os barorreceptores da parede arterial cuja atividade pode diminuir a FC reflexamente com o objetivo de ajustar o fluxo sanguíneo cerebral. O efeito da FC elevada sobre a variação do fluxo sanguíneo cerebral foi demonstrado em indivíduos com síndrome de taquicardia ortostática nos quais se observou uma redução do fluxo, mesmo em presença de níveis normais de pressão arterial após a elevação da FC (Grubb *et al.*, 1991; Jacob *et al.*, 1999). Com base em nossa hipótese, a reflexão precoce da onda de pulso carotídea em ortostase teria também algum papel indireto no controle da frequência cardíaca para evitar que níveis elevados de FC prejudiquem o aporte de fluxo sanguíneo cerebral, por redução do período de enchimento ventricular.

Contudo, esse mecanismo só seria eficaz em artérias com distensibilidade normal e com a componente neural do barorreflexo íntegra. Isso talvez explique a discordância entre intensa reflexão e baixa frequência cardíaca que tem sido descrita em idosos, pois de acordo com Kornet *et al.* (2002), a rigidez arterial acompanha-se de diminuição de sensibilidade do barorreflexo porque pode estar associada à degeneração dos barorreceptores. Na nossa hipótese, a diminuição da FC em idosos não seria por aumento de reflexão, mas, por lesão de componentes mecânica (parede arterial) e nervosa (barorreceptores).

Portanto, o achado duma relação inversa dTR e dFC sugere o aumento de rigidez arterial frequência-dependente traduzida na redução do TR para permitir a adaptação em ortostase diante de baixa pressão de pulso.

Elevação do índice incremento e diminuição da pressão de pulso carotídea

Observou-se um aumento do índice de incremento carotídeo (AIXC) em ortostase (valores menos negativos do que em posição supina). Essa variação associou-se de maneira inversa com a variação (delta) da pressão de pulso carotídea (dPPc). A onda de pulso carotídeo tem sido utilizada como substituta para analisar as características funcionais da aorta ascendente (Nichols & O'Rourke, 1998, Laurent *et al.*, 2006a). Assim, fornece informações sobre a interação ventrículo-vascular e da dinâmica circulatória cerebral. O achado de AIXC elevado sugere um aumento de rigidez arterial carotídea em posição ortostática e desta forma complementa os achados de Elias (2002), embora seja sabido que o índice de incremento é uma medida indireta da rigidez arterial (Laurent *et al.*, 2006a).

Contudo, antes da discussão deste achado algumas considerações devem ser feitas sobre as características do grupo estudado e suas implicações na interpretação deste achado:

Primeiro, o grupo estudado foi constituído por jovens que não declaram qualquer doença que afetasse o sistema cardiovascular (média de idade 25 anos). Com

base nisso, teoricamente a distensibilidade arterial nestes indivíduos foi típica para a idade, a julgar pela morfologia das ondas de pulso registradas em posição supina que foram predominantemente do tipo C segundo a classificação de Murgó *et al.* (1980). Esse tipo de onda resulta da capacidade que as artérias dos indivíduos jovens normais possuem em amortecer (“absorver”) a maioria das ondas refletidas que chegam às artérias centrais (carótida e aorta), pois a intensidade de reflexão configura o contorno e o formato das ondas de pressão e de fluxo sanguíneo (Kroeker & Wood, 1955). Assim, é esperado que as ondas refletidas não determinem o pico máximo da pressão de pulso central, uma vez que em ondas deste tipo o pico máximo é representado pela onda incidente (componente sistólica precoce), tal como foi observado no presente estudo (Vide figura 10 em apêndice, p. 149).

Por isso, o índice de incremento carotídeo (AIXC) foi expresso em valores de números negativos em todos os indivíduos. Assim, este índice não representa um acréscimo absoluto de pressão de pulso sobreposto às ondas incidentes ao contrário do que ocorre em indivíduos com cerca de 40 anos de idade, ou em outras situações patológicas de rigidez precoce para a idade, em que predominam as ondas do tipo A, B ou D.

Em função disso, a alteração de distensibilidade arterial foi avaliada como uma variação relativa da amplitude entre as componentes incidente e refletida, conforme é expresso na fórmula de cálculo do índice de incremento. Assim, mesmo o cálculo de incremento pressórico em valores absolutos (*augmentation pressure*) também seria expresso em valores de números negativos cuja interpretação nos parece teoricamente complicada. Assim sendo, no grupo estudado o aumento do índice de incremento mede a proporção de ondas refletidas em relação às ondas incidentes e não deve ser interpretado como um aumento absoluto da pressão arterial. Por isso, o índice de incremento é um marcador que pode ser calculado sem a necessidade de calibração da onda para a escala da pressão arterial, ao contrário do cálculo do incremento de pressão arterial central absoluta, conforme foi demonstrado por Kelly *et al.* (1989b).

Segundo, foi analisado o índice de incremento radial (AIXR) apenas para comparar a magnitude de variação da reflexão em uma artéria periférica, embora os estudos atuais tenham mostrado que as características funcionais das artérias centrais possam ser derivadas a partir da artéria radial através do método de transferência de função (Chen *et al.*, 1996; Karamanoglu *et al.*, 1997; Nichols & O'Rourke, 1998). Deste modo, o AIXR é calculado como uma razão entre onda refletida sobre a incidente, por isso permite que seus valores sejam sempre positivos, independentemente do grau de distensibilidade arterial.

Apesar de tudo, o método utilizado no cálculo dos dois índices é adequado para o estudo de alterações da rigidez arterial se for considerada a média de idade do grupo. Aliás, estudos têm demonstrado que o índice de incremento central é melhor marcador para avaliar a rigidez arterial em jovens com idade inferior a 50 anos porque acima dessa idade, este índice torna-se insensível ao incremento absoluto de pressão de pulso central (McEniery *et al.*, 2005; Fantin *et al.*, 2007). Por essa razão tem sido proposta a avaliação do incremento absoluta de pressão de pulso (*augmentation pressure*) como o melhor marcador em indivíduos a partir da idade referida atrás (Fantin *et al.*, 2007) ou a determinação da VOP que é marcador mais sensível em indivíduos a partir dos 50 anos de idade (McEniery *et al.*, 2005).

Portanto, o achado de AIXC elevado em ortostase pode ser interpretado como uma consequência da reflexão precoce de ondas de pulso na circulação periférica. Em um estudo que envolveu idosos hipertensos de ambos os sexos (média de idade de 62 ± 11 anos) avaliados pelo método de tonometria Hoshide *et al.* (2005) compararam as alterações do índice de incremento carotídeo em indivíduos que foram subdivididos em dois grupos, sendo o dos indivíduos com hipertensão arterial ortostática (“grupo hipertensão ortostática”) comparado ao grupo dos hipertensos que não apresentaram o acréscimo ortostático à pressão (“grupo normotensão ortostática”). Ao contrário do grupo “normotensão”, eles observaram um aumento simultâneo do índice de incremento carotídeo (AIXC) da PPc na posição de pé do que em supino no grupo “hipertensão” (supino: $21 \pm 18\%$ vs ortostase: $28 \pm 16\%$, $P < 0,05$), enquanto no grupo “normotensão” foram

observados os seguintes resultados: (supino: $23 \pm 17\%$ vs ortostase: $17 \pm 19\%$, $P < 0,05$). A elevação deste índice no grupo “hipertensão” foi atribuída à uma possível hiperreatividade simpática ortostática que teria causado vasoconstrição e um conseqüente aumento de reflexão do pulso. Eles justificaram a diferença de resposta do índice entre os grupos com base no fato de terem constatado uma prevalência de 40% de diabetes no grupo “hipertensão” e uma elevada taxa de uso de drogas bloqueadoras de canais de cálcio no grupo “normotensão” (números não apresentados).

Contudo, embora este estudo tenha demonstrado um aumento significativo do índice de incremento na posição de pé, à semelhança do achado do nosso estudo em *tilt* 70° , os resultados de ambos os estudos, não nos parecem equiparáveis porque a diferença da média de idade em relação ao grupo avaliado em nosso estudo pode ter grandes implicações na interpretação dos resultados, pois é sabido que a rigidez relacionada com a idade arterial surge em média cerca de 40 anos e é um processo natural que tem fortes repercussões na função arterial. Assim, o grupo estudado por Hoshida e colaboradores tinha provavelmente a rigidez resultante do envelhecimento aliado a uma elevada prevalência de diabetes no grupo dos indivíduos com hipertensão sistólica ortostática. Por outro lado, no grupo em que eles observaram uma diminuição do índice de incremento, o uso de drogas bloqueadoras de canais de cálcio desvirtuou a interpretação que poderia ser feita. Deste modo, o resultado observado por eles pode muito provavelmente ter sido influenciado pelos fatores drogas vasoativas e pelas possíveis e conhecidas repercussões vasculares da diabete.

Por exemplo, foi demonstrada a eficácia dos medicamentos bloqueadores de canais de cálcio na redução do tônus vascular comparados aos inibidores de enzima de conversão da angiotensina (Slavachevsky *et al.*, 2000). Assim, os bloqueadores de canais de cálcio podem ter diminuído o tônus arteriolar e por conseqüência a reflexão do pulso no grupo “normotensão”; enquanto no outro grupo o efeito da diabete sobre a função arterial pode muito provavelmente ter sido determinante da variação observada. Além disso, foi demonstrada a influência do estado de diabete sobre a disfunção do sistema nervoso autônomo

sob a forma de hipertensão ortostática (Yoshinari *et al.*, 2001). Isso explicar a hiperreatividade simpática alegada por estes autores como justificativa do elevado índice de incremento e da hipertensão ortostática.

Ao contrário do achado do nosso estudo, Tabara *et al.* (2005) demonstraram uma diminuição significativa do índice de incremento carotídeo e da pressão de pulso em idosos com hipotensão sistólica ortostática avaliados em posição supina e em pé. O grupo estudado foi constituído por idosos de ambos os sexos com média de idade de 69 ± 7 anos. Eles observaram uma redução significativa do índice de incremento carotídeo (AIXC) na posição de pé comparada à a posição supina (supina: $31 \pm 16\%$ vs ortostase: $25 \pm 18\%$, $P < 0,001$) associada a uma redução da pressão de pulso carotídeo (supino: 46 ± 15 mmHg vs ortostase: 41 ± 17 mmHg, $P < 0,001$). Estes achados foram atribuídos à frequência cardíaca elevada e à uma possível redução da VOP em consequência da hipotensão em ortostase.

Ao contrário do achado de Tabara *et al.* (2005), no presente estudo foi observado um aumento significativo da VOP carotídea avaliada através da determinação do TR, apesar ter sido observado uma redução significativa da pressão de pulso carotídea e uma elevação significativa da frequência cardíaca (ambas $P = 0,0001$).

É sabido que vários fatores podem influenciar a variação do índice de incremento, incluindo a idade, a VOP, a altura do indivíduo, a frequência cardíaca e a pressão arterial dentre outros. Em pesquisa clínica também tem se relacionado a variação da pressão diastólica (PAD) com as modificações nos sítios de reflexão (Nurnberger *et al.*, 2003; Lemogoum *et al.*, 2004a). A VOP tem uma relação positiva com o índice de incremento, porém, a frequência cardíaca tem relação negativa, de acordo com os resultados de estudos anteriores (Wilkinson *et al.*, 2000; Gatzka *et al.*, 2001). A relação inversa entre o índice de incremento e a altura do indivíduo foi demonstrada em estudos anteriores (Smulyan *et al.*, 1998; Kohara *et al.*, 1999).

Em nosso estudo, a idade dos indivíduos, foi mais ou menos homogênea e a altura dos mesmos não mostrou grande variação em relação a média do grupo. Assim, o resultado do índice de incremento não parece ter sido influenciado pela interação dos dois fatores com a mudança de posição do corpo porque a diferença entre as médias supina e ortostática permaneceu significativa após o ajuste para a idade e altura pelo método de análise de covariância (ANCOVA) ($P = 0,017$).

Entretanto, o achado de AIXC aumentado parece contraditório com a opinião atual se for considerada a elevação da média da frequência cardíaca observada no nosso estudo. Aliás, o aumento de FC tem sido considerado um importante fator de confusão na avaliação do índice de incremento (Nichols & O'Rourke, 1998; Bortel *et al.*, 2001b) e uma limitação para o estudo de rigidez em presença de taquicardia (Albaladejo *et al.*, 2001).

O aumento do AIXC em presença de uma FC elevada pode ser explicado com base nos seguintes pressupostos: A frequência cardíaca elevada diminui a magnitude do índice de incremento tal como foi demonstrado (Wilkinson *et al.*, 2000; Gatzka *et al.*, 2001). Por outro lado aumenta a VOP, ou seja, aumenta a rigidez, tal como demonstrado pelos resultados de outros estudos que incluíram indivíduos de diferentes grupos de idade entre hipertensos e normotensos (Mangoni *et al.* 1996; Sá Cunha *et al.* 1997; Liang *et al.*, 1999; Lantelme *et al.*, 2002; Haesler *et al.*, 2004; Millasseau *et al.*, 2005). Assim, a propagação das ondas de pulso em artérias menos distensíveis seria mais rápida e por consequência, a reflexão das ondas ocorreria precocemente.

A rapidez de retorno das ondas depende da distância entre a raiz da aorta e os sítios de reflexão. Sabe-se que tanto a taquicardia como a vasoconstrição podem ocorrer durante o estresse postural e ambos são decorrentes da ativação simpática reflexa (Rowell *et al.*, 1986; Smith *et al.*, 1990). Em consequência disso, a taquicardia por um lado tende desviar as ondas refletidas para a diástole (ao invés da sístole) ao causar o encurtamento do tempo de ejeção ventricular, e por outro lado encurta o período de enchimento ventricular com a consequente

diminuição do volume sistólico e da pressão de pulso. Em nosso estudo foi observada uma correlação significativa entre a FC e o AIXC em posição supina, mas a mesma não foi significativa em ortostase ($r = -0,37$, $P = 0,038$ versus $r = -0,31$, $P = 0,089$). O fato da correlação em ortostase não ter sido estatisticamente significativa sugere a interferência da ortostase na relação entre AIXC e FC, ao contrário do que foi descrito em indivíduos avaliados em condições basais em repouso supino (Wilkinson *et al.*, 2000).

Assim, pode-se hipotetizar que a elevação da frequência cardíaca tem efeitos opostos sobre a reflexão, dos quais predominariam os que a favorecem, explicados na seguinte óptica:

Efeitos antagônicos: ao encurtar o período de ejeção, a FC elevada desviaria a maioria das ondas para a diástole e desta forma diminuiria o índice de incremento, conforme tem sido sugerido (Wilkinson *et al.*, 2000). Do mesmo modo, ao reduzir o período de enchimento ventricular levaria a diminuição do volume sistólico e da pressão de pulso, o que pode ativar o sistema nervoso simpático cuja conseqüência seria o aumento do número de pontos de vasoconstrição que são potenciais fontes de reflexão das ondas, e desta forma levaria a um aumento do índice de incremento.

Efeitos agonistas: a elevação da FC ao causar rigidez frequência-dependente aumentaria a VOP e por conseqüência reforçaria a reflexão precoce decorrente da vasoconstrição (atrás descrita), associada à queda da pressão de pulso central em resposta à ortostase.

Pelo fato do grupo avaliado ter sido jovem, o aumento da PAD observado em ortostase pode ter contribuído para o incremento da reflexão no presente estudo. Por exemplo, Nurnberger *et al.* (2003) demonstraram a relação entre a PAD e o AIXC em jovens saudáveis do sexo masculino avaliados em condições basais, na qual a análise de regressão múltipla revelou a PAD como a principal determinante do AIXC (beta = 0,483, $P < 0,0001$) e da VOP (beta = 0,4105, $P = 0,0316$). No

presente estudo, o aumento da PAD traduz o efeito da ativação simpática sobre a resistência vascular periférica após a intervenção ortostática.

Não existem dúvidas que o aumento da FC está associado à um aumento de rigidez arterial mesmo em indivíduos normotensos, independentemente da idade. Liang *et al.* (1999) demonstraram pela primeira vez em jovens normais do sexo masculino (média de idade 26 anos) que uma elevação “ativa” da FC mesmo dentro dos limites fisiológicos (de 56 para 80 bpm) estava relacionada com o aumento da VOP_{c-f} obtida pelo método de tonometria com uso de duplo sensor carotídeo-femoral (aumento de $6,1 \pm 0,3$ m/s para $6,8 \pm 0,4$ m/s, $P < 0,001$).

Assim pode-se deduzir que esse aumento da VOP estaria acompanhado de reflexão precoce (encurtamento de TR), e esse raciocínio pode ser aplicado ao nosso achado.

Porém, em nosso estudo não foi observada correlação significativa entre a variação (delta) do AIXC e a variação do TR ($r = -0,23$, $P = 0,205$). Era esperado teoricamente que o aumento do AIXC estivesse correlacionado inversamente com um encurtamento do TR. Com base na hipótese anterior, os efeitos opostos da elevação da FC em ortostase podem ter confundido (enfraquecido) a correlação entre ambas variáveis. Isso pode ser atribuído ao fato da elevação da FC exercer efeitos distintos sobre a VOP (similar a TR) e sobre o índice de incremento com base nos mecanismos hipotéticos expostos atrás. Por essa razão, não haveria uma linearidade entre a intensidade de reflexão e o aumento proporcional na magnitude do índice de incremento. Contudo, o fato da correlação entre as duas variáveis não ter sido estatisticamente significativa não retira a importância da contribuição da reflexão precoce na variação do AIXC. Entretanto, além da frequência cardíaca elevada como possível fator de confusão, não está excluída a possibilidade de outros fatores não controlados terem influenciado de maneira interativa para o presente resultado de correlação.

Tabara *et al.* (2005) observaram uma correlação positiva entre AIXC e TR em indivíduos com hipotensão ortostática avaliados em posições supina e em pé. Porém, o método utilizado para determinar o TR foi diferente do que foi utilizado

no nosso estudo porque eles consideraram o intervalo entre duas incisuras dicróticas de ondas sucessivas como TR. A diferença se deve ao fato de terem estudado indivíduos com perturbação de regulação da pressão arterial (hipotensão arterial sistólica ortostática).

Quando foram analisados os fatores que determinaram a variação do índice de incremento carotídeo (delta AIXC) em nosso estudo, a análise de regressão linear simples sugeriu a variação da pressão de pulso carotídeo (delta PPc) como o fator que determinou 14,2% de variação do AIXC porque também foi a única variável que se correlacionou significativamente com o a variação de AIXC ($r = -0,38$, $P = 0,033$). Isso significa que a queda da PPc foi o fator preditor da elevação do índice incremento no grupo estudado. Diante disso, pode supor-se que a queda da pressão de pulso carotídea tenha levado á vasoconstrição e conseqüentemente a um incremento de reflexão. Essa idéia pode apoiar-se no achado recente de um estudo de corte-transversal realizado por Fantin *et al.* (2007) que avaliou em estado basal 458 indivíduos saudáveis com idade de 13 a 90 anos, dos quais 42,7% eram mulheres. Dentre outros achados foi observado que os baixos níveis de pressão de pulso carotídea explicavam parcialmente o elevado índice de incremento carotídeo (AIXC) em mulheres acima de 55 anos, quando comparadas aos homens da mesma faixa etária e nas mesmas condições de saúde.

Portanto, embora o grupo estudado por eles tenha média de idade diferente do nosso e tenha incluído mulheres, parece concordar com a opinião sugerida com base nos nossos resultados. Apesar do nosso estudo não ter avaliado a alteração do diâmetro arterial, parece haver indicação de que a reflexão aumenta pela associação entre a vasoconstrição periférica e a redução do diâmetro da própria artéria carótida em resposta ao *tilt*, baseados no conhecimento de que a redução da PP durante a ortostase acompanha-se de ativação simpática e a conseqüente vasoconstrição (Smith *et al.*, 1994). A idéia de redução do diâmetro carotídeo pode apoiar-se no achado de Steinback *et al.* (2005) que através do método de ultra-sonografia Doppler observaram uma diminuição significativa do diâmetro da artéria carótida após *tilt* em 60°, em jovens com boa saúde, média de idade 24

anos, nos quais obtiveram os seguintes resultados: (supino: $0,071 \pm 0,01$ cm vs ortostase: $0,055 \pm 0,004$ cm, $P < 0,05$). Eles observaram uma associação entre a redução do diâmetro e a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores carotídeos em todos os indivíduos ($r^2 = 0,73$, $P < 0,0005$), em magnitude proporcional ao grau de redução do diâmetro carotídeo, o que sugere a interferência da rigidez arterial na função do barorreflexo.

Contudo, a interpretação da variação de PPc como preditor da variação do AIXC em nosso estudo deve ser cautelosa porque em termos estatísticos a regressão da variação de AIXC sobre a variação de PPc foi em modelo simples, ou seja, a PPc foi a única que se correlacionou com o AIXC e não sabemos se o grau de associação poderia manter-se em presença de outras variáveis não avaliadas em nosso estudo.

Portanto, essa relação inversa permite especular o seguinte: A queda da PPc em ortostase desencadeia a ativação reflexa simpática e esta leva à vasoconstrição. Em consequência disso, a reflexão ocorre precocemente (o TR encurta-se) e resulta em um aumento do AIXC, conforme observado no presente estudo. Tendo em conta este resultado pode-se dizer que a magnitude de queda da PPc pode prever o aumento do índice de incremento na artéria carótida via ativação simpática. Colocado desta maneira, pode-se presumir um possível papel fisiológico do aumento ortostático da reflexão para evitar uma queda acentuada da pressão de perfusão cerebral em ortostase.

A diminuição da PPc em nosso estudo pode ser atribuído ao efeito conjunto da diminuição do volume sistólico, a elevação da pressão arterial diastólica aliado ao fato da pressão arterial sistólica carotídea (PASC) não ter alterado de maneira significativa em ortostase (tabela 2 e figura 4A). No entanto, o nosso achado é contrário ao de Steinback *et al.* (2004, 2005) que ao compararem a variação da pressão de pulso carotídea e braquial durante o *tilt* em 60° observaram uma diminuição significativa da PP braquial ao contrário da PP carotídea cuja redução não foi estatisticamente significativa (supino: 39 ± 5 mmHg vs PPc ortostase: 37 ± 5 mmHg, NS). O comportamento da PP carotídea foi atribuído à diminuição do

diâmetro da carótida e ao baixo volume sistólico induzidos pela ortostase. Além disso, eles observaram uma relação inversa não linear entre a variação da PP carotídea e a variação do diâmetro da artéria carótida durante o teste.

A diferença entre o nosso e o achado de Steinback em relação ao comportamento da PPc pode ser justificada com base no seguinte: (1) Eles registraram as ondas de pulso em indivíduos com os braços elevados ao nível das artérias carótidas, tanto na fase supina como na ortostática; (2) A diferença na angulação da mesa de *tilt* que foi em 60° ao contrário do nosso estudo em que foi de 70°. Assim, a inclinação em 60° pode ter atenuado os efeitos da gravidade sobre os vasos sanguíneos e impedido a queda acentuada da pressão central. Existem dados de estudos em humanos que demonstraram uma correlação entre o grau de deslocamento do volume sanguíneo e o vetor de gravidade em ortostase (Smith *et al.*, 1987; Smith & Ebert, 1990 *apud* Smith *et al.*, 1994).

Isso pode ter sido aliado ao efeito da elevação dos braços ao nível das artérias carótidas ter facilitado o deslocamento do volume sanguíneo nas artérias braquiais e assim teria levado a uma queda da pressão mais acentuada do pulso periférico do que no central. Contudo, o nosso achado está de acordo com o que foi demonstrado pelos resultados de outros estudos realizados em indivíduos avaliados em ortostase comparada à posição supina (Kroeker & Wood, 1955; Tabara *et al.*, 2005).

Em nosso estudo não foi observada correlação entre os níveis pressão de pulso nas artérias braquial e carotídea, o que está de acordo com os achados de outros estudos, e reforça o conhecimento estabelecido de que a pressão de pulso em artérias periféricas não representa a pressão central (Bortel, *et al.*, 2001; O'Rourke & Nichols, 2002; Steinback *et al.*, 2004; Hirata *et al.*, 2006; Laurent *et al.*, 2006b; Protogerou *et al.*, 2007; Fantin *et al.*, 2007). Esta desigualdade tem sido atribuída à reflexão e à diferença estrutural na composição das paredes entre as artérias centrais e as periféricas. Como consequência disso ocorre a somação das ondas refletidas leva à amplificação do pulso em artérias periféricas (Nichols

& O'Rourke, 1998). Durante o *tilt*, essa diferença pode acentuar-se, tal como demonstrado por Kroeker & Wood (1955).

Por essa razão tem sido sugerido que a interpretação dos valores de pressão de pulso periférico deve ser cautelosa tendo em conta a idade do indivíduo, pois é sabido que os níveis de PP periférico podem superestimar os níveis reais de PP na circulação central em jovens (Nichols & O'Rourke, 1998; Laurent *et al.*, 2006b). Ao contrário, em idosos e em indivíduos com doença arterial extensa, a pressão de pulso central pode ser subestimada se for considerada a pressão medida em artéria periférica (Laurent *et al.*, 2006b). Assim, em indivíduos com cerca de 40 anos de idade, a maioria das ondas refletidas retorna na fase de sístole, por isso elas determinam os níveis de pressão de pulso central, ao contrário do que ocorre em jovens, nos quais as artérias centrais mais elásticas amortecem a maioria das ondas que retornam da periferia, e assim as ondas incidentes são somadas progressivamente em pontos específicos (ramificações, alterações de calibre) das artérias periféricas cujos sítios de reflexão situam-se mais próximos destas artérias. Por essa razão, em condições basais a amplificação predomina em jovens e explica a “hipertensão sistólica espúria” (Hulsen *et al.*, 2006), ou seja, o achado de níveis elevados de PAS braquial, enquanto seus valores são normais em artérias centrais (carótida e aorta). Esse fato tem importantes implicações terapêuticas e permite individualizar melhor o tratamento antihipertensivo em função da idade.

A reflexão da onda de pulso pode estar implicada na regulação postural do fluxo sanguíneo cerebral, e a semelhança do desenvolvimento de outros sistemas reguladores pode ter sido o resultado da evolução secular da espécie humana para adaptar-se ao bipedalismo.

Essa opinião apóia-se em evidências na prática clínica, na qual a nitroglicerina é utilizada para melhorar a sensibilização do barorreflexo durante a realização dos testes de inclinação (*tilt test*). Neste caso, a intervenção farmacológica causa vasodilatação periférica e por consequência retarda a reflexão da onda de pulso. Desta forma induz-se ao surgimento de sintomas de baixo fluxo cerebral em indivíduos portadores de síncope neuro-mediada, conforme demonstrado em

estudos anteriores em humanos (Raviele *et al.*, 1995; Takase *et al.*, 2001; Dindar *et al.*, 2003). Outra opinião que favorece a mesma linha de pensamento é a constatação da maior frequência da síndrome de intolerância ortostática em indivíduos jovens de maior estatura. Sabe-se que a estatura do indivíduo tem uma forte relação inversa com o tempo e a amplitude de reflexão (Nichols & O'Rourke, 1998; Smulyan *et al.*, 1998; Yasmin *et al.*, 1999). Com base nisso, tem sido considerado que em indivíduos de maior estatura, a reflexão da onda de pulso ocorre tardiamente em relação à sístole devido a maior distância entre os pontos de reflexão e o sítio onde estão localizados os barorreceptores carotídeos. Desta forma, uma reflexão ineficiente não seria capaz de contribuir para a ativação mecânica dos barorreceptores presentes na parede arterial devido à queda da pressão de pulso em ortostase.

Por outro lado, sabe-se que estes barorreceptores respondem às variações da pressão transmural. Tem sido sugerido que a descarga destes receptores pode ser afetada pela distensibilidade das paredes arteriais e pela variação do seu diâmetro absoluto (Burke *et al.*, 1995), ou pela pressão pulsátil (Chapleau & Abboud, 1987). Assim, durante o estresse ortostático, os barorreflexos exercem um importante controle da FC e da resistência vascular e desta forma mantêm a pressão arterial. É sabido que com o envelhecimento, a rigidez das artérias pode estar associada à degeneração dos barorreceptores presentes em suas paredes (Avolio & O'Rourke, 2002; Mattace-Raso *et al.*, 2006). Assim, a distensibilidade reduzida retira a componente ativadora mecânica e a degeneração dos barorreceptores retira a componente transdutora neural do barorreflexo, por isso têm sido freqüentes em idosos os distúrbios de regulação ortostática da pressão arterial sob a forma de hipotensão arterial e síncope. Desta forma, mesmo em presença de reflexão intensa resultante da rigidez arterial da idade, os barorreceptores da parede arterial degenerados não exerceriam um controle eficaz da pressão arterial.

Foi sugerido que além da direção de variação da pressão arterial (diminuição ou aumento), um dos fatores que modula a resposta dos barorreceptores é a magnitude da componente pulsátil acrescida (Abboud *et al.*, 1988; Chapelau *et*

al., 1989), ou seja, na nossa hipótese seria componente refletida da pressão de pulso em valores absolutos. Porém deve ser lembrado que o aumento do índice de incremento não determina a pressão de pulso central nos jovens como é o caso do grupo estudado. Assim, em jovens normais o incremento de reflexão do pulso só evitaria a acentuação da queda de pressão de pulso.

Portanto, o aumento do índice de incremento em ortostase pode indicar uma das importantes adaptações da função mecânica das grandes artérias ao bipedalismo que auxilia a manter a pressão de perfusão cerebral na posição de pé. Entretanto, desconhecemos os limites a partir dos quais a reflexão em ortostase pode ter implicações no risco cardiovascular, sobretudo, em pessoas com fatores de risco tais como a hipertensão arterial, as doenças isquêmicas e a aterosclerose, principalmente em idosos. Esta questão parece ser importante uma vez que existem dados de um estudo recente em humanos de ambos os sexos sem fatores de risco (média de idade 41 anos) que mostraram um aumento da reflexão do pulso arterial nas primeiras horas da manhã (Papaioannou *et al.*, 2006). E diante deste achado foi especulado que o aumento circadiano da reflexão poderia estar implicado na incidência matinal de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, aliado a fatores clássicos tais como o aumento de: frequência cardíaca, agregação plaquetária e catecolaminas no sangue também observadas às manhãs. É evidente que esta questão não parece estar bem clara porque o aumento da reflexão pode revelar apenas a ativação simpática ao despertar que pode agravar os problemas cardiovasculares pré-existentes. Além disso, nesse estudo os indivíduos só foram avaliados em posição supina.

De qualquer forma, o aumento do índice de incremento carotídeo (AIXC) observado no nosso estudo parece ter um significado fisiológico para permitir a adaptação do organismo ao ortostatismo.

Também foi observado um aumento significativo ($P = 0.004$) do índice de incremento radial (AIXR) considerado como um marcador similar ao índice de incremento carotídeo e representa a proporção de ondas refletidas em artérias

periféricas. Tal como esperado, a proporção de variação deste índice durante o *tilt* foi menor em relação ao índice carotídeo (radial: 3,92% vs carótida: 21,59%). Fantin *et al.* (2007) atribuíram tal desproporção à diferença no cálculo dos dois índices. Por outro lado indica que as artérias periféricas não parecem traduzir de maneira fiel o fenômeno de reflexão central durante o *tilt test* quando analisadas no domínio do tempo, possivelmente por serem fortemente influenciadas por fatores locais da artéria.

Contudo, a diferença na proporção de variação dos dois índices é consistente com o achado de Sugawara *et al.* (2007) que avaliaram em 16 jovens saudáveis (idade 23 ± 3 anos, ambos os sexos) submetidos a um breve teste físico de *handgrip* no qual observaram uma variação de 26% no AIXC enquanto o AIXR foi de 19%. Esse comportamento foi atribuído a um aumento da atividade simpática. No nosso estudo foi observada uma diferença mais acentuada possivelmente devido a diminuição do volume sistólico e da pressão de pulso. Uma discrepância entre os índices de incremento radial e carotídeo também foi observada por Fantin *et al.* (2007) em idosos avaliados em condições basais.

No presente estudo quando se fez o ajuste para a PAD, a significância estatística da diferença entre as médias do AIXR foi anulada ($P = 0,337$). Isso significa que a variação deste índice também é mais influenciada pelo aumento da PAD. É provável que isso seja a indicação da vasoconstrição ter sido mais acentuada na microcirculação periférica após a manobra de *tilt*. Por outro lado sugere a necessidade prática de ajuste para a PAD ao analisar o índice de incremento obtido pelo método de transferência de função, particularmente em jovens. De qualquer forma, poder ser que alguns dos mecanismos discutidos acerca da variação do AIXC expliquem a variação do AIXR, porém não temos suporte teórico específico para avançar alguma opinião. Por outro lado, os valores dos dois índices avaliados em posição supina mostraram correlação positiva com a idade o que vai de acordo com os achados de Kelly *et al.* (1989b), embora não tenha sido observada a correlação entre o AIXC e AIXR, o que traduz as diferenças funcionais e estruturais já conhecidas.

Também foi observada uma diminuição significativa da área da curva da onda sistólica (AS) carotídea e de suas componentes incidente (AI) e refletida (AR) tal como esperado, o que pode ser atribuído à redução do volume sistólico e da pressão arterial durante ao estresse ortostático, independentemente da intensidade de reflexão do pulso.

Diminuição não significativa da pressão arterial sistólica e da amplificação periférica do pulso carotídeo

Não foi observada uma variação significativa da pressão arterial sistólica carotídea (PASc) estimada quando comparada à pressão arterial sistólica braquial (PASb) (tabela 2 e figura 4 A). Este resultado corrobora com o achado do estudo de Tabara *et al.* (2005) que avaliaram idosos (ambos os sexos) na posição supina e de pé, na qual observaram uma diminuição não significativa da PASc, ao contrário da PASb que esteve aumentada em posição de pé: PASb (supino: 129 ± 19 mmHg vs ortostase: 131 ± 20 mmHg, $P < 0,048$); PASc (supino: 124 ± 22 mmHg vs ortostase: 123 ± 23 mmHg, $P = 0,588$).

Em um outro estudo, Hoshida *et al.* (2005) mostraram o contrário ao nosso achado, ao observarem uma elevação significativa tanto da PASc como da PASb no grupo de idosos (ambos sexos) com hipertensão sistólica ortostática avaliados em posições supina e em pé. A diferença deste achado com o nosso pode ser atribuída ao fato do grupo estudado por eles ter envolvido idosos com hipertensão ortostática diagnosticada e a prevalência de diabetes ter sido elevada (40%).

No entanto, a acentuação das discrepâncias dos valores da PAS e da PP entre as artérias periféricas e centrais durante o *tilt test* foi demonstrada por Kroeker & Wood (1955), ao observar uma queda da pressão mais acentuada nas artérias aorta e subclávia do que nas periféricas (radial, braquial e femoral) em um grupo de jovens do sexo masculino com média de 24 anos de idade. Tal redução foi atribuída à um aumento de amplificação do pulso durante a ortostase.

Um das possíveis explicações do comportamento da PASc em nosso estudo pode ser o fato da resistência vascular periférica aumentada ter atenuado a queda exacerbada da pressão de pulso, aliado à um aumento da proporção de ondas refletidas. Assim, parece fazer parte do conjunto de alterações fisiológicas cujos possíveis mecanismos foram discutidos atrás e que visariam manter a perfusão dos tecidos em ortostase que incluiriam: a vasoconstrição, o aumento inicial da FC e o aumento da reflexão para manter certo nível de pressão de perfusão e prevenir queda acentuada da mesma.

A diferença nos valores da pressão arterial entre a artéria aorta ascendente e a braquial foi demonstrada por Murakami (2002) em um grupo de jovens de ambos os sexos com boa saúde e idade de 25 a 42 anos (média de 32 anos). Ele avaliou a pressão arterial central e periférica em posições de agachamento (*squatting*) e em pé. A pressão central foi avaliada pelo método de tonometria computadorizada (Sphygmocor®), na qual observou um aumento significativo da PAS e da PP na aorta do que na artéria braquial durante a postura de agachamento. Ele atribuiu esse resultado à um aumento da reflexão induzido por essa postura. A diferença entre os resultados deste estudo e o nosso é devida ao tipo de intervenção ortostática realizada, porque a postura de agachamento pode causar uma certa alteração na geometria das artérias ilíacas e deste modo facilitar, tanto a precocidade de reflexão como o aumento da amplitude da pressão de pulso na aorta ascendente.

Portanto, a vasoconstrição e o aumento de reflexão podem ter impedido a queda acentuada da PASc em ortostase. Essa hipótese parece ter respaldo no fato de não termos observado o esperado aumento da amplificação do pulso periférico em ortostase, que foi calculado como percentual de amplificação da pressão de pulso carotídea de acordo com Protogerou *et al.* (2007). Não foi observada diferença significativa na variação da amplificação em posições supina *versus* ortostática, independentemente da forma de cálculo (supino: $36,21 \pm 18,42\%$ vs ortostase: $34 \pm 25,75\%$, $P = 0,681$). É conhecimento estabelecido que em estado basal, a amplificação do pulso é mais elevada em jovens do que em idosos (Kelly *et al.* 1989b; Nichols & O'Rourke, 1998, Hirata *et al.*, 2006; Laurent *et al.*, 2006a).

A explicação fisiológica disso está no fato das paredes arteriais dos jovens serem mais distensíveis e terem uma maior capacidade de amortecer as ondas que retornam da periferia, do que em idosos que possuem rigidez decorrente do envelhecimento. Além da idade, vários outros fatores influenciam a amplificação, tais como: a postura corporal (Kroeker & Wood, 1955), os exercícios físicos (Rowell *et al.* 1968) e a frequência cardíaca (Wilkinson *et al.* 2002; Avolio & O'Rourke, 2002; Protogerou *et al.*, 2007).

A amplificação acentua-se em *tilt* quando comparada à posição supina, tal como foi demonstrado por Kroeker & Wood (1955). Quando considerado o fator idade, em idosos a amplificação diminui e pode torna-se nula devido à rigidez das artérias centrais e conseqüentemente ao retorno precoce de ondas refletidas (O'Rourke *et al.*, 1968; Kelly *et al.* 1989; O'Rourke & Nichols, 2002; Pickering, 2006). O comportamento da amplificação observado em nosso estudo não era esperado porque tanto a média de idade do grupo como a elevação da frequência cardíaca observada em ortostase são potenciais fatores a partida para o incremento da amplificação. Assim, era esperado um efeito sinérgico de ambos os fatores sobre a amplificação da pressão de pulso, pois está estabelecido que em jovens com função ventricular normal e avaliados em estado basal, a amplificação é uma constante e está associada a baixos níveis de índice de incremento de pressão central (Wilkinson, 2002; Nichols & O'Rourke, 1998). Aliás, segundo Protogerou *et al.* (2007), o incremento da amplificação pode contribuir para reduzir a sobrecarga cardíaca ao diminuir a pressão de pulso central. Assim, pode ser que isso não tenha sido necessário no grupo estudado devido a queda da pressão de pulso carotídea induzida pela ortostase.

Com base nisso pode-se admitir a possibilidade da amplificação ter sido anulada pelo aumento de rigidez na artéria carótida e pela reflexão precoce para corrigir a queda acentuada da pressão de pulso carotídea. Portanto, a semelhança da nossa opinião sobre a variação da PAsc, pode-se considerar este achado parte das adaptações cardiovasculares ao ortostatismo.

O efeito do índice de incremento central elevado sobre a atenuação da amplificação do pulso arterial foi sugerido em pacientes com rigidez decorrente de doença renal em estágio terminal e em indivíduos com rigidez associada ao envelhecimento (Safar *et al.*, 2002; O'Rourke & Nichols, 2005). Com base nisso, tem sido sugerido que a amplificação torna-se mais elevada quando a VOP for baixa e associada ao encurtamento do período de ejeção ventricular, de modo que as ondas refletidas têm efeitos positivos sobre as ondas de pulso em artérias periféricas. Por essa razão, a diminuição da amplificação tem sido atribuída a um aumento da VOP e por consequência, à um retorno precoce das ondas refletidas que aumentam a amplitude da pressão de pulso central (Nichols & O'Rourke, 1998), ao invés do pulso periférico.

Portanto, embora a pressão arterial central tenha sido estimada parece haver indicação de que a queda da pressão de pulso carotídea é a principal precursora de todas as alterações observadas.

Resumo de hipóteses de mecanismos que explicam os achados do estudo

O esquema na página seguinte (figura 11) ilustra de maneira resumida os mecanismos propostos para explicar os principais achados do estudo: A ortostase causa a diminuição do volume sistólico e conseqüentemente da pressão de pulso. E, em resposta à queda da pressão de pulso carotídea o sistema nervoso simpático é ativado e causa vasoconstrição na tentativa de regular a pressão arterial e adequar fluxo sanguíneo. Com a queda do volume sistólico em ortostase, o diâmetro da carótida torna-se reduzido o que leva à uma diminuição de sua distensibilidade e por consequência a VOP aumenta. Por outro lado, a constrição arteriolar leva ao surgimento de novos sítios de reflexão (em artérias de pequeno calibre estreitadas). Assim, a VOP elevada e o surgimento de novos sítios de reflexão causam o retorno precoce das ondas de pulso (redução de TR) e em consequência disso eleva-se o índice de incremento na artéria carótida (AIXC) enquanto a amplificação do pulso é atenuada. Como a maioria das ondas que retorna da periferia não é amortecida pelas paredes da carótida, a diminuição da amplificação evita a queda acentuada da pressão arterial carotídea.

Entretanto, pelo fato do grupo estudado ter sido jovem, as ondas refletidas traduzidas no índice de incremento, não determinam o pico da PAsc, apenas a sustentaram para impedir a acentuação da queda da mesma. Em consequência disso, mesmo a frequência cardíaca elevada não seria suficiente para “desviar” a maioria das ondas refletidas para a fase diastólica do ciclo cardíaco devido ao predomínio de seus efeitos que favorecem a reflexão, isto é, ao induzir a rigidez frequência-dependente potencia a rigidez decorrente da ortostase.

Assim, é possível que as ondas refletidas contribuam gradualmente para a força mecânica que sensibiliza os barorreceptores, e estes dentre outros efeitos levem à diminuição reflexa da FC.

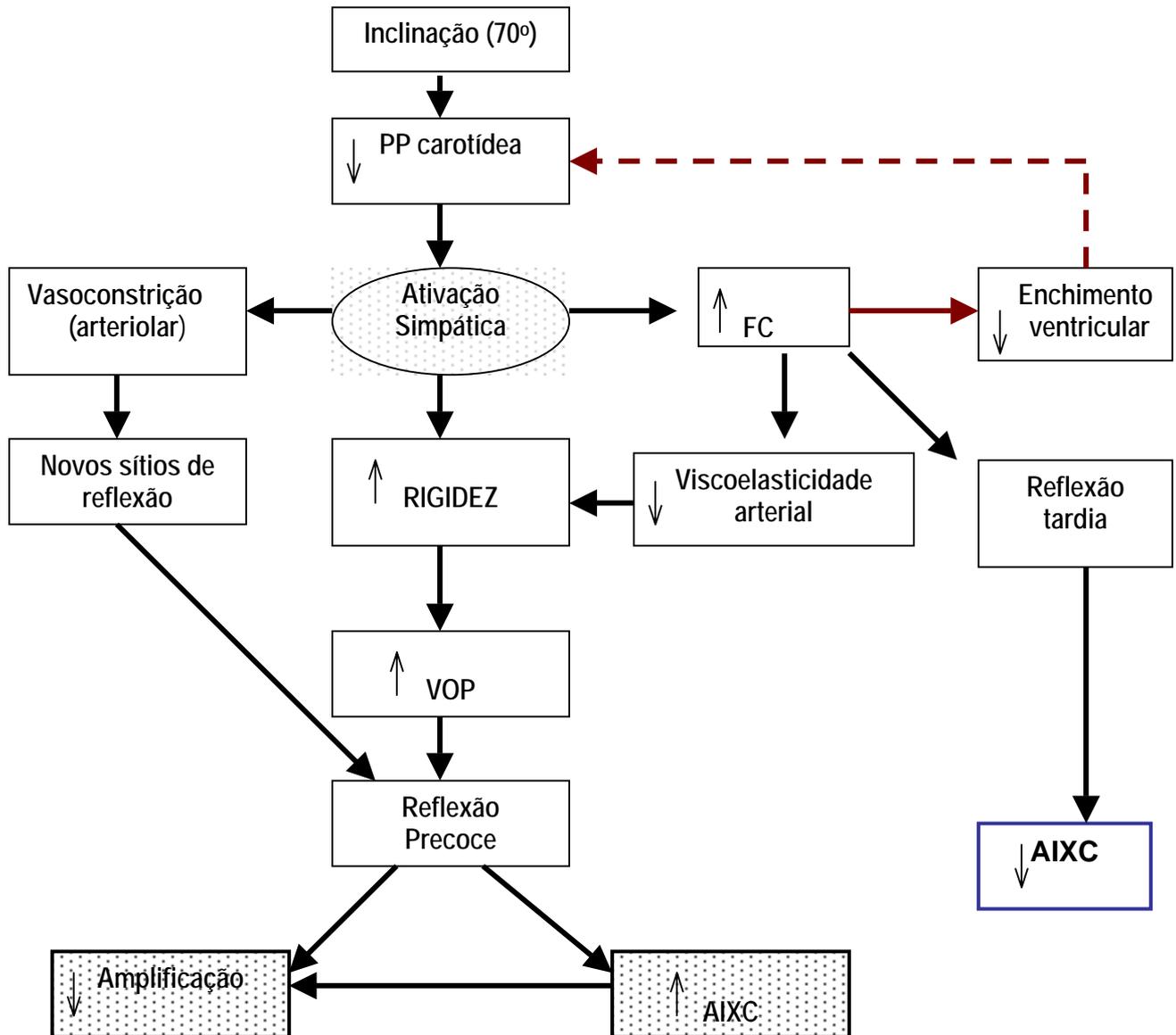


Figura 11: Proposta de mecanismos de variação imediata da amplitude e tempo de reflexão, e da amplificação do pulso arterial durante o estresse ortostático.

PP, pressão de pulso; AIXC, índice de incremento carotídeo; VOP, velocidade de onda de pulso; FC, frequência cardíaca.

Limitações

Considerações metodológicas: A primeira limitação é inerente ao tipo de delineamento realizado onde a possibilidade dos resultados terem sido influenciados pelo chamado “efeito de regressão à média” (Beth & Trapp, 2003, p. 180) deve ser considerada. Isto é, os efeitos do *tilt* podem ter diminuído ou aumentado em alguns indivíduos devido ao fato de tomarem consciência do procedimento a que seriam submetidos na fase ortostática com base na experiência prévia tida na fase supina. Contudo, esse efeito pode ter sido minimizado porque as respostas ao *tilt* variaram entre os indivíduos, uma vez que nem todos responderam com um aumento do índice de incremento carotídeo, pois em 7 (21,88%) indivíduos foi observada uma diminuição ou o valor basal manteve-se inalterável (figura 3 A, p. 62).

Outra limitação está relacionada com o fato de ter sido estudado um número limitado de indivíduos que incluiu apenas jovens do sexo masculino, o que não permite extrapolar os resultados deste estudo para outros grupos de idade nem para o sexo feminino.

Considerações sobre registro e análise: O registro manual da onda de pressão com o tonômetro exige um controle permanente do grau de pressão exercida sobre as artérias para obter-se uma aplanção ótima sem colapsar a artéria. Essa dificuldade torna-se importante no registro da onda de pressão carotídea em ortostase porque além do desconforto que causa na pessoa avaliada, com a queda da pressão de pulso carotídea em ortostase a tentativa de melhor aplanção pode interferir com a atividade do barorreflexo carotídeo. Uma das conseqüências disso em nosso estudo foi a interferência na qualidade de ondas registradas. Porém, isso não introduziu artefatos passíveis de serem confundidos com os pontos de inflexão, mas terá prejudicado a estabilização das linhas de base das ondas em alguns indivíduos. As limitações ligadas ao registro da onda de pulso carotídea são conhecidas por isso têm impelido até os pesquisadores experientes em optar pelo método de transferência de função de registros da

artéria radial para derivar a onda aórtica (Nichols & O'Rourke, 1998; Hirata *et al.*, 2006). Contudo, toda a dificuldade eventualmente advinda da instabilidade da linha de base foi minimizada pelo fato ter sido utilizado o método derivacional para a detecção dos pontos de início e inflexão de cada onda. Os eventuais desvios resultantes de leituras em ondas polimórficas em alguns indivíduos também foram minimizados ao calcularmos a média aritmética das leituras em sete ondas.

Entretanto, é possível que a amostra de ondas analisadas não tenha sido suficiente para representar melhor o fenômeno ao longo do ciclo cardíaco e assim pode ter-se subestimado ou superestimado as variações analisadas. Por outro lado, embora os registros tenham sido feitos no período de tempo ideal para os objetivos do estudo, não sabemos qual seria a evolução da reflexão em períodos prolongados de ortostase, pois seria importante a sua análise para a melhor compreensão da realidade da reflexão em humanos no cotidiano.

Também, o fato de terem sido considerados os valores de pressão arterial obtidos de apenas uma medição realizada pelo método oscilométrico pode não refletir a média real da pressão arterial dos indivíduos, já que a pressão arterial varia constantemente e por isso têm sido recomendadas duas a três medições em avaliações feitas em condições basais (*IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2004; Pickering *et al.*, 2005). Não procedemos desta forma porque as compressões repetidas da artéria braquial poderiam aumentar a ansiedade nos indivíduos além da possibilidade de indução de vasomotricidade por compressões repetitivas. Além disso, não encontramos uma orientação específica acerca disso.

Foram observados seis indivíduos cujo IMC permitiu classificá-los como obesidade do grau I (1 indivíduo) e outros 5 como sobrepeso de acordo com a classificação de Jensen (2005, p.1552). Porém, esse fato pode não ter influenciado significativamente as médias de resultados porque apenas em um indivíduo com sobrepeso foi observada uma diminuição de AIXC e de AIXR.

Por outro lado foi utilizado um novo elemento de análise do contorno da onda de pulso carotídeo no presente estudo, pelo fato de termos subdividido a curva da

onda carotídea em três áreas (sistólica, incidente e refletida). Não sabemos com que precisão estes elementos refletem as alterações mínimas que ocorrem no contorno do pulso arterial.

Implicações do estudo

A antecipação de reflexão da onda de pressão arterial carotídea pode estar envolvida no conjunto de mecanismos fisiológicos que mantêm a pressão de perfusão cerebral em ortostase. Isso pode ter um papel importante no mecanismo de tolerância ortostática que pode ter sido originado no processo evolutivo de assunção do bipedalismo pelos primatas. Este achado pode ter implicação no entendimento das doenças cardiovasculares com o envelhecimento incluindo, a hipertensão arterial e a síncope associada à rigidez arterial.

O ortostatismo causou uma reflexão precoce da onda de pulso e uma elevação do índice de incremento carotídeo e radial. Essas alterações foram acompanhadas de atenuação da amplificação do pulso e de uma menor queda da pressão arterial sistólica carotídea, sugerindo a participação da reflexão do pulso arterial nos mecanismos fisiológicos de adaptação dos seres humanos ao bipedalismo.

Sugestão

Seria importante avaliarem-se as alterações da componente refletida durante o *tilt test* em indivíduos normais acima de 40 anos de idade comparados ao grupo da faixa etária abaixo desta. Este tipo de delineamento traria alguma contribuição para o conhecimento do grau de comportamento de reflexão nos dois grupos etários, e ajudaria no conhecimento de possíveis implicações da variação da reflexão do pulso durante a ortostase em indivíduos com rigidez decorrente de outros fatores de risco.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abboud FM, Chapleau MW. **Effects of pulse frequency on single-unit baroreceptor activity during sine-wave and natural pulses in dogs.** *Journal of Physiology*, 401: 295 – 308, 1988.

Adji A, Hirata K, O'Rourke MF. **Clinical use of indices determined non-invasively from radial and carotid pressure waveforms.** *Blood Pressure Monitoring*, 11: 215 – 221, 2006.

Adji A, O'Rourke MF. **Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform.** *Blood Pressure Monitoring*, 9: 115 – 121, 2004.

Albaladejo P, Asmar R, Safar ME, Benetos A. **Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness.** *Journal of Human Hypertension*, 14: 137-141, 2000.

Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, *et al.* **Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients.** *Hypertension*, 38: 949- 952, 2001.

Abitbol MM. **Effect of posture and locomotion on energy expenditure.** *American Phys Anthropology*, 77: 191 – 100, 1988.

Abitbol MM. **Variation in blood supply allocation for quadrupedal and for bipedal postrure and locomation.** *American Phys Anthropology*, 80: 239 – 258, 1989.

Applegate WB, Davis BR, Black HR, Smith WM, Miller ST, Burlando AJ. **Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP) cohort.** *Journal of American Geriatry Society*, 39: 1057-1064, 1991.

Asmar R, Benetos A, Topouchian J, *et al.* **Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies.** *Hypertension*, 26: 485 - 490, 1995.

Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. **Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflection with very-low dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: comparison with atenolol.** *Journal of the American College of Cardiology*, 38: 922 - 926, 2001.

Asmar RG, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. **Pulse pressure and aortic pulse wave velocity are markers of cardiovascular risk in hypertensive population.** *American Journal of Hypertension*, 14:

91 - 97, 2001.

Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. **Quantification of alterations in structure and function of elastin in arterial media.** *Hypertension*, 32:

170 -175, 1998.

Avolio A, O'Rourke M. **Baroreflex function: improved characterization by use of central vascular parameters compared with peripheral pressure.** *Journal of Hypertension*, 20: 1067 - 1070, 2002.

Avolio AP, Chen S-G, Wang R, *et al.* **Effects of ageing on changing arterial compliance and left ventricular load in a Northern Urban Chinese Urban Community.** *Circulation*, 68: 50 - 58, 1983.

Avolio AP, Deng Eq., Li WQ, *et al.* **Effects of ageing on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China.** *Circulation*, 71: 202 - 210, 1985.

Barnett SR, Morin RJ, Kiely DK, *et al.* **Effects of age and gender on autonomic control of blood pressure dynamics.** *Hypertension*, 33:

1195 - 1200, 1999.

Benetos A, Safar M, Rudnichi A. *et al.* **Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population.** *Hypertension*, 30: 1410 - 1415, 1997.

Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. **Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive patients.** *Hypertension*, 32: 560 - 564, 1998.

Belz GG. **Elastic properties and windkessel function of the human aorta.** *Cardiovascular Drugs Therapy*, 9: 73 – 83, 1995.

Berger DS, Robinson KA, Shroff SG. **Wave propagation in coupled left ventricle-arterial system – implications for aortic pressure.** *Hypertension*, 22: 1079 – 1089, 1996.

Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safra ME. **Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients.** *Hypertension*, 33: 1111-1117, 1999.

Bloomfield D, Maurer M, Bigger Jr. T. **Effects of age on outcome of tilt table testing.** *American Journal of Cardiology*, 83: 1055 - 1058, 1999.

Borst CW, Wieling W, van Brederoderode JFM, Hond A, De Rijk LG, Dunning AJ. **Mechanisms of initial heart response to postural change.** *American Journal of Physiology(Heart, Circ Physiol 12)*: H676 – H681, 1982.

Bortel LM, Balkestein EJ, Heijden-Spek JJ, *et al.* **Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking.** *Journal of Hypertension*, 19: 1037 – 1044, 2001a.

Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, *et al.* **Clinical applications of arterial Stiffness, task Force III: Recommendations for use Procedures.** *American Journal of Hypertension*, 15: 445 - 452, 2002.

Bortel LM, Struijjer-Boudier HA, Safar ME. **Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension.** *Hypertension*, 38: 914 – 921, 2001b.

Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Lagrain S, Girerd X. **The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries.** *Hypertension*, 34[Part 2]: 889 - 892, 1999.

Boutouyrie P, Busy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. **Association between local pulse pressure, mean blood pressure and large-artery remodeling.** *Circulation*, 100: 1387-1393, 1999.

Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, *et al.* **Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. A longitudinal study.** *Hypertension*, 10 - 15, 2002.

Bramwell JC, Hill AV, McSwincy BA. **The velocity of the pulse wave in man in relation to age as measured by hot wire sphygmograph.** *Heart*, 10: 233-255, 1923.

Bramwell JC, Hill AV. **The velocity of the pulse wave in man.** *Proc R Soc Lond B Biol Sci.*, 93: 298 - 306, 1922.

Bramwell JC, Hill AV. **Velocity of transmission of pulse-wave and elasticity of the arteries.** *Lancet*; 1992; 1: 891 - 892.

Broyd C, Harrison E, Raja M, Millasseau SC, Poston L, Chowienczyk PJ. **Association of pulse waveform characteristics with birth weight in young adults.** *Journal of Hypertension*, 23: 1391-1396, 2005.

Bulpitt CJ, Cameron JD, Rajkumar C *et al.* **The effect of age on vascular compliance in man. Which are the appropriate measures?** *Journal of Human Hypertension*, 13: 753 – 758, 1999.

Burke GL, Evans GW, Rilley WA, *et al.* **Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-age adults. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study.** *Stroke*, 26: 386 – 391, 1995.

Cameron JD, McGrath BP, Dart AM. **Use of radial artery applanation tonometry and generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension.** *Journal of American College of Cardiology*, 32: 1214 – 1220, 1998.

Casale PN, Devereux RB, Kligfield P, *et al.* **Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: development and prospective validation of improved criteria.** *Journal of the American College of Cardiology*, 6: 572-580, 1985.

Chapleau MW, Abboud FM. **Contrasting effects of of static and pulsatile pressure on carotid baroreceptor activity in dogs.** *Circulation Research*, 61: 648 – 658, 1987.

Chapleau MW, Ajduczuk G, Abboud FM. **Pulsatile activation of baroreceptors causes central facilitation of baroreflex.** *American Journal of Physiology*, 256: H1735 – H1741, 1989.

Chen C, Nevo R, Fetics B, *et al.* **Estimation of Central Aortic Pressure waveform by Mathematical Transformation of radial Tonometry Pressure.**

Validation of Generalized Transfer Function. *Circulation*, 95: 1827-1836, 1997.

Chen C, Ting C, Nussbacher A, *et al.* **Validation of Carotid Artery Tonometry as a Mean of Estimating Augmentation Index of Ascending Aortic Pressure.** *Hypertension*, 27: 168 -175, 1996.

Chen CH, Hu HH, Lin YP, Chern CM, Hsu TL, Ding PY. **Increased arterial wave reflection may predispose syncopal attacks.** *Clinical Cardiology*, 23: 825 - 830, 2000.

Chen CH, Nakayam M, Nevo E, Fetics BJ, Maughan WL, Kass DA. **Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: Implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly.** *Journal American Collage of Cardiology*, 32: 1221-1227, 1998.

Chiu AW, Chen KK, Chen MT, Chang LS, Chang MS. **Penile brachial index in impotent patients with coronary artery disease.** *European Urology*, 19(3): 213 – 216, 1991.

Cifkova R, Erdine S, Fagard R. *et al.* **ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines.** *J Hypertension*, 21: 1779-1786, 2003.

Cockcroft JR, Webb DG, Wilkinson IB. **Arterial stiffness, hypertension and diabetes.** *Journal of Human Hypertension* 14: 377-380, 2000.

Cockcroft JR, Wilkinson IB. **Arterial stiffness and pulse contour analysis: an age old concept revisited [Letter].** *Clinical Science*, 103: 379-380, 2002.

Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, *et al.* **Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease.** *Hypertension*, 26: 503 - 508, 1995.

Continuing Medical Education – Professional Education Service Group: New Clinical Evidence – Augmentation Index and Cardiovascular Disease Management. Dallas: Texas, 2005. 20 p.

Convertino VA. **Mechanisms of blood pressure regulation that differ in men reatedly exposed to high-G acceleration.** *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.*, 280: R947 – R958, 2001.

Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA, Kuusela TA, Tahvanainen KUO, Eckberge DL. **Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration.** *Journal of Physiology*, 517: 617- 628, 1999.

Cooper VL, Hainsworth R. **Carotid baroreceptor reflexes in humans during orthostatic stress.** *Experimental Physiology* 86: 677- 682, 2001.

Cooper VL, Hainsworth R. **Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerance to orthostatic stress.** *Clinical Science (Lond)*, 103: 221- 226, 2002.

Cowley AW. **Long-term control of blood pressure.** *Physiology Reviews*, 72: 231 – 300, 1992.

Danias PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ. **Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults.** *American Journal of Cardiology*, 91: 195-199, 2003.

Davies JI, Struthers AD. **Pulse wave analysis and pulse wave velocity: A critical review of their strengths and weakness.** *Journal of Hypertension*, 21: 463-472, 2003.

Dawson B, Trapp R. Regressão à média. In: **Bioestatística básica e clínica.** 3ª ed. RJ: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda. 2003, p. 180

Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA. **Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regulary recurring stress.** *Circulation*, 68: 470-476, 1983.

Dindar A, Cetin B, Ertugrul. **Sublingual isosorbide dinitrate-stimulated tilt test for diagnosis of vasovagal syncope in children and adolescents.** *Pediatry Cardiology*, 24(3): 270-273, 2003.

Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. **Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure.** *Hypertension*, 34: 375- 380, 1999.

Drinnan MJ, Allen J, Murray A. **Relation between heart rate and pulse transit time during paced respiration.** *Physiological Measurement*, 22: 425 - 432, 2001.

Drzewiecki GM, Melbin J, Noordegraaf A. **Arterial tonometry: Review and analysis.** *Biomechanics*, 16: 141 -152, 1983.

Drzewiecki GM, Melbin J, Noordegraaf A. **Deformational forces in arterial tonometry.** *IEEE Front Eng Comput Health Care*, 28: 642 - 645, 1984.

Edwards DG, Gauthier AL, Hayman MA, Lang JT, Kenefick RW. **Acute effects of cold exposure on central wave reflection.** *Journal of Applied Physiology*, 100: 1210 -1214, 2006.

Edwards DG, Lang JT. **Augmentation index and systolic load are lower in competitive endurance athletes.** *American Journal of Hypertension*, 18: 679-683, 2005.

Elias J. **Influência da ortostase no comportamento funcional dos grandes vasos arteriais.** [Dissertação de Mestrado]. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); 2002. 109 p.

Elizabeth O, Lau Y, Tse H-F, Raymond HW, *et al.* **Prediction of aortic augmentation index using radial pulse transmission-wave analysis.** *American Journal of Hypertension*, 24: 723 -730, 2006.

Ermis C, Samniah N, Sacaguchi S, *et al.* **Comparison of catecholamine response during tilt-table-induced vasovagal syncope in patients <35 to those >65 years of age.** *The American Journal of Cardiology*, 93: 224 - 227, 2004.

Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF. **Immediate heart-rate response to standing: A simple test for autonomic neuropathy in diabetes.** *British Medical Journal*: 145 – 147, 1978.

Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, *et al.* **Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects.** *Journal of Hypertension*, 17: 1117-1123, 1999.

Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. **Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly?.** *Age and Aging*, 36: 43 – 48, 2007.

Fetics B, Nevo E, Chen CH, Kass DA. **Parametric model derivation of transfer function for non-invasive estimation of aortic pressure by radial tonometry.** *IEEE Trans Biomed Eng.*, 46: 698 - 706, 1999.

Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. **Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary disease?.** *The Framingham Heart Study. Circulation*, 100: 354-360, 1999.

Fu Q, Witkowski S, Levine BD. **Vasoconstrictor reserve and sympathetic neural control of orthostasis.** *Circulation*, 110: 2931 - 2937, 2004.

Fuji M, Yaginuma T. **Non-invasive detection for wave reflection in the arterial system by using carotid pulse wave and its clinical application.** *Journal of Japanese Collage of Angiology*, 29: 545 – 551, 1989.

Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. **Validation of the transfer function Technique for generating central from peripheral upper limbs pressure waveform.** *Am J Hypertens.*, 17: 1059 -1067, 2004.

Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, *et al.* **Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives.** *American Journal of Hypertension*, 14: 573 - 577, 2001.

Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, *et al.* **Gender differences in timing of arterial wave reflection beyond differences in body height.** *Journal of Hypertension*, 16: 363 - 370, 2003.

Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. **Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure.** *Hypertension*, 42: 136 -142, 2003.

Grubb BP, Gerard G, Roush K, *et al.* **Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope: a paradox and unexpected response.** *Circulation*, 84: 1157 – 1164, 1991.

Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. **Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure.** *Circulation*, 103: 987 – 992, 2001.

Haesler E, Lyon X, Pruvot E, Kappenberger L, Hayoz D. **Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis.** *Journal of Hypertension*, 22: 1317- 1322, 2004.

Hansen KW, Orskov H. **A plea for consistente reliability in ambulatory blood pressure monitors: a reminder.** *Journal of Hypertension*, 10: 1313 – 1315, 1992.

Hasegawa M, Rodbard S. **Effect of posture on arterial pressure, timing of the arterial sounds and pulse wave velocities in the extremities.** *Cardiology*, 64: 122 – 132, 1979.

Hashimoto J, Watabe D, Hatanaka R, *et al.* **Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy.** *American Journal of Hypertension*, 19: 27- 32, 2006.

Hayashi T, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Ueda H. **Reflection in arterial system and risk of coronary heart disease.** *American Journal of Hypertension*, 15: 405 - 409, 2002.

Haynes FW, Ellis LB, Weiss S. **Pulse wave velocity and arterial elasticity in arterial hypertension, arteriosclerosis, and related conditions.** *American Heart Journal*, 11: 385 – 340, 1936.

Hayward CS, Kelly RP. **Gender-related differences in the central arterial pressure waveform.** *Journal of the American College of Cardiology*, 30: 1863 -1871, 1997.

Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. **Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis. A Clinical application.** *Journal of the American College of Cardiology*, 3: 521 - 528, 2002.

Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, *et al.* **Effect os age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: A Population study.** *Hyperyension*, 35: 637 - 642, 2000.

Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. **Pulse wave analysis and pulse wave velocity – A Review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov.** *Circulation Journal*, 70: 1231 – 1239, 2006.

Hope SA, Meredith IT, Cameron JD. **Effect of non-invasive calibration of radial waveforms on error in transfer-function-derived central aortic waveform characteristics.** *Clinical Science*, 107: 205 - 211, 2004.

Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. **Comparison of generalized and gender-specific transfer function for the derivation of aortic waveform.** *American Journal of Physiological Heart Circulation Physiology*, 283: H1150 - H1156, 2002.

Hoshida S, Kario K, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. **Altered aortic properties in elderly orthostatic hypertension.** *Hypertension Research*, 28: 15 – 19, 2005.

Hsieh K-Y, O'Rourke MF, Avolio A, *et al.* **Pressure wave contour in ascending aorta of children – paradoxical similarity to the elderly.** *Aust NZ Med.*, 19: 555, 1989.

Hulsen HT, Nijdam M-E, Bos W-J, Uiterwaal CS, Oren A, Grobbee DE, Bots M. **Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants.** *Journal of Hypertension*, 24: 1027 - 1032, 2006.

Iketani Y, Iketani T, Takazawa K, Yamashina A. **The influence of peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension.** *Hypertens Res-Clin & Exp*, 23: 451 - 458, 2000.

IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*, vol 82, suplemento IV, 2004.

Jacob G, Atkinson D, Jordan K *et al.* **Effects of standing on cerebrovascular resistance in patients with idiopathic orthostatic intolerance.** *American Journal of Medicine*, 106: 59 – 64, 1999.

Jansen RW, Lenders JW, Thien T, Hoefnagels WH. **The influence of age and blood pressure on the hemodynamic and humoral response to head-up tilt.** *Journal of American Geriatrics Society*, 37(6): 528 - 532, 1989.

Jáuregui-Renaud K, Hermosillo JAG, Járdon JL, *et al.* **Cerebral blood flow during supine rest and the first minute of head-up tilt in patients with orthostatic intolerance.** *Europace*, 7: 460 – 464, 2005.

Jensen MD. **Obesidade.** In: Cecil – Tratado de Medicina Interna, vol 2; 22ed. Elsevier Editora Ltda. S Paulo; 2005 (233): p. 1552.

Jones CJ, Sugawara M. **“Wavefrontes” in the aorta – implications for the mechanisms of left ventricular ejection and aortic valve closure.** *Cardiovascular Research*, 27: 1902 – 1905, 1993.

Kannam JP, Levy D, Larson M, Wilson PW. **Shorty stature and risk for mortality and cardiovascular events disease. The Framingham Heart Study.** *Circulation*, 90: 2241 - 2247, 1994.

Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. **Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke: The Framingham study.** *JAMA*, 245: 1225 – 1229, 1981.

Karamanoglu M, Gallagher DE, Avolio AP, O'Rourke MF. **Pressure wave propagation in a multibranched model of the human upper limb.** *American Journal of Physiology*, 269: H1363 - H1369, 1995.

Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. **An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man.** *European Heart Journal*, 14: 160-167, 1993.

Kardos A, Rudas L, Simon J, Gingl Z, Csanady M. **Effect of postural changes on arterial baroreflex sensitivity assessed by the spontaneous sequence method and Valsava manoeuvre in healthy subjects.** *Clin Auto Res.*, 7: 143 – 148, 1997.

Kazanavicius E, Gircys R, Vrubliauskas A. **Mathematical methods for determining the foot point of the arterial pulse wave and evaluation of proposed methods.** *Information Technology and Control*, 34: 29 - 36, 2005.

Kelly R, Fitchett D. **Non-invasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: A validation and repeatability study of a new technique.** *Journal of the American College of Cardiology*, 20: 952 - 963, 1992.

Kelly R, Haward C, Avolio A, O'Rourke M. **Non-invasive determination of age-related changes in human arterial pulse.** *Circulation*, 80: 1652 - 1659, 1989b.

Kelly R, Haward C, Ganis J, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. **Non-invasive registration of the arterial pulse waveform using high-fidelity applanation tonometry.** *J Vasc Med Biol.*, 3: 142 - 149, 1989a.

Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. **Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse wave velocity in healthy men.** *Hypertension*, 37: 1429 - 1433, 2001.

Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. **Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives.** *American Journal of Physiology*, 268: H411-H418, 1995.

Kingwell BA, Wadell TK, Madley TL, Cameron JD, Dart AM. **Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease.** *Journal of the American College of Cardiology*, 40: 773 - 779, 2002.

Kivitting P, Matre K, Hessevik I, Gromg K, Segadal L. **Velocity distribution in the ascending aort pigs during chronotropic and inotropic stimulation.** *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 33: 199 - 205, 1999.

Kohara K, Jiang Y, Igasa M, Hiwada K. **Effect of reflection of arterial pressure on carotid circulation in essential hypertension.** *American Journal of Hypertension*, 12: 1015 - 1020, 1999.

Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaky Y, Kobayashi T, Miki T. **Radial augmentation index: A useful and easily obtainable parameter for vascular aging.** *American Journal of Hypertension*, 18: 11S - 14S, 2005.

Kornet L, Hoeks AP, Janssen BJ, Willigers JM, Reneman RS. **Carotid diameter variations as a non-invasive tool to examine cardiac baroreceptor sensitivity.** *Journal of Hypertension*, 20: 1165- 1173, 2002.

Kroeker EJ, Wood EH. **Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man.** *Circulation Research*, 3: 623 - 632, 1955.

Kung CF, Luscher TF. **Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta.** *Hypertension*, 25 (2): 194 – 200, 1995.

Laitinen T, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E, Hartikainen J. **Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects.** *Journal of Applied Physiology*, 96: 2333 - 2340, 2004.

Lakatta EG. **Aging effects on the vascular health. Risk factors for cardiovascular disease.** *Am J Geriatric Cardiol.*, 3: 11-17, 1994.

Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, *et al.* **Spontaneous baroreflex sensitivity: Toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension?** *Journal of Hypertension*, 20: 935 - 944, 2002.

Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. **Heart rate: An important confounder of pulse wave velocity assessment.** *Hypertension*, 14: 1083 - 1087, 2002.

La Rovera MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. **Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction.** *Lancet* 1998; 351: 478 – 484.

László Z, Rossler A, Hinghofer-Szalkay HG. **Cardiovascular and humoral readjustment after different levels of head-up tilt humans.** *Avia Sapce Environ Med.*, 72: 193 – 201, 2001.

Latham RD, Rubal BJ, Westehof N, Sipkema P, Walsh RA. **Nonhuman primate model for regional wave travel and reflections along aortas.** *American Journal Physiological Heart Circulation Physiology.* 253: H299 – H306, 1987.

Latham RD, Tran CC, Fanton JW, White CD, Owens RW, Self DA. **Aortic wave reflection and impedance as function of posture in a chronic primate model.** *The Physiologist*, 35 (1 suppl): S53 – S54, 1992.

Laurent P, Albaladejo P, Safar ME, *et al.* **Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease.** *Hypertension*, 39: 735 - 738, 2002

Laurent P, Albaladejo P, Blacher J, Rudnichi A, Smulyan H, Safar ME. **Heart rate and pulse amplification in hypertensive subjects.** *American Journal of Hypertension*, 16: 363 - 370, 2003.

Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, *et al.* **Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.** *Hypertension*, 37:1236 - 1241, 2001.

Laurent S, Cockcroft J, van Borte L, *et al.* **Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications.** *European Heart Journal*, 27: 2588 - 2605, 2006a.

Laurent S, Katsahian S, Fassota C, *et al.* **Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension.** *Stroke*, 34:1203 - 1206, 2003.

Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier. **Clinical applications of arterial stiffness: Therapeutics and Pharmacology.** *American Journal of Hypertension* 15:453-458, 2002.

Laurent S, Tropeano A, Boutouyrie P. **Pulse pressure reduction and cardiovascular protection.** *Journal of Hypertension*, 24 (suppl): S13 – S18, 2006b.

Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. **Arterial wall compliance in diabetes.** *Diabet Med.*,9: 114-119, 1992.

Lehmann ED, Hopkins KD, Rawesh A, *et al.* **Relation between number of cardiovascular risk factors/events and non-invasive doppler ultrasound assessments of aortic compliance.** *Hypertension*, 32: 565 - 569, 1998.

Lehmann ED, Watts GF, Gosling RG. **Aortic distensibility and hypercholesterolaemia.** *Lancet*, 340: 1171-1172, 1993.

Lekakis JP, Ikonomidis I, Protogerou AD, *et al.* **Arterial wave reflection is associated with severity of extracoronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease.** *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 13: 236 - 242, 2006.

Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, *et al.* **Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial**

stiffness during beta-adrenergic stimulation. *Journal of Hypertension*, 22: 511 - 517, 2004a.

Lemogoum D, van Bortel LV, Najem B, *et al.* **Arterial stiffness and wave reflections in patients with sickle cell disease.** *Hypertension*, 44: 924 - 929, 2004b.

Liang Y, Gatzka CD, Du X, Cameron JD, Kinngwell BA. **Effects of heart rate on arterial compliance in men.** *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 26 (4): 342 – 346, 1999.

Liang YL, Teed H, Kotsopoulos D, *et al.* **Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size.** *Clinical Science*, 95: 669-679, 1998.

London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. **Arterial wave reflection and survival in end-stage renal failure.** *Hypertension*, 38: 434 - 438, 2001.

London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Safar. **Increased systolic pressure in chronic uremia: role of arterial wave reflections.** *Hypertension*, 20: 10 - 19, 1992.

London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Stimpel M. **Influence of sex on arterial haemodynamics of blood pressure: Role of body height.** *Hypertension*, 26: 514 - 519, 1995.

London GM, Pannier BM, Guerin AP. **Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance and wave reflection in end-stage renal disease. Comparactive effects of ACE inhibition and calcium channel blockade.** *Circulation*, 90: 2786 - 2796, 1994.

London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Metivier F. **Body height as a determinant of carotid pulse contour in humans.** *Journal of Hypertension*, 10 (Suppl6): S93 - S95, 1992.

MacDonalds DA. **Regional pulse-wave velocity in the arterial tree.** *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Enviromental and Exercise Physiology*, 24: 73-78, 1967.

Mackay RS, Marg E, Oechsli R. **Automatic tonometer with exact theory: Various biological applications.** *Science*, 131: 1688-1689, 1960.

Mahmud A, Feely J. **Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform.** *Hypertension*, 38: 227 - 231, 2001.

Mahamud A, Feely J. **Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification.** *Hypertension*, 41: 183 – 188, 2003.

Mahmud A, Feely J. **Divergent effect of acute and chronic alcohol on arterial stiffness.** *Journal of Hypertension*, 15: 240 - 243, 2002.

Maliani G, Ferrari A, Gregorini L, parati G, *et al.* **Spectral analysis to assesses increased sympathetic tone in arterial hypertension.** *Hypertension*, 17: 36 – 42 (Suppl III), 1991.

Malik M, Camm AJ. **Heart rate variability** (eds) 1995 (New York: Futura).

Mancia G, Bertneri G, Grassi G, *et al.* **Effects of blood pressure measurement by the doctor on the patient's blood pressure and heart rate.** *Lancet*, 2: 695 - 698, 1983.

Mangoni AA, Mircoli L, Giannatasio C, Ferrari AU, Mancia G. **Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo.** *Journal of Hypertension*, 14: 897 – 901, 1996.

Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. **Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size.** *Hypertension*, 22: 876 - 883, 1993.

Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Knetsch AM, van den Meiracker AH, Schalekamp MADH, Hofman A, Witteman JCM. **Arterial stiffness as candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: The Rotterdam study.** *Journal of Hypertension*, 24: 339 – 344, 2006.

McEniery CM, Yasmin, Hall IR, *et al.* **Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity.** *Journal of American College of Cardiology*, 46: 1753 – 1760, 2005.

McGrath BP, Liang YL, Kotsopoulos D, Cameron JD. **Impact of physical and physiological factors on arterial function.** *Clinical Pharmacological Physiology*, 28: 1104 - 1107, 2001.

McVeigh GE. **Pulse waveform analysis and arterial wall properties.** *Hypertension*, 41: 1010 - 1011, 2003.

Medow MS, Minson CT, Stewart JM. **Decreased microvascular nitric oxide-dependent vasodilation in postural tachycardia syndrome.** *Circulation*, 112: 2611 - 2618, 2005.

Millasseau SC, Patel SG, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. **Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse: Is a transfer function necessary?** *Hypertension*, 41: 1016 - 1020, 2003.

Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. **Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: Influence of timing algorithm and heart rate.** *Hypertension*, 45: 222 - 226, 2005.

Milnor WR. **Arterial impedance as ventricular afterload.** *Circulation Research*, 36: 565 - 570, 1975.

Macfarlane PW. **Minnesota coding and the prevalence of ECG abnormalities.** *Heart*, 84: 582 - 584, 2000.

Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, *et al.* **Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham heart study.** *Hypertension*, 43: 1239 - 1245, 2004.

Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, *et al.* **Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness. The Framingham Heart Study.** *Circulation*, 112: 3722 - 3728, 2005.

Mitchell GF. **Increased aortic stiffness; an unfavorable cardiorenal connection.** *Hypertension*, 43: 151 - 153, 2004.

Monahan KD, Tanaka H, Dineno FA, Seals DR. **Central arterial compliance is associated with age and habitual exercise-related differences in cardiovascular baroreflex sensitivity.** *Circulation*, 104: 1627 - 1632, 2001.

Muller JE, Ludmer PL, Willich SN *et al.* **Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death.** *Circulation*, 75: 131 - 138, 1987.

Muller JE, Stone PH, Turi ZG, *et al.* **Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction.** *New England Journal of Medicine*, 13: 1315 - 1322, 1985.

Murakami T. **Squatting: The hemodynamic change is induced by enhanced aortic wave reflection.** *American Journal of Hypertension*, 15: 986 - 988, 2002.

Murgo JP, Giolma JP, Altobelli SA. **Signal acquisition and processing for human haemodynamic research.** *Proc IEEE*, 65: 696 - 702, 1977.

Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. **Aortic input impedance in normal man: Relationship to pressure waveforms.** *Circulation*, 62: 105 - 116, 1980.

Murray WB, Foster PA. **The peripheral pulse wave: information overlooked.** *Journal of Clinical Monitoring* 12: 365 - 377, 1996.

Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K, Hayashi T. **Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is powerful predictor of restenosis percutaneous transluminal coronary angioplasty.** *Circulation*, 101: 470 - 472, 2000.

Naschitz Je, Mazov I, Eridzhanyan K, Keren D, Rennert HS, Yeshurun D. **Hypotensive reactions on passive head-up tilt testing of hypertensive patients.** *Journal of Human Hypertension*, 10: 369 - 373, 1996.

Nichols W, O'Rourke ME. **McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and clinical Principles.** 4th ed. Arnold Publisher, London; 1998, p.201-222, 346 - 377, 450-477.

Nichols W, O'Rourke ME. **McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and clinical Principles.** 5th ed. Arnold Publisher, London, 2005, p. 450 - 477.

Nichols WW, Avolio AP, Kelly RP, *et al.* **Effects of age and of hypertension on wave travel and reflection.** In: O'Rourke MF, Safar M, Dzau V (eds). *Arterial vasodilation: mechanisms and therapy*. London: Edwards Arnold; 1993, p. 23 – 40.

Nichols WW, Edwards DG. **Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure; deleterious effect and implications for therapy.** *Journal of Cardiovascular Pharmacological Therapy*, 6: 5 - 21, 2001.

Nichols WW, Nicolini FA, Pepine CJ. **Determinant of isolated systolic hypertension in the elderly.** *Journal of Hypertension*, 10 (suppl 6): 573 - 577, 1992.

Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, *et al.* **Effects of age ventricular-vascular coupling.** *American Journal of Cardiology*, 55: 1179 - 1184, 1985.

Nichols WW. **Clinical measurement of arterial stiffness obtained from non-invasive pressure waveforms.** *Hypertension*, 18: 3S - 10S, 2005.

Nurnberger J, Dammer S, Opazo Saez AM, Phillip T, Schafers RF. **Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young healthy males.** *Journal of Human Hypertension*, 17 (3): 153 - 158, 2003.

O'Leary DD, Kimmerly DS, Cechetto AD, Shoemaker JK. **Differential effect of head-up tilt on cardiovagal and sympathetic baroreflex sensitivity in humans.** *Experimental Physiology*, 88(6): 769 - 774, 2003.

O'Rourke MF, Blazek JV, Morreels Jr CL, Krovetz LJ. **Pressure wave transmission along the human aorta. Changes with age and in arterial degenerative disease.** *Circulation Research*, 23: 567 – 579, 1968.

O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. **History.** In: Pine JW Jr, ed. *The arterial pulse*. Philadelphia, Pa: Lea & Frieberger; 1992: p. 3 -14.

O'Rourke MF, Mancia G. **Arterial Stiffness.** *Journal of Hypertension*, 17:1-4, 1999.

O'Rourke MF, Nichols WW. **Aortic diameter, aortic stiffness and wave reflections increase with age and isolated systolic hypertension.** *Hypertension*, 45: 652 - 658, 2005.

O'Rourke MF, Nichols WW. **Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovascular baroreflex function in older physically active men?** *Circulation*, 105: E11, 2002.

O'Rourke MF, Pauca A, Jiang X. **Pulse wave analysis.** *Journal of Clinical Pharmacology*, 51: 507 - 522, 2001.

O'Rourke MF, Pauca AL. **Augmentation of aortic and central arterial pressure waveform.** *Blood Pressure Monit.*, 9: 179 - 185, 2004.

O'Rourke MF, Yaginuma T, Avolio AP. **Physiological and pathophysiological implications of ventricular/vascular coupling.** *Ann Biomed Eng.*, 12: 119 -134, 1984.

O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. **Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values.** *American Journal of Hypertension*, 15: 426 - 444, 2002.

O'Rourke MF. **Arterial function health and disease.** Endimburg: Churchill-Livingstone, 1982: 94-132, 185 - 243.

O'Rourke MF. **Pressure and flow waves in systemic arteries and anatomical design of the arterial system.** *Journal of Applied Physiology*, 23: 139 - 149, 1967.

O'Rourke MF. **Influence of ventricular ejection on the relationship between central aortic and brachial pressure pulse in man.** *Cardiovascular Research*, 4: 291 - 300, 1970.

O'Rourke MF. **The arterial pulse in health and disease** *Am Heart J*, 82: 687 - 702, 1971.

O'Rourke MF. **Wave travel and reflection in arterial system.** *Journal of Hypertension*, 17 (Suppl 5): S45 - S47, 1999.

Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Nobezawa S. **Absolute change in regional cerebral blood flow in association with upright posture in humans: Orthostatic PET study.** *Journal of Nuclear Medicine*, 42: 707 – 712, 2001.

Pannier, BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. **Methods and devices for measuring arterial compliance in humans.** *American Journal of Hypertension*, 15: 743 - 753, 2002.

Papaioannou TG, Karatzi K, Karatzis E, Papamichel C, Lekakis JP. **Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressure.** *American Journal of Hypertension*, 18: 129 - 136, 2005.

Papaioannou TG, Karatzis EN, Papamichel CM, et al. **Circadian variation of arterial pressure wave reflections.** *American Journal of Hypertension*, 19: 259 - 263, 2006.

Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Gialafos E, et al. **Monitoring of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis: Reproducibility at low blood pressures.** *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 18: 137 - 144, 2004.

Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. **The second peak of the radial artery pressure wave represents aortic systolic pressure in hypertensive and elderly patients.** *British Journal of Anaesthesia*, 92: 651 - 657, 2004.

Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon Nd, Tuckey WY. **Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure?** *Chest*, 102: 1193 – 1198, 1992.

Payne RA, Symeonides CN, Webb DJ, Maxwell SR. **Pulse transit time measured from ECG: an unreliable marker of beat-to-beat blood pressure.** *Journal of Applied Physiology*, 100: 136 - 141, 2006.

Pickering TG. **New ways of measuring blood pressure.** *American Journal of Hypertension*, 19: 988 – 999, 2006.

Pickering TG, Gribbin B, Sleight P. **Comparison of the reflex heart rate response to falling and rising arterial pressure.** *Cardiovascular Research*, 6: 277 - 283, 1972.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, *et al.* **Recommendations for blood pressure measurement in humans. A Statement for Professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research.** *Circulation*, 111: 697 – 716, 2005.

Pressman GL, Newgard PM. **A transducer for the external measurement of arterial blood pressure of arterial blood pressure.** *IEE Trans Biomed Electron.*, 10: 71 - 81, 1963.

Protogerou AD, Blacher J, Mavrikakis M, Lekakis J, Safar ME. **Increased pulse pressure amplification in treated hypertensive subjects with metabolic syndrome.** *American Journal of Hypertension*, 20: 127 – 133, 2007.

Rabben SI, Stergiopoulos N, Hellevik LR, Smiseth OA, Slordahl S, Urheim S. **An ultrasound-based method for determining pulse wave velocity in superficial arteries.** *Journal of Biotechnology*, 37: 1615 - 1622, 2004.

Raviele A, Menozzi C, Brignole M, *et al.* **Value of head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope.** *American Journal of Cardiology*, 76: 267 - 272, 1995.

Richards Jr DW. **On the mechanics of blood flow, with special reference to the influence of change of posture.** *Physiology*, 13: 354 – 363, 1927.

Roman MJ, Ganna A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. **Impact of arterial stiffening of left ventricular structure.** *Hypertension*, 36: 489 - 494, 2000.

Roman MJ, Pini R, Pickering TG, *et al.* **Noninvasive measurements of compliance in hypertensive compared with normotensive adults.** *Journal of Hypertension*, 10 (Suppl 6): S115 – S118, 1993.

Rosler A, László Z, Haditsch B, Hinghofer-Szalkay HG. **Orthostatic stimuli rapidly change plasma adrenomedullin in humans.** *Hypertension* 34: 1147-1151, 1999.

Rowell LB. **Human cardiovascular control.** New York: Oxford Univ. Press, 1993.

Rowell A, Brengelmann GL, Blackmon JL, Bruce RA, Murray JA. **Disparities between aortic and peripheral pulse pressures induced by upright exercise and vasomotor changes in man.** *Circulation*, 37: 1968.

Sá Cunha R, Pannier B, Benetos A, *et al.* **Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects.** *Journal of Hypertension*, 15: 1423 - 1430, 1997.

Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB. **Relation of pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects.** *Journal of the American College of Cardiology*, 22: 1873 - 1880, 1993.

Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. **Central pulse pressure and mortality en end-stage renal disease.** *Hypertension* 39: 735 - 738, 2002.

Safar ME, Frohlich ED. **The arterial system in hypertension: A prospective view.** *Hypertension*, 26: 10 - 14, 1995.

Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. **Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.** *Circulation*, 107: 2864 - 2869, 2003.

Safar ME, London GM. **The arterial system in human hypertension .** In: Swales JD (editor): *Texbook of Hypertension*. London: Blakwell Scientific Publications; 1994. pg 85 – 102.

Safar ME, London GM, Plant GE. **Arterial stiffness and kidney function.** *Hypertension*, 43: 163 - 168, 2004.

Safar ME, Thomas F, Blacher J, *et al.* **Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness.** *Journal of the American College of Cardiology*, 1: 72 - 75, 2006.

Safar ME, Vaisse B, Blacher J, *et al.* **Pulse pressure monitoring of open antihypertensive therapy. Pulse pressure as a useful antihypertensive therapy evaluation.** *American Journal of Hypertension*, 17: 1088 - 1096, 2004.

Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. **Validation of new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave**

and pulse velocity: The pulsepen device. *Journal of Hypertension*, 22: 2285 - 2293, 2004.

Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T, Takatsuji H. **Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry.** *Hypertension*, 21: 866 – 874, 1993.

Schofieldet RS, Schuler BT, Edwards DG, Aranda Jr. JM, Hill JA, Nichols WW. **Amplitude and timing of central aortic pressure wave reflection in transplant recipients.** *American Journal os Hypertension*, 15: 809 - 815, 2002.

Schwid HA, Taylor LA, Smith NT. **Computer model analysis of the radial artery pressure wave.** *Journal of Clinical Monitoring*, 3: 220 - 228, 1987.

Segers P, Rietzschel E, Heireman S, *et al.* **Carotid tonometry versus synthesized aorta pressure waves for estimation of central systolic blood pressure and augmentation index.** *American Journal of Hypertension*, 18: 1168 - 1173, 2005.

Senzaki H, Akagi M, Hishi T, Ishizawa A, Masutani S. **Age associated changes in arterial elastic properties in children.** *European Journal of Peditry* 161: 547- 551, 2002.

Sevre K, Lefrandt JD, Nordby GOI, *et al.* **Autonomic functions in hypertensive and normotensive subjects. The importance of gender.** *Hypertension*, 37: 1351 – 1356, 2001.

Shamsuzzaman ASM, Sugiyama Y, Kamyra A, Fu Q, Mano T. **Head-up suspension in humans: effects on sympathetic vasomotor activity and cardiovascular responses.** *The American Society Physiology*, 1513-1519, 1998.

Sharman JE, Lim R, Qasem AM, *et al.* **Validation of generalized function to noninvasively derive central blood pressure during exercise.** *Hypertension*, 47: 1203 – 1208, 2006.

Shiburi CP, Staessen JA, Mazeko M, *et al.* **Reference values for sphygmoCor measurements in South Africans of African Ancestry.** *American Journal of Hypertension*, 19: 40-46, 2006.

Siebenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ, William B. **The reproducibility of central aortic blood pressure measurement in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography.** *Journal of Human Hypertension*, 13: 625 - 629, 1998.

Simek J, Wichterle D, Melenovsky V, Malik J, Svobodova J, Svacina S. **Pulse wave analysis during supine rest may identify subjects with recurrent vasovagal syncope.** *Clinical Science*, 109: 165 - 170, 2005.

Slavachevsky I, Rachman R, Levi Z, Brosh D, Lidar M, Ravid M. **Effect of enalapril and nifedipine on orthostatic hypotension in older hypertensive patients.** *Journal of American Geriatric Society*, 48: 807 – 810, 2000.

Smith RP, Argod J, Pepin JL, Levy PA. **Pulse transit time: an appraisal of potential applications.** *Thorax*, 54: 452 - 458, 1999.

Smith JJ, Barney JA, Porth CJ, Gorban L, Stadnicka A, Ebert TJ. **Transient hemodynamic responses to circulatory stress in normal male subjects of different ages.** *Physiologist*, 27: 210, 1984.

Smith JJ, Eberth TS. **General response to orthostatic stress.** In: Smith JJ (ed.): *Circulatory response to the upright posture*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990; 1.

Smith JJ, Hughes CV, Ptacin MJ, Barney JA, Tristani FE, Ebert TJ. **The effects of age on hemodynamic response to graded postural stress in normal men.** *Journal of Gerontology*, 42: 406, 1987.

Smith JJ, Porth CM, Molly Erickson BS. **Hemodynamic response to the upright posture.** *Journal of Clinical Pharmacology*, 34: 375 – 386, 1994.

Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. **Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data.** *Journal of American College of Cardiology*, 31: 1103 -10109, 1998.

Smulyan H, Siddiqui DS, Carlson RJ, London GM, Safar ME. **Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses.** *Hypertensio*, 42: 150 -155, 2003.

Steinback CD, O'Leary DD, Bakker J, Cechetto AD, Ladak HM, Shoemaker JK. **Carotid distensibility, baroreflex sensitivity, and orthostatic stress.** *Journal of Applied Physiology*, 99: 64 - 70, 2005.

Steinback CD, O'Leary DD, Wang SS, Kevin SJ. **Peripheral pulse pressure responses to postural stress do not reflect those at the carotid artery.** *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 24: 40 - 45, 2004.

Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. **Relationship between augmentation index obtained from carotid and radial artery pressure waveforms.** *Journal of Hypertension*, 25 (2): 375 – 381, 2007.

Tabara Y, Nakura J, Kondo I, Miki T, Kohara K. **Orthostatic systolic hypotension and the reflection pressure wave.** *Hypertension Research*, 28: 537 – 543, 2005.

Takase B, Uehata A, Nishioka T, Isojima K, Satomura K, *et al.* **Different mechanisms of isoproterenol-induced and nitroglycerin-induced syncope during head-up tilt in patients with unexplained syncope: important role of epinephrine in nitroglycerin-induced syncope.** *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12 (7): 791 - 796, 2001.

Takazawa K, Tanaka N, Takeda K, Kurosu F, Ibukiyama C. **Underestimation of vasodilator effects of nitroglycerin by upper limb blood pressure.** *Hypertension*, 26: 520 - 523, 1995.

Takazawa K. **A Clinical study of second component of left ventricular systolic pressure.** *Journal Tokyo of Medical Collage*, 45: 256 - 270, 1987.

Takazawa K. **Augmentation index in heart disease.** *American Journal of Hypertension*, 18: 15S -18S, 2005.

Tanaka H, Dinenna FA, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. **Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 21: 82 - 87, 2001.

Taylor MG. **Wave travel in non-uniform transmission line, in relation to pulses in the arteries.** *Phys Med Biol.*, 539-590, 1965.

Ten Harkel ADJ, Van Lies Hout JJ, Weilling W. **Assessment of cardiovascular reflexes: influence of posture and period of preceding rest.** *Journal of Applied Physiology*, 68 (1): 147 – 153, 1990.

Toska K, Walloe L. **Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and back to supine position.** *Journal of Applied Physiology*, 92: 1671 - 1676, 2002.

Tran CC, Latham RD, Fanton JW, White CD, Owens RW. **Ventricular/vascular coupling under hypergravity in a chronically instrumented conscious primate model.** *Physiologist*, 35 (1 suppl): S55 – S56, 1992.

Ueda H, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Hayashi T, Yoshikawa J. **Infection point of ascending aortic waveform is powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.** *American Journal of Hypertension*, 15: 823 - 826, 2002.

Uiterwaal CSPM, Anthony S, Launer LJ, *et al.* **Birth weight, growth and blood pressure: an annual follow-up study of children aged 5 through 21 years.** *Hypertension*, 30: 267 – 271, 1997.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO. **Diretrizes do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde para Pesquisas envolvendo Seres Humanos.** Vitória: 2005. p. 9 -14.

Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, *et al.*, **Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults.** *Circulation*, 88: 1456 - 1462, 1993.

Van Lieshout JJ, Harmes MPM, Pott F, Jenstrup M, Secher NH. **Stroke volume of heart and thoracic fluid content during head-up and head-down tilt in humans.** *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 49: 1287- 1292, 2005.

Verbeke F, Segers P, Heireman S, Vanholder R, Verdonck P, van Bortel LM. **Noninvasive assessment of local pulse pressure. Importance of brachial-to-radial pressure amplification.** *Hypertension*, 46: 244 – 248, 2005.

Vlachopoulos C, Hirata K, O'Rourke MF. **Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb**

measurements in hypertensive patients. *Hypertension*, 38:1456 - 1460, 2001.

Vlachoupoulos C, O'Rourke M. **Genesis of the normal and abnormal pulse.** *Curr Probl Cardiol.*, 25; 297- 368, 2000.

Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, *et al.* **Correlation of ultrasound-measured common carotid stiffness with pathological findings.** *Atherosclerosis and Thrombosis Vascular Biology*, 14: 479 - 482, 1994.

Wang Y, Marshall RJ, Shepherd JT. **The effect of changes in posture and of graded exercise on stroke volume in man.** *Journal of Clinical Investigation*, 39: 1051 - 1061, 1960.

Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassing E, Berent R, Eber B. **Arterial stiffness, wave reflection and the risk of coronary artery disease.** *Circulation*, 109: 184 -189, 2004.

Weber T, Auer J, O'Rourke MF, *et al.* **Increased arterial wave reflection predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions.** *European Heart Journal*, 26: 2657-2663, 2005.

Westerhof N, Noodergraf A. **Forward and backward waves in the arterial system.** *Cardiovascular Research*, 6: 648 - 656, 1972.

Wilkinson IB, Cockcroft JR, Webb DJ. **Pulse wave analysis and arterial stiffness.** *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 32 (Suppl3): S33 - S37, 1998.

Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, *et al.* **Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis.** *Journal of Hypertension*, 19: 2079 - 2984, 1998.

Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. **The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans.** *Journal of Physiology*,: 263 - 270, 2000.

Wilkinson IB, Mahammad NH, Tyrrell S, *et al.* **Heart dependence of pulse pressure amplification and arterial stiffness.** *American Journal of Hypertension*, 15: 24 - 30, 2002.

Yaginuma T, Noda T, Tsuchiya M, *et al.* **Interaction of left ventricular contraction and aortic input impedance in experimental and clinical studies.** *Japanese Circulation Journal*, 49: 206 -214, 1985.

Yasmin, Brown MJ. **Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in assessment of arterial stiffness.** *Q J Med.*, 92: 595 - 600, 1999.

Yo Y, Nagano M, Nagano N, Iiyama K, Higaki J, Mikami H, Ogihara T. **Effect of age and hypertension on autonomic nervous regulation during passive head-up tilt .** *Hypertension*, 23: 182 – 186 (Suppl I), 1994.

Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, Yoshioka M, Uchizono Y, Iwase M. **Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, 24: 1783– 1786, 2001.

Zaid A, Benitez D, Gaydecki PA, Vohra A, Fitzpatrick AP. **Haemodynamic effects of increasing angle of head up tilt.** *Heart*, 83: 181 - 184, 2000.

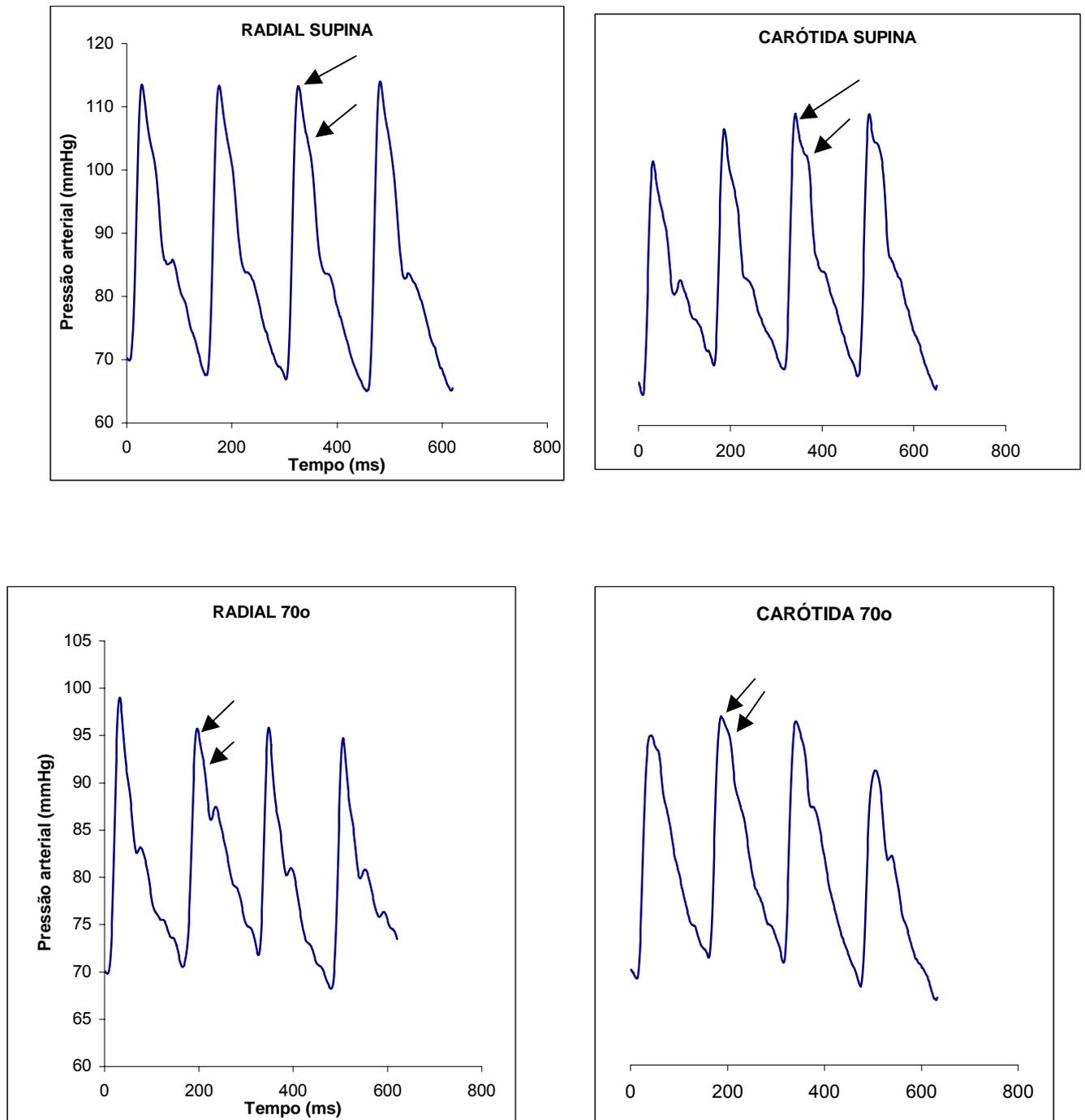


Figura 10: Variação de amplitude das ondas radiais e carotídeas registradas em um indivíduo durante o *tilt test*.

A figura mostra a permanência de ondas sistólicas carotídeas e radiais do tipo C apesar da variação da amplitude das componentes incidente e refletida (setas), após mudança de posição supina para ortostase em 70°.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 30 de novembro de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. Roberto de Sá Cunha
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **“Efeitos Agudos do Teste de Inclinação (Tilt Test) no Tempo e na Amplitude de Reflexão das Ondas de Pressão Carotídea e Radial”**.

Senhor Pesquisador,

Informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no **CEP-106/06**, intitulado: **“Efeitos Agudos do Teste de Inclinação (Tilt Test) no Tempo e na Amplitude de Reflexão das Ondas de Pressão Carotídea e Radial”**, e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 29 de novembro de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro Biomédico / UFES

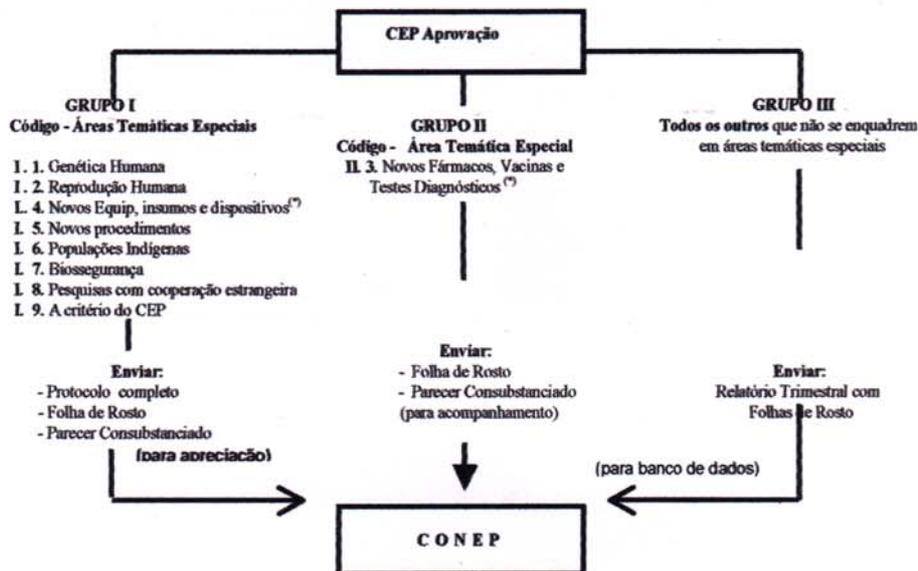


MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (versão outubro/99)

1. Projeto de Pesquisa: EFEITOS AGUDOS DO TESTE DE INCLINAÇÃO NO TEMPO E AMPLITUDE DA REFLEXÃO DA ONDA DE PRESSÃO CAROTÍDEA E RADIAL.			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) Medicina		3. Código: 4.01	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) Diagnóstico
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso) Não se aplica		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções) Rigidez arterial, onda de pulso, reflexão, tilt test			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos 32 No Centro : 32 Total: 32		10. Grupos Especiais : <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrião /Feto () Relação de Dependência (Estudantes , Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica (X)	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: ROBERTO DE SA CUNHA			
12. Identidade: 309182 SSP-ES	13. CPF.: 488847077-49	19. Endereço (Rua, n.º): Av Marechal Campos 1468 UFES	
14. Nacionalidade: Brasileiro	15. Profissão: MEDICO	20. CEP: 29040-090	21. Cidade: Vitória 22. U.F. ES
16. Maior Titulação: Doutorado	17. Cargo Professor Adjunto	23. Fone: 335-7340	24. Fax 3335-7330
18. Instituição a que pertence: Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas		25. Email: robertos@npd.ufes.br	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: <u>10</u> / <u>10</u> / <u>2006</u>			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: Universidade Federal do Espírito Santo		29. Endereço (Rua, n.º): Av. Marechal Campos 1468	
27. Unidade/Orgão: Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – Clínica de Investigação Cardiovascular	30. CEP: 29042-755	31. Cidade: Vitória	32. U.F. ES
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)	33. Fone: 3335-7340	34. Fax.: 3335-7330	
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução Nome: <u>José Geraldo Mill</u> Cargo <u>Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas</u> Data: <u>10</u> / <u>10</u> / <u>2006</u>			
PATROCINADOR Não se aplica ()			
36. Nome:		39. Endereço	
37. Responsável:	40. CEP:	41. Cidade:	42. UF
38. Cargo/Função:	43. Fone:	44. Fax:	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP			
45. Data de Entrada: <u>10/10/06</u>	46. Registro no CEP: <u>306/06</u>	47. Conclusão: Aprovado (X) Data: <u>29/11/06</u>	48. Não Aprovado () Data: ___/___/___
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: <u>29/04/04</u> Data: ___/___/___			
Encaminhado a CONEP: 50. Os dados acima para registro e apreciação () 52. Data: <u>29/11/06</u>		51. O projeto para apreciação (X) 53. Coordenador/Nome <u>Prof. Dr. Fausto Eduardo Lima Pereira</u> Assinatura Comitê de Ética em Pesquisa	Anexar o parecer consubstanciado
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente :	56. Data Recebimento :	57. Registro na CONEP:	
55. Processo :			
58. Observações:			

FLUXOGRAMA PARA PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS (JAN/99)



CÓDIGO - ÁREAS DO CONHECIMENTO (Folha de Rosto Campos 2 e 3)

- 1 - CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA**
 1.01 - MATEMÁTICA
 1.02 - PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA
 1.03 - CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO
 1.04 - ASTRONOMIA
 1.05 - FÍSICA
 1.06 - QUÍMICA
 1.07 - GEOCIÊNCIAS
 1.08 - OCEANOGRAFIA

- 2 - CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (*)**
 2.01 - BIOLOGIA GERAL
 2.02 - GENÉTICA
 2.03 - BOTANICA
 2.04 - ZOOLOGIA
 2.05 - ECOLOGIA
 2.06 - MORFOLOGIA
 2.07 - FISIOLOGIA
 2.08 - BIOQUÍMICA
 2.09 - BIOFÍSICA
 2.10 - FARMACOLOGIA
 2.11 - IMUNOLOGIA
 2.12 - MICROBIOLOGIA
 2.13 - PARASITOLOGIA
 2.14 - TOXICOLOGIA

- 3 - ENGENHARIAS**
 3.01 - ENGENHARIA CIVIL
 3.02 - ENGENHARIA DE MINAS
 3.03 - ENGENHARIA DE MATERIAIS E METALÚRGICA
 3.04 - ENGENHARIA ELÉTRICA
 3.05 - ENGENHARIA MECÂNICA
 3.06 - ENGENHARIA QUÍMICA
 3.07 - ENGENHARIA SANITÁRIA
 3.08 - ENGENHARIA DE PRODUÇÃO
 3.09 - ENGENHARIA NUCLEAR
 3.10 - ENGENHARIA DE TRANSPORTES
 3.11 - ENGENHARIA NAVAL E OCEÂNICA
 3.12 - ENGENHARIA AEROSPAZIAL

- 4 - CIÊNCIAS DA SAÚDE (*)**
 4.01 - MEDICINA
 4.02 - ODONTOLOGIA
 4.03 - FARMÁCIA
 4.04 - ENFERMAGEM
 4.05 - NUTRIÇÃO
 4.06 - SAÚDE COLETIVA
 4.07 - FONOAUDIOLOGIA
 4.08 - FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL
 4.09 - EDUCAÇÃO FÍSICA

- 5 - CIÊNCIAS AGRÁRIAS**
 5.01 - AGRONOMIA
 5.02 - RECURSOS FLORESTAIS E ENGENHARIA FLORESTAL
 5.03 - ENGENHARIA AGRÍCOLA
 5.04 - ZOOTECNIA
 5.05 - MEDICINA VETERINÁRIA
 5.06 - RECURSOS PESQUEIROS E ENGENHARIA DE PESCA
 5.07 - CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

- 6 - CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS**
 6.01 - DIREITO
 6.02 - ADMINISTRAÇÃO
 6.03 - ECONOMIA
 6.04 - ARQUITETURA E URBANISMO
 6.05 - PLANEJAMENTO URBANO E REGIONAL
 6.06 - DEMOGRAFIA
 6.07 - CIÊNCIA DA INFORMAÇÃO
 6.08 - MUSEOLOGIA
 6.09 - COMUNICAÇÃO
 6.10 - SERVIÇO SOCIAL
 6.11 - ECONOMIA DOMÉSTICA
 6.12 - DESENHO INDUSTRIAL
 6.13 - TURISMO

- 7 - CIÊNCIAS HUMANAS**
 7.01 - FILOSOFIA
 7.02 - SOCIOLOGIA
 7.03 - ANTROPOLOGIA
 7.04 - ARQUEOLOGIA
 7.05 - HISTÓRIA
 7.06 - GEOGRAFIA
 7.07 - PSICOLOGIA
 7.08 - EDUCAÇÃO
 7.09 - CIÊNCIA POLÍTICA
 7.10 - TEOLOGIA

- 8 - LINGÜÍSTICA, LETRAS E ARTES**
 8.01 - LINGÜÍSTICA
 8.02 - LETRAS
 8.03 - ARTES

(*) NÍVEL : (Folha de Rosto Campo 4)

- (P) Prevenção
 (D) Diagnóstico
 (T) Terapêutico
 (E) Epidemiológico
 (N) Não se aplica

(*) OBS: - As pesquisas das áreas temáticas 3 e 4 (novos fármacos e novos equipamentos) que dependem de licença de importação da ANVS/MS, devem obedecer ao seguinte fluxo- Os projetos da área 3 que se enquadrarem simultaneamente em outras áreas que dependam da aprovação da CONEP, e os da área 4 devem ser enviados à CONEP, e esta os enviará à ANVS/MS com seu parecer.

- Os projetos exclusivos da área 3 aprovados no CEP (Res. CNS 251/97 - item V.2) deverão ser enviados à ANVS pelo patrocinador ou pesquisador.