

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
DOUTORADO EM SAÚDE – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE BRASILEIRA**

**Pedro Augusto de Carvalho Mira**

**Controle autonômico e hemodinâmico em pacientes com cirrose hepática: efeitos  
do exercício físico submáximo**

**Juiz de Fora  
2017**

PEDRO AUGUSTO DE CARVALHO MIRA

**Controle autonômico e hemodinâmico em pacientes com cirrose hepática: efeitos do exercício físico submáximo**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

**Juiz de Fora  
2017**

Pedro Augusto de Carvalho Mira

**CONTROLE AUTONÔMICO E HEMODINÂMICO EM PACIENTES COM CIRROSE  
HEPÁTICA: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SUBMÁXIMO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, área de concentração: Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Gabriela Alves Trevisani  
Faculdade do Sudeste Mineiro

---

Profa. Dra. Patrícia Fernandes Trevisan Martinez  
Instituto do Coração (InCor)

---

Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pace  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Mira, Pedro Augusto de Carvalho.

Controle autonômico e hemodinâmico em pacientes com cirrose hepática : efeitos do exercício físico submáximo / Pedro Augusto de Carvalho Mira. -- 2017.

105 f. : il.

Orientador: Mateus Camaroti Laterza

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2017.

1. Cirrose hepática. 2. Recuperação pós exercício físico. 3. Sistema cardiovascular. 4. Sistema nervoso autônomo. I. Laterza, Mateus Camaroti, orient. II. Título.

# DEDICATÓRIA

Dedico essa tese aos meus amados pais **Terezinha de Carvalho Mira e Pedro Nogueira Mira**. O apoio de vocês durante esses quatro anos foi fator determinante para a concretização dessa etapa.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador professor doutor **Mateus Camaroti Laterza** por todo conhecimento adquirido ao longo desses anos trabalhando em conjunto. Também pelo exemplo em docência, pela oportunidade de orientar alguns trabalhos e pela amizade construída. Esses fatores contribuíram muito para meu crescimento.

Aos professores doutores **Lilian Pinto da Silva** e **Daniel Martinez Godoy**, orientadores do grupo Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, pelas discussões científicas e pelas oportunidades de atuar como professor na graduação e pós-graduação. Agradeço ainda o exemplo de didática em sala de aula e de simplicidade no convívio diário.

Aos professores doutores **Fábio Heleno de Lima Pace**, **Tarsila da Rocha Campanha Ribeiro** e **Kátia Valéria Bastos Dias Barbosa** por todo conhecimento adquirido durante o período que acompanhei o ambulatório, principalmente no que se refere à clínica do paciente com doença do fígado. Esse agradecimento é extensivo a todos chefes, residentes e secretárias do ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da UFJF que tive o prazer de conviver durante os últimos anos.

Aos professores doutores **Gabriela Alves Trevizani**, **Patrícia Fernandes Trevizan Martinez**, **Lauro Casqueiro Vianna** e **Fernando Antônio Basile Colugnati** por aceitarem participar da banca e discutir ciência a fim de contribuir com esse trabalho.

Ao professor doutor **Edgar Toschi-Dias** pelos ensinamentos com relação à análise de sinais biológicos e constantes discussões associadas ao tema.

Aos colegas de pesquisa, mestre **Thompson Batista Machado Júnior** e mestrandas **Maria Fernanda Almeida Falci** e **Rosa Virginia Diaz Guerrero**, pelas discussões relacionadas à cirrose hepática e pela ajuda durante a execução dos projetos e recrutamento dos pacientes.

Aos colegas da Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício por toda troca de conhecimento. Agradeço a confiança que tinham na minha opinião quando essa era solicitada em diversos trabalhos. Além disso, agradeço pelas vezes que discordaram dessa opinião, pois, sem dúvida, essa interação foi importante força propulsora no meu crescimento profissional.

À irmã que fiz na ciência, professora doutora **Isabelle Magalhães Guedes Freitas**, pelas discussões referentes à análise de sinais biológicos e pelas contribuições nos trabalhos dessa tese. Mas, acima de tudo, agradeço pela sua amizade. A construção dessa parceria ao longo dos anos de pós-graduação é um dos fatores que me fazem ter certeza que valeu a pena. “*Is we!*”.

Aos amigos doutorandos **Leonardo Barbosa Almeida** e **Natália Portela Pereira** pela parceria estabelecida nos trabalhos acadêmicos, pela discussões científicas e troca de conhecimento e pela amizade construída ao longo desses anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro.

Aos voluntários que aceitaram participar dessa pesquisa. A colaboração de vocês foi, obviamente, determinante na execução desse trabalho.

Aos técnicos administrativos e funcionários terceirizados da Faculdade de Educação Física e Desportos, do CAS/HU e da Faculdade de Medicina pelo convívio

diário, pelo café compartilhado e por solucionarem, da melhor maneira possível, pequenos contratempos que surgiam.

Aos meus pais **Pedro Nogueira Mira e Terezinha de Carvalho Mira** por todo apoio e amor dedicados a mim. Esse suporte familiar suavizou de maneira indescritível toda minha caminhada. Porém, a mais robusta escrita que eu fosse capaz de elaborar não expressaria adequadamente a magnitude da minha gratidão por ter vocês como pais. Portanto, me atenho ao MUITÍSSIMO Obrigado!

À minha noiva **Camila Soares Lima Corrêa** por todo suporte emocional nos momentos difíceis, pelo companheirismo, atenção, carinho e amor. Com certeza, esses fatores foram fundamentais para a finalização dessa etapa. Agradeço também pelas discussões científicas que me fizeram pensar e, portanto, crescer profissionalmente. Mas, principalmente, obrigado pelo presente que é poder desfrutar da sua companhia. Amo você!

Enfim, aos familiares e amigos que sempre torceram pelo meu sucesso. Obrigado pelos momentos de descontração e muitas risadas que são essenciais para reposição de energias e descanso mental.

“[...] a história da ciência – de longe o mais bem-sucedido conhecimento acessível aos humanos – ensina que o máximo que podemos esperar é um aperfeiçoamento sucessivo de nosso entendimento, um aprendizado por meio de nossos erros, [...] mas com a condição de que a certeza absoluta sempre nos escapará.”

Carl Sagan

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ANEXOS</b> .....	ii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	iii
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	iv
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Cirrose hepática.....	1
1.2 Sistema cardiovascular no paciente com cirrose hepática.....	5
1.3 Sistema nervoso autônomo no paciente com cirrose hepática .....	8
1.4 Ajustes cardiovasculares durante o exercício físico em pacientes com cirrose hepática ...	12
1.5 Recuperação do sistema cardiovascular pós exercício físico .....	15
1.6 Recuperação do sistema nervoso autônomo e da função barorreflexa pós exercício físico .....	17
<b>2 OBJETIVO GERAL</b> .....	22
2.1 Objetivos específicos.....	22
<b>3 HIPÓTESES</b> .....	23
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	24
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	28
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	36

## LISTA DE ANEXOS

### ARTIGO 1

Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ..... 71

### ARTIGO 2

Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ..... 74

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 1

Figure – Latency of  $LF_{SAP-RRi}$  of cirrhotic patients with and without ascites..... 34

### ARTIGO 2

Figure 1 – Detailed description of the experimental design..... 50

Figure 2 – Arterial baroreflex control (ABR) of the heart rate for rising (ABR UP) and falling (ABR DOWN) blood pressures (on the left) and arterial baroreflex effectiveness index (BEI) for rising (BEI UP) and falling (BEI DOWN) blood pressures (on the right) during postexercise and post control intervention..... 57

Figure 3 – Reactive hyperemia pre and post exercise and control sessions..... 58

## LISTA DE TABELAS

### INTRODUÇÃO

Tabela 1 – Categorização da função hepática por meio da classificação Child-Turcotte-Pugh.....	2
--	---

### ARTIGO 1

Table 1 – Demographic, drug treatment, anthropometric, hemodynamic and biochemical characteristics of cirrhotic patients with and without ascites.....	31
Table 2 – Cardiac baroreflex function by time domain.....	32
Table 3 – Spectral analysis of cardiac and peripheral autonomic control.....	33
Table 4 – Transfer function analysis of cardiac baroreflex control.....	34
Table 5 – Generalised linear models adjusted to analyse the effect of ascites on baroreflex latency and gain.....	35

### ARTIGO 2

Table 1 – Patients characteristics.....	52
Table 2 – Hemodynamic variables at baseline in the exercise and control days.....	53
Table 3 – Hemodynamic responses during recovery in the exercise and control protocols.....	54
Table 4 – Forearm blood flow and forearm vascular resistance at baseline and during recovery.....	55
Table 5 – Heart rate variability in the time and frequency domains during recovery in the exercise and control protocols.....	56

## RESUMO

MIRA, P. A. C. **Controle autonômico e hemodinâmico em pacientes com cirrose hepática: efeitos do exercício físico submáximo.** 105 f. Tese (Doutorado em Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

A presente tese é composta de dois artigos originais que objetivaram elucidar o controle autonômico e hemodinâmico de pacientes com cirrose hepática e os efeitos do exercício físico submáximo sobre essas variáveis. Para o primeiro estudo, identificamos extensa literatura demonstrando prejuízo da função barorreflexa de controle da frequência cardíaca em pacientes com cirrose hepática. Além disso, encontramos também estudos que atestaram que o ganho desse sistema reflexo está ainda mais prejudicado nos pacientes que desenvolveram descompensação secundária à hipertensão portal. No entanto, até o momento, nenhum estudo havia comparado a latência desse sistema reflexo entre pacientes com cirrose hepática com e sem ascite. Então, recrutamos 10 pacientes com ascite e 11 não ascíticos, de ambos os sexos. Foram estimados o ganho e a latência da função barorreflexa de controle da frequência cardíaca. Nesse estudo observamos que o ganho da referida função nos pacientes com ascite está diminuído tanto para aumento e quanto para diminuição da pressão arterial em comparação aos indivíduos sem ascite. Além disso, mostramos também que a latência está aumentada nos pacientes com ascite. Logo, concluímos que pacientes com cirrose hepática e ascite apresentam redução do ganho e aumento da latência da função barorreflexa de controle da frequência cardíaca. No segundo estudo, identificamos escassez de investigações que tenham abordado a hipotensão pós exercício físico e os mecanismos relacionados a esse fenômeno em pacientes com cirrose hepática. Apenas dois estudos reportaram resultados referentes à essa temática. No entanto, esses estudos não foram desenhados para investigar a recuperação pós exercício físico especificamente. Com isso, investigamos, em pacientes com cirrose hepática, a hipotensão pós exercício físico e os mecanismos hemodinâmicos e autonômicos relacionados a esse fenômeno. Para isso, recrutamos 13 pacientes com cirrose hepática (12 Child A e 1 Child B) de ambos os sexos. Eles foram submetidos à duas intervenções: exercício físico e controle. No dia exercício físico, observamos pequena redução da pressão arterial sistólica após 30 minutos de recuperação, mas não após 60 minutos. Esse efeito foi secundário à redução do volume sistólico, uma vez que a resistência vascular periférica total não foi alterada. Por outro lado, no dia controle, a pressão arterial aumentou durante o período pós intervenção devido ao aumento na resistência vascular periférica total. Isso porque o volume sistólico também estava reduzido após a intervenção controle. Além disso, observamos aumento da hiperemia reativa apenas após a realização do exercício físico. Entretanto, o fluxo sanguíneo e à resistência vascular do antebraço não foram alterados durante o período de recuperação. De maneira semelhante, também não foram observadas alterações na modulação autonômica cardíaca após as intervenções exercício físico e controle. Contrariamente, a função barorreflexa de controle da frequência cardíaca apresentou modificações durante o período de recuperação. No dia exercício físico, foi observado redução do ganho da referida função, principalmente para

aumentos na pressão arterial. De maneira contrária, após a intervenção controle, foi observado aumento do ganho da função barorreflexa, principalmente para diminuição da pressão arterial. Por outro lado, a efetividade de atuação da função barorreflexa aumentou durante a recuperação pós exercício físico e permaneceu inalterada após a intervenção controle. Concluímos que pacientes com cirrose hepática exibem, durante a recuperação pós exercício físico, pequena redução da pressão arterial sistólica devido à diminuição no volume sistólico; aumento de hiperemia reativa; manutenção do fluxo sanguíneo e resistência vascular do antebraço e da modulação autonômica cardíaca; diminuição do ganho da função barorreflexa até 30 minutos pós exercício físico, sendo re-estabelecida aos 60 minutos; e, por fim, aumento da efetividade da função barorreflexa.

## ABSTRACT

MIRA, P. A. C. **Autonomic and hemodynamic control in patients with hepatic cirrhosis: effects of submaximal exercise.** 105f. Doctoral dissertation – Faculty of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2017.

The present thesis was written based on the results from two original articles aiming to elucidate the autonomic and hemodynamic control in patients with hepatic cirrhosis and the effects of submaximal exercise on these variables. For the first study, we have identified extensive literature reporting that patients with cirrhosis present impaired baroreflex control of the heart rate. Furthermore, we also have found studies stating that patients with cirrhosis that presented decompensation triggered by portal hypertension exhibit poorer gain of this reflex mechanism in comparison with those with no decompensation. However, so far, no study have compared baroreflex latency between patients with cirrhosis with and without ascites. Then, we selected 10 patients with ascites and 11 without it, from both sexes. We estimated the gain and the latency of baroreflex control of heart rate. In this study, we observed that the gain of the aforementioned reflex are diminished in patients with ascites for both rising and falling blood pressures. Furthermore, we also shown that the latency is increased in patients with ascites. Thus, we concluded that patients with cirrhosis and ascites present a reduction in the gain and an augmentation in the latency of the baroreflex control of heart rate. In the second study, we have found few studies that addressed postexercise hypotension and the mechanisms underlying such effect in patients with cirrhosis. Only two articles reported results from this field of investigation. However, it was not delineated to investigate postexercise recovery specifically. Therewith, we investigated postexercise hypotension and autonomic and hemodynamic mechanisms related to this phenomenon in patients with hepatic cirrhosis. For this purpose, we selected 13 patients with cirrhosis (12 Child A and 1 Child B), from both sexes. They were submitted to two interventions: exercise and control. In the exercise day, we observed a small reduction in systolic arterial pressure after 30 minutes recovering from the exercise bout, but not after 60 minutes. This effect was due to systolic volume reduction as total peripheral vascular resistance was unaltered following exercise. On the other hand, in the control day, arterial pressure increased following intervention due to an augmentation in the total peripheral vascular resistance since stroke volume was reduced during this period. Furthermore, we observed an increase in the reactive hyperemia following aerobic exercise only. However, forearm blood flow and forearm vascular resistance were unaltered during the recovery period. Similarly, it was observed no alteration in the cardiac autonomic modulation following both exercise and control interventions. In contrast, baroreflex control of the heart rate present some alterations during the recovery period. In the exercise day, it was observed reduction in the gain of the aforementioned reflex. This effect occurred for rising blood pressures mainly. In contrast, it was observed an increase in the gain of the arterial baroreflex following control intervention. Such effect occurred for downward changes of the arterial pressure mainly. On the other hand, the effectiveness of the arterial baroreflex function enhanced during postexercise

recovery and remained unaltered post control intervention. In conclusion, patients with hepatic cirrhosis exhibit, during postexercise recovery, small reduction in the systolic arterial pressure due to stroke volume reduction; increase in the reactive hyperemia; forearm blood flow, forearm vascular resistance and heart rate variability unaltered; reduction in the gain of arterial baroreflex until 30 minutes postexercise, which was re-established at 60 minutes; and improvement of the effectivity of the arterial baroreflex.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Cirrose hepática

A cirrose hepática é consequência direta da injúria contínua e prolongada do parênquima hepático (BATALLER; BRENNER, 2005). Anatomicamente caracterizada pela formação difusa de nódulos de regeneração e deposição de tecido fibroso no espaço de Disse (BATALLER; BRENNER, 2005; MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014; TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). Esse desarranjo da arquitetura do fígado culmina com prejuízo das suas funções, as quais são representadas pela redução na síntese de proteínas, diminuição dos fatores de coagulação e menor capacidade de metabolizar componentes potencialmente tóxicos ao organismo, como, por exemplo, bilirrubina e amônia (MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014).

Diversas são as etiologias da cirrose hepática. Dentre elas, as duas mais comuns são a infecção pelo vírus da hepatite C e o uso abusivo de álcool, seguidas pelo acúmulo excessivo de gordura nos hepatócitos não associada ao etilismo, denominada de doença gordurosa hepática não alcoólica, e pelo vírus da hepatite B. Importante salientar que, devido ao atual estilo de vida de grande parte da população, nos últimos anos, o número de indivíduos diagnosticados com doença gordurosa hepática não alcoólica aumentou em todo o mundo (YOUNOSSI *et al.*, 2016). Contando todos continentes, a prevalência estimada dessa doença entre os anos de 2000-2005, 2006-2010 e 2011-2015 foi de 20,13%, 23,75% e 26,80%, respectivamente (YOUNOSSI *et al.*, 2016). E ainda, essas estimativas variam de acordo com a região geográfica: 13,48% na África, 27,37% na Ásia, 23,71% na Europa, 31,79% no Oriente Médio, 24,13% na América do Norte e 30,45% na América do Sul (YOUNOSSI *et al.*, 2016). Esses dados merecem grande destaque também porque, nos EUA, país com elevada prevalência de obesos, o número de transplantes hepáticos por causa de carcinoma hepatocelular secundário à esteatohepatite, doença gordurosa hepática associada à presença de processo inflamatório, aumentou 4 vezes entre os anos de 2002 e 2012 (WONG; CHEUNG; AHMED, 2014). E mais, a doença gordurosa hepática não alcoólica já é a segunda principal causa de doença no fígado dos pacientes que se encontram em lista de espera para o transplante hepático (WONG *et al.*, 2015).

Estimativas acerca da prevalência dessa doença variam um pouco em função da região geográfica. No continente europeu, a França apresentou prevalência estimada de 0,3% enquanto no Reino Unido esse valor foi de 76,3/100.000 pessoas (BLACHEIR, *et al.*, 2013). Nos EUA, a prevalência de cirrose hepática foi estimada em 0,27% entre os anos de 1999 e 2010 (SCAGLIONE, 2015). Por fim, estima-se que 0,35% da população brasileira seja afetada por essa doença (CARVALHO *et al.*, 2014).

Apesar da cirrose hepática não apresentar prevalência tão elevada quanto, por exemplo, o diabetes melittus e a doença renal crônica, a mortalidade em decorrência dessa doença do fígado merece atenção. Dados do *Global Burden of Disease Study* 2015 mostram que cirrose hepática foi responsável por 1,3 milhão de mortes em todo o mundo (WANG *et al.*, 2016). Esse valor se assemelha à mortalidade pelas doenças mencionadas anteriormente - diabetes melittus (1,5 milhão) e doença renal crônica (1,2 milhão) (WANG *et al.*, 2016).

Todo processo de formação de tecido fibroso e deterioração das funções hepáticas são dinâmicos no que diz respeito à sua progressão e possível desenvolvimento de complicações (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). Nesse contexto, variadas classificações prognósticas foram elaboradas ao longo das últimas décadas. Uma delas, denominada de Child-Turcotte-Pugh, é baseada nos exames séricos de albumina, bilirrubina total, relação normatizada internacional e presença/grau de ascite e encefalopatia. Para cada um desses cinco critérios é atribuída pontuação entre 1 e 3 (Tabela 1). Logo, a soma dos valores correspondentes será sempre igual a um escore entre 5 e 15 pontos. A partir dessa somatória, a gravidade da doença pode ser categorizada de maneira crescente em três níveis: Child A, pontuação 5 ou 6; Child B, entre 7 e 9; e Child C, entre 10 e 15.

Tabela 1 – Categorização da função hepática por meio da classificação Child-Turcotte-Pugh

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite	Ausente	Leve	Moderada/Tensa
Encefalopatia hepática	Ausente	Grau I e II	Grau III e IV
AP/ RNI	>50% / até 1,7	40-50% / 1,7-2,3	<40% / >2,3
Bilirrubina total (mg/dl)	< 2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	<2,8

Legenda: AP = Atividade de Protrombina; RNI = Relação Normalizada Internacional.

Essa classificação é extremamente útil na prática clínica, pois é de fácil acesso e está fortemente associada à mortalidade nessa população. Estudo realizado durante 28 anos de acompanhamento mostrou que, independentemente da etiologia da cirrose hepática, esteatohepatite ou infecção pelo vírus C, a mortalidade era maior nos indivíduos categorizados como Child C, seguidos pelos Child B e, por último, os Child A (SANYAL *et al.*, 2006). Por outro lado, apesar dessa classificação ser amplamente aceita, dois de seus critérios, presença e grau de ascite e encefalopatia, são, muitas vezes, avaliados de maneira subjetiva na prática clínica. Portanto, para adequada categorização do paciente, é preciso que o exame físico seja realizado meticulosamente.

Mais recentemente, algumas publicações têm argumentado que a presença de descompensação decorrente da hipertensão portal detém relevante valor prognóstico e, portanto, deveria ser considerada como ferramenta fundamental na classificação do paciente com cirrose hepática (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017; TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). Além disso, é defendido também que o grau de hipertensão portal é fator causal das principais complicações na cirrose hepática e de mortalidade, sendo considerado ainda mais importante que a própria falência funcional dos hepatócitos (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014).

Esse fenômeno de aumento da pressão na veia porta acontece devido a dois fatores: aumento da resistência vascular intra-hepática e maior fluxo sanguíneo portal. Os principais responsáveis pelo incremento na resistência vascular intra-hepática são alterações estruturais ou mecânicas (70%) e, em menor impacto, os prejuízos funcionais ou dinâmicos (30%) (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). A produção e deposição exacerbada de tecido fibroso pelas células estreladas diminui a complacência dos sinusóides, que são células endoteliais específicas do fígado (BATALLER; BRENNER, 2005; PINZANI; ROSSELLI; ZUCKERMANN, 2011). Adicionalmente, pela ação da endotelina, angiotensina II e trombina, as células estreladas passam a apresentar propriedade contrátil – componente dinâmico – aumentando assim a resistência vascular intra-hepática (MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). Por fim, a diminuída produção de óxido nítrico pelos sinusóides somada à maior concentração de dimetilarginina assimétrica, resulta em redução substancial da biodisponibilidade de óxido nítrico intra-hepático (IWAKIRI, 2012; IWAKIRI; GROSZMANN, 2007; VAIRAPPAN, 2015). Outro fator importante no desenvolvimento da hipertensão portal é o aumento do fluxo sanguíneo na veia porta

que ocorre por causa da vasodilatação da circulação esplâncnica (MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). Em conjunto, a elevação da resistência vascular intra-hepática e do fluxo sanguíneo portal determinam os maiores valores de pressão comumente observados na veia porta de pacientes com cirrose hepática.

O padrão ouro para classificação da hipertensão portal é a medida do gradiente de pressão venosa hepática, ou seja, a diferença entre os valores de pressão medidos nas veias porta e hepática (LA MURA *et al.*, 2015). A hipertensão portal é considerada presente quando o valor de gradiente de pressão venosa hepática é superior a 5 mmHg (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017; LA MURA *et al.*, 2015). Utilizando essa técnica, foi demonstrado que pacientes com gradiente abaixo de 10 mmHg apresentavam 90% de chances de não evoluírem para descompensação da cirrose hepática no seguimento de 4 anos (RIPOLL *et al.*, 2007). Por outro lado, os pacientes que possuíam valores de gradiente de pressão venosa hepática acima de 10 mmHg tinham risco elevado em 6 vezes para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (RIPOLL *et al.*, 2009).

A partir dos resultados discutidos anteriormente no que se refere ao valor prognóstico da avaliação do gradiente de pressão venosa hepática, conclui-se que tal medida apresenta destacada relevância clínica. Contudo, a despeito de tamanha importância, é muito raro submeter o paciente com cirrose hepática à mensuração do gradiente de pressão venosa hepática. Isso porque trata-se de uma medida que necessita de infraestrutura e recursos humanos de elevado custo. Por isso, na prática clínica, a hipertensão portal é caracterizada pela presença de suas possíveis complicações: encefalopatia hepática, ascite e varizes esofagianas (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017; LA MURA *et al.*, 2015).

Nesse contexto, a avaliação clínica da hipertensão portal, por meio do diagnóstico de complicações que ela pode causar, é relevante e de grande aplicabilidade prática, uma vez que as avaliações são mais acessíveis. Por exemplo, a encefalopatia hepática pode ser avaliada por exame físico (presença de *flapping*) e pela análise subjetiva quanto às alterações de comportamento e funções biorregulatórias (alternância do ritmo de sono) do paciente, letargia ou apatia, desorientação no tempo e espaço, alterações na personalidade, atenção reduzida, euforia ou torpor. Já a confirmação da presença de varizes esofagianas e a graduação de seu calibre pode ser feita pela endoscopia digestiva alta. Por fim, por meio de exame físico, avaliação da macicez móvel de decúbito, ou pela ultrassonografia, é possível detectar a presença de ascite.

No contexto ambulatorial, a avaliação da presença e do grau dessas complicações secundárias à hipertensão portal é recomendado por diversos guidelines (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2010; GARCIA-TSAO *et al.*, 2017). Isso porque foi mostrado que a encefalopatia se associa com mortalidade no paciente com cirrose hepática independentemente de outras complicações extra-hepáticas (BAJAJ *et al.*, 2017). Além disso, sabe-se também que quanto maior o calibre das varizes esofagianas, maior o risco do paciente ser acometido por hemorragia digestiva alta (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017), a qual pode evoluir para óbito. E, finalmente, também a presença de ascite apresenta relevância clínica para esses indivíduos, pois é susceptível à translocação de bactérias gástricas e consequente infecção do líquido ascítico (KAMANI *et al.*, 2008). Em casos mais graves, o paciente com cirrose hepática pode evoluir para sepse e choque séptico.

Além do exposto acima, a hipertensão portal é causa direta de prejuízos em outros sistemas orgânicos como, por exemplo, o cardiovascular (MØLLER, S.; BENDTSEN; HENRIKSEN, 2001) e o nervoso autônomo (DÜMCKE; MØLLER, 2008).

## 1.2 Sistema cardiovascular no paciente com cirrose hepática

As consequências da hipertensão portal são diversas modificações no sistema vascular extra-hepático e no coração do paciente com cirrose hepática. No leito vascular, Campillo *et al.*, (1995) mostraram que, quando infundida doses crescentes de um inibidor da enzima óxido nítrico sintase, tanto os indivíduos com cirrose hepática descompensada quanto os com cirrose compensada reduzem o fluxo sanguíneo do antebraço. Contudo, a magnitude do efeito observado foi significativamente maior nos pacientes com cirrose hepática. Esses resultados evidenciam que a atuação periférica do óxido nítrico como vasodilatador está exacerbada nessa população. Por outro lado, a infusão de fenilefrina, substância com ação vasoconstrictora, reduziu o diâmetro dos vasos de maneira menos pronunciada nos pacientes com cirrose hepática em comparação aos saudáveis (BIERBRIER; ADAMS; FELDMAN, 1994). Esse achado evidencia que o paciente com cirrose hepática apresenta redução da responsividade vascular  $\alpha$ -adrenérgica. Além disso, o sistema endotelina também já foi investigado no

paciente com cirrose hepática. Nesse estudo, os autores observaram que a vasoconstrição secundária à infusão exógena de endotelina-1 era maior nos indivíduos saudáveis em comparação aos sujeitos com cirrose hepática (HELMY *et al.*, 2001). De maneira contrária, após a infusão arterial de um bloqueador da ação da endotelina, a vasodilatação foi maior no grupo composto pelos pacientes (HELMY *et al.*, 2001). Em conjunto, esses resultados sugerem que o sistema de ação da endotelina-1 está ativado no paciente com cirrose hepática. Por fim, tem sido reportado que a resposta à outras substâncias vasoativas também se encontra alterada no paciente com cirrose hepática. Dentre elas estão a redução da ação da angiotensina II e da vasopressina e maiores concentrações de adenosina, histamina, peptídeo atrial natriurético e prostaciclina (MØLLER, S.; BENDTSEN; HENRIKSEN, 2001). Em conjunto, esses resultados fundamentam o argumento que o sistema endotelial extra-hepático do paciente com cirrose hepática está hiperativado e que há um desbalanço entre agentes vasoconstritores e vasodilatadores em favor daqueles que causam aumento do diâmetro dos vasos (IWAKIRI, 2012; IWAKIRI; GROSZMANN, 2007).

Após essas constatações, torna-se necessário compreender a associação da hiperativação endotelial com desfechos adversos em sujeitos com cirrose hepática. Nesse sentido, avaliando a função endotelial por meio da técnica de vasodilatação fluxo mediada da artéria braquial, Berzigotti *et al.*, (2013) observaram que pacientes cirróticos com maior risco cardiovascular, de acordo com a categorização proposta pelo ATP III (THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, 2002), apresentam pior função endotelial, caracterizada por reduzida vasodilatação fluxo mediada (inferior a 10%). Por outro lado, esses mesmos autores mostraram que a proporção de pacientes com disfunção endotelial nas categorias de Child A, B e C era de 71,4%, 57,1% e 25,0%, respectivamente (BERZIGOTTI *et al.*, 2013). Adicionalmente, foram também observados maiores valores de vasodilatação fluxo mediada em pacientes descompensados em ascite (CAZZANIGA *et al.*, 2008). E ainda nesse mesmo estudo, a maior função endotelial da artéria braquial foi associada à vasoconstrição renal, ou seja, à menor perfusão tecidual renal. Em conjunto, esses resultados sugerem que, em pacientes com cirrose hepática, a progressão da doença está associada com aumento da vasodilatação fluxo mediada, enquanto que a presença de fatores de risco cardiovascular se relaciona com sua redução. Portanto, ainda não há na literatura fundamentação

teórica suficiente para discriminar o que é prejudicial ao paciente com cirrose hepática, se redução ou aumento da vasodilatação fluxo mediada.

Por outro lado, já está bem estabelecido que o estado de vasodilatação periférica aumentada está associado com a circulação hiperdinâmica e com o desenvolvimento de complicações na cirrose hepática. No final da década de 80, Schrier *et al.*, (1988) propuseram a hipótese de que a vasodilatação arterial periférica seria o gatilho para retenção renal de sódio e água. Isso acontece porque o aumento da produção de óxido nítrico pelo endotélio das circulações esplâncnica e periférica (IWAKIRI, 2012; IWAKIRI; GROSZMANN, 2007) somado ao prejuízo na resposta a agentes vasoconstritores (BIERBRIER; ADAMS; FELDMAN, 1994; HELMY *et al.*, 2001), resulta em diminuição da resistência vascular periférica total (MØLLER, S.; BENDTSEN; HENRIKSEN, 2001). Em conjunto, esses efeitos diminuem o fluxo sanguíneo efetivo, o que prejudica a perfusão do parênquima renal (FERNANDEZ-SEARA *et al.*, 1989; MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). Devido a essa hipoperfusão, os sistemas renina-angiotensina-aldosterona e nervoso simpático são estimulados (MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014) causando expansão do volume plasmático e aumento do débito cardíaco (MOLLER; HENRIKSEN, 2006). Portanto, inicialmente, a pressão arterial sistêmica do paciente com cirrose hepática é mantida em valores adequados às custas de elevado débito cardíaco, uma vez que a resistência vascular periférica permanece reduzida (MOLLER; HENRIKSEN, 2006). Entretanto, o débito cardíaco aumentado acarretará maior fluxo sanguíneo na veia porta, o qual irá piorar gradualmente a pressão no referido local podendo potencializar todos seus efeitos adversos (MØLLER, S.; BENDTSEN; HENRIKSEN, 2001; MOLLER; HENRIKSEN, 2006). De fato, foi evidenciado efeito dose-resposta entre o incremento da pressão portal e a circulação hiperdinâmica (IWAKIRI, 2012). Abraldes *et al.*, (2005) observaram, por meio de experimentação animal, relação direta entre o valor de pressão na veia porta e o débito cardíaco e relação inversa entre a pressão portal e a resistência vascular periférica.

O incremento de pressão na veia porta está associado à maior síntese de fator de crescimento endotelial e conseqüente angiogênese e formação de *shunts* porto-sistêmicos (ABRALDES, J. G. et al., 2005; PINZANI; ROSSELLI; ZUCKERMANN, 2011). Tal fenômeno amplifica a vasodilatação apresentada pelos pacientes com cirrose hepática, pois, uma vez que esses *shunts* redirecionam o fluxo sanguíneo portal

contornando o fígado, substâncias vasoativas não são metabolizadas pelos hepatócitos (MØLLER, S.; BENDTSEN; HENRIKSEN, 2001; MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). Logo, as concentrações séricas de angiotensina II, aldosterona, vasopressina, adrenalina e noradrenalina são progressivamente elevadas no paciente com cirrose hepática (MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014).

Como o leito vascular se apresenta, principalmente em estágios mais avançados da doença, com redução da resistência vascular periférica total (MØLLER, S.; BENDTSEN; HENRIKSEN, 2001), o coração do indivíduo com cirrose hepática necessita compensar esse efeito a fim de tentar manter a pressão de perfusão tecidual. Portanto, observa-se no paciente com cirrose hepática aumento do débito cardíaco devido a três fatores: presença de shunts arteriovenosos, maior volemia e hiperativação do sistema nervoso simpático (MØLLER, S; HENRIKSEN, 2002). Todavia, a longo prazo, o coração do paciente com cirrose hepática pode desenvolver alterações estruturais e funcionais que prejudicam seu funcionamento (MØLLER, S; HENRIKSEN, 2002; MØLLER, SØREN; HENRIKSEN, 2010). O prejuízo funcional se apresenta, na maioria das vezes, de forma latente, ou seja, somente durante estímulos ativadores como estresse farmacológico ou exercício físico é que disfunções diastólica e sistólica são detectadas (MOLLER, S; HENRIKSEN, 2002). Portanto, uma vez que o sistema cardiovascular é regulado por diferentes vias, como, por exemplo, o sistema nervoso autônomo, é provável que o funcionamento desses mecanismos reguladores também esteja deteriorado nos pacientes com cirrose hepática.

### 1.3 Sistema nervoso autônomo no paciente com cirrose hepática

O sistema nervoso autônomo atua sobre órgãos e vísceras de todo organismo por meio de seus ramos simpático e parassimpático. A ação dessas alças autonômicas causa efeitos opostos nas células por elas estimuladas. Por exemplo, no coração, o ramo simpático aumenta e o parassimpático diminui a frequência de disparos do nodo sinusal. Logo, a ativação e desativação coordenada e constante de cada um desses ramos autonômicos é causa direta de variações na frequência cardíaca. A partir desse conhecimento, pesquisadores demonstraram que era possível fazer inferências sobre o

funcionamento do controle autonômico cardíaco por meio da mensuração das oscilações que ocorrem no intervalo entre batimentos cardíacos sucessivos.

Nesse contexto, a variabilidade da frequência cardíaca, ou seja, o estudo das oscilações no intervalo entre batimentos sucessivos (intervalo R-R), é amplamente utilizada na literatura. Trata-se de um método não invasivo, de fácil aplicação e baixo custo. A partir da análise do sinal relacionado às flutuações nos intervalos R-R é possível derivar índices, por meio de cálculos matemáticos, que representam a modulação do sistema nervoso autônomo sobre o coração. No domínio do tempo, o RMSSD (raiz média quadrática dos desvios-padrão dos intervalos R-R) e o pNN50 (proporção de intervalos R-R sucessivos com diferença superior a 50 ms) são índices que indicam a modulação vagal cardíaca. Além desses, também são calculados o MNN (média aritmética dos intervalos R-R sucessivos) e o SDNN (desvio padrão dos intervalos R-R sucessivos) que representam a modulação autonômica cardíaca global. Por fim, a análise espectral desse sinal biológico resulta, principalmente, em bandas de baixa (0,04 a 0,15 Hz) e alta (0,15 a 0,40 Hz) frequência. A interpretação fisiológica da banda de alta frequência, atuação parassimpática, está bem sedimentada na literatura. Já a banda de baixa frequência tem sido associada à predominância de modulação simpática (TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY, 1996).

Além da modulação autonômica cardíaca, outra atuação de extrema relevância do sistema nervoso autônomo é o controle barorreflexo. Esse mecanismo é responsável pela regulação rápida, batimento a batimento, da pressão arterial (MICHELINE, 2012). A função barorreflexa é um mecanismo altamente complexo que depende de ações sequenciadas para sua concretização. Primeiramente, os barorreceptores arteriais – terminações nervosas livres, localizadas entre a adventícia e a média da bifurcação carótidea e do arco aórtico, sensíveis à deformação mecânica (FADEL; RAVEN, 2012) – são ativados ou desativados com aumento ou redução da pressão arterial, respectivamente (VASQUEZ *et al.*, 1997). Essa informação é então carregada pelos nervos vago e glossofaríngeo ao sistema nervoso central, mais especificamente aos neurônios de segunda ordem do núcleo do trato solitário (CHEN; BONHAM, 2010; HALLIWILL, JOHN R. *et al.*, 2013). Posteriormente, o processamento central segue para o núcleo ventrolateral caudal e, em seguida, para o núcleo ventrolateral rostral

(CHEN; BONHAM, 2010). Por fim, ocorre a resposta reflexa que é transmitida ao coração por ambas as alças do sistema nervoso autônomo e, para o músculo liso vascular, pelo sistema nervoso simpático (FADEL, 2008).

Tem sido reportado na literatura que indivíduos com doenças crônicas podem apresentar disfunção dos mecanismos autonômicos descritos acima. De fato, estudos publicados previamente evidenciam disfunção autonômica caracterizada por prejuízo em ambas as alças simpática e parassimpática em pacientes com cirrose hepática (DI STEFANO *et al.*, 2016). Nesse sentido, Trevisani *et al.*, (1999) conduziram experimento onde eram realizados 7 testes padronizados para avaliação de reflexos cardiovasculares. A função parassimpática foi avaliada pela análise da variabilidade da frequência cardíaca nas seguintes manobras: 1) razão entre o maior e o menor intervalo R-R durante 1 minuto com respiração normal; 2) durante 6 respirações profundas, a média das razões entre os maiores e os menores intervalos R-R em cada ciclo respiratório; 3) razão entre o maior e o menor intervalo R-R durante a manobra de Valsalva; 4) teste de mudança postural (da posição supina para a ortostática) onde foi calculada a razão entre o maior intervalo R-R por volta do 30º batimento e o menor, por volta do 15º batimento após levantar. E, complementando esses testes, a função simpática foi avaliada pela resposta pressórica ao 1) handgrip realizado por 5 minutos a 30% da força máxima (pressão arterial diastólica medida antes e a cada 30 segundos do teste); 2) mudança postural pela diferença entre a pressão arterial na posição supina e o menor valor dentre 6 medidas realizadas a cada 30 segundos após alcançada a posição ortostática; 3) resfriamento facial onde uma bolsa com gelo era posicionada na testa do voluntário e a pressão arterial sistólica medida 4 vezes a cada 30 segundos. Para cada teste eram atribuídos os valores 1 (normal), 2 (limítrofe) e 3 (anormal). Posteriormente, para propósito de análise da presença ou ausência de disfunção autonômica, foram elaboradas três categorias: ausente (pontuação  $\leq 8$ ), inicial (pontuação igual a 9 ou 10) e definitiva (pontuação maior que 10). Nesse estudo, os autores observaram disfunção autonômica considerada inicial e definitiva em 33,3% e 46,7% dos pacientes, respectivamente.

Nesse cenário, torna-se necessária a compreensão da relação entre disfunção autonômica e efeitos adversos da cirrose hepática. Primeiramente, foi observado, em um grupo de pacientes com cirrose hepática acompanhados por 2 anos em média, que a variabilidade da frequência cardíaca era maior naqueles que sobreviveram durante esse

período (ATES *et al.*, 2006). Além disso, foi observado também que a hipertensão portal, medida invasivamente pelo gradiente venoso de pressão hepática, estava inversamente associada à variabilidade da frequência cardíaca (GENOVESI *et al.*, 2009). E ainda, tanto a progressão da cirrose hepática, avaliada pela classificação Child-Turcotte-Pugh (ATES *et al.*, 2006), quanto o grau de encefalopatia hepática (MANI *et al.*, 2009) apresentavam efeito dose-resposta na piora da variabilidade da frequência cardíaca. Em ambos os casos, quanto pior a condição clínica do paciente, menores são os valores de variabilidade da frequência cardíaca.

Adicionalmente aos efeitos observados na variabilidade da frequência cardíaca de pacientes com cirrose hepática, existem sólidas evidências de que esses indivíduos também apresentam prejuízo na função barorreflexa quando comparados aos seus pares sem doença do fígado (BARRON *et al.*, 1999; MØLLER, S. *et al.*, 2007, 2010; VEGLIO *et al.*, 1998). Por meio da infusão de fenilefrina, foi observado que a redução da frequência cardíaca secundária ao aumento da pressão arterial foi significativamente menor nos pacientes com cirrose hepática (BARRON *et al.*, 1999). Além disso, utilizando método de avaliação da atuação espontânea do controle barorreflexo cardíaco, pacientes com cirrose hepática apresentaram maior prejuízo desse sistema reflexo em comparação aos indivíduos saudáveis, independentemente da gravidade da doença (MØLLER, S. *et al.*, 2007, 2010; VEGLIO *et al.*, 1998). E ainda, assim como a variabilidade da frequência cardíaca, a redução da função barorreflexa está associada com mortalidade no paciente com cirrose hepática (GENOVESI *et al.*, 2010). Portanto, torna-se oportuno e relevante a condução de estudos que busquem aprimorar o conhecimento científico acerca da fisiopatologia relacionada a esse mecanismo regulador que exerce papel central no controle da pressão arterial.

Como apresentado anteriormente, a função barorreflexa é um mecanismo complexo, dependente de um processo sequenciado que envolve receptores sensoriais, aferência ao sistema nervoso central, processamento de informações, resposta reflexa e células efectoras (FADEL, 2008; VASQUEZ *et al.*, 1997). Portanto, demanda tempo para que todo o reflexo seja completado. Apesar de demorar poucos segundos (BORST *et al.*, 1983; JULIEN, 2006), essa latência precisa ser investigada quando se trata de conhecimento científico relacionado à função barorreflexa. E, apesar de haver evidência investigando o ganho da função barorreflexa em pacientes com cirrose hepática

descompensada, nenhum estudo havia, até o presente momento, avaliado a latência da função barorreflexa em pacientes com cirrose hepática descompensados em ascite.

Além disso, devido ao fato que alterações nos sistemas cardiovascular e nervoso autônomo do paciente com cirrose hepática são, muitas vezes, latentes (MOLLER, S.; HENRIKSEN, 2002), é preciso conhecer quais são os efeitos agudos que o exercício físico pode causar nesses sistemas.

#### 1.4 Ajustes cardiovasculares durante o exercício físico em pacientes com cirrose hepática

Está bem estabelecido na literatura que no início do exercício físico ocorre rápido aumento na frequência cardíaca decorrente da retirada vagal sobre o coração. Além disso, à medida que a intensidade do exercício físico se eleva, identifica-se progressiva ativação do sistema nervoso simpático (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014). As mudanças ocorridas no trabalho cardíaco culminam com aumento pressórico. Essas alterações são coordenadas precisa e simultaneamente por diversos mecanismos. Dentre eles, comando central, mecanorreflexo, metaborreflexo e barorreflexo arterial são os que apresentam fundamentação teórica mais sólida na literatura (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015).

Regiões superiores do córtex cerebral estimulam o centro de regulação cardiovascular localizado no bulbo. Como resposta, é observado aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. A confirmação da atuação de tal mecanismo foi idealizada por alguns estudos. Nessas pesquisas foi utilizado o método de exercício físico imaginado (denominação elaborada pelos autores), por meio da indução de hipnose (WILLIAMSON; FADEL; MITCHELL, 2006). Como resultado, os autores observaram aumento significativo da frequência cardíaca e da pressão arterial naqueles voluntários que eram classificados como mais susceptíveis à hipnose, apesar da inexistência de contração muscular (WILLIAMSON *et al.*, 2002). Além disso, foi reportado que esse efeito estava associado à percepção subjetiva de esforço dos participantes.

Durante o exercício físico, receptores localizados na musculatura ativa recebem estímulo direto do processo de contração muscular e, conseqüentemente, respostas reflexas sobre coração e vasos são desencadeadas. O primeiro deles responde à ação

mecânica de contração ou estiramento muscular e, por isso, foi denominado de mecanorreceptor. A fim de investigar o efeito da ativação dos mecanorreceptores sobre a frequência cardíaca no início do exercício físico, Gladwell e Coote (2002), por meio do método de exercício físico passivo, observaram aumento significativo da frequência cardíaca já no terceiro ciclo respiratório subsequente ao início do estiramento muscular. Posteriormente, com a progressão da intensidade do exercício físico há aumento das concentrações intramiocitárias e intersticiais de subprodutos do metabolismo muscular. Com isso, receptores sensíveis à perturbação metabólica desencadeiam resposta reflexa de aumento na frequência cardíaca e pressão arterial. Para investigação desse fenômeno, denominado de metaborreflexo, pesquisadores utilizam a técnica de oclusão circulatória pós exercício físico. Essa manobra aprisiona os metabólitos produzidos pelo membro previamente exercitado e, portanto, permite avaliar a ação isolada dos metaboreceptores. Utilizando dessa técnica, Hartwitch *et al.*, (2011) observaram que a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica mantinham-se significativamente elevadas durante a oclusão circulatória. Por fim, é importante destacar que todas as informações periféricas originadas pelos mecano e metaboreceptores são levadas ao centro de regulação cardiovascular por meio das fibras nervosas do tipo III e IV, respectivamente (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015).

Os mecanismos descritos anteriormente agem, durante o exercício físico, como ativadores das respostas reflexas de aumento simultâneo da frequência cardíaca e da pressão arterial. E, uma vez que a fisiologia da atuação barorreflexa em repouso é caracterizada por mudanças de frequência cardíaca e pressão arterial em direções opostas, inicialmente era defendido que o sistema barorreflexo arterial estaria inibido durante o exercício físico (PICKERING *et al.*, 1972). Posteriormente, foi demonstrado que, quando inibida a função barorreflexa carotídea de cachorros, o ajuste da pressão arterial frente ao exercício físico era significativamente deteriorada (WALGENBACH; DONALD, 1983). Atualmente existem evidências convincentes de que a função barorreflexa arterial mantém-se ativa durante o exercício físico (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). Nesse sentido, o aumento que ocorre na frequência cardíaca paralelo ao observado na pressão arterial não é decorrente de inibição da função barorreflexa, e sim por conta de um *reset* que ocorre nesse sistema (FADEL; RAVEN, 2012; FISHER; YOUNG; FADEL, 2015). Tal fenômeno mostra que o ponto de atuação do barorreflexo

arterial é deslocado para a direita (maior pressão arterial) e para cima (maior frequência cardíaca) da curva de resposta pressão arterial-frequência cardíaca.

Todos os ajustes cardiovasculares descritos são relevantes clinicamente, em outras palavras, estão associados com desfechos indesejados. Tem sido reportado que indivíduos que não aumentam adequadamente a frequência cardíaca durante o exercício físico, fenômeno denominado de incompetência cronotrópica, apresentam maior risco de mortalidade (BRUBAKER; KITZMAN, 2011). Além disso, o exercício físico também pode desencadear instabilidade elétrica cardíaca e consequente evento isquêmico (THOMPSON *et al.*, 2007). Outro aspecto relevante é a possível ruptura de placa aterosclerótica subsequente ao aumento exacerbado da pressão arterial durante o exercício físico (FRANKLIN; LAVIE, 2011). Esses riscos são ainda maiores em pacientes com reconhecida disfunção autonômica. Portanto, uma vez que expressiva proporção de pacientes com cirrose hepática apresentam ao menos leve disfunção autonômica (TREVISANI *et al.*, 1999), torna-se importante a compreensão da resposta cardiovascular durante o exercício físico nesses pacientes.

Com relação às repostas do miocárdio frente ao estresse físico, foi observado prejuízo na resposta da frequência cardíaca (BERNARDI *et al.*, 1991; KELBAEK *et al.*, 1987), da fração de ejeção e, conseqüentemente, do débito cardíaco em pacientes com cirrose hepática (WONG, *et al.*, 2001). Entretanto, mesmo com essa debilidade do coração enquanto bomba propulsora, durante o exercício físico, a oxigenação muscular esquelética e cerebral parece estar preservada nesses pacientes (NIELSEN *et al.*, 2005).

Quanto ao impacto sobre a circulação esplâncnica e hepática, um grupo de pesquisadores de Barcelona investigou, por meio da medida direta da pressão portal, o efeito da intensidade do exercício físico sobre o sistema venoso dessa região. Os autores observaram aumento de 16% e 21% no gradiente de pressão venosa hepática quando o exercício físico era realizado a 30% e 50% da carga máxima, respectivamente (GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 1996). E, uma vez que reduções maiores que 10% no gradiente de pressão venosa hepática diminuem as chances de hemorragia digestiva alta (GARCIA-TSAO *et al.*, 2017), era especulado que as elevações observadas durante o exercício físico pudessem predispor o paciente com cirrose hepática a eventos adversos. Contudo, esse mesmo grupo demonstrou posteriormente que, quando o paciente com cirrose hepática é submetido à profilaxia primária com uso de  $\beta$ -bloqueador não seletivo, a pressão na veia porta é reduzida durante o exercício físico (BANDI *et al.*,

1998). Portanto, desde que o paciente, quando necessário, seja submetido à profilaxia primária de varizes esofagianas, a execução de exercício físico parece não oferecer demasiado risco à saúde do indivíduo com cirrose hepática. Esse fato é corroborado por outros estudos que investigaram o efeito de um programa de treinamento físico e reportaram não ter sido observado nenhum efeito adverso relacionado ao exercício (DEBETTE-GRATIEN *et al.*, 2015; ROMÁN *et al.*, 2014; ZENITH *et al.*, 2014).

No entanto, apesar de haver contribuição científica elucidando o comportamento cardiovascular durante o exercício físico em pacientes com cirrose hepática, escasso são os estudos investigando a recuperação pós exercício físico nesses indivíduos.

### 1.5 Recuperação do sistema cardiovascular pós exercício físico

A recuperação pós exercício físico da frequência cardíaca e da pressão arterial são alguns dos fenômenos estudados há mais tempo pela literatura. Tanto que, no final do século 19, Leonard Hill já havia observado que “a pressão cai para os valores normais mais rapidamente que a frequência de pulso” (HILL, 1898, p. 27) após esforço muscular severo. Além disso, o mesmo pesquisador constatou também que “a pressão arterial torna-se deprimida abaixo do valor normal de repouso” (HILL, 1898, p. 27), fenômeno que atualmente recebe o nome de hipotensão pós exercício físico.

Essa redução da pressão arterial a níveis abaixo dos mensurados pré exercício físico é observada em diversas populações (HALLIWILL, JOHN R *et al.*, 2015). Em idosos hipertensos, por exemplo, os valores pressóricos mantiveram-se inferiores aos pré exercício físico por até 22 horas após o término do exercício físico (BRANDÃO RONDON *et al.*, 2002). Por outro lado, esse mesmo resultado não foi observado nos participantes normotensos (BRANDÃO RONDON *et al.*, 2002). Portanto, esses achados sugerem que o nível pressórico pré exercício físico poderia influenciar a resposta hipotensora após o seu término.

Nesse contexto, foram identificados diversos fatores influenciadores da magnitude da hipotensão pós exercício físico. O primeiro deles é, de fato, o nível pressórico anterior à realização da atividade física (HALLIWILL, JOHN R, 2001). Isso porque quanto maior o valor de pressão arterial antes do exercício físico, maior será a sua queda durante a recuperação (LATERZA *et al.*, 2007). Além disso, a própria

prescrição do exercício físico também é capaz de influenciar a grandeza da resposta hipotensora. Por exemplo, já está bem estabelecido na literatura que o exercício físico aeróbio promove maiores efeitos sobre a redução da pressão arterial em comparação ao exercício de força (VII DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2016). Além disso, sabe-se também que a duração e a intensidade do exercício físico exercem influência direta sobre a magnitude da hipotensão pós exercício físico (LATERZA; RONDON; NEGRAO, 2006; LATERZA *et al.*, 2007). Portanto, para o estudo específico da recuperação é necessária prescrição criteriosa do esforço físico que será empregado.

Outro aspecto que deve ser considerado quando investigada a recuperação pós exercício físico é a condição de saúde do indivíduo. Isso porque, por meio da recuperação pós exercício físico, é possível discriminar o risco cardiovascular de uma pessoa. Tal argumento fundamenta-se no estudo clássico de Cole *et al.*, (1999) que evidenciou que a menor recuperação da frequência cardíaca pós teste esforço físico (queda inferior a 12 bpm no primeiro minuto de recuperação em relação a frequência cardíaca máxima) foi preditora independente de mortalidade em indivíduos adultos. Além disso, a interrupção abrupta da contração muscular juntamente com expressiva vasodilatação arterial pode reduzir consideravelmente o retorno venoso. Esse fenômeno pode prejudicar o débito cardíaco e a perfusão coronária e, conseqüentemente, aumentar o risco de isquemia e arritmia cardíacas, principalmente em pessoas susceptíveis a esses desfechos (THOMPSON *et al.*, 2007). Por fim, estudo de relevância na área mostrou que mesmo homens sem histórico clínico de doença cardíaca podem morrer subitamente durante ou após um episódio de esforço muscular vigoroso, apesar de tal fenômeno ser raro (1 morte para cada 1,51 milhão de episódios de esforço vigoroso) (ALBERT *et al.*, 2000). Entretanto, apesar de ser um evento raro, o risco de morte súbita frente ao esforço vigoroso é 15,9 vezes maior do que períodos de esforço muscular leve ou sem esforço (ALBERT *et al.*, 2000). Nesse estudo, os autores argumentam sobre o que eles denominaram de “janela de exposição”, que seriam os 30 minutos de esforço físico somados aos 30 minutos subsequentes, período esse que o indivíduo estaria exposto à morte súbita de origem cardíaca (ALBERT *et al.*, 2000). A partir do exposto, torna-se evidente a conclusão de que o conhecimento acerca da recuperação pós exercício físico é de grande relevância no cenário clínico.

Entretanto, especificamente na população de indivíduos com cirrose hepática, poucos estudos investigaram o comportamento do sistema cardiovascular durante o período de recuperação pós exercício físico. Aqueles que o fizeram, observaram que o exercício físico reduziu o débito cardíaco e não alterou a resistência vascular periférica (BANDI *et al.*, 1998; GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 1996). Além disso, mostraram que a alteração no débito cardíaco não impactou negativamente a pressão arterial sistêmica, pulmonar e atrial direita desses pacientes, pois, após 30 minutos de recuperação, essas variáveis tinham retornado aos seus valores pré exercício físico (BANDI *et al.*, 1998; GARCÍA-PAGÁN *et al.*, 1996). Contudo, apesar dos referidos estudos apresentarem elegante *design* experimental incluindo metodologia de alta complexidade (avaliação direta da pressão portal), o exercício físico empregado foi de baixa intensidade e com duração entre 8 e 12 minutos apenas. Como não era objetivo primário desses estudos avaliar a recuperação pós exercício físico e devido à complexidade técnica de avaliação do gradiente de pressão venosa hepática, as prescrições empregadas induziam esforço físico muito abaixo do recomendado para a população adulta geral (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2011) ou para populações com risco cardiovascular como hipertensos (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2004) e diabéticos (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2000). Portanto, faltam estudos em pacientes com cirrose hepática que tenham investigado a recuperação pós exercício físico com duração e intensidade de acordo com recomendações preconizadas.

Além disso, uma vez que ajustes cardiovasculares são controlados pelo sistema nervoso autônomo em conjunto com a função barorreflexa (FADEL, 2008; FISHER; YOUNG; FADEL, 2015) e sabendo que o prejuízo na integração neurocardiovascular durante o período pós exercício pode predispor o indivíduo a eventos adversos (COLE *et al.*, 1999; HALLIWILL, JOHN R *et al.*, 2015), se faz necessário compreender o comportamento do sistema nervoso autônomo e da função barorreflexa durante a recuperação pós exercício físico.

#### 1.6 Recuperação do sistema nervoso autônomo e da função barorreflexa pós exercício físico

Um dos efeitos do sistema nervoso autônomo durante o período de recuperação pós exercício físico é coordenar a queda da frequência cardíaca. Nos primeiros 30 segundos da recuperação, a redução da frequência cardíaca é inteiramente dependente do rápido aumento da atividade vagal (IMAI *et al.*, 1994). Adicionalmente, tem sido sugerido que a fase rápida de recuperação da frequência cardíaca nos primeiros dois minutos seja consequência da interrupção da contração muscular voluntária (cessação de estímulo *feedforward* do comando central) e do término da ação reflexa dos mecanorreceptores musculares (PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014). Após esse período, o lento decaimento observado na frequência cardíaca é consequência da redução progressiva da atuação simpática sobre o nodo sinusal. Tal efeito se deve a remoção lenta e gradual dos metabólitos do exercício físico e da redução da temperatura corpórea (PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2014).

Diversos fatores que influenciam a recuperação da frequência cardíaca e, portanto, do controle autonômico cardíaco, já foram investigados. Dentre eles, a intensidade do exercício de força (percentual de 1 repetição máxima - RM). Nesse estudo, os autores mostraram que após a realização de uma sessão de treinamento de força a 80% de 1RM, a modulação vagal cardíaca estava reduzida até 30 minutos pós exercício. Contudo, esse mesmo efeito não foi observado quando a intensidade era de 30% de 1 RM (NIEMELÄ *et al.*, 2008). De maneira contrária, não foi observada diferença na redução da modulação cardíaca global entre as sessões a 50% e 80% da carga no primeiro limiar ventilatório, em outras palavras, após a duas sessões, a variabilidade da frequência cardíaca permanecia reduzida até 15 minutos da recuperação pós exercício físico de maneira semelhante (TERZIOTTI *et al.*, 2001). A controvérsia entre esses dois estudos pode estar relacionada a dois fatores: 1) às maiores diferenças entre as intensidades investigadas no estudo com exercício de força; e 2) à diferença nos tipos de exercício físico prescritos.

Além desse fator, o próprio ergômetro parece influenciar a resposta da variabilidade da frequência cardíaca. Estudo realizado com indivíduos jovens não atletas observou que a recuperação pós exercício físico da variabilidade da frequência cardíaca era mais demorada quando o indivíduo realizava exercício em cicloergômetro em comparação a esteira ergométrica (ESCO; FLATT; WILLIFORD, 2017). É possível que esse achado esteja também relacionado à familiaridade com o gesto motor, uma vez

que o caminhar é muito mais comum a todo humano em comparação ao pedalar uma bicicleta.

Quanto a recuperação da função barorreflexa, assim como durante o exercício físico, há um “reset” de atuação desse sistema reflexo, porém para controle de um nível inferior de pressão arterial (CHEN; BONHAM, 2010; HALLIWILL, JOHN R. *et al.*, 2013; HALLIWILL, JOHN R, 2001). Esse fenômeno permite diminuição da atividade nervosa simpática muscular apesar dos menores valores de pressão arterial. Tal argumento fundamenta-se na constatação de preservada sensibilidade barorreflexa da atividade nervosa simpática muscular durante a recuperação pós exercício físico (HALLIWILL, J R; TAYLOR; ECKBERG, 1996).

No que se refere a recuperação do controle barorreflexo da frequência cardíaca, os estudos são conflitantes. Investigações conduzidas em indivíduos jovens saudáveis identificaram que o ganho da função barorreflexa cardíaca estava diminuído aos 15 (TERZIOTTI *et al.*, 2001) e 30 minutos de recuperação pós exercício físico (NIEMELÄ *et al.*, 2008), sendo reestabelecido no 60º minuto. Contrário a esses resultados, existem na literatura estudos que encontraram aumento do ganho da função barorreflexa de controle da frequência durante a recuperação pós exercício físico (HALLIWILL, J R *et al.*, 1996; RACZAK *et al.*, 2005). Nesse cenário, foi sugerido que a controvérsia entre os estudos poderia ser atribuída às metodologias de análise do referido sistema reflexo e à idiosincrasia referente ao controle autonômico e térmico da frequência cardíaca (HALLIWILL, JOHN R. *et al.*, 2013). Logo, a maior temperatura corporal decorrente do metabolismo durante o exercício físico poderia afetar diretamente as respostas da frequência cardíaca após o seu término.

A fim de compreender os mecanismos envolvidos na resposta da função barorreflexa durante a recuperação pós exercício físico, Willie *et al.*, (2011) investigaram a interação entre componentes neurais e mecânicos. Nesse estudo, os autores observaram que tanto fatores neurais quanto mecânicos (alteração do diâmetro da artéria carótida) estavam envolvidos na redução da função barorreflexa cardíaca durante a recuperação pós exercício físico. Eles demonstraram ainda, por meio da técnica modificada de Oxford, que tais mecanismos agem de forma diferente no que se refere às mudanças ascendentes e descendentes da pressão arterial. Para aumento dos valores pressóricos, apenas o mecanismo mecânico era associado à redução da função

barorreflexa cardíaca, enquanto que para a diminuição da pressão arterial, ambos os mecanismos mediavam o prejuízo do referido reflexo.

Além disso, também é importante compreender quais aspectos influenciariam a recuperação da função barorreflexa pós exercício físico. Nesse sentido, estudo conduzido com jovens saudáveis demonstrou maior redução na função barorreflexa cardíaca após o exercício físico de força quando comparado ao aeróbio (HEFFERNAN *et al.*, 2007). Nesse estudo, o exercício físico aeróbio foi realizado por 30 minutos a intensidade de 65% do consumo de oxigênio de pico. Já o de força, foi composto por 8 exercícios para os principais grupamentos musculares com intensidade de 100% de 10RM. Nesse contexto, é importante destacar a dificuldade em comparar métodos de treinamento físico tão distintos, principalmente no que se refere ao trabalho muscular realizado nas sessões. E, uma vez que a massa muscular envolvida durante o exercício físico influencia a recuperação da função barorreflexa (BUCK *et al.*, 2015), é preciso considerar esse efeito ao comparar diferentes métodos de treinamentos. Com relação especificamente ao estudo referido acima, parece que o trabalho muscular não estava bem equilibrado entre as sessões aeróbia e de força. Isso porque a intensidade do exercício aeróbio seria categorizada como moderada a vigorosa, enquanto que o de força, vigorosa a máxima (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE, 2011).

Além desse fator, já foram também analisadas as possíveis influências da hereditariedade e de etnias sobre a recuperação da função barorreflexa. Quanto ao primeiro, parece que o histórico familiar de hipertensão não impacta substancialmente a recuperação da função barorreflexa, pois indivíduos normotensos filhos de pais hipertensos exibiram comportamento de queda desse reflexo estatisticamente semelhante aos seus pares filhos de normotensos (BOUTCHER; HOPP; BOUTCHER, 2011). Entretanto, a análise do gráfico apresentado no estudo parece indicar pequeno efeito de grupo, fato que não foi explorado pelos autores (BOUTCHER; HOPP; BOUTCHER, 2011). Interessante também foi a observação de significativo efeito da interação tempo x etnia quando comparada a recuperação pós exercício físico entre chineses e caucasianos. Nesse estudo, apenas os chineses apresentaram redução da função barorreflexa cardíaca (SUN *et al.*, 2016).

Por fim, vale destacar a influência de algumas doenças crônicas sobre a recuperação pós exercício da função barorreflexa. Estudo finalizado recentemente não observou diferença na redução da função barorreflexa pós exercício físico entre

indivíduos hipertensos virgens de tratamento e normotensos (OLIVEIRA, 2016). Além disso, em mulheres obesas diabéticas, foi observado que a redução da função barorreflexa pós exercício físico foi menor que a apresentada pelas eutróficas (FIGUEROA *et al.*, 2007). Nesse estudo, é possível hipotetizar que esse efeito seja decorrente da menor função barorreflexa exibida pelas mulheres diabéticas no momento pré exercício físico.

Entretanto, até o momento, não há na literatura estudo que tenha investigado a recuperação pós exercício físico da variabilidade da frequência cardíaca e do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca em pacientes com cirrose hepática.

## **2 OBJETIVO GERAL**

Avaliar o controle autonômico e hemodinâmico e os efeitos do exercício físico submáximo em pacientes com cirrose hepática.

### **2.1 Objetivos específicos**

2.1.1 .Comparar a latência do barorreflexo arterial da frequência cardíaca entre cirróticos com e sem ascite.

2.1.2 Investigar, em pacientes com cirrose hepática, a recuperação pós exercício físico de variáveis hemodinâmicas, da variabilidade da frequência cardíaca e do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca.

### 3 HIPÓTESES

#### Artigo 1:

Pacientes com cirrose hepática com ascite apresentam maior latência do barorreflexo arterial da frequência cardíaca em comparação aos pacientes sem ascite.

#### Artigo 2:

Pacientes com cirrose hepática apresentam, durante a recuperação pós exercício físico:

- manutenção dos valores pressóricos;
- redução da variabilidade da frequência cardíaca e desbalanço simpátovagal a favor de maior modulação simpática cardíaca aos 30 minutos e reestabelecimento aos 60 minutos;
- redução do controle barorreflexo arterial do frequência cardíaca aos 30 minutos e reestabelecimento de sua atuação aos 60 minutos;
- aumento da hiperemia reativa.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema barorreflexo arterial de controle da frequência cardíaca é um mecanismo complexo, o qual envolve diversas ações sequenciais com objetivo de manter as flutuações na pressão arterial com a menor amplitude possível. Em repouso, o aumento da pressão arterial causa distensão na região vascular da bifurcação carotídea e arco aórtico e, conseqüentemente, eleva a frequência de disparos dos barorreceptores arteriais (FADEL, 2008). Essa informação é carreada para o bulbo, mais especificamente para os núcleos ambíguo, dorso motor do vago e do trato solitário, os quais reflexamente aumentam a atividade nervosa vagal e diminuem a simpática (MICHELINE, 2012). Essas modificações na modulação autonômica sobre o coração e os vasos causam diminuição da frequência cardíaca e vasodilatação com objetivo de reduzir a pressão arterial (FADEL; RAVEN, 2012). Contrariamente, com a diminuição da pressão arterial, as ações descritas anteriormente ocorrem de maneira oposta com intuito de aumentar reflexamente os valores pressóricos. Dessa forma, o sistema barorreflexo arterial exerce papel central no controle da pressão arterial a cada batimento cardíaco (MICHELINE, 2012).

No primeiro estudo desta tese mostramos que o sistema barorreflexo arterial de controle da frequência cardíaca está prejudicado no paciente com cirrose hepática e ascite. Esses pacientes apresentam menor ganho e maior latência desse mecanismo reflexo em comparação aos seus pares sem ascite. Nesse contexto, poderia ser questionado se a redução do líquido ascítico exerceria algum efeito sobre o controle barorreflexo arterial. De fato, intervenção objetivando a retirada rápida do líquido ascítico (paracentese) com reposição de albumina foi eficaz em reduzir a atividade nervosa simpática muscular e a noradrenalina plasmática de pacientes com ascite tensa (POZZI, *et al.*, 1999). Por outro lado, três semanas de terapia com diurético não melhoraram a função barorreflexa arterial de pacientes com cirrose hepática (WINKLER, *et al.*, 2011). Nesse caso, é necessário destacar que não foi reportado se o regime terapêutico empregado foi eficaz em reduzir a ascite desses pacientes. Portanto, estudos futuros deveriam investigar o efeito da redução do líquido ascítico a curto (paracentese) e a longo prazo (uso de diurético) sobre o ganho e a latência do barorreflexo arterial de controle da frequência cardíaca em pacientes com cirrose

hepática. E ainda, é necessário que esses estudos reportem a efetividade das terapias investigadas em reduzir ou não o conteúdo ascítico na cavidade abdominal.

No segundo estudo objetivamos investigar a recuperação pós exercício físico dos sistemas cardiovascular e autonômico em pacientes com cirrose hepática. Com essa pesquisa, mostramos que pacientes com cirrose hepática apresentam pequena redução da pressão arterial sistólica secundária à diminuição do volume sistólico. Como discutido no segundo artigo, levantamos a hipótese de que a redução observada no volume sistólico possa ser devido à disfunção sistólica. Logo, estudos futuros devem avaliar a recuperação pós exercício físico da função ventricular esquerda em pacientes com cirrose hepática. E, caso a hipótese de disfunção sistólica seja confirmada, deve ser investigado se esse fenômeno apresenta valor prognóstico para esses indivíduos.

Ainda com relação à diminuição do volume sistólico, tal efeito também ocorreu, porém com menor magnitude, após a intervenção controle. É possível que essa redução seja devido à maior pós carga imposta ao coração representada pelo aumento na resistência vascular periférica total. Além disso, esse efeito observado no sistema vascular sistêmico foi responsável também pelo aumento na pressão arterial média. Isso porque o débito cardíaco estava reduzido durante o período de recuperação pós intervenção controle. Em conjunto, esses resultados indicam que a mudança da posição sentada para a deitada influencia o sistema cardiovascular de pacientes com cirrose hepática.

Por outro lado, o fluxo sanguíneo e a resistência vascular do antebraço não foram alterados durante a recuperação pós exercício físico. Entretanto, é necessário destacar que as principais mudanças vasculares ocorrem nos leitos da musculatura recrutada durante o estresse físico (HALLIWILL *et al.*, 2013). Portanto, não é possível descartar a hipótese de que o leito vascular dos membros inferiores desses pacientes tenha sofrido vasodilatação após a execução de uma sessão de exercício físico aeróbico. Contudo, apesar da alta probabilidade desse fenômeno ter acontecido, não foi o suficiente para diminuir a resistência vascular periférica total dos pacientes com cirrose hepática.

No que se refere às alterações nos mecanismos regulatórios, observamos redução do ganho da função barorreflexa arterial após 30 minutos de recuperação, principalmente para oscilações espontâneas de incremento na pressão arterial. De

maneira contrária, o ganho da função barorreflexa de controle da frequência cardíaca aumentou após a intervenção controle. E ainda, ambas alterações retornaram aos valores pré exercício físico depois de 60 minutos de recuperação. Por outro lado, a efetividade da função barorreflexa arterial foi aprimorada apenas durante a recuperação pós exercício físico, principalmente para as mudanças de queda na pressão arterial. Esse efeito permaneceu até, pelo menos, 1 hora de recuperação. Em conjunto, esses resultados sugerem que o exercício físico possa representar interessante conduta na terapêutica de pacientes com cirrose hepática. Isso porque, apesar da redução observada no ganho da função barorreflexa arterial, tal prejuízo foi revertido com 60 minutos de recuperação, enquanto que a melhora na efetividade do referido reflexo foi mantida durante todo período pós exercício físico. Outra evidência que auxilia a fundamentar a argumentação aqui exposta foi a observação de maior mortalidade nos pacientes com efetividade da função barorreflexa inferior a 38% (GENOVESI, *et al.*, 2010). Na presente tese, a efetividade aumentou, em média, de 32% no momento pré exercício físico para 44% e 42% no 30º e 60º minuto de recuperação, respectivamente. Logo, considerando os resultados descritos acima (GENOVESI, *et al.*, 2010), os pacientes avaliados na presente tese seriam reclassificados do grupo de maior para o de menor risco.

Com relação à modulação autonômica cardíaca, não foram observadas diferenças significativas na maioria dos índices avaliados durante o período de recuperação pós exercício físico. Quando analisada em unidades normalizadas, houve redução da modulação em alta frequência e aumento em baixa frequência aos 30 minutos, retornando aos valores pré exercício físico no 60º minuto da recuperação. Contudo, tal fenômeno não pôde ser atribuído à execução prévia de exercício físico uma vez que esse mesmo efeito também ocorreu após a intervenção controle.

Por fim, o fluxo sanguíneo do antebraço aumentou significativamente durante a hiperemia reativa durante o período de recuperação de ambas intervenções. No entanto, esse efeito foi mais expressivo após a execução de uma sessão de exercício físico aeróbio, indicando aumento da função endotelial. Nesse contexto, foi mostrado que a elevação do fluxo sanguíneo anterógrado durante o exercício físico seria um dos mecanismos envolvidos no aumento da função endotelial pós exercício físico (JOHNSON, 2012). Logo, é provável que esse mecanismo explique o aumento da

função endotelial observado nos pacientes com cirrose hepática durante o período de recuperação pós exercício físico.

## 5 CONCLUSÃO

Após o exposto, concluímos que pacientes com cirrose hepática e ascite apresentam menor ganho e maior latência do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca em comparação aos seus pares sem ascite. Além disso, mostramos que, durante a recuperação pós exercício físico, pacientes com cirrose hepática exibem 1) pequena hipotensão arterial sistólica devido à diminuição do volume sistólico; 2) redução do ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca, principalmente para incrementos espontâneos na pressão arterial; 3) manutenção da modulação autonômica cardíaca; 4) aumento da efetividade do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca, principalmente para quedas espontâneas na pressão arterial; e 5) maior hiperemia reativa do antebraço.

## ANEXO I



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
*COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF*  
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:**

Fábio Heleno de Lima Pace (coordenador)

ENDEREÇO: AV. EUGÊNIO DO NASCIMENTO S/Nº,

BAIRRO: DOM BOSCO

CEP: 36038-330

JUIZ DE FORA - MG

FONE: (32) 4009-5302.

E-MAIL: fabiohlpac@gmail.com

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Comparação das respostas hemodinâmicas frente ao Exercício Físico e Estresse Mental de pacientes cirróticos e indivíduos saudáveis. ”

Nesta pesquisa pretendemos verificar sua pressão arterial em repouso e durante o exercício físico e um jogo de cores. Essa pesquisa tem como motivo conhecer o comportamento da pressão arterial de pacientes com cirrose hepática durante situações do dia a dia.

Para isso, mediremos no(a) senhor(a): O peso com uma balança; A altura com uma fita métrica; A quantidade de gordura do corpo com um aparelho semelhante a uma pinça; A pressão arterial semelhante ao aparelho do médico; Os batimentos cardíacos com o eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde); O funcionamento do seu coração através de um aparelho colocado no dedo, semelhante a um anel; A quantidade de sangue que passa pelo braço por um aparelho simples que não tem agulhas. Durante a medida da quantidade de sangue que passa pelo braço o(a) senhor(a) poderá sentir no máximo um leve formigamento na mão, que passa rapidamente.

Para representar as situações do dia a dia o(a) senhor(a) realizará os seguintes testes: 1. Exercício físico: durante esse teste o(a) senhor(a) irá segurar um aparelho (semelhante ao freio de bicicleta) por três minutos. No final desse tempo, colocaremos um aparelho de pressão no seu braço que ficará apertado por mais dois minutos. Nesse teste, o(a) senhor(a) poderá sentir um cansaço na mão, por causa do exercício físico, e

um formigamento no braço, por causa do aparelho de pressão apertado, mas isso passará rapidamente quando terminado o teste. 2. Jogo de cores: durante esse teste o(a) senhor(a) irá ver uma folha com palavras escritas com nomes de cores. E, irá nos dizer por 3 minutos a cor com que a palavra está pintada. Todos esses testes e medidas apresentam risco mínimo para a sua saúde. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Somado a isso, depois de todos os procedimentos relatados anteriormente o(a) senhor (a) deverá também realizar um teste de caminhada, no qual se deve caminhar com sua velocidade usual, ou seja, aquela que o(a) senhor (a) está habituado a caminhar normalmente, por uma distância de 4,572m. Durante esse teste nós iremos cronometrar o tempo gasto para completar o percurso total. Por tratar-se de um teste relativamente curto e de ter como regra a velocidade habitual, aquela que o(a) senhor(a) caminha normalmente, é pouco provável que o(a) senhor(a) sinta algum desconforto. Caso isso ocorra, é possível que o desconforto seja semelhante ao que o(a) senhor(a) sente quando caminha normalmente na rua, por exemplo.

Todas essas medidas serão realizadas no mesmo dia, na Unidade de Avaliação Física do Hospital Universitário da UFJF – HU/CAS.

O(A) senhor(a) terá como benefícios na participação desta pesquisa, avaliação da pressão arterial e dos batimentos cardíacos em repouso e durante situações que representam o dia-a-dia e a medida da quantidade de gordura corporal.

Para participar deste estudo o(a) senhor(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O(A) senhor(a) será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou se recusar a participar dos testes. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento do estudo. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador e os centros de tratamento.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O(A) senhor(a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia HU-UFJF e a outra será fornecida ao senhor(a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa

“Comparação das respostas hemodinâmicas frente ao Exercício Físico e Estresse Mental de pacientes cirróticos e indivíduos saudáveis. ”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

**Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.**

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO UNIDADE SANTA CATARINA  
PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27  
CEP 36036-110. E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

## ANEXO II



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF  
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

**PESQUISADORES:**

Mateus Camaroti Laterza (coordenador)

ENDEREÇO: FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

BAIRRO MARTELOS, CAMPUS UNIVERSITÁRIO.

CEP: 36030 - 900 – JUIZ DE FORA – MG.

FONE: (32) 2102-3291 / (32) 2102-3287.

E-MAIL: mateuslaterza@hotmail.com

Pedro Augusto de Carvalho Mira

ENDEREÇO: FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

BAIRRO MARTELOS, CAMPUS UNIVERSITÁRIO.

CEP: 36030 - 900 – JUIZ DE FORA – MG.

Fone: (32)98862-6346.

E-mail: pedroaugustocm@hotmail.com

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “Efeito do exercício físico sobre a função cardiovascular, sensibilidade barorreflexa, estrutura e função muscular periférica de pacientes com cirrose hepática”. Nesta pesquisa pretendemos verificar como está o controle da sua pressão arterial em repouso e após uma única sessão exercício físico. Além disso, pretendemos investigar como está o seu coração, seus vasos sanguíneos e seus músculos respiratórios e da mão antes e após um período de treinamento físico. Essa pesquisa tem como motivo conhecer o efeito de uma sessão de exercício físico sobre o controle da pressão arterial e também o efeito de um programa de treinamento físico sobre o coração, os vasos sanguíneos e os músculos respiratórios e os da mão.

Para isso, mediremos no(a) senhor(a): O peso com uma balança; A altura com uma fita métrica; A quantidade de gordura do corpo com um aparelho parecido com uma balança; A pressão arterial com um aparelho semelhante ao do médico e outro colocado no dedo, semelhante a um anel; Os batimentos cardíacos com o

eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde); O funcionamento do seu coração com um aparelho médico semelhante ao ultrassom; A força dos músculos da mão com um aparelho semelhante ao freio de bicicleta e a força dos músculos respiratórios soprando um aparelho, como se estivesse enchendo uma bexiga; A quantidade de sangue que passa pelo braço por um aparelho simples que não tem agulhas. Durante a medida da quantidade de sangue que passa pelo braço o(a) senhor(a) poderá sentir no máximo um leve formigamento na mão, que passa rapidamente; A qualidade de vida respondendo dois questionários; A capacidade física por meio de um teste em esteira, semelhante à da academia, e um outro caminhando em um corredor.

Alguns testes descritos abaixo apresentam risco mínimo a sua saúde e outros apresentam risco maior que o mínimo. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Para avaliação cardiológica o(a) senhor(a) realizará os seguintes testes: 1º. Dia da avaliação do coração: o(a) senhor(a) ficará deitado de lado em repouso em uma maca enquanto o médico cardiologista faz o exame. Durante esse exame será colocado um aparelho sobre o seu peito semelhante ao ultrassom feito por mulheres grávidas. O(A) senhor(a) não deverá sentir nada. 2º. Dia do teste de esforço: durante essa avaliação o senhor irá fazer exercício físico em uma esteira. A intensidade do exercício físico irá aumentando aos poucos até que seja necessário parar o teste. Durante esse teste o(a) senhor(a) será acompanhado por uma cardiologista experiente e ao final deverá se sentir muito cansado. Para avaliação da força da mão e dos músculos respiratórios o(a) senhor(a) realizará os seguintes testes: Força da mão: durante esse teste o(a) senhor(a) deverá apertar um aparelho, semelhante ao freio de bicicleta, com o máximo de força possível por apenas alguns segundos. Força dos músculos inspiratórios: durante esse teste o(a) senhor(a) deverá puxar o ar com o máximo de força por um aparelho semelhante a um apito. Força dos músculos expiratórios: durante esse teste o(a) senhor(a) deverá soprar o ar com o máximo de força pelo mesmo aparelho semelhante a um apito. Os três testes apresentam risco mínimo para a sua saúde.

Para avaliação do efeito de uma sessão de exercício físico o(a) senhor(a) realizará os seguintes testes: 1º. Dia com exercício físico: durante esse teste o(a) senhor(a) ficará deitado em repouso por 15 minutos. Depois colocaremos um aparelho no seu braço que ficará apertado por 5 minutos. Durante esse teste o(a) senhor(a) poderá sentir um formigamento no braço que passará rapidamente. Depois o(a) senhor(a) fará exercício físico na bicicleta por 40 minutos e, então, voltará a ficar deitado em repouso por 60 minutos. Ao final desse tempo, será colocado o aparelho que apertará o seu braço por 5 minutos. Por causa da realização do exercício físico o(a) senhor(a) provavelmente ficará um pouco cansado, mas isso passará normalmente durante os 60 minutos de descanso. 2º. Dia sem exercício físico: durante esse teste o(a) senhor(a) fará as mesmas avaliações que já foram mencionadas no item do 1º dia, com exceção do exercício físico. Durante esse período o(a) senhor(a) ficará sentado(a) sobre a bicicleta sem fazer exercício físico. Todos os testes apresentam risco mínimo para a sua saúde. Todos os teste apresentam risco mínimo para sua saúde.

Para avaliar o efeito de um programa de treinamento físico o(a) senhor(a) será sorteado para fazer o treinamento físico por 12 semanas ou para ficar sedentário pelo mesmo período. Após as 12 semanas de treinamento físico ou de sedentarismo, o(a) senhor(a) realizará todas as avaliações descritas anteriormente. O treinamento físico apresenta risco mínimo para a sua saúde.

Com exceção do Teste de Esforço que será realizado na clínica ERGO, todas as outras medidas e avaliações serão realizadas na Hospital Universitário da UFJF – HU/CAS.

O(A) senhor(a) terá como benefícios na participação desta pesquisa avaliação cardiológica mais completa do que a solicitada no dia a dia e avaliação da força da mão e dos músculos respiratórios. Além disso, o(a) senhor(a) será acompanhado(a) durante uma sessão de exercício físico e conhecerá como se comporta a sua pressão arterial e a sua frequência cardíaca. E ainda, o(a) senhor(a) poderá ser beneficiado(a) pela participação em um programa de treinamento físico supervisionado por profissionais habilitados.

Para participar deste estudo o(a) senhor(a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O(A) senhor(a) será esclarecido(a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou se recusar a participar dos testes. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento do estudo. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador e os centros de tratamento.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O(A) senhor(a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no setor de Avaliação Física do HU-UFJF e a outra será fornecida ao(à)senhor(a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos e após esse tempo serão destruídos

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “Efeito do exercício físico sobre a função cardiovascular, sensibilidade barorreflexa, estrutura e função muscular periférica de pacientes com cirrose hepática”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

**Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.**

---

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

---

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

---

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HU/UFJF  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SANTA CATARINA  
PRÉDIO DA ADMINISTRAÇÃO SALA 27  
CEP 36036-110. E-mail: [cep.hu@ufjf.edu.br](mailto:cep.hu@ufjf.edu.br).

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRALDES, J. G. et al., Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 290, n. 5, p. G980–G987, 2005.

ALBERT, C. M. et al., Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. **N Engl J Med**, v. 343, p. 1355-1361, 2000.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, p. 533–553, 2004.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Exercise and type 2 diabetes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, p. 1345–1360, 2000.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 7, p. 1334–1359, 2011.

ATES, F. *et al.* The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. **Dig Dis Sci**, v. 51, n. 9, p. 1614–1618, 2006.

BAJAJ, J. S. *et al.* Hepatic Encephalopathy Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis Independent of Other Extrahepatic Organ Failures. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 15, n. 4, p. 565–574, 2017.

BANDI, J. *et al.* Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 28, n. 3, p. 677–682, 1998.

BARRON, H. V. *et al.* Autonomic nervous system tone measured by baroreflex sensitivity is depressed in patients with end-stage liver disease. **Am J Gastroenterol**, v. 94, n. 4, p. 986–989, 1999.

BATALLER, R; BRENNER, D. A. Liver fibrosis. **J Clin Invest**, v. 115, n. 2, p. 209–218, 2005.

BLACHIER, M. *et al.*, The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. **J Hepatol**, v. 58, n. 3, p. 593-608, 2013.

- BERNARDI, M. *et al.* Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. **J Hepatol**, v. 12, n. 2, p. 207–216, 1991
- BERZIGOTTI, A. *et al.* Cardiovascular risk factors and systemic endothelial function in patients with cirrhosis. **Am J Gastroenterol**, v. 108, n. 1, p. 75–82, 2013.
- BIERBRIER, G. S.; ADAMS, P. C.; FELDMAN, R. D. Vascular  $\alpha$ -adrenergic responsiveness is reduced in cirrhosis. **Clin Pharmacol Ther**, v. 56, p. 668–671, 1994.
- BORST, C. *et al.* Frequency limitation in the human baroreceptor reflex. **J Auton Nerv Syst**, v. 9, n. 2–3, p. 381–397, 1983.
- BOUTCHER, Y. N.; HOPP, J. P.; BOUTCHER, S. H. Acute effect of a single bout of aerobic exercise on vascular and baroreflex function of young males with a family history of hypertension. **J Hum Hypertens**, v. 25, n. 5, p. 311–319, 2011.
- RONDON, M. U. P. B. *et al.* Postexercise blood pressure reduction in elderly hypertensive patients. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, n. 4, p. 676–682, 2002.
- BRUBAKER, P. H.; KITZMAN, D. W. Chronotropic incompetence: causes, implications, and management. **Circulation** v. 123, p. 1010–20, 2011.
- BUCK, T. M. *et al.* Neurovascular control following small muscle-mass exercise in humans. **Physiol Rep** v. 3, n. 2, p. e12289, 2015.
- CAMPILLO, B. *et al.* Inhibition of nitric oxide synthesis in the forearm arterial bed of patients with advanced cirrhosis. **Hepatology** v. 22, n. 5, p. 1423–1429, 1995.
- CARVALHO, J. R. *et al.* Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática - Brasil, 2008. **Epidemiol Serv Saúde** v. 23, n. 4, p. 691–700, 2014.
- CAZZANIGA, M. *et al.* Increased flow-mediated vasodilation in cirrhotic patients with ascites: relationship with renal resistive index. **Liver Int**, v. 28, n. 10, p. 1396–1401, 2008.
- CHEN, C. Y.; BONHAM, A. C. Postexercise hypotension: central mechanisms. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 38, n. 3, p. 122–127, 2010.

COLE, C. R. *et al.* Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **N Engl J Med**, v. 341, n. 18, p. 1351–1357, 1999.

DEBETTE-GRATIEN, M. *et al.* Personalized adapted physical activity before liver transplantation. **Transplantation**, v. 99, n. 1, p. 145–150, 2015.

DI STEFANO, C. *et al.* The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of the literature. **Liver Int**, v. 36, n. 8, p. 1081–1089, 2016.

DÜMCKE, C. W.; MØLLER, S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. **Scand J Clin Lab Invest**, v. 68, n. 6, p. 437–447, 2008.

ESCO, M. R.; FLATT, A. A.; WILLIFORD, H. N. Postexercise heart rate variability following treadmill and cycle exercise: a comparison study. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 37, n. 3, p. 322–327, 2017.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **J Hepatol**, v. 53, n. 3, p. 397–417, 2010.

FADEL, P. J. Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: Rest and exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 12, p. 2055–2062, 2008.

FADEL, P. J.; RAVEN, P. B. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. **Exp Physiol**, v. 97, n. 1, p. 39–50, 2012.

FERNANDEZ-SEARA, J. *et al.* Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites. **Gastroenterology**, v. 97, n. 5, p. 1304–1312, 1989.

FIGUEROA, A. *et al.* Impaired postexercise cardiovascular autonomic modulation in middle-aged women with type 2 diabetes. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 2, p. 237–243, 2007.

FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Autonomic adjustments to exercise in humans. **Compr Physiol**, v. 5, n. 2, p. 475–512, 2015.

FRANKLIN, B. A.; LAVIE, C. J. Triggers of acute cardiovascular events and potential preventive strategies: prophylactic role of regular exercise. **Phys Sportsmed**, v. 39, n. 4, p. 11–21, 2011.

GARCIA-TSAO, G. *et al.* Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. **Hepatology**, v. 65, n. 1, p. 310–335, 2017.

GARCÍA-PAGÁN, J. *et al.* Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. **Gastroenterology**, v. 111, n. 5, p. 1300–1306, 1996.

GENOVESI, S. *et al.* Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: The relevance of hepatic venous pressure gradient. **Liver Int**, v. 30, n. 2, p. 232–239, 2010.

GENOVESI, S *et al.* QT interval prolongation and decreased heart rate variability in cirrhotic patients: relevance of hepatic venous pressure gradient and serum calcium. **Clin Sci**, v. 116, n. 12, p. 851–859, 2009.

GLADWELL, V. F.; COOTE, J. H. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. **J Physiol**, v. 540, n. 3, p. 1095–1102, 2002.

HALLIWILL, J. R. *et al.* Augmented baroreflex heart rate gain after moderate-intensity, dynamic exercise. **Am J Physiol**, v. 270, n. 2, p. R420–R426, 1996.

HALLIWILL, J. R.; TAYLOR, J. A.; ECKBERG, D. L. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. **J Physiol**, v. 495, n. 1, p. 279–288, 1996.

HALLIWILL, J. R. *et al.* Blood pressure regulation X: what happens when the muscle pump is lost? Post-exercise hypotension and syncope. **Eur J Appl Physiol**, v. 114, n. 3, p. 561–578, 2015.

HALLIWILL, J. R. Mechanisms and clinical Implications of post-exercise hypotension in humans. **Exerc Sports Sci Rev**, v. 29, n. 2, p. 65–70, 2001.

HALLIWILL, J. R. *et al.* Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? **Exp Physiol**, v. 98, n. 1, p. 7–18, 2013.

HARTWICH, D. *et al.* Effect of muscle metaboreflex activation on spontaneous cardiac baroreflex sensitivity during exercise in humans. **J Physiol**, v. 589, n. 24, p. 6157–6171, 2011.

HEFFERNAN, K. S. *et al.* Arterial stiffness and baroreflex sensitivity following bouts of aerobic and resistance exercise. **Int J Sports Med**, v. 28, n. 3, p. 197–203, 2007.

HELMY, A. *et al.* Altered peripheral vascular responses to exogenous and endogenous endothelin-1 in patients with well-compensated cirrhosis. **Hepatology**, v. 33, n. 4, p. 826–831, 2001.

HILL, L. Arterial pressure in man while sleeping, resting, working, bathing. **J Physiol**, v. 22, p. xxvi – xxix, 1898.

Malachias M. V. B. *et al.*, 7<sup>a</sup> Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 1-83, 2016.

IMAI, K. *et al.* Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 24, n. 6, p. 1529–1535, 1994.

IWAKIRI, Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. **Liver Int**, v. 32, p. 199–213, 2012.

IWAKIRI, Y.; GROSZMANN, R. J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. **J Hepatol**, v. 46, p. 927–934, 2007.

JULIEN, C. The enigma of Mayer waves: facts and models. **Cardiovasc Res**, v. 70, n. 1, p. 12–21, 2006.

KAMANI, L. *et al.* Outcomes in culture positive and culture negative ascitic fluid infection in patients with viral cirrhosis: cohort study. **BMC Gastroenterol**, v. 8, n. 1, 2008.

KELBAEK, H *et al.* Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. **Clin Physiol**, v. 7, n. 1, p. 35–41, 1987.

LA MURA, V. *et al.* Cirrhosis and portal hypertension: The importance of risk stratification, the role of hepatic venous pressure gradient measurement. **World J Hepatol** v. 7, n. 4, p. 688–695, 2015.

LATERZA, M.C.; RONDON, M.U.P.B.; NEGRAO, C.E. Efeitos do exercício físico aeróbico na hipertensão arterial. **Rev Soc Cardiol Rio Grande do Sul**, v. 9, p. 1–8, 2006.

LATERZA, M. C. *et al.* Efeito anti-hipertensivo do exercício. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 2, p. 104–111, 2007.

MANI, A. R. *et al.* Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 296, n. 2, p. G330-338, 2009.

MICHELINE, L. C. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-hormonais. In: AIRES, M. M. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 565-585.

MØLLER, S.; HENRIKSEN, J. H. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. **Heart**, v. 87, n. 1, p. 9–15, 2002.

MØLLER, S. *et al.* Reduced baroreflex sensitivity and pulmonary dysfunction in alcoholic cirrhosis: effect of hyperoxia. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 299, n. 3, p. G784–G790, 2010.

MØLLER, S. *et al.* Reduced baroreflex sensitivity in alcoholic cirrhosis: relations to hemodynamics and humoral systems. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292, n. 6, p. H2966–H2972, 2007.

MØLLER, S.; BENDTSEN, F.; HENRIKSEN, J. H. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. **Can J Gastroenterol**, v. 15, n. 2, p. 94–106, 2001.

MØLLER, S.; HENRIKSEN, J. H. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 4, p. 526–538, 2006.

MØLLER, S.; HENRIKSEN, J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. **J Hepatol** v. 53, n. 1, p. 179–190, 2010.

MØLLER, S; HENRIKSEN, J, H.; BENDTSEN, F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 42, p. 15499–15517, 2014.

BAY NIELSEN, H. *et al.* Maintained cerebral and skeletal muscle oxygenation during maximal exercise in patients with liver cirrhosis. **J Hepatol**, v. 43, n. 2, p. 266–271, 2005.

NIEMELÄ, T. H. *et al.* Recovery pattern of baroreflex sensitivity after exercise. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 5, p. 864–870, 2008.

PEÇANHA, T.; SILVA-JÚNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. M. Heart rate recovery: Autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clin Physiol Funct Imaging** v. 34, n. 5, p. 327–339, 2014.

PICKERING, T. G. *et al.* Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. **Circ Res**, v. 30, n. 2, p. 177–185, 1972.

PINZANI, M.; ROSSELLI, M.; ZUCKERMANN, M. Liver cirrhosis. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** v. 25, n. 2, p. 281–290, 2011.

POZZI M. *et al.*, Early Effects of total paracentesis and albumin infusion on muscle sympathetic nerve activity in cirrhotic patients with tense ascites. **J Hepatol** v. 30, n. 1, p. 95-100, 1999.

RACZAK, G. *et al.* Cardiovagal response to acute mild exercise in young healthy subjects. **Circ J**, v. 69, n. 8, p. 976–980, 2005.

RIPOLL, C. *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 133, n. 2, p. 481–488, 2007.

RIPOLL, C. *et al.* Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. **J Hepatol** v. 50, n. 5, p. 923–928, 2009.

ROMÁN, E. *et al.* Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. **Dig Dis Sci**, v. 59, n. 8, p. 1966–1975, 2014.

SANYAL, A. J. *et al.* Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. **Hepatology**, v. 43, n. 4, p. 682–689, 2006.

SCHRIE, R. W. *et al.* Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. **Hepatology**, v. 8, n. 5, p. 1151–1157, 1988.

SUN, P. *et al.* Autonomic recovery is delayed in Chinese compared with caucasian following treadmill exercise. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, 2016.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Eur Heart J** v. 17, n. 3, p. 354–381, 1996.

TERZIOTTI, P. *et al.* Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: A study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans. **Eur J Appl Physiol**, v. 84, n. 3, p. 187–194, 2001.

THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD COLESTEROL IN ADULTS (Adult Treatment Panel III) Final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143–3421, 2002.

THOMPSON, P. D. *et al.* Exercise and acute cardiovascular events: Placing the risks into perspective a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. **Circulation**, v. 115, n. 17, p. 2358–2368, 2007.

TREVISANI, F. *et al.* Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. **Hepatology**, v. 30, n. 6, p. 1387–1392, 1999.

TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **Lancet** v. 383, n. 9930, p. 1749–1761, 2014.

VAIRAPPAN, B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. **World J Hepatol**, v. 7, n. 3, p. 443–459, 2015.

VASQUEZ, E. C. *et al.* Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: Interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex. **Braz J Med Biol Res**, v. 30, n. 4, p. 521–532, 1997.

VEGLIO, F. *et al.* Noninvasive assessment of spontaneous baroreflex sensitivity in patients with liver cirrhosis. **Liver**, v. 18, n. 6, p. 420–426, 1998.

WALGENBACH, S. C; DONALD, D. E. Inhibition by carotid baroreflex of exercise-induced increases in arterial pressure. **Circ Res**, v. 52, n. 3, p. 253–262, 1983.

WANG, H. *et al.* Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for

the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459–1544, 2016.

WILLIAMSON, J. W. *et al.* Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. **J Appl Physiol**, v. 92, n. 3, p. 1317–1324, 2002.

WILLIAMSON, J. W.; FADEL, P. J.; MITCHELL, J. H. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. **Exp Physiol**, v. 91, n. 1, p. 51–58, 2006.

WILLIE, C. K. *et al.* Neuromechanical features of the cardiac baroreflex after exercise. **Hypertension** v. 57, n. 5, p. 927–933, 2011.

WINKLER C. *et al.*, Effects of treatment with  $\beta$ -blocker and aldosterone antagonist on central and peripheral haemodynamics and oxygenation in cirrhosis. **Eur J Gastroenterol Hepatol** v. 23, n. 4, p. 334-342, 2011.

WONG, R. J. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. **Gastroenterology**, v. 148, n. 3, p. 547–555, 2015.

WONG, R. J.; CHEUNG, R.; AHMED, A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. **Hepatology**, v. 59, n. 6, p. 2188–2195, 2014.

WONG F. *et al.* The cardiac response to exercise in cirrhosis. **Gut** v. 49, n. 2, p. 268–275, 2001.

YOUNOSSI, Z. M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 73–84, 2016.

ZENITH, L. *et al.* Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 12, n. 11, p. 1920–1926, 2014.