

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE EDUCAÇÃO FÍSICA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA – AREA DE CONCENTRAÇÃO:
EXERCÍCIO E ESPORTE

Tuany Mageste Limongi Zamperlim

**PREJUÍZO NA RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS
EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA**

Juiz de Fora

2019

Tuany Mageste Limongi Zamperlim

**PREJUÍZO NA RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS
EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Educação Física. Área de concentração: Exercício e Esporte.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza.

Co-orientador: Prof. Dr. Pedro Augusto de Carvalho Mira.

Juiz de Fora

2019

Tuany Mageste Limongi Zamperlim

**PREJUÍZO NA RECUPERAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS
EXERCÍCIO FÍSICO EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Educação Física, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do grau de Mestre em Educação Física. Área de concentração: Exercício e Esporte.

Aprovada em ____ de ____ de _____

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Pedro Augusto de Carvalho Mira
Universidade Federal Fluminense

Prof^ª. Dr^ª. Kátia Valéria Dias Bastos Barbosa
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª. Dr^ª. Isabelle Magalhães Guedes Freitas

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Dedico este trabalho a minha amada mãe (*in memoriam*), que está comigo em pensamento em todos os momentos de minha vida! Esse sonho transformado em realidade também é dela!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, sem ele nada é possível.

Gratidão eterna aos meus pais, os maiores incentivos para continuar seguindo e buscando ser uma pessoa melhor. Espero um dia ter metade do coração bondoso do meu pai e amor incondicional, alegria da minha mãe. Obrigada por tudo! Mãe (*in memoriam*) sempre amarei você, esse sonho é nosso, para sempre te amarei. Pai, obrigada por fazer tudo para mim desde que ficamos sem nossa estrela. Eu te amo.

Muita gratidão também ao meu esposo Ronald, que está comigo desde o início da trajetória, dando apoio, ajuda de todas as formas sempre que precisei. Você nunca falhou comigo, é o meu melhor amigo e a melhor pessoa que eu poderia ter escolhido para dividir a vida. Obrigada por ter passado por tudo comigo, essa vitória também é sua. Te amo muito.

Queridos sogros Lucia e Gilmar, minha segunda família. Obrigada sempre por tudo, por me acolherem como filha e sempre me incentivarem a apoiarem meus estudos.

Minha família querida, em especial minha vovó, tias e dinda que são mães para mim: Vovó Maria, Eva, Izabel, Helena, Luzia e Kátia, o amor que tem pelos filhos, elas tem por mim. Obrigada por fazerem tudo por mim, como se eu fosse filha de vocês. Amo vocês todas. A irmã de vocês com certeza está muito feliz por isso. Meus amados irmãos: Lara, Felipe, Leandro, Layne e Daiana, com quem sempre pude contar e desabafar quando necessário. Obrigada por serem realmente o significado de amor de irmãos. Amo vocês.

Meus amados afilhados, que fazem com que eu queira sempre ser uma pessoa melhor para dar o melhor exemplo possível, amo muito vocês: Cecília, Davi, Yago e Larissa. São luz na minha vida.

As amigas do colégio que sempre estão junto comigo, participando e incentivando todas as minhas decisões. Amigas obrigada por todo apoio de sempre: Társila Costalonga, Thaís Almeida, Thais Bertocchi e Brenda Shiurly. Também não poderia esquecer, as amigadas de criança que sempre estão comigo em todos momentos, Jonatham Amorim, Lucas Oliveira e Larissa Ferraz.

Aos amigos da graduação que continuam sempre presentes em minha vida, mesmo que não fisicamente, mas sempre me incentivando a continuar e seguir com o meu sonho: Lucio Reis, Rani Kathrein, Higor Tolomelli, Bruna Machado e Walber Costa.

Minhas queridas parceiras de pesquisa, sem vocês isso não seria possível: Marcela Siqueira e Diane Henrique. Obrigada por todo carinho, ajuda, calma quando eu preciso (risos). Diane, obrigada por ser realmente uma mãezona e cuidar de mim sempre. Marcelinha,

obrigada por ser minha irmã científica, obrigada pelo carinho de sempre. Meninas essa vitória é nossa.

As grandes amigas que fiz no mestrado: Leila Poggetto, Aline Ribeiro, Isabela Souza, Rita Sene, Natália Portela, Jorge Duarte, Monique Torga amigos que levarei para sempre, obrigada por todo apoio, por toda ajuda sempre que precisei e por tudo que vocês me ensinaram, vocês são demais.

Ao grupo de pesquisa e todos os membros nele inseridos, INCFEX, obrigada por me fazer crescer pessoalmente e profissionalmente, agradeço também pelas amigas construídas ao longo de todo processo.

Aos professores Daniel Martinez, Patrícia Martinez e Lilian Pinto por todo conhecimento que compartilharam comigo ao longo desses dois anos, foi muito importante para mim.

Ao amigo de pesquisa e coorientador, Pedro Augusto (PA), que sempre esteve disponível para me orientar e ajudar quando surgiram dúvidas e principalmente por me ajudar na criação desse projeto. Obrigada pela construção dessa amizade.

A equipe do ambulatório de Hepatologia Cirrose, por sempre tirarem as minhas dúvidas e sempre serem solícitos a resolver quaisquer intercorrências ao longo do caminho. Muito obrigada! Prof. Fábio Pace, Prof^a. Kátia Valeria e Prof^a. Tarsila Ribeiro, gratidão por tudo que aprendi com vocês.

Aos voluntários desse trabalho, obrigada pela participação e contribuição para que esse trabalho existisse!

A banca, por aceitar participar e contribuir para o enriquecimento deste trabalho. Muito obrigada!

A CAPES e a FAPEMIG pelas bolsas de estudo nesses dois anos de mestrado, muito obrigada.

Ao meu orientador Mateus Laterza, muito obrigada por tudo. Obrigada por todo conhecimento que pude obter nesse tempo, todas as conversas e oportunidades que você me deu. Agradeço também por todo cuidado não sendo somente orientador, mas também por diversas vezes ter conversado comigo como pai e amigo, obrigada pela amizade que construímos ao longo desse tempo.

Por fim, obrigada a todos que ajudaram seja de qualquer forma para que esse trabalho fosse realizado e eu chegasse no dia de hoje. Gratidão eterna!

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

RESUMO

Introdução: O descenso da frequência cardíaca após o término do exercício físico é utilizado como medida indireta do controle autonômico cardíaco, associado a prognóstico cardiovascular. Como pacientes com cirrose hepática apresentam disfunção autonômica cardíaca em repouso é possível que esses pacientes também apresentem esse fenômeno na recuperação após o exercício físico. **Objetivo:** Avaliar a recuperação da frequência cardíaca após o teste de caminhada de 6 minutos e sua correlação com marcadores bioquímicos de pacientes com cirrose hepática. **Metodologia:** Foram avaliados 24 pacientes com cirrose hepática (grupo cirrótico, 21 child A e 3 child B) e 24 indivíduos sem doença do fígado (grupo controle) pareados por idade (57 ± 10 vs. 53 ± 11 anos, $p=0,21$, respectivamente) e sexo (7 mulheres e 17 homens no grupo cirrose e 13 mulheres e 11 homens no grupo controle, $p=0,07$). Foi realizada análise do eletrocardiograma para excluir os voluntários com qualquer distúrbio de origem cardiovascular. O exercício físico foi realizado por meio do TC6min, nesse teste o voluntário deveria caminhar a maior distância no período de 6 minutos. O registro da frequência cardíaca (Polar RS800CX) foi realizado por 10 minutos com o voluntário em repouso, ao longo do TC6min e por 3 minutos de recuperação. O TC6min foi realizado duas vezes, com intervalo de 10 minutos entre as tentativas. Os dados reportados são referentes ao teste que o voluntário percorreu maior distância. O descenso da frequência cardíaca foi calculado pelo delta (Δ) absoluto entre os três primeiros minutos de recuperação e o pico registrado no término do TC6min. Anova de 2 fatores e o teste t de *Student* foram realizados, considerando significativo $p\leq 0,05$. **Resultados:** O grupo cirrótico percorreu menor distância no TC6min quando comparado ao grupo controle (435 ± 100 vs. 560 ± 92 m; $p=0,01$, respectivamente). Em ambos os grupos a frequência cardíaca no pico e nos três minutos de recuperação permaneceu significativamente maior em relação ao repouso (grupo cirrótico: Repouso= 68 ± 12 bpm, Pico= 100 ± 11 bpm, REC1= 79 ± 13 bpm, REC2= 74 ± 13 bpm e REC3= 71 ± 13 bpm vs. grupo controle: Repouso= 71 ± 11 , Pico= 113 ± 20 bpm, REC1= 85 ± 16 bpm, REC2= 79 ± 15 bpm e REC3= 77 ± 15 bpm) (efeito tempo, $p<0,01$) e se comportou de maneira semelhante nesses momentos (efeito grupo, $p=0,09$). Porém, o grupo cirrótico apresentou menor descenso da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação ($\Delta=20\pm 8$ vs. 27 ± 10 bpm), no segundo minuto de recuperação ($\Delta=26\pm 12$ vs. 34 ± 13 bpm) e no terceiro minuto de recuperação ($\Delta=29\pm 12$ vs. 35 ± 14 bpm) com efeito do tempo de $p=0,01$ e grupo $p=0,05$. Além disso, foi observada correlação positiva do delta nos três minutos de recuperação da frequência cardíaca e os valores de albumina (1ºMIN: $R=0,50$; $P=0,01$;

2°MIN: $R=0,47;P=0,01$;3°MIN: $R=0,43;P=0,03$). Também foi observado correlação negativa da transaminase AST com os três deltas de recuperação da frequência cardíaca (1°MIN: $R=-0,48;P=0,01$; 2°MIN: $R=-0,44;P=0,02$; 3°MIN: $R=-0,42;P=0,03$). **Conclusão:** Pacientes com cirrose hepática apresentam menor descenso da frequência cardíaca na recuperação após TC6min. Além disso, a recuperação da frequência cardíaca foi associada aos marcadores bioquímicos de função e lesão hepáticas.

Palavras-chave: Cirrose Hepática. Recuperação da frequência cardíaca. Exercício Físico.

ABSTRACT

Introduction: The decrease in heart rate after ending a physical exercise is used as an indirect measure of cardiac autonomic control, associated to cardiovascular prognosis. As patients with hepatic cirrhosis have resting cardiac autonomic dysfunction, it is possible that these same patients also present this recovery phenomenon after exercising. **Objective:** To assess heart rate recovery after the 6-minute walk test in patients with liver cirrhosis. Also, correlate the biochemical markers of the cirrhosis group with heart rate recovery in the three minutes evaluated. **Methodology:** 24 patients with hepatic cirrhosis were analyzed (cirrhotic group, 21 child A and 3 child B) and 24 individuals without liver disease (control group) paired by age (57 ± 10 vs. 53 ± 11 years, $p=0,21$, respectively) and gender/sex (7 women and 17 men in the cirrhotic group and 13 women and 11 men in the control group, $p=0,07$). The electrocardiogram was analyzed to exclude patients with any disorders of cardiovascular origin. The physical exercise was carried out via TC6min, in which the individual must walk the longest distance in a 6 minute period. The cardiac frequency was registered (Polar RS800CX) for 10 minutes with the volunteer at rest, along the TC6min and for 3 min in recovery. The TC6min was conducted twice, with a 10-minute interval between attempts. The reported data are regarding the test in which the volunteer covered the greatest distance. The descent of cardiac frequency was calculated by the absolute delta (Δ) between the first three minutes of recovery and the registered peak by the end of the TC6min. Two factor ANOVA and the Student t-test were conducted, considered substantial $p\leq 0,05$. **Results:** The cirrhotic group covered an inferior distance in the TC6min when compared to the control group (435 ± 100 vs. 560 ± 92 m; $p=0,01$, respectively). In both groups, the cardiac frequency during peak and the three-minute recovery remained significantly higher compared to the resting period (cirrhotic group: Rest= 68 ± 12 bpm, Peak= 100 ± 11 bpm, REC1= 79 ± 13 bpm, REC2= 74 ± 13 bpm and REC3= 71 ± 13 bpm vs. control group: Rest= 71 ± 11 , Peak= 113 ± 20 bpm, REC1= 85 ± 16 bpm, REC2= 79 ± 15 bpm and REC3= 77 ± 15 bpm)(time effect, $p<0,01$) and behaved in a similar manner in these moments (group effect, $p=0,09$). However, the cirrhotic group presented an inferior descent of cardiac frequency during the first minute of recovery ($\Delta = 20\pm 8$ vs. 27 ± 10 bpm), the second minute of recovery ($\Delta = 26\pm 12$ vs. 34 ± 13 bpm) and during the third minute of recovery ($\Delta = 29\pm 12$ vs. 35 ± 14 bpm), with the effect of time of $p=0,01$ and group $p=0,05$. Moreover, it was observed the positive correlation between the distance covered in the walk test and the values of albumin in the three-minute recovery of

cardiac frequency (1st MIN: $R=0,50$; $P=0,01$; 2nd MIN: $R=0,47$; $P=0,01$; 3rd MIN: $R=0,43$; $P=0,03$). It was also observed the positive correlation of the delta in the three-minute cardiac frequency recovery and albumin rates (1st MIN: $R=-0,48$; $P=0,01$; 2nd MIN: $R=-0,44$; $P=0,02$; 3rd MIN: $R=-0,42$; $P=0,03$). **Conclusion:** Patients with hepatic cirrhosis present an inferior decline in cardiac frequency during recovery after TC6min. Furthermore, the cardiac frequency recovery was associated with biochemical markers of liver function and liver disease.

Keywords: Hepatic Cirrhosis. Cardiac Frequency Recovery. Physical Exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de captação dos voluntários.....	22
Figura 2 – Protocolo Experimental.....	23
Figura 3 – Balança e estadiômetro.....	24
Figura 4 – Eletrocardiograma.....	25
Figura 5 – Esfignomanômetro e estetoscópio.....	25
Figura 6 – Repouso para coleta dos dados.....	26
Figura 7 – Polar RS800CX.....	26
Figura 8 – Teste de Caminhada de 6 minutos.....	27
Figura 9 – Desenho Teste de Caminhada de 6 minutos.....	28
Figura 10 – Comportamento da pressão arterial sistólica durante o Teste de caminhada de 6 minutos em ambos os grupos.....	33
Figura 11 – Comportamento da pressão arterial diastólica durante o Teste de caminhada de 6 minutos em ambos os grupos.....	33
Figura 12 – Comportamento da frequência cardíaca durante o Teste de caminhada de 6 minutos em ambos os grupos.....	34
Figura 13 – Resposta da frequência cardíaca após o Teste de Caminhada de 6 minutos em ambos os grupos.....	35
Figura 14 – Correlação entre albumina e resposta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação do Grupo Cirrose.....	36
Figura 15 - Correlação entre albumina e resposta da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação do Grupo Cirrose.....	37
Figura 16 - Correlação entre albumina e resposta da frequência cardíaca no terceiro minuto de recuperação do Grupo Cirrose.....	37
Figura 17 - Correlação entre AST e resposta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação do Grupo Cirrose.....	38
Figura 18 - Correlação entre AST e resposta da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação do Grupo Cirrose.....	38
Figura 19 - Correlação entre AST e resposta da frequência cardíaca no terceiro minuto de recuperação do Grupo Cirrose.....	39
Figura 20 - Correlação entre distância percorrida e resposta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação em ambos os grupos.....	40

Figura 21 - Correlação entre distância percorrida e resposta da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação em ambos os grupos.....	41
Figura 22 - Correlação entre distância percorrida e resposta da frequência cardíaca no terceiro minuto de recuperação em ambos os grupos.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos grupos Cirrose e Controle.....	29
Tabela 2 – Classes medicamentosas utilizadas em ambos os grupos.....	30
Tabela 3 – Etiologias e classificação prognóstica Child Pugh Score do Grupo Cirrose.....	30
Tabela 4 – Histórico de descompensações hepáticas do Grupo Cirrose.....	31
Tabela 5 – Variáveis Bioquímicas do Grupo Cirrose.....	31
Tabela 6 – Características hemodinâmicas de repouso de ambos os grupos.....	32
Tabela 7 – Escala de Percepção de Esforço de Borg 0-10 (adaptada) e dispneia (0-10) de ambos os grupos.....	32
Tabela 8 – Correlação das variáveis bioquímicas e delta de recuperação da frequência cardíaca no Grupo Cirrose.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina Aminotransferase

AST – Aspartato Transaminase

CHILD – Child Turcotte Pugh

ECG – Eletrocardiograma

GGT – Gamaglutamiltransferase

MELD – Model End Stage for Liver Disease

RNI – Razão Normalizada Internacional

TC6MIN – Teste de Caminhada de 6 minutos

HU-UFJF – Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Cirrose Hepática.....	13
1.2	Controle autonômico cardíaco e exercício físico.....	16
2	OBJETIVO	19
3	HIPÓTESE	20
4	METODOLOGIA	21
5	RESULTADOS	29
5.1	Características dos grupos Cirrose e Controle.....	29
5.2	Comportamento hemodinâmico: Teste de caminhada de 6 minutos.....	33
5.3	Correlação das variáveis no Grupo Cirrose.....	35
5.4	Correlação das variáveis em ambos os grupos.....	40
6	DISCUSSÃO	42
6.1	Implicações clínicas.....	45
6.2	Limitações do estudo.....	46
7	CONCLUSÃO	47
8	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICE A - Ficha de anamnese dos voluntários	55
	APÊNDICE B - Ficha do Teste de Caminhada de 6 minutos	57
	APÊNDICE C - Termo Consentimento Livre e Esclarecido	58
	ANEXO - Parecer do comitê de ética e pesquisa em seres humanos	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 CIRROSE HEPÁTICA

A cirrose hepática é o estágio final das doenças do fígado (WONG; HUANG, 2018). A fisiopatologia cirrótica é resultado do processo crônico de agressão ao fígado, que assim muda a estrutura original do órgão, criando depósitos de colágeno, com formação de nódulos regenerativos e tecido fibroso (FLAMM, 2017; NUSRAT, et al., 2014). Todos esses aspectos da arquitetura do fígado afetam de forma direta as funções dos hepatócitos (MOLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014).

O prejuízo da função hepática diminui a capacidade de sintetizar proteínas e eliminar toxinas produzidas no corpo humano, acarretando na perda da manutenção da homeostase (SCHUPPAN, et al. 2018). Além disso, o acúmulo de tecido fibroso na matriz do fígado gera aumento da resistência sanguínea local, tendo como resultado disfunção endotelial e resistência vascular periférica total diminuída (MOLLER; HENRIKSEN, 2006). Essas alterações hemodinâmicas estão relacionadas à ocorrência de ascite, hipertensão portal, varizes gastroesofagianas e outras manifestações clínicas na cirrose (MOLLER; HENRIKSEN, 2006). O risco de morte desses pacientes é de 4,7 em relação ao da população em geral (FLEMING, et al. 2012). No entanto, quando estes pacientes desenvolvem descompensação da doença, ou seja, quando apresentam episódios de ascite, encefalopatia ou hemorragia digestiva, o risco de morte sobe para 9,7 (FLEMING, et al. 2012).

Diversas são as etiologias que podem vir a acometer o fígado e sua função. Dentre elas temos o consumo abusivo do álcool, infecção por vírus hepatotrópicos e doenças metabólicas (GE; RUNYON, 2016). No Brasil encontramos como mais prevalente as etiologias virais (hepatite C 151/100.000 habitantes e hepatite B 17/100.000 habitantes) e consumo de álcool (182/100.000 habitantes) (CARVALHO, et al. 2014).

O diagnóstico da cirrose hepática é mais preciso com a realização de biópsia hepática, que permite a quantificação do grau de fibrose e a estratificação da gravidade da doença (LONGO, 2014). Quando não é possível este recurso, a associação de exames de imagem, laboratoriais e o quadro clínico do paciente são critérios comumente adotados na prática para o diagnóstico de cirrose hepática.

No que se refere à classificação, ao longo dos anos foram desenvolvidos alguns métodos. Dentre estes existe a classificação Child-Turcotte-Pugh (CHILD) (PUGH, et al. 1973). Esta classificação avalia o paciente em cinco critérios, sendo três objetivos e dois subjetivos:

exames sérios de albumina, bilirrubina total, razão normalizada internacional, presença/grau de ascite e encefalopatia hepática. Para classificação são atribuídos entre 1 e 3 pontos de acordo com os resultados obtidos em cada critério avaliado. De acordo com a pontuação o paciente é classificado como A (5 e 6 pontos), B (de 7 a 9 pontos) ou C (10 a 15 pontos) (PUGH, et al. 1973).

Além do CHILD, existe também a classificação *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD). Esta usa critérios objetivos como os valores séricos de albumina, bilirrubina total, creatinina e razão normalizada internacional (KAMATH; KIM, 2007). É uma classificação que avalia a gravidade da doença hepática e é utilizada na prática clínica para alocação dos pacientes em fila de transplante hepático (TEIXEIRA, et al. 2006).

A cirrose é uma doença que merece atenção devido aos altos índices de mortalidade. Segundo dados do *Global Burden Disease*, essa doença foi a causa de morte de 1,3 milhões de pessoas no mundo em 2015 (WANG, et al., 2016), tendo valor semelhante a doenças como diabetes mellitus (1,5 milhão) e doença renal crônica (1,2 milhão) (WANG, et al., 2016). No Brasil, estima-se que 0,35% da população tenha cirrose, sendo a maioria do sexo masculino (CARVALHO, et al. 2014).

Essa patologia merece destaque também por causa do mal prognóstico a medida que a gravidade da doença avança. O acompanhamento de pacientes com cirrose hepática mostrou que, após apenas dois anos de segmento, 29% dos pacientes classificados como CHILD A morreram, seguido dos CHILD B com 38% e CHILD C com 88% (PUGH, et al. 1973). No total da amostra de 38 pacientes, em 6 meses o percentual de sobrevivência foi 32% e em 2 anos de 20%. Na Europa 59% dos transplantes hepáticos foram advindos da cirrose hepática, destacando a gravidade da doença (BALCHIER, et al. 2013).

É característico desta patologia a ocorrência de descompensação como, por exemplo, a hipertensão portal (GARCIA-TSAO, et al. 2017). A mudança de conformação da matriz hepática em decorrência do processo inflamatório, traz como consequência o prejuízo na complacência dos sinusóides, células endoteliais específicas do fígado, gerando maior resistência à perfusão sanguínea (BATALLER; BRENNER, 2005). Essa conformação fisiopatológica acarreta no desequilíbrio esplâncnico, com aumento do *shear stress* local, que, por sua vez, eleva a produção de óxido nítrico e prostaglandinas, substâncias vasodilatadoras, resultando então na vasodilatação esplâncnica (MOLLER; HENRIKSEN, BENTDSEN, 2014). Esse desarranjo hepático e esplâncnico tem como consequência a circulação hiperdinâmica, que possui como características vasodilatação periférica extra-hepática, diminuição da pressão arterial média e aumento do débito cardíaco (MOLLER, et al. 2011).

O padrão ouro para avaliação da hipertensão portal é uma medida invasiva, de elevado custo, que quantifica a diferença de pressão entre as veias porta e hepática (LA MURA, et al., 2015). Tal diferença é denominada de gradiente de pressão venoso intra-hepático. O valor do gradiente de pressão venoso hepático entre 6 mmHg e 10 mmHg caracteriza hipertensão portal clinicamente não significativa e valores acima de 10 mmHg, hipertensão portal clinicamente significativa (GARCIA-TSAO, et al, 2010).

A hipertensão portal pode causar descompensações como ascite, varizes gastroesofageanas e encefalopatia hepática (KAMANI, et al. 2008; GARCIA-TSAO, et al 2017; BAJAJ, et al, 2017). Tais descompensações requerem cuidados uma vez que podem causar desfechos indesejados. A ascite tem como agravante em potencial a peritonite bacteriana espontânea, que é a infecção do líquido ascítico via translocação bacteriana (KAMANI, et al. 2008), podendo ter como desfecho final sepse. A presença de varizes gastroesofagianas demanda muita atenção por conta da probabilidade de rompimento e consequente hemorragia digestiva (GARCIA-TSAO, et al. 2017). Por fim, a encefalopatia hepática está diretamente associada à mortalidade (BAJAJ, et al. 2017).

Além desses desfechos, a hipertensão portal se relaciona com hiperativação do sistema renina angiotensina aldosterona (MOLLER, HENRIKSEN; BENTDSEN, 2014). O redirecionamento do fluxo sanguíneo para a região esplâncnica faz com que a perfusão tecidual do parênquima renal torne-se deficitária (MOLLER, HENRIKSEN; BENTDSEN, 2014). Este fenômeno desencadeia aumento na retenção de sódio e água e maior secreção de renina e aldosterona. Essas alterações ocorrem com objetivo de manter a pressão arterial em níveis adequados (MOLLER, HENRIKSEN; BENTDSEN, 2014). No entanto, tal manutenção acontece às custas de aumento na volemia e do débito cardíaco (MOLLER, et al. 2001; MOLLER, HENRKISEN, 2006).

Outro fator importante da fisiopatologia da hipertensão portal é o estímulo à angiogênese e, consequente, *shunt* portossistêmico. Esse fenômeno redireciona uma fração do fluxo sanguíneo hepático para a veia hepática diretamente. Logo, os componentes presentes nesse sangue redirecionado não são metabolizados. Nesse sentido, substâncias circulantes como, por exemplo, a angiotensina II (MOLLER; BENTDSEN; HENRIKSEN, 2014), ficam em concentrações excessivas no sangue, gerando falhas e interferindo negativamente no sistema autonômico cardíaco (POTTER, 1982; VILAS BOAS, 2007).

1.2. CONTROLE AUTONÔMICO CARDÍACO E EXERCÍCIO FÍSICO

O sistema nervoso autônomo age a fim de regular as atividades orgânicas e manter a homeostase. A atuação dos ramos simpático e parassimpático ocorre de maneira antagônica e equilibrada, quando nos referimos a indivíduos saudáveis. Estudos que demonstram a compreensão do sistema nervoso autônomo como o de Ellis e Waynes, (1936) avaliaram a hipotensão postural e os mecanismos que a permeiam. Observaram a participação do sistema nervoso simpático na regulação da hemodinâmica corporal frente a mudanças posturais. Uma explicação que este trabalho apresenta é a possível falha no reflexo vasomotor e a atuação do simpático na vasoconstrição quando o corpo se encontra em posição ortostática (ELLIS; HAYNES, 1936).

O ramo neural simpático, por meio da liberação de noradrenalina, atua aumentando a frequência de batimentos cardíacos, a força de contração do miocárdio e, por consequência, o trabalho total do órgão. Já o parassimpático tem efeito contrário, liberando acetilcolina para diminuição dos batimentos cardíacos (DE ANGELIS; SANTOS; IRIGOYEN, 2004).

A alças autonômicas simpática e parassimpática modulam a frequência cardíaca ajustando-a adequadamente às atividades realizadas pelo indivíduo em qualquer situação. Nesse sentido, torna-se relevante avaliar o controle autonômico cardíaco, visto que esta variável está associada à mortalidade (TASK FORCE, 1996). Tal associação já foi reportada inclusive em pacientes com cirrose hepática (ATES, et al. 2006). Foram desenvolvidas diversas técnicas de avaliação do controle autonômico cardíaco. Dentre os métodos não invasivos, destacam-se a variabilidade da frequência cardíaca e a recuperação da frequência cardíaca após o exercício físico.

Nesse sentido, já foi observado em pacientes com cirrose hepática que reduzida variabilidade da frequência cardíaca pode prever desfechos desfavoráveis e insuficiência hepática aguda (JANSEN, et al. 2019). Este estudo avaliou 111 pacientes com cirrose hepática por meio do monitoramento remoto ou utilizando o Holter. Eles acompanharam esses pacientes por 90 dias e foi possível observar que a variabilidade reduzida se associa a gravidade de descompensações e que a medida SDNN foi preditora independente de mortalidade.

A recuperação da frequência cardíaca após o término do exercício físico é um método não invasivo e utilizado como forma indireta para avaliação do sistema nervoso autônomo cardíaco (LAUER, 2011). Tal método apresenta relevante valor prognóstico uma vez que é forte preditor de mortalidade, (BONIKOWSKA, et al. 2019; COLE, et al. 1999; SWIGRIS, et

al. 2009; SYDÓ, et al. 2018) e de descompensações ou progressão de doenças (RODRIGUÉZ, et al. 2017; EMREN, et al. 2019). O decréscimo da frequência cardíaca durante os segundos iniciais da recuperação é explicado pela reativação parassimpática (PIERPONT; VOTH, 2004). Esse efeito é, posteriormente, somado à redução progressiva da atividade simpática. No trabalho de Arai et al. (1989) foram avaliados três grupos: 1) saudáveis, 2) com insuficiência cardíaca e 3) pós transplante cardíaco. Foi visto que o decaimento da frequência cardíaca após o exercício físico era mais lento nos pacientes quando comparados aos indivíduos saudáveis. No trabalho de Bonikowske et al. (2019), a recuperação da frequência cardíaca foi avaliada após teste de esforço em 19.551 indivíduos com fatores de risco para doenças cardiovasculares como hipertensão arterial e diabetes. Como resultado, os indivíduos que reduziram até 13 batimentos no primeiro minuto de recuperação tinham maior chance de morte. Essa pesquisa teve *follow up* médio de 12 anos (BONIKOWSKE, et al. 2019). O estudo clássico de Cole et al. (1999) demonstrou que os indivíduos que recuperavam < 12 batimentos no primeiro minuto ou < 22 batimentos no segundo minuto após teste de esforço máximo tinham menor probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo. Importante destacar que, no início do estudo, os voluntários dessa pesquisa não tinham diagnóstico de doenças cardiovasculares.

Em pacientes com cirrose hepática, alterações decorrentes da doença ou suas descompensações causam disfunção autonômica. Vilas Boas (2007) reportou que pacientes com cirrose descompensada apresentavam níveis de renina e angiotensina II plasmáticos maiores do que os pacientes compensados e que indivíduos não cirróticos. Esse fenômeno é importante porque foi demonstrado, em ratos, que a angiotensina II reduz a atuação parassimpática sobre o coração (POTTER, 1982).

De fato, já foi visto que quando pacientes apresentam valores de frequência cardíaca em repouso maiores do que em indivíduos saudáveis, estes pacientes já se encontram em estágios mais evoluídos da doença (IWAIKIRI; GROSZMANN, 2007). Nosso grupo observou maior frequência cardíaca de repouso no grupo de pacientes com cirrose (n = 20) quando comparados aqueles sem doença do fígado (n = 14) (LIMONGI, et al. 2018). Além disso, também foi possível observar menor modulação autonômica vagal em repouso no grupo de pacientes com cirrose quando comparado ao grupo controle (LIMONGI, et al. 2018).

A prevalência da disfunção autonômica nesses pacientes é relevante. Trevisani et al. (1999) avaliaram pacientes cirróticos com presença de ascite e observaram que, dos 30 voluntários avaliados, 80% foram caracterizados com disfunção autonômica, sendo 60% com alteração no ramo parassimpático. Em relação a esse prejuízo, ressalta-se sua associação com

mortalidade nesses pacientes com cirrose hepática quando comparados aqueles que sobreviveram e aqueles que morreram em período de dois anos, os que haviam morrido apresentaram SDNN menor do que aqueles que sobreviveram (ATES, et al. 2006). Devido ao exposto, torna-se relevante avaliar o controle autonômico, por meio da recuperação da frequência cardíaca, durante situações de desafio ao sistema cardiovascular como, por exemplo, o exercício físico.

Utilizando então o exercício físico como manobra de desafio fisiológico, temos como ferramenta o teste de caminhada de 6 minutos. Este é um teste rápido, de fácil aplicabilidade, baixo custo e que não requer muitos equipamentos (ATS, 2002). Além disso, é amplamente utilizado na literatura para avaliar a capacidade funcional de diversas populações (RIBEIRO, et al. 2011), incluindo cirróticos. E ainda, existem estudos mostrando que a resposta ao teste, no caso a distância percorrida, prediz desfechos de morbidade e mortalidade na população cirrótica (ALAMERI, et al. 2007; PEREIRA, et al. 2016).

Nessa perspectiva, 76 indivíduos com fibrose pulmonar idiopática foram submetidos ao teste de caminhada de 6 minutos, sendo avaliada a frequência cardíaca durante a recuperação. Foi observado maior risco de morte nos pacientes que recuperavam menos de 13 batimentos no primeiro minuto (SWIGRIS, et al. 2009). Em relação à cirrose hepática, Pereira et al. (2016) submeteram 86 pacientes elegíveis ao transplante de fígado ao teste de caminhada de 6 minutos. Os autores observaram maior mortalidade nos pacientes que caminharam menos do que 410 metros. Ainda nesse contexto, outro trabalho reportou maior taxa de mortalidade nos pacientes com cirrose hepática que caminhavam menos que 250 metros (ALAMERI, et al. 2007), caracterizando também baixa capacidade funcional desses pacientes.

Além do referido valor prognóstico, a recuperação da frequência cardíaca após o teste de caminhada de 6 minutos parece se relacionar com a gravidade da doença. Em relação a isso, Emrem, et al. (2019) dividiram 405 pacientes com doença arterial coronariana em grupos de acordo com a complexidade da doença. Foi reportada correlação negativa entre a recuperação da frequência cardíaca e a complexidade da doença.

Nesse sentido, como pacientes com cirrose hepática já apresentam prejuízo autonômico cardíaco de repouso e que a recuperação da frequência cardíaca é um método de avaliação do controle autonômico cardíaco que pode fornecer prognóstico, faz-se necessário avaliar nessa população a recuperação da frequência cardíaca após exercício físico.

2 OBJETIVOS

Avaliar a recuperação da frequência cardíaca após o teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com cirrose hepática.

Correlacionar a recuperação da frequência cardíaca com marcadores bioquímicos de pacientes com cirrose hepática.

3 HIPÓTESES

Testar a hipótese de que pacientes com cirrose hepática possuem menor descenso da frequência cardíaca após teste de caminhada de 6 minutos quando comparados aos seus pares sem doença no fígado. E, que os marcadores bioquímicos apresentarão associação com a recuperação da frequência cardíaca após o referido teste.

4 METODOLOGIA

Participantes e aspectos éticos

Trata-se de um estudo quase experimental e comparativo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de cirrose hepática, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de hepatologia do serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). O diagnóstico de cirrose hepática foi realizado de acordo com evidências clínico-laboratoriais. Os pacientes foram estratificados de acordo com a classificação de Child Turcotte Pugh (PUGH, et al. 1993). Estas informações foram analisadas via prontuário antes da realização dos procedimentos do estudo.

Como critérios de inclusão, todos pacientes cirróticos deveriam ter entre 18 e 80 anos, ambos os sexos, classificados em Child A ou B e ter diagnóstico fechado para cirrose hepática. Foram excluídos os pacientes em uso de betabloqueador, com diagnóstico de carcinoma hepatocelular, vírus da imunodeficiência humana, que na avaliação com a cardiologista apresentassem doença cardiovascular aguda ou sintomática, pressão arterial sistólica superior ou igual a 160 mmHg e pressão arterial diastólica superior ou igual a 105 mmHg, valvulopatia ou alteração no eletrocardiograma (ECG) de repouso e qualquer limitação que impedisse a realização completa do protocolo. Como grupo controle foram incluídas pessoas sem doença no fígado, pareadas por idade e sexo com os voluntários do grupo cirrótico. Vale ressaltar que para o grupo controle foram adotados os mesmos critérios de seleção impostos ao grupo cirrótico, com exceção da classificação da patologia.

Para participar da pesquisa todos os voluntários leram, concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário da UFJF sob o parecer 2.458.177.

Foram avaliados 91 possíveis voluntários para esta pesquisa. Destes, 64 com diagnóstico de cirrose hepática e 27 indivíduos sem doença no fígado. Após avaliação 9 destes não completaram o protocolo, 1 foi excluído devido a avaliação cardiológica e 33 faziam uso de betabloqueador (Figura 1).

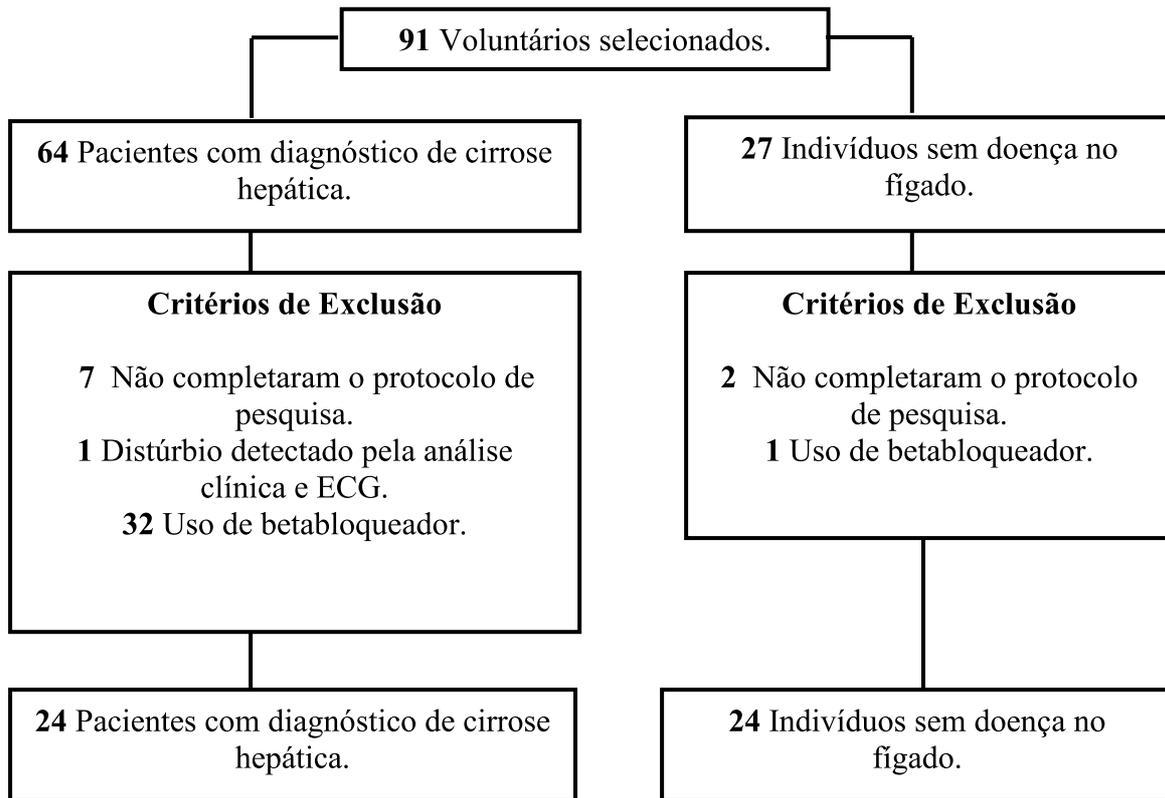


Figura 1. Fluxograma de capturação dos voluntários

Fonte: A autora (2019)

Protocolo Experimental

As avaliações foram realizadas em única visita à Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do HU-UFJF. Inicialmente, o voluntário recebeu informações a respeito da pesquisa e, estando de acordo, assinou o termo de consentimento livre e esclarecido. Em seguida, foram realizados os seguintes procedimentos: anamnese, avaliação cardiológica e avaliação antropométrica. Posteriormente, o paciente foi posicionado em posição supina e assim permaneceu em repouso por cinco minutos antes da avaliação eletrocardiográfica. Logo após, foi posicionada a cinta do Polar RS800CX no tórax do voluntário, próximo ao processo xifóide e prontamente colocado o relógio em seu pulso para que fosse registrada a frequência cardíaca. Em seguida, o voluntário foi levado ao corredor com a metragem determinada (30 metros) para realização do teste de caminhada de 6 minutos. Dessa forma o voluntário ficava 10 minutos sentado para que fosse explicado todo o procedimento do teste, registro da frequência cardíaca de repouso e aferição pressão arterial. O teste de caminhada de 6 minutos foi realizado. Ao final do teste o voluntário ficava sentado e permanecia em avaliação da recuperação (passiva) por 3 minutos. O teste foi realizado duas

vezes, afim de controlar o fator de aprendizagem (ATS, 2002). Ao final do teste, imediatamente, antes de se sentar foi registrada a frequência cardíaca e então o voluntário se sentava e era aferida a pressão arterial após teste. Nesse momento a cadeira era deslocada até o local que o voluntário terminava o teste, portanto ele não se deslocava mais após o termino dos 6 minutos. O espaço de tempo compreendido entre o voluntário sentar e o término do teste foram em torno de 1 segundo e para obtenção da pressão arterial logo após o término do teste em torno de 15 segundos.

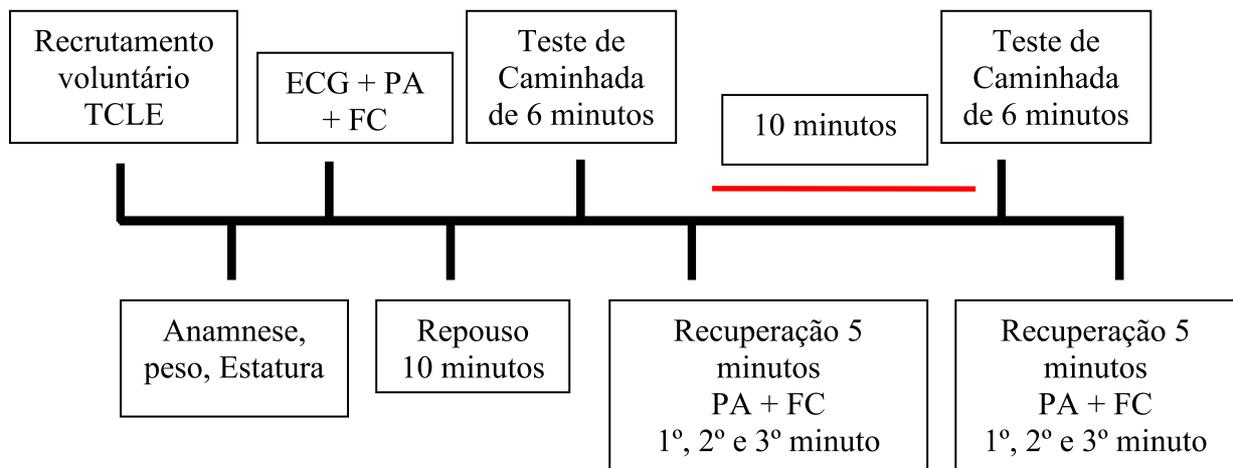


Figura 2. Protocolo Experimental.

Fonte: A autora (2019)

Avaliação Antropométrica e Atividade Física

Foram mensuradas a estatura (m), por meio do estadiômetro da marca Líder®, com precisão de 0,1 cm, e a massa corporal (kg), por meio da balança da mesma marca, com precisão de 0,1 kg (PORTELA, et al. 2017) (Figura 3).

Foram classificados como fisicamente ativos aqueles voluntários que praticassem exercícios físicos regulares por no mínimo 150 minutos semanais, avaliados por pergunta sobre hábitos da prática de exercício físico.



Figura 3. Balança e estadiômetro

Fonte: A autora (2019)

Marcadores Bioquímicos, Child Pugh Score e Histórico de Descompensações Hepáticas

Os exames bioquímicos Alanina Aminotransferase (ALT), Aspartato Transaminase (AST), Gamaglutamiltransferase (GGT), Albumina, Bilirrubina Total, Creatinina, Razão Normalizada Internacional (RNI) e Plaquetas, histórico de descompensações hepáticas, além da classificação de Child Pugh, foram coletados do prontuário dos pacientes com cirrose hepática com intervalo em máximo de 3 meses entre o protocolo experimental desta pesquisa e o último exame. Os exames bioquímicos não foram realizados nas pessoas pertencentes ao grupo controle.

Avaliação Clínica Cardiológica e Eletrocardiograma

A avaliação clínica cardiológica foi realizada para detecção de doença cardiovascular aguda ou sintomática, fato que excluiria o voluntário da pesquisa. Nessa avaliação, a médica cardiologista aferiu a pressão arterial, ausculta cardíaca, registrou e avaliou o eletrocardiograma de repouso. Para isso foi utilizado o aparelho de eletrocardiograma (Figura 4) da marca Ecafix®, modelo ECG 12S, configurado no modo automático. Para ausculta cardíaca foi utilizado o estetoscópio da marca Premium®.



Figura 4. Eletrocardiograma

Fonte: A autora

Aferição da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca Durante o Teste de Caminhada de 6 minutos.

Para aferição da pressão arterial foram utilizados esfigmomanômetro da marca Welch Allyn® e estetoscópio da marca Premium (Figura 5). Foram utilizadas as recomendações para aferição da pressão arterial de acordo com a 7ª Diretriz de Hipertensão Arterial (MALACHIAS, et al. 2016). Para registro da frequência cardíaca foi utilizado o Polar RS800CX durante todo o protocolo (Figura 7).



Figura 5. Esfigmomanômetro e Estetoscópio

Fonte: A autora



Figura 6. Repouso para coleta de dados

Fonte: A autora



Figura 7. Polar RS800CX

Fonte: A autora

Teste de Caminhada de 6 minutos e Recuperação da Frequência Cardíaca após exercício

O teste de caminhada de 6 minutos foi realizado em corredor plano, com marcações delimitado o espaço de 30 metros lineares (Figura 8 e 9). A cada minuto que se passava eram dados *feedbacks* e incentivos como “Você está indo bem. Faltam 5 minutos”, “Mantenha o bom trabalho. Faltam 4 minutos”, “Você está indo bem. Faltam 3 minutos”, “Mantenha o bom

trabalho. Faltam 2 minutos”, “Você está indo bem. Falta 1 minuto”, de acordo com a diretriz do teste de caminhada de 6 minutos (ATS, 2002), e de forma idêntica para todos os voluntários avaliados. Foram realizados dois testes afim de excluir o fator de aprendizagem. Os dados apresentados neste trabalho são do teste o qual o voluntário obteve a maior distância percorrida ao final dos 6 minutos. No início e ao final dos testes foram mensuradas pressão arterial e frequência cardíaca, além disso também foi pedido que eles verbalizassem ou apontassem qual o nível de esforço (fadiga) percebido na escala de Borg Adaptada 0-10 (BORG, 2000) e qual o nível de dispneia percebido. Imediatamente após o termino do teste foi posicionada uma cadeira com o apoio de braços para que o voluntário se assentasse e fossem registrados nos 3 minutos de recuperação a frequência cardíaca e pressão arterial no primeiro e segundo minuto de recuperação. A pressão arterial foi aferida no 1º e 2º minuto de recuperação após o teste por critérios de segurança. Nestes momentos era solicitado ao voluntário que permanecesse o mais estável possível e também que não conversasse.



Figura 8. Teste de Caminhada de 6 minutos

Fonte: A autora (2019)

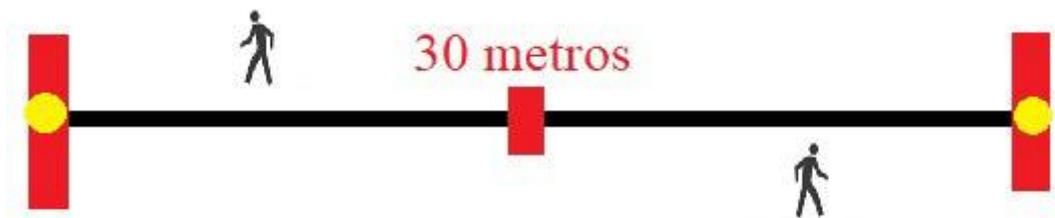


Figura 9. Desenho Teste de Caminhada de 6 minutos

Fonte: A autora (2019)

Análise Estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão da média, porcentagem e valores absolutos. Para proporção dos grupos foi utilizado o teste Qui-quadrado ou Exato de Fisher, quando apropriado. A distribuição dos dados foi testada quanto ao pressuposto de normalidade pelo teste *Shapiro-Wilk* e homogeneidade pelo teste de *Levene*. O pressuposto de esfericidade foi analisado pelo teste de *Mauchly* e, quando este era violado, foi feita correção de *Huynh-Feldt*. A comparação entre os grupos com relação às variáveis demográficas, antropométricas, distância percorrida e variáveis hemodinâmicas em repouso foi feita pelo o Teste T de *Student* para amostras independentes e para o tamanho do efeito foi considerado os seguintes valores de referência.; pequeno 0,02 a 0,05, médio 0,05 a 0,08 e grande acima de 0,08. Para possíveis diferenças quanto à a frequência cardíaca e pressão arterial no final e na recuperação após o teste de caminhada de 6 minutos foi utilizado ANOVA de 2 fatores para medidas repetidas, seguida do *post hoc* de *Bonferroni*. Para o tamanho do efeito foi considerado os valores de referência: pequeno= 0,01 a 0,06, médio= 0,06 a 0,14 e grande= acima de 0,14. Foi feita correlação de *Pearson* para identificar possíveis correlações entre a recuperação da frequência cardíaca e os valores dos exames bioquímicos. Foi adotado como significativo $P \leq 0,05$. Para realizar as análises foi utilizado o pacote estatístico IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) Statistics, versão 24.0. Para construção dos gráficos foi utilizado o SPSS Statistics versão 24.0 e o GRAPHAD PRISM 6.0

5 RESULTADOS

5.1 Características dos grupos Cirrose e Controle

Os grupos Cirrose e Controle foram semelhantes quanto à idade, sexo, peso, altura, IMC, quanto atividade físico, consumo de bebida alcoólica, hábito de fumar e presença de diabetes e pressão arterial. (Tabela 1). No que se refere as comorbidades associadas, todos os voluntários estavam compensados para a participação na pesquisa.

Tabela 1. Características dos grupos Cirrose e Controle.

Variáveis	Grupo	Grupo	P	D de Cohen
	Cirrose (n=24)	Controle (n=24)		
Idade (anos)	57 ± 10	53 ± 11	0,21	0,36
Sexo masculino (%)	17 (70%)	11 (46%)	0,07	-
Peso (kg)	80,6 ± 20,9	77,4 ± 18,1	0,57	0,16
Estatura (m)	1,68 ± 0,09	1,66 ± 0,09	0,43	0,22
IMC (kg/m ²)	28,4 ± 5,9	28,2 ± 4,9	0,88	0,05
Hábito de fumar (sim/não)	3/21	4/20	1,00	-
Consumo de bebida alcoólica (sim/não)	4/20	12/12	0,03	-
Tempo de diagnóstico/tratamento (anos)	5,9 ± 4,5	-	-	-
Ativo/Não ativo	12/12	10/14	0,56	-
Diabetes	8	3	0,08	-
Hipertensão Arterial	10	6	0,22	-

Valores: média±desvio padrão da média ou valor absoluto (porcentagem). IMC = índice de massa corporal.

Quanto as classes medicamentosas utilizadas pelos voluntários de ambos os grupos, podemos observar que no grupo cirrose foram encontrados 15 medicamentos da classe

diurética, sendo então o medicamento mais utilizado neste grupo, seguido então dos antidiabéticos e anti-hipertensivos (Tabela 2).

Tabela 2. Classes medicamentosas utilizadas em ambos os grupos.

Classes Medicamentosas	Grupo	Grupo
	Cirrose	Controle
Antihipertensivos	8	7
Diuréticos	15	1
Estatinas	4	1
Antidiabéticos	10	3

Para etiologia cirrótica 33% foi por hepatite C, 25% álcool, 25% doença hepática gordurosa não alcoólica e 17% por outras etiologias (Tabela 2). Em relação à classificação prognóstica, 87,5% dos pacientes foram classificados como Child A e 12,5% como Child B (Tabela 3).

Tabela 3. Etiologias e classificação prognóstica Child Pugh Score do Grupo Cirrose.

Variáveis	Grupo Cirrose (n = 24)
Etiologia	
Hepatite C	8
Álcool	6
Esteatose Hepática Não Alcoólica	6
Hepatite C + Álcool	2
Hepatite Autoimune	1
Cirrose Biliar Primária	1
Classificação Prognóstica	
Child A	21
Child B	3

As descompensações hepáticas que foram apresentadas em algum momento desde o início do tratamento foram ascite (29,3%), encefalopatia (29,3%) e hemorragia digestiva

(12,5%) (Tabela 4). Destaca-se que nessa amostra não havia nenhum paciente com encefalopatia hepática no dia do protocolo experimental.

Tabela 4. Histórico de descompensações hepáticas do Grupo Cirrose

Descompensação	Grupo Cirrose (n=24)
Ascite	7
Encefalopatia	7
Hemorragia Digestiva	3

Nesta tabela podemos observar as variáveis bioquímicas dos pacientes com cirrose hepática (Tabela 5). Marcadores como albumina, creatinina e rni são marcadores para classificação child e meld, sendo então importantes para classificação prognóstica destes pacientes.

Tabela 5. Variáveis Bioquímicas do Grupo Cirrose.

Variáveis Bioquímicas	Grupo Cirrose (n=24)
Albumina (g/dL)	3,84 ± 0,54
Bilirrubina Total (mg/dL)	1,67 ± 1,60
RNI	1,19 ± 0,20
GGT (U/L)	101,3±74,0
AST (U/L)	47,5 ± 26,1
ALT (U/L)	36,0 ± 29,6
Creatinina (mg/dL)	0,76 ± 0,22
Plaquetas (mm ³)	106.333 ± 47.209

Valores média ± DP. RNI= Razão normalizada internacional; GGT= gamaglutamiltransferase; AST= aspartato transaminase; ALT= alanina aminotransferase.

Os níveis de pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca foram semelhantes entre os grupos, quando avaliados em repouso (Tabela 6).

Tabela 6. Características hemodinâmicas de repouso entre os grupos Cirrose e Controle.

Variáveis	Grupo	Grupo	P	D de Cohen
	Cirrose (n=24)	Controle (n=24)		
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	122±14	125±12	0,39	-0,24-
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	74±8	79±9	0,08	0,51
Frequência Cardíaca (bpm)	63±11	70±14	0,09	0,49

Valores: média±desvio padrão da média.

Para percepção de esforço, o grupo com cirrose e grupo controle se apresentaram semelhantes no repouso, mostrando diferença apenas quando foi perguntado após o teste. Dessa forma, o grupo com cirrose percebeu maior esforço quanto a dispneia e fadiga quando comparados ao grupo controle (Tabela 7).

Tabela 7. Escala de Percepção Subjetiva de Esforço de Borg 0-10 (adaptada) e dispneia (0-10) entre os Grupos Cirrose e Controle.

Percepção Subjetiva de Esforço	Grupo Cirrose	Grupo Controle	P	D de Cohen
	(n=24)	(n=24)		
Borg dispneia repouso	0,42±1,06	0,17±0,48	0,30	0,32
Borg dispneia após teste	2,31±1,96	1,29±1,57	0,05	0,59
Borg fadiga após teste	2,29±1,36	1,42±1,34	0,03	0,64

5.2. Comportamento hemodinâmico: Teste de Caminhada de 6 minutos

Com relação ao teste de caminhada, o comportamento pressórico dos grupos foi semelhante. Os grupos apresentaram valores de pressão arterial sistólica e diastólica maiores no final, no primeiro minuto de recuperação e no segundo minuto de recuperação em relação ao basal. (Figura 9 e 10).

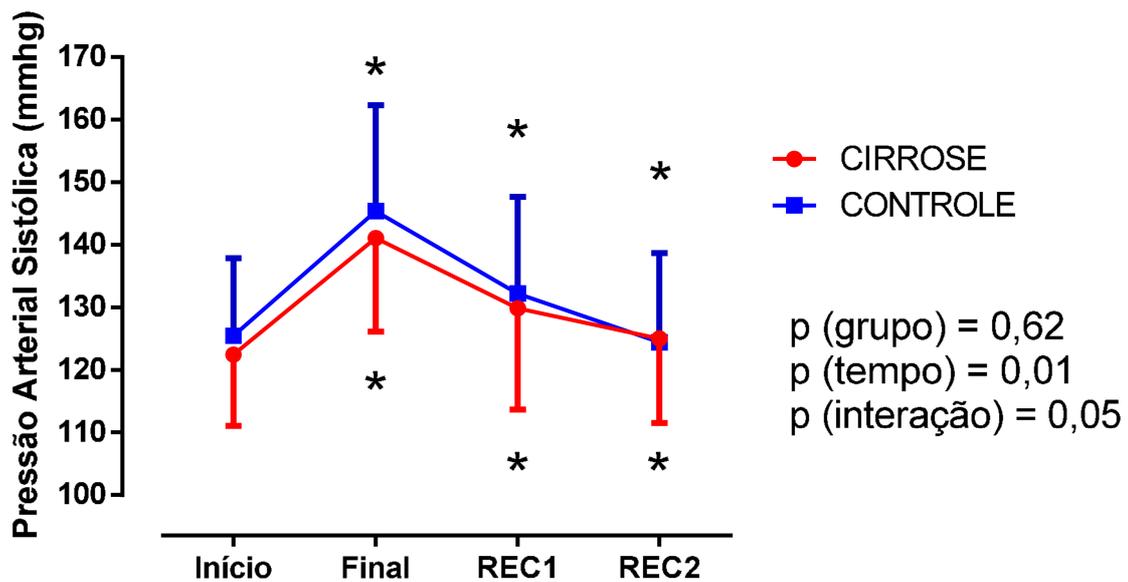


Figura 10. Comportamento da pressão arterial sistólica durante o teste de caminhada de 6 minutos em ambos os grupos (* = vs basal). ETA = 0,78.

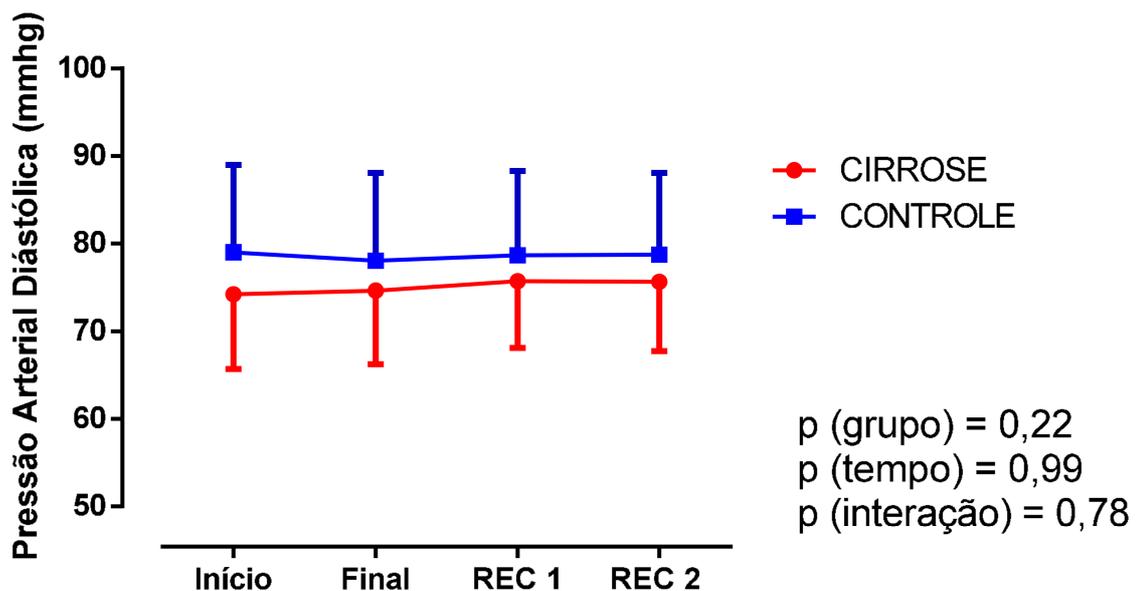


Figura 11. Comportamento da pressão arterial diastólica durante o teste de caminhada de 6 minutos em ambos os grupos. ETA= 0,01.

Com relação à distância percorrida no teste, os valores foram significativamente menores no grupo com cirrose quando comparado ao grupo sem doença no fígado (435 ± 100 vs. 560 ± 92 m, respectivamente; $P < 0,01$; D de Cohen = $-0,88$).

Foi possível observar também o comportamento da frequência cardíaca em 4 momentos referente ao teste (Figura 11). Ambos os grupos tiveram o mesmo comportamento no início, final e recuperação do teste quanto a frequência cardíaca e ainda ambos os grupos se mostraram diferentes quando comparada a frequência cardíaca de recuperação no 1º, 2º, 3º minuto, pico e a frequência cardíaca basal.

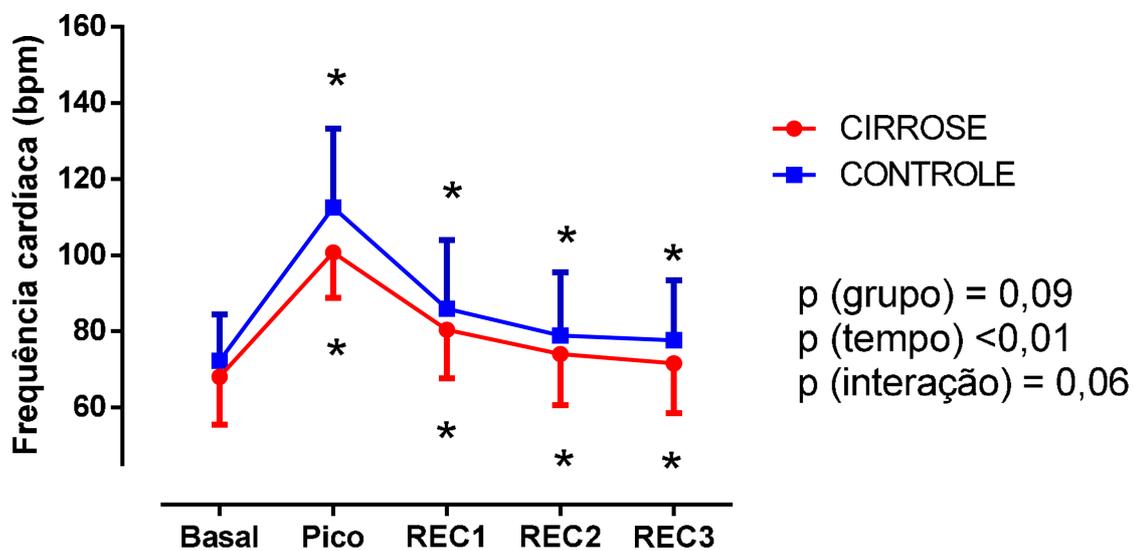


Figura 12. Comportamento da frequência cardíaca de ambos os grupos durante o Teste de Caminhada de 6 minutos (* = vs. basal). ETA = 0,06.

A resposta da recuperação da frequência cardíaca quando avaliada pelo delta se mostrou diferente entre os grupos. O grupo com cirrose apresentou menor descenso da frequência cardíaca quando comparado ao grupo sem cirrose (Figura 12).

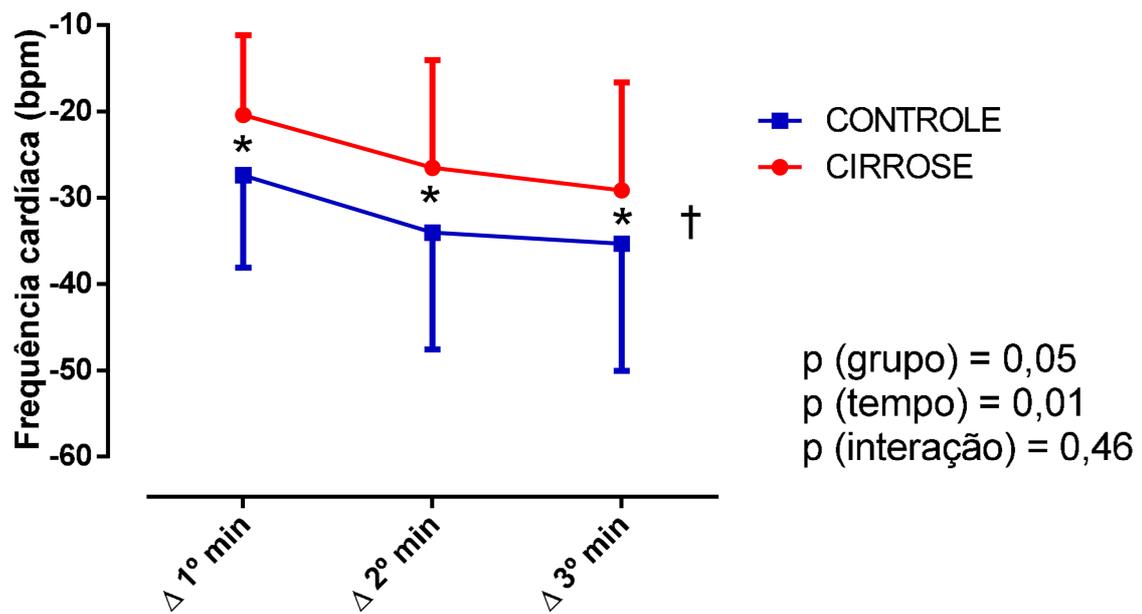


Figura 13. Resposta da frequência cardíaca após Teste de Caminhada de 6 minutos em ambos os grupos (*= vs. basal †= vs. grupo). ETA= 0,08.

5.3. Correlação das variáveis do grupo Cirrose

Foi observada correlação positiva e significativa entre albumina e o delta de recuperação da frequência cardíaca (Figura 14, 15 e 16). Também foi observada correlação negativa e significativa entre os valores de AST e os deltas de recuperação da frequência cardíaca nos três momentos avaliados (Figura 17, 18 e 19).

Nas outras variáveis não observamos nenhuma associação (Tabela 8).

Tabela 8. Correlação das variáveis bioquímicas e deltas de recuperação da frequência cardíaca do Grupo Cirrose.

Variáveis Bioquímicas Grupo Cirrose (n=24)	1º min		2º min		3º min	
	R	P	R	P	R	P
RNI	-0,08	0,69	0,02	0,91	0,06	0,77
Bilirrubina Total (mg/dL)	-0,33	0,11	-0,26	0,23	-0,18	0,39
GGT (U/L)	-0,29	0,17	-0,30	0,15	-0,33	0,12
ALT (U/L)	-0,34	0,09	-0,33	0,11	-0,35	0,09
Creatinina (mg/dL)	-0,23	0,26	-0,11	0,59	-0,06	0,76
Plaquetas (mm ³)	0,01	0,94	0,19	0,36	0,25	0,23

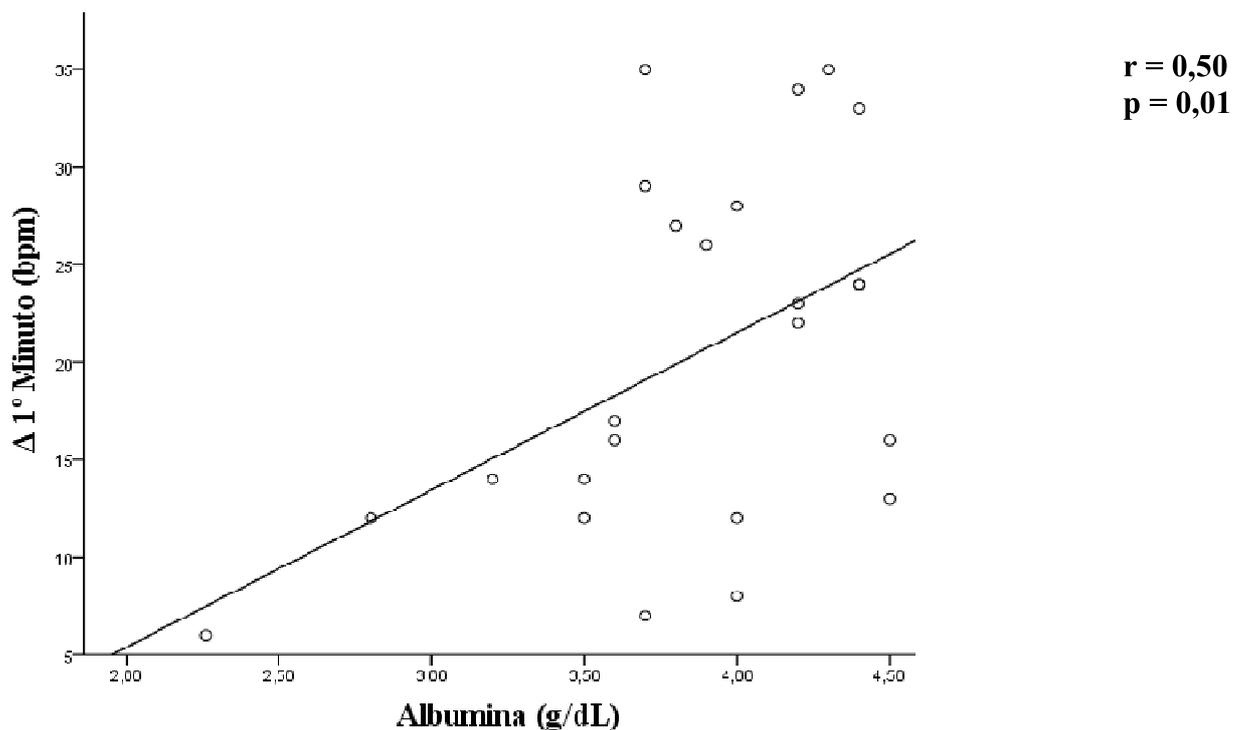


Figura 14. Correlação entre albumina e resposta frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação no Grupo Cirrose.

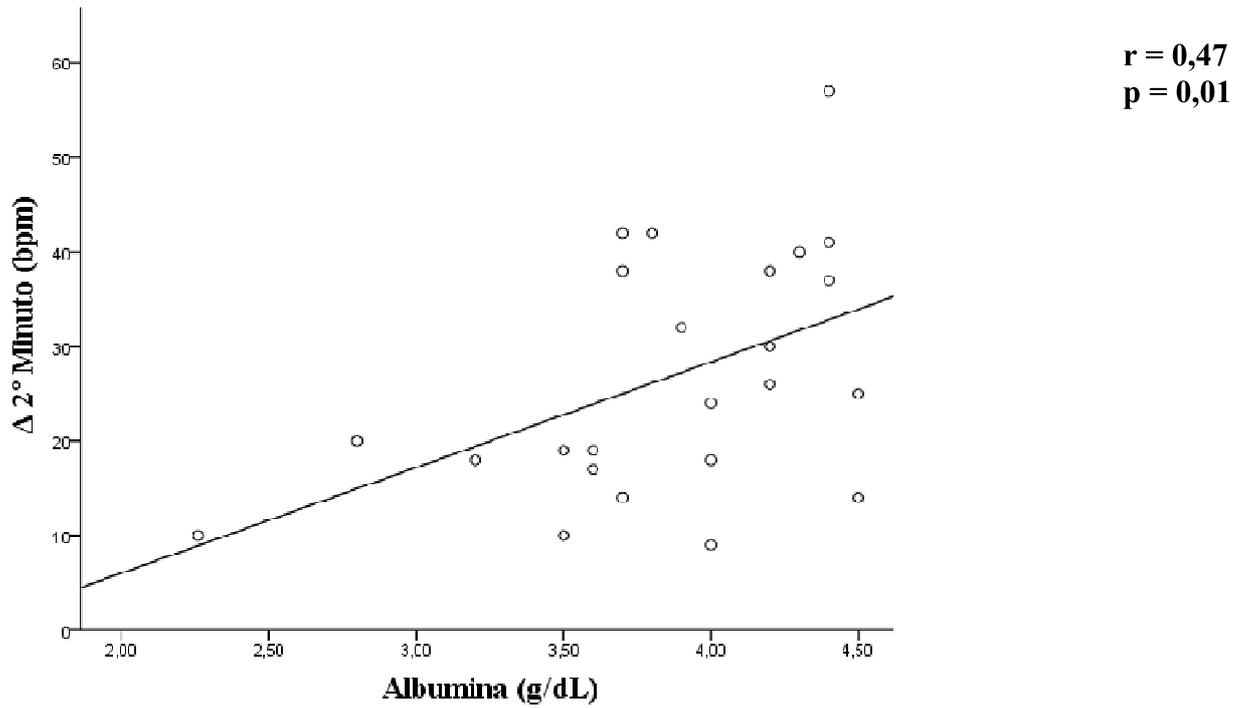


Figura 15. Correlação entre albumina e resposta frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação no Grupo Cirrose.

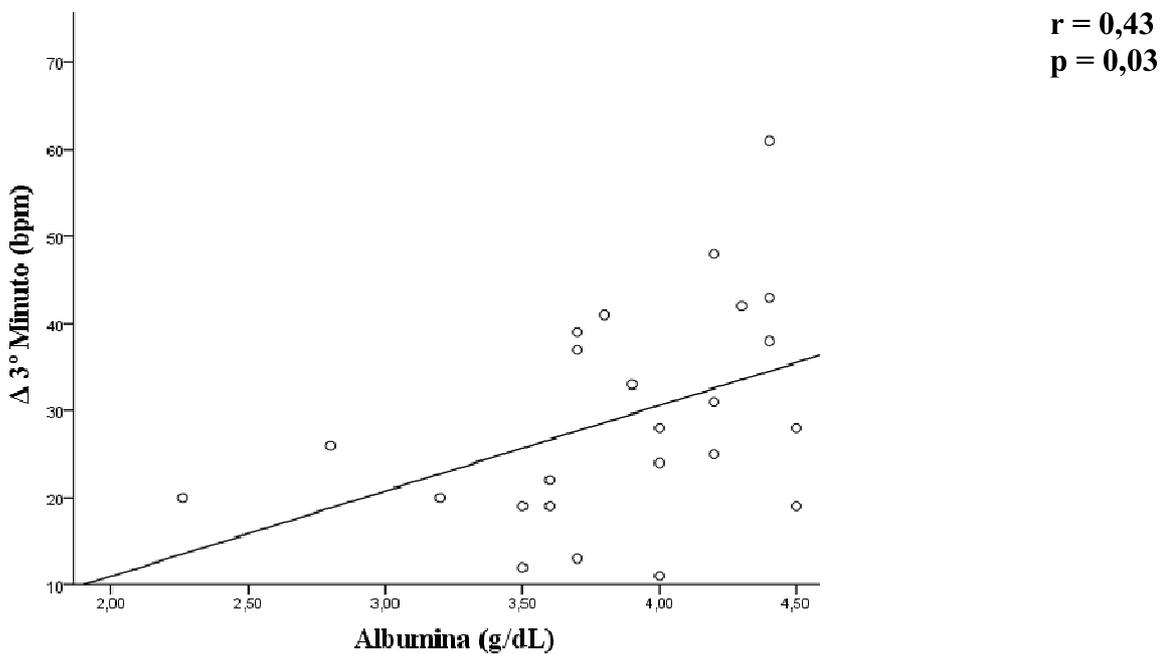


Figura 16. Correlação de albumina e delta da frequência cardíaca no terceiro minuto de recuperação no Grupo Cirrose.

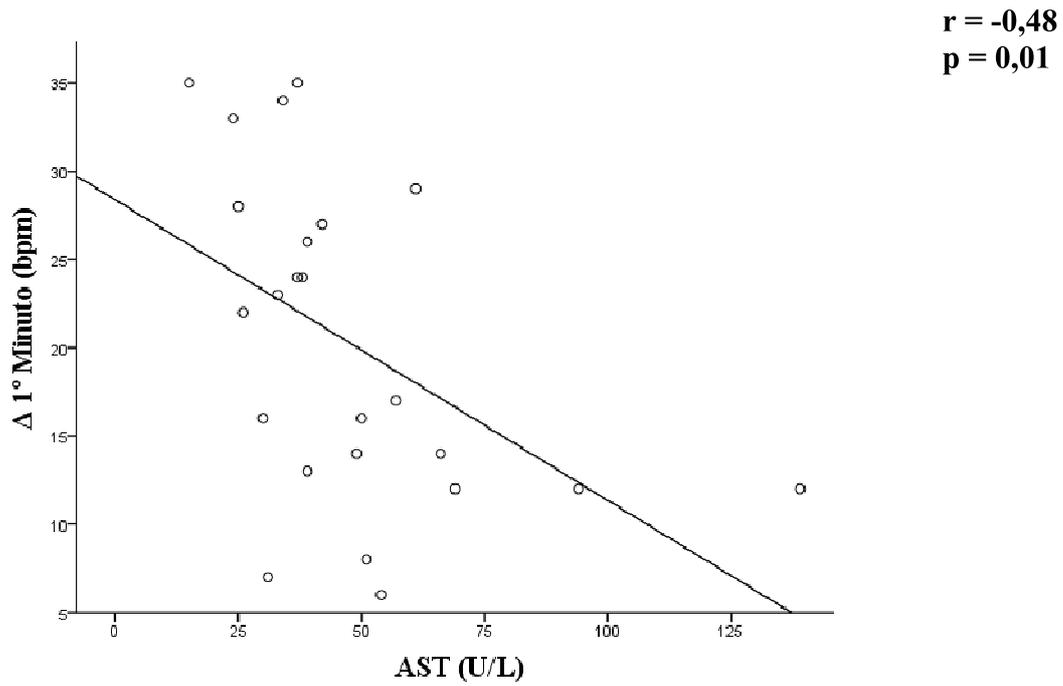


Figura 17. Correlação entre AST e delta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação no Grupo Cirrose.

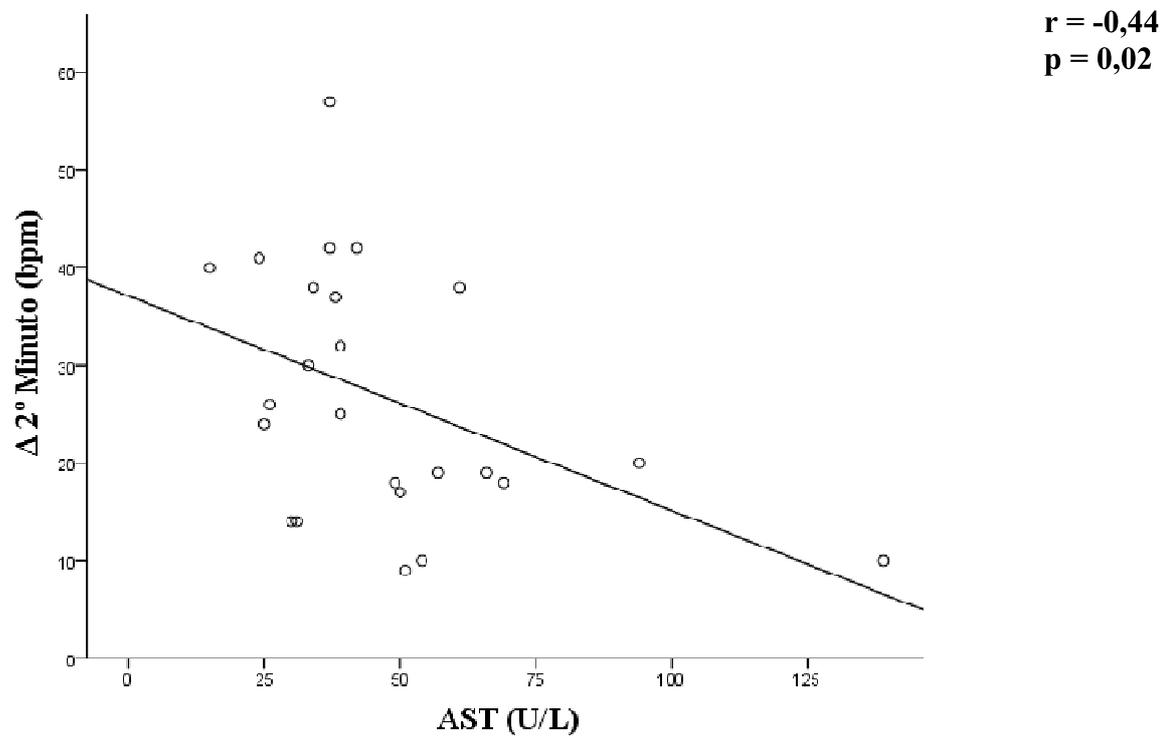


Figura 18. Correlação entre AST e delta da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação no Grupo Cirrose.

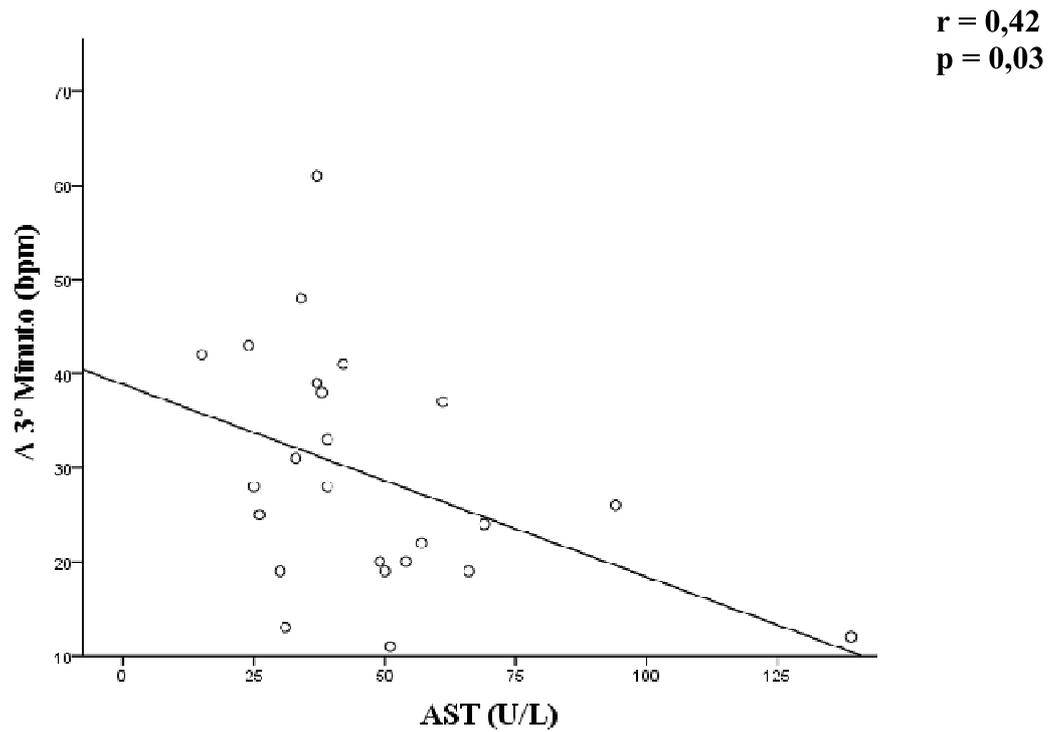


Figura 19. Correlação entre AST e delta da frequência cardíaca no terceiro minuto de recuperação no Grupo Cirrose.

5.4. Correlação de variáveis em ambos os grupos

Foi possível observar correlação positiva entre a distância percorrida e o delta da frequência cardíaca nos três minutos de recuperação após teste de caminhada de 6 minutos. (Figura 20, 21 e 22).

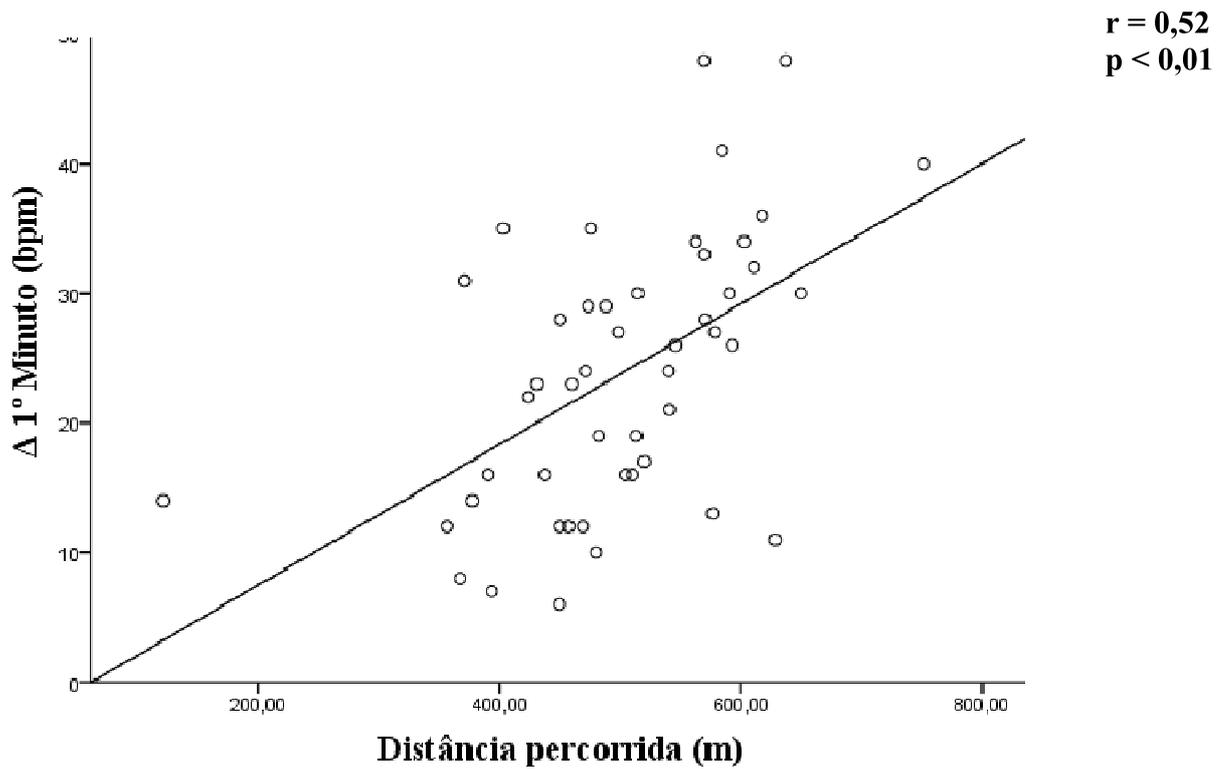


Figura 20. Correlação distância percorrida e delta da frequência cardíaca no primeiro minuto de recuperação em ambos os grupos.

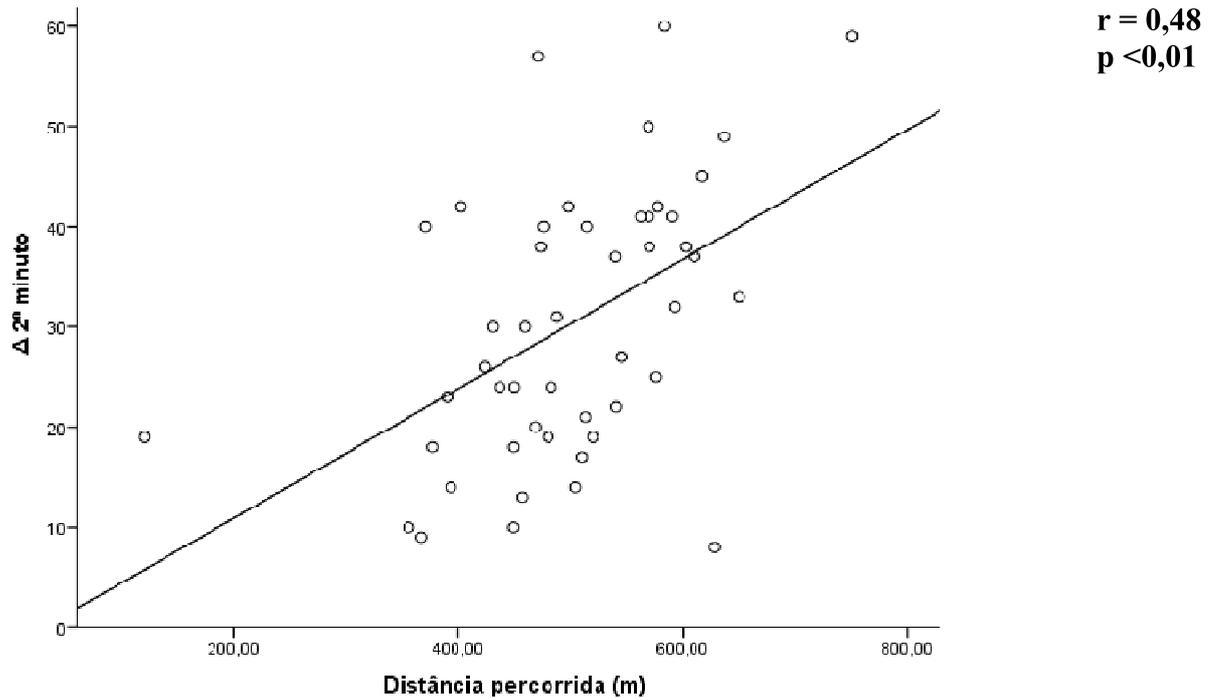


Figura 21. Correlação distância percorrida e delta da frequência cardíaca no segundo minuto de recuperação em ambos os grupos.

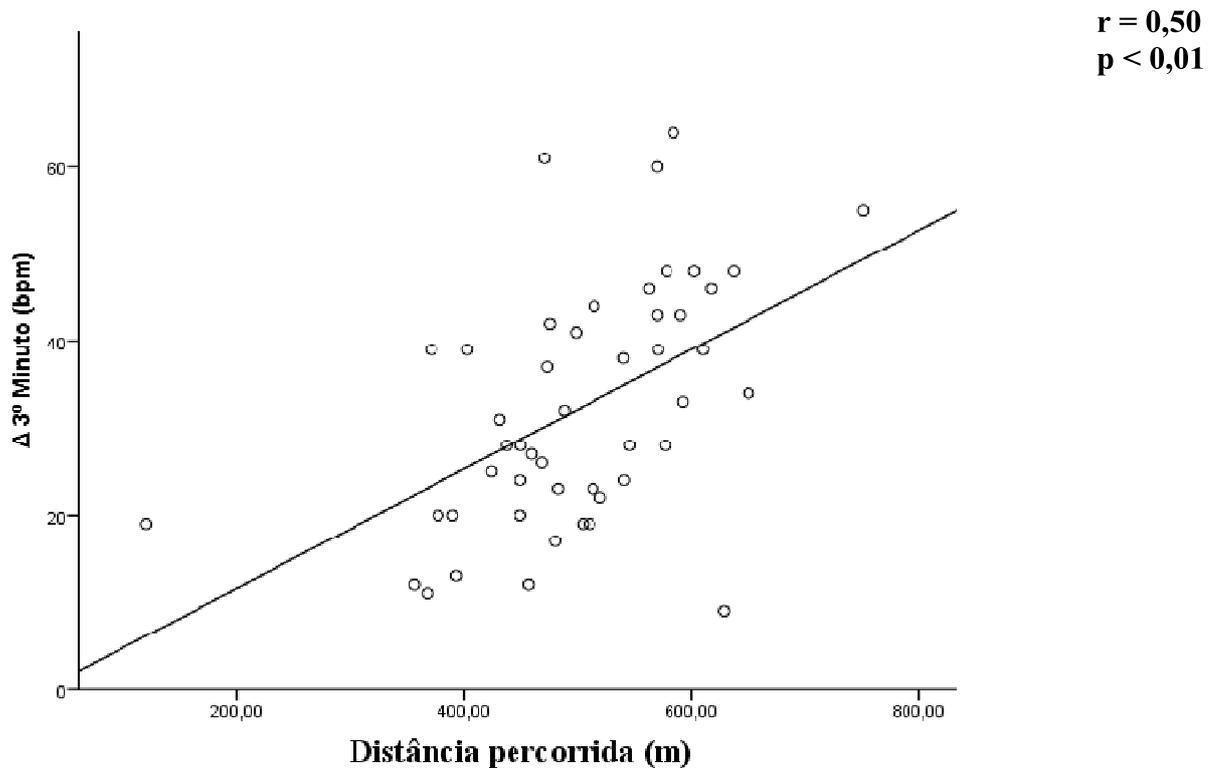


Figura 22. Correlação distância percorrida e delta da frequência cardíaca no terceiro minuto de recuperação em ambos os grupos.

6 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo são que pacientes com cirrose hepática apresentam prejuízo na recuperação da frequência cardíaca pós teste de caminhada de 6 minutos e que os valores séricos de albumina e AST demonstram correlação com os deltas de recuperação na frequência cardíaca nos três momentos avaliados.

Assim como observado em outras amostras no Brasil (CARVALHO, et al. 2014), a etiologia mais prevalente no presente estudo foi pelo vírus da hepatite C, seguida do uso abusivo de álcool e doença hepática gordurosa não alcoólica. Além disso, esta amostra avaliou apenas pacientes classificados como Child A e B. Não incluímos os pacientes na categoria Child C visto que estes se apresentavam fora de condições de realizar o protocolo proposto neste estudo. Quanto ao histórico de descompensações, a ascite e encefalopatia foram os mais prevalentes no grupo, seguido de hemorragia digestiva. É de extrema importância observar esses parâmetros, visto que já foi demonstrado que 1/3 dos pacientes descobrem o diagnóstico de cirrose apenas após desenvolver a primeira descompensação hepática, tendo destaque ascite e encefalopatia como desfechos mais presentes (ALVES, 2013).

Com relação às variáveis hemodinâmicas de repouso, trabalhos anteriores do nosso grupo (FALCI, 2016) também encontraram valores de repouso semelhantes entre os grupos com e sem cirrose hepática, assim como outro artigo publicado (HELMY, et al. 2001). Entretanto, quando avaliados os estágios da cirrose em compensada e descompensada, aqueles que estão descompensados e com varizes, apresentam modificação em parâmetros cardiovasculares de repouso, como por exemplo no comportamento da frequência cardíaca, estando então, mais elevada quando comparados aqueles que estão compensados (ALVARADO, et al. 2018). Neste estudo, o comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica durante o exercício físico foi fisiológico e semelhante em ambos os grupos. Em trabalho já desenvolvido pelo nosso grupo (FALCI, 2016), durante o exercício físico isométrico a 30% da contração voluntária máxima, pacientes com cirrose hepática apresentam diferença na pressão arterial sistólica e diastólica no 3º minuto de exercício quando comparados a indivíduos controle, onde a pressão arterial tem comportamento deprimido no grupo cirrótico. Com a avaliação da pressão arterial no primeiro e segundo minuto na recuperação após o teste podemos observar que esta variável não retorna aos valores iniciais no grupo cirrose e no grupo controle.

Quanto ao esforço percebido pelos grupos, podemos observar que após o teste demonstram diferenças. O grupo com cirrose tem maior percepção de esforço quanto a

dispneia e fadiga do que o grupo controle. Dessa forma, essa diferença pode ser explicada por conta da própria cirrose. Visto que o grupo com cirrose apresenta diminuição da capacidade funcional (PEREIRA, et al. 2016), demonstrada pela distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos, temos a explicação do porque o grupo cirrose apresentar maior percepção de esforço quando comparados a um grupo sem cirrose. E ainda, visto que pacientes com cirrose hepática podem apresentar ascite, esta descompensação pode vir a ser um fator limitador da mecânica respiratória, impondo mais resistência para respiração quando comparada a pessoas que não possuem ascite, aumentando a sensação de dispneia nessa população.

A distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos já foi investigada na população com doença hepática (PEREIRA, et al. 2015; ALAMERI, et al. 2007). Assim como o presente estudo, os resultados previamente publicados indicam menor distância percorrida no grupo formado por pacientes com cirrose hepática. Como exemplo, pesquisa comparando 18 pacientes com cirrose hepática com 18 controles, a performance no teste de caminhada de 6 minutos foi menor nos pacientes com cirrose (VIEIRA, et al. 2018). A relevância desses achados é consolidada no fato da redução da capacidade funcional implicar em aumento do risco de morte desses pacientes (PEREIRA, et al. 2016).

No que se refere ao comportamento da frequência cardíaca, encontramos que ambos os grupos foram semelhantes com relação ao exercício físico. No entanto, quando avaliamos o descenso da frequência cardíaca por meio do delta absoluto, observamos que aqueles pacientes com cirrose hepática apresentam menor diminuição da frequência cardíaca quando comparados aos indivíduos sem doença no fígado. Este resultado é semelhante aos dados encontrados por Lindenberg e colaboradores (2014) avaliando pacientes com insuficiência cardíaca. Como possível explicação para o menor delta de redução da frequência cardíaca durante a recuperação, deve-se destacar a disfunção autonômica comumente observada nos pacientes com cirrose hepática (LIMONGI, et al. 2018). A recuperação da frequência cardíaca é um fator modulado pelo sistema nervoso autônomo. Durante o exercício físico, há retirada vagal e ativação do sistema nervoso simpático. Por outro lado, quando ocorre a cessação do exercício físico, o inverso acontece. A recuperação da frequência cardíaca se deve, inicialmente, à reativação vagal e, posteriormente, à diminuição progressiva da atividade simpática sobre o nó sinusal. Nesse sentido temos a recuperação da frequência cardíaca se apresenta deprimida e relacionada a desfechos indesejáveis e como forte preditor de mortalidade em diversas doenças que afetam o controle autonômico cardíaco (SWIGRIS, et al. 2009; CHOLIDOU, et al. 2014; RICHTER, et al. 2016; RODRÍGUEZ, et al. 2017).

Além do ajuste autonômico, reflexos cardiovasculares como metaborreflexo e mecanorreflexo e comando central também tem atuação na atenuação da frequência cardíaca pós exercício (PEÇANHA, et al. 2014), sendo que já foi visto que estes também estão comprometidos no paciente com cirrose (FALCI, 2016). Nesse sentido entende-se ao cessar o exercício na recuperação rápida e passiva, a desativação de mecanismos como comando central e mecanorreflexo estão associados a uma atenuação mais rápida da frequência cardíaca (PEÇANHA, et al. 2014), e ainda na fase lenta de recuperação após exercício ocorre a remoção dos metabólitos acumulados na musculatura resultantes do trabalho muscular exercido, fazendo com que o efeito do metaborreflexo seja diminuído, atenuando a frequência cardíaca. Por último podemos pensar na regulação da temperatura que diminui após o exercício na fase de recuperação lenta da frequência cardíaca, também contribuindo para a melhor recuperação da frequência cardíaca (PEÇANHA, et al. 2014)

Podemos observar com as medidas séricas que os níveis de plaquetas se encontram abaixo do valor de alguns valores de referência encontrados na literatura (MONTEIRO, 2017). Pelo cálculo do Child para obtenção da pontuação mínima os valores de RNI devem estar abaixo de 1,7, para bilirrubina total abaixo de 2,0 (mg/dL) e albumina acima de 3,5 (g/dL) (PUGH, et al. 1973). Além disso, já foi visto que quando avaliados os pacientes com cirrose hepática e divididos quanto ao grau de fibrose hepática, sendo eles divididos em F0, F2, F3 e F4, é possível observar que quanto pior o qual de fibrose hepática pior são os níveis séricos de GGT e Plaquetas (DE BARROS, et al. 2008). A correlação positiva e significativa entre albumina e os deltas no primeiro, segundo e terceiro minuto de correlação trouxe informações que quanto maiores os níveis de albumina, maiores são os valores de recuperação da frequência cardíaca e este resultado se repete em todos os momentos avaliados. Nesse sentido, já se sabe que o paciente com doença hepática apresenta desequilíbrio nas funções metabólicas como a regulação de proteínas como a albumina (MAIO; DICHI; BURINI, 2000). Sendo este um dos marcadores de avaliação para gravidade do escore de classificação Child (PUGH, et al. 1973), logo, deve ser observado com mais atenção. O processo de diminuição de síntese de albumina é característico das hepatopatias crônicas como a cirrose e indica dano hepático (LONGO, 2014), no sentido de declínio da função hepática. A diminuição de massa muscular nos pacientes com cirrose advém de um processo crônico de má absorção da alimentação ingerida, além da falha na síntese de proteínas, como a albumina, decorrente do comprometimento hepático (MAIO; DICHI; BURINI, 2000). Neste trabalho apresentamos associação dos níveis de albumina com a recuperação da frequência cardíaca.

Aqueles que recuperam mais batimentos após o teste de caminhada de 6 minutos possuem níveis de albumina mais altos.

Por outro lado, foi encontrada uma correlação negativa e significativa da transaminase AST e o delta de recuperação da frequência cardíaca nos três momentos avaliados. Quanto maior o delta de recuperação menor o valor de AST no indivíduo. Destaca-se a importância dessa transaminase no diagnóstico e acompanhamento da função hepática visto que esse marcador tem relação com dano nas células hepáticas (LONGO, 2014).

Analisando os marcadores séricos, apesar de não termos encontrado correlação nas demais variáveis, elas possuem importância clínica na avaliação dos pacientes com doença hepática. As transaminases AST e ALT são marcadores de lesão hepática e importantes na hora do diagnóstico das doenças hepáticas (LONGO, 2014). A literatura traz que os marcadores das transaminases ficam em torno de 10-40 U/L, nossos resultados se encaixam dentro estes valores com exceção da AST que fica um pouco acima do limite superior. Quanto a GGT, que é um marcador de colestase menos específico e também é utilizado para diagnóstico função hepática anormal (LONGO, 2014).

Quando correlacionado o delta da frequência cardíaca de ambos os grupos com a distância percorrida em metros podemos perceber que quanto maior a distância percorrida, maior o delta de descenso da frequência cardíaca, o qual se mostrou significativamente diferente nas figuras 6 e 8, sugerindo então uma correlação entre capacidade funcional e disfunção autonômica, onde quem caminha mais tem uma recuperação da frequência cardíaca maior.

6.1 Implicações Clínicas

A avaliação do controle autonômico cardíaco pela medida da recuperação da frequência cardíaca após teste de caminhada de 6 minutos se mostra preditor de desfecho e mortalidade em outras populações (MYERS, et al. 2007; RODRÍGUEZ, et al. 2017; COLE, et al. 1999). Nesse sentido, a avaliação da recuperação da frequência cardíaca nos pacientes com cirrose hepática se mostra relevante visto que além de poder prever prognóstico, os marcadores bioquímicos dessa população se correlacionaram com o controle autonômico, além de demonstrar que quanto pior a capacidade funcional do indivíduo pior está o controle autonômico.

Dessa forma avaliar a recuperação da frequência cardíaca pós teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com cirrose hepática na prática clínica pode vir a se tornar forma de

predizer o prognóstico dessa população, possíveis desfechos e para o acompanhamento da mortalidade desses indivíduos.

6.2 Limitações do estudo

Não foi feita avaliação sérica dos marcadores bioquímicos do grupo controle no presente estudo, podendo ter pessoas do grupo controle com cirrose não diagnosticada. DE qualquer forma, isso iria contra os resultados apresentados. Não conseguimos avaliar pacientes child C, visto que sempre que chegávamos para avaliar o paciente este não se encontrava em condições de ser avaliado por intercorrência da própria cirrose e também temos poucos pacientes child B. Dessa forma, não foi possível avaliar se a piora da doença possui interferência na recuperação da frequência cardíaca.

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, podemos concluir que pacientes com cirrose hepática apresentam prejuízo na recuperação da frequência cardíaca pós teste de caminhada de 6 minutos. Além disso, a recuperação da frequência cardíaca apresentou correlação positiva com os marcadores séricos de albumina nos indivíduos com cirrose hepática e correlação negativa com transaminase AST, o que sugere melhor condição clínica e funcionamento hepático para aqueles pacientes que possuem boa recuperação após o exercício físico.

8 REFERÊNCIAS

ALAMERI, Hatem F. et al. Six minute walk test to assess functional capacity in chronic liver disease patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 29, p. 3996, 2007.

ALVARADO, Edilmar et al. The relationship of hyperdynamic circulation and cardiodynamic states in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 3, p. 746-747, 2018.

ALVES, Coralie Sandrine. Perfil clínico-epidemiológico da cirrose hepática. 2013.

ARAI, Yutaka et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 256, n. 1, p. H132-H141, 1989.

ATES, Fehmi et al. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 51, n. 9, p. 1614-1618, 2006.

ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 166, p. 111-117, 2002.

BAJAJ, Jasmohan S. et al. Hepatic encephalopathy is associated with mortality in patients with cirrhosis independent of other extrahepatic organ failures. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 4, p. 565-574. e4, 2017.

BALCHIER, Martin et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. **Journal of Hepatology**, v. 58, n. 3, p. 593-608, 2013.

BATALLER, R.; BRENNER, D. A. Liver fibrosis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 2, p. 209-218, 2005.

BONIKOWSKE, Amanda R. et al. Added value of exercise test findings beyond traditional risk factors for cardiovascular risk stratification. **International Journal of Cardiology**, 2019.

BORG, Gunnar. **Escalas de Borg para a dor e o esforço: percebido**. Manole, 2000.

CARVALHO, Juliana Ribeiro de et al. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática-Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 691-700, 2014.

CHOLIDOU, Kyriaki G. et al. Heart rate recovery post 6-minute walking test in obstructive sleep apnea. **Clinical Research in Cardiology**, v. 103, n. 10, p. 805-815, 2014.

COLE, Christopher R. et al. Recuperação da frequência cardíaca imediatamente após o exercício como preditor de mortalidade. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 18, p. 1351-1357, 1999.

DE ANGELIS, Kátia; SANTOS, M. S. B.; IRIGOYEN, Maria Cláudia. Sistema nervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v. 3, p. 1-7, 2004.

DE BARROS, Leila Maria Soares Tojal et al. Valor preditivo de marcadores séricos de fibrose hepática em pacientes portadores de hepatite crônica viral C. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 3, p. 185-191, 2008.

ELLIS, LAURENCE B.; HAYNES, Florence W. Postural hypotension: with particular reference to its occurrence in disease of the central nervous system. **Archives of Internal Medicine**, v. 58, n. 5, p. 773-798, 1936.

EMREN, Sadik Volkan et al. Decreased heart rate recovery may predict a high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. **Bosnian journal of basic medical sciences**, v. 19, n. 1, p. 109, 2019.

FALCI, Maria Fernanda Almeida et al. Disfunção metaborreflexa muscular ao exercício físico em pacientes com cirrose hepática. 2017.

FAUSTINI PEREIRA, Jose Leonardo et al. Functional capacity, respiratory muscle strength, and oxygen consumption predict mortality in patients with cirrhosis. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2016, 2016.

FAUSTINI-PEREIRA, José L. et al. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. **Annals of hepatology**, v. 14, n. 3, p. 361-368, 2015.

FLAMM, Steven L. Diagnosis of cirrhosis and evaluation of hepatic encephalopathy: common errors and their significance for the PCP. **Journal Family Practice**, v. 66, n. 4, p. S34-S39, 2017.

FLEMING, Kate M. et al. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. **Liver International**, v. 32, n. 1, p. 79-84, 2012.

GARCIA-TSAO, Guadalupe et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 51, n. 4, p. 1445-1449, 2010.

GARCIA-TSAO, Guadalupe 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. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 1, p. 310-335, 2017.

GE, Phillip S.; RUNYON, Bruce A. Treatment of patients with cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 767-777, 2016.

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

IWAKIRI, Yasuko; GROSZMANN, Roberto J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. **Journal of hepatology**, v. 46, n. 5, p. 927-934, 2007.

JANSEN, Christian et al. Significant reduction in heart rate variability is a feature of acute decompensation of cirrhosis and predicts 90-day mortality. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 50, n. 5, p. 568-579, 2019.

KAMANI, Lubna et al. Outcomes in culture positive and culture negative ascitic fluid infection in patients with viral cirrhosis: cohort study. **BMC Gastroenterology**, v. 8, n. 1, p. 59, 2008.

KAMATH, Patrick S.; KIM, W. Ray. The model for end-stage liver disease (MELD). **Journal of Hepatology**, v. 45, n. 3, p. 797-805, 2007.

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

LAUER, M. S. Heart rate recovery: what now? **Journal of Internal Medicine**, v. 270, n. 6, p. 597-599, 2011.

LIMONGI, et.al. **Intertional Journal Cardiovascular Science**. 2018;31(Supp A): p. 105

LINDEMBERG, Sabrina et al. Frequência Cardíaca de Recuperação no Primeiro Minuto no Teste de Caminhada de Seis Minutos em Pacientes com Insuficiência Cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 3, p. 279-287, 2014.

LONGO, Dan L.; FAUCI, Anthony S. **Gastrenterologia e Hepatologia de Harrison-2**. AMGH Editora, 2014.

MAIO, Regiane; DICHI, Jane Bandeira; BURINI, Roberto Carlos. Conseqüências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. **Arquivos de Gastroenterologia**, p. 52-57, 2000.

MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar et al. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

MØLLER, Søren et al. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. **Gut**, v. 60, n. 9, p. 1254-1259, 2011.

MØLLER, Søren; HENRIKSEN, Jens H. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 4, p. 526, 2006.

MØLLER, Søren; HENRIKSEN, Jens H.; BENDTSEN, Flemming. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 42, p. 15499, 2014.

MONTEIRO, Leila. Valores de referência dos índices plaquetários e construção de algoritmo para liberação do plaquetograma. **Revista Brasileira AC**, v. 49, n. 3, p. 263-7, 2017.

MYERS, Jonathan et al. Comparação da resposta cronotrópica ao exercício e recuperação da frequência cardíaca na predição da mortalidade cardiovascular. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 14, n. 2, p. 215-221, 2007.

NUSRAT, Salman et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 18, p. 5442, 2014.

PEÇANHA, Tiago; SILVA-JÚNIOR, Natan Daniel; FORJAZ, Cláudia Lúcia de Moraes. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 5, p. 327-339, 2014.

PIERPONT, Gordon L.; VOTH, Eric J. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. **The American Journal of Cardiology**, v. 94, n. 1, p. 64-68, 2004.

PORTELA, Natália et al. Prejuízo da Resistência Vascular Periférica durante o Exercício Físico Isométrico em Indivíduos Normotensos Filhos de Hipertensos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2017.

POTTER, ERICA K. Angiotensin inhibits action of vagus nerve at the heart. **British Journal of Pharmacology**, v. 75, n. 1, p. 9-11, 1982.

PUGH, RNH_ et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 646-649, 1973.

RIBEIRO, Alexandre et al. Teste de caminhada de seis minutos para avaliação de mulheres com fatores de risco cardiovascular. **Fisioterapia em Movimento**, v. 24, n. 4, 2017.

RICHTER, Manuel Jonas et al. Heart rate response during 6-minute walking testing predicts outcome in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 16, n. 1, p. 96, 2016.

RODRÍGUEZ, Diego A. et al. Heart rate recovery after 6-min walking test predicts acute exacerbation in COPD. **Lung**, v. 195, n. 4, p. 463-467, 2017.

SCHUPPAN, Detlef et al. Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. **Matrix Biology**, v. 68, p. 435-451, 2018.

SWIGRIS, Jeffrey J. et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **Chest**, v. 136, n. 3, p. 841-848, 2009.

SYDÓ, Nóra et al. Desempenho prognóstico da recuperação da frequência cardíaca em um teste ergométrico em uma população de prevenção primária. **Jornal da American Heart Association**, v. 7, n. 7, p. e008143, 2018.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY et al. The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix), Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354-381, 1996.

TEIXEIRA, Andreza Correa et al. Liver transplantation: expectation with MELD score for liver allocation in Brazil. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, p. 12-14, 2006.

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

VIEIRA, Rodrigo et al. Cirrhosis affects maximal oxygen consumption, functional capacity, quality of life in patients with hepatitis C. **Physiotherapy Research International**, v. 23, n. 4, p. e1727, 2018.

VILAS-BOAS, Walkiria Wingester et al. Relationship between angiotensin-(1-7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 20, p. 2512, 2009.

WANG, Haidong 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. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.

WONG, Martin CS; HUANG, Junjie. The growing burden of liver cirrhosis: implications for preventive measures. 2018.

APÊNDICE A - Ficha de anamnese

FICHA INDIVIDUAL

Ambulatório Cirrose/Av. Capacidade Funcional

Data da avaliação: ___/___/_____ Horário: ____:____

ANAMNESE

Nome: _____

Idade: _____ (DN: ___/___/_____) Naturalidade: _____

Profissão / Atividade laborativa: _____

Acompanhante (nome/parentesco): _____

Endereço: _____

Telefones para contato: _____

Tempo de diagnóstico CH: _____ Etiologia: _____ CHILD: _____

Varizes e esôfago? _____

Ascite/paracentese? _____

Queixas atuais: _____

Patologias associadas: _____

Medicações em uso: _____

- Betabloq (tipo/posologia)? _____

HPP (tto clínico/cirúrgico): _____

HFam: _____

HF (apetite/sono/fq urinária e intt/ gineco): _____

Fuma/tempo e quantidade? _____

Bebida alcoólica/tempo e quantidade? _____

Padrão de atividade física: _____

EXAME FÍSICO

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ FC_{máx} predita: _____

Estado geral/ectoscopia: _____

A.Resp.: _____

ACV: _____

Abdome: _____

EXAMES COMPLEMENTARES

ECG: _____

EXAMES LABORATORIAIS DA OCASIÃO DESTA AVALIAÇÃO

OUTROS EXAMES RELEVANTES REALIZADOS

OBSERVAÇÕES/COMENTÁRIOS

APÊNDICE B – Ficha do Teste de Caminhada de 6 minutos

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS – 1

	FC	PA	Borg (dispneia)	Borg (fadiga)	Voltas	Distância
Inicial						
Final						

Obs: FC1 = _____ FC2 = _____ FC3 = _____
 PA1 = _____ PA2 = _____

TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS – 2

	FC	PA	Borg (dispneia)	Borg (fadiga)	Voltas	Distância
Inicial						
Final						

Obs: FC1 = _____ FC2 = _____ FC3 = _____
 PA1 = _____ PA2 = _____

EXAMES LABORATORIAIS DA OCASIÃO DESTA AVALIAÇÃO

OUTROS EXAMES RELEVANTES REALIZADOS

OBSERVAÇÕES/COMENTÁRIOS

APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



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

Diane Michela Nery Henrique

ENDEREÇO: FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

BAIRRO DOM BOSCO.

CEP: 36038 - 330 – JUIZ DE FORA – MG.

Fone: (32)98523-0101.

E-mail: dianemichela.salute@gmail.com

Tuany Mageste Limongi

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)99142-2124.

E-mail: tuanymageste@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa “CAPACIDADE FUNCIONAL E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: ESTUDO PROSPECTIVO”. Nesta pesquisa pretendemos investigar como está o seu coração antes, durante e depois de uma caminhada de seis minutos e quantos metros o(a) senhor(a) consegue caminhar nesse tempo. Após o dia desta caminhada, ligaremos para o(a) senhor(a) de três em três meses para saber sobre sua saúde até completar 3 anos.

Para isso, mediremos no(a) senhor(a): O peso com uma balança; A altura com uma fita métrica; A pressão arterial com um aparelho semelhante ao do médico; Os batimentos cardíacos com

o eletrocardiograma (aparelho semelhante ao do posto de saúde) e com um aparelho semelhante a um cinto que colocaremos em sua cintura; A quantidade de oxigênio em seu corpo com um oxímetro, aparelho que ficará preso ao seu dedo semelhante a um pregador de roupa, o(a) senhor(a) não sentirá nenhum desconforto. A quantidade que se consegue caminhar por seis minutos será realizada no corredor do hospital.

Todas as 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. Além disso, o(a) senhor(a) será acompanhado(a) durante uma caminhada e conhecerá como se comporta o seu coração e a sua frequência cardíaca, tudo isso representa risco mínimo para a sua saúde.

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 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 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 “CAPACIDADE FUNCIONAL E PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: ESTUDO PROSPECTIVO”, 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 via 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 ____.

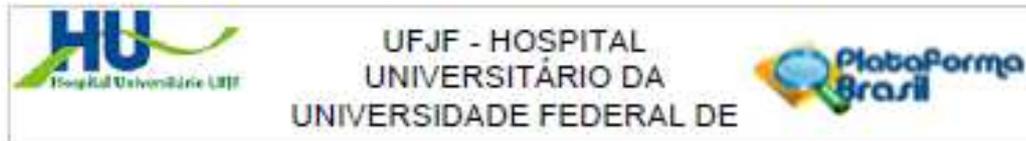
Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

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

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

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
HU TELEFONE: 4009-5336
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / UNIDADE DOM BOSCO, SALA 297
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br.

ANEXO – Parecer consubstanciado do comitê de ética e pesquisa em seres humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Capacidade funcional e prognóstico de pacientes com cirrose hepática: Estudo prospectivo.

Pesquisador: Mateus Camaroti Laterza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78753517.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.458.177

Apresentação do Projeto:

cirrose hepática é o estágio final das doenças do fígado. O Global Burden of Disease Study 2015(1) mostram que cirrose hepática foi responsável por 1,3 milhão de mortes em todo o mundo. Tem sido demonstrado na literatura que um dos fatores associados a mortalidade nesses indivíduos é a baixa capacidade funcional. Alameri, et. al (2), demonstrou que a distância percorrida no Teste de Caminhada de 6 minutos, Índice representativo da capacidade funcional, foi significativamente menor nos cirróticos quando comparados aos não cirróticos. E que, quanto pior a gravidade da doença, menor é a distância percorrida, ou seja, menor é a capacidade funcional. Além disso, foi demonstrado que essa redução apresentou importante valor preditivo de morte nos pacientes à espera do transplante de fígado(3). Outro fator que justifica a maior probabilidade de morte nesses pacientes cirróticos é a disfunção autonômica(4). A variabilidade da frequência

cardíaca, método de avaliação do controle autonômico cardíaco, está significativamente menor nos pacientes cirróticos. A menor variabilidade da frequência cardíaca foi associada de forma direta com a maior probabilidade de morte em 2 anos nesses pacientes(5).

Além das alterações de repouso, tem sido reportado que alguns pacientes com cirrose hepática apresentam prejuízo cardiovascular apenas frente a estímulos estressores como, por exemplo, o exercício físico(6). No entanto, a recuperação pós exercício físico, momento de grande exigência do controle autonômico e cardiovascular, não é muito estudado na cirrose. Nesse contexto, já foi

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
 Bairro: Dom Bosco CEP: 36.038-330
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)4000-5338 Fax: (32)4000-5338 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



UFJF - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 2.459.177

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 29 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Leandro Marques de Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco CEP: 36.038-330
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5338 Fax: (32)4009-5338 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br