

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Educação Física
Mestrado em Educação Física – Área de concentração: Exercício e Esporte

Rosa Virginia Diaz Guerrero

**RESPOSTA HEMODINÂMICA DURANTE O ESTRESSE MENTAL EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: INFLUÊNCIA DO B-BLOQUEADOR**

Juiz de Fora
2018

Rosa Virginia Diaz Guerrero

**RESPOSTA HEMODINÂMICA DURANTE O ESTRESSE MENTAL EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: INFLUÊNCIA DO B-BLOQUEADOR**

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

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

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

Juiz de Fora

2018

Rosa Virginia Diaz Guerrero

**RESPOSTA HEMODINÂMICA DURANTE O ESTRESSE MENTAL EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA: INFLUÊNCIA DO B-BLOQUEADOR**

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

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

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

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Tiago Peçanha de Oliveira
Universidade de São Paulo

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

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer aos meus pais, Lilian Checira Guerrero e Yovani Diaz, obrigada por todo o amor e o carinho de vocês, por acreditar nos meus projetos e minhas loucuras. Aos meus irmãos, Rosa Daniela Diaz Guerrero, Victor Diaz Guerrero. Vocês são o motor e a inspiração da minha vida.

Ao meu noivo, Manuel Rangel, meu companheiro de vida.

Ao meu orientador, Mateus Camaroti Laterza, pela sua ética, excelência e qualidade como pessoa nesta experiência, peça chave da minha formação profissional.

Ao meu co-orientador Pedro Augusto Carvalho Mira, pelo seu exemplo de ser pessoa, pelo seu compromisso com a ciência e com os seus colegas de trabalho, não cabem palavras para lhe agradecer tudo o ensinado.

Também agradeço à minha banca de defesa por ter aceitado o convite, e por todas as sugestões e observações que ao meu trabalho possam vir: Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro, Tiago Peçanha de Oliveira, Jorge Perrout de Lima e Isabelle Magalhães Guedes Freitas.

Agradeço a Universidade Federal de Juiz de Fora e à Faculdade de Educação Física e Esportes por me receber nesta experiência, ao professor Jorge por me aceitar desde a distância para cursar o programa.

Aos trabalhadores, estudantes e estagiários do Hospital Universitário, aos médicos do ambulatório de hepatologia do serviço de Gastroenterologia, Fábio Heleno De Lima Pace, Katia Valeria Bastos Dias Barbosa, Thompson Batista Machado Junior, Tarsila Campanha Da Rocha Ribeiro, obrigada pelos ensinamentos e apoio.

Da mesma forma, agradeço ao Grupo de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx), por cada momento e apoio neste processo, especialmente às meninas da residência pela amizade no começo deste percurso, Maria Fernanda Almeida Falci, companheira e colega de pesquisa, obrigada pela amizade.

Agradeço à *Organización de los Estados Americanos (OEA)* e ao *Grupo Coimbra de Universidades Brasileñas (GCUB)*, pela grande oportunidade de providenciar este intercâmbio, por todas as pessoas que conheci e que viraram meus amigos e quase uma família aqui.

À minha querida Mérida, ao meu país Venezuela, por ter me dado várias experiências e amigos, o futuro será melhor.

*“Con los pies en la tierra y los ojos en las
estrellas haz posible lo imposible”*

Anônimo

RESUMO

Introdução: Pacientes com cirrose hepática podem apresentar alterações hemodinâmicas em repouso, caracterizada por menores valores pressóricos. Além dessas alterações em repouso, esses pacientes também podem apresentar alterações durante situações que demandem maior exigência do sistema cardiovascular. Dentre essas situações o exercício físico e estresse mental ganham destaque. Com relação ao exercício físico, verificamos que pacientes com cirrose hepática apresentam resposta pressórica diminuída durante o exercício físico isométrico. Assim, é possível que esses pacientes também apresentem alterações hemodinâmicas frente ao estresse mental.

Objetivo: Avaliar parâmetros hemodinâmicos durante o estresse mental em pacientes com cirrose hepática. **Métodos:** Foram avaliados 19 pacientes com cirrose hepática (13 Child A, 5 Child B e 1 Child C) divididos nos seguintes grupos: Pacientes sem uso de β -bloqueador (Grupo Sem β , n=11) e pacientes com uso de β -bloqueador (Grupo Com β , n=8). Adicionalmente, um grupo composto por 16 pessoas sem cirrose hepática (Grupo Controle), pareado por idade e sexo, foi avaliado. O estresse mental foi induzido pelo *Stroop Color Word Conflict Test*. Foram mesuradas as variáveis pressão arterial batimento a batimento (Finometer®), frequência cardíaca pelo eletrocardiograma (Biopac) e fluxo sanguíneo do antebraço pela pletismografia de oclusão venosa (Hokanson®) durante 3 minutos basais seguidos de 3 minutos de estresse mental. A condutância vascular periférica foi calculada dividindo o fluxo sanguíneo do antebraço pela pressão arterial média e reportada em unidades. Foi realizado test t para as variáveis em repouso e Anova de dois fatores para a resposta (Δ) ao estresse mental, considerado significativo $p \leq 0,05$. **Resultados:** Em repouso, não foram observadas diferenças entre os grupos Sem β e Controle para pressão arterial sistólica (135 ± 18 vs. 132 ± 13 mmHg $p=0,58$), pressão arterial diastólica (74 ± 7 vs. 73 ± 8 mmHg $p=0,82$), frequência cardíaca (64 ± 8 vs. 69 ± 10 bpm $p=0,16$) e condutância vascular do antebraço ($2,98 \pm 1,08$ vs. $2,83 \pm 1,05$ unidades $p=0,72$), respectivamente. Durante o estresse mental, apesar do aumento significativo em relação ao basal efeito tempo $p < 0,01$ dos grupos Sem β e Controle na pressão arterial sistólica ($\Delta 1^\circ$ min: 3 ± 1 vs. 9 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 5 ± 3 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 6 ± 3 vs. 11 ± 2 mmHg, respectivamente efeito interação $p=0,09$) e na pressão arterial diastólica ($\Delta 1^\circ$ min: 2 ± 1 vs. 5 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 3 ± 1 vs. 7 ± 1 ; $\Delta 3^\circ$ min: 3 ± 1 vs. 6 ± 1 mmHg, respectivamente efeito da interação $p=0,06$), o grupo Sem β apresentou resposta significativamente deprimida em relação ao Controle efeito do grupo $p=0,04$ e $p=0,03$ respectivamente. A frequência cardíaca aumentou significativamente em relação ao basal efeito do tempo $p < 0,01$ e de forma semelhante entre os grupos Sem β e Controle ($\Delta 1^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 2^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 10 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 9 ± 2 bpm, respectivamente efeito interação $p=0,09$). Por outro lado, apesar do aumento significativo em relação ao basal observado em ambos os grupos efeito do tempo $p < 0,01$, a resposta da condutância vascular periférica foi significativamente maior no grupo Sem β em relação ao grupo Controle ($\Delta 1^\circ$ min: $1,08 \pm 0,33$ vs. $1,34 \pm 0,33$; $\Delta 2^\circ$ min: $1,28 \pm 0,33$ vs. $0,79 \pm 0,27$; $\Delta 3^\circ$ min: $1,62 \pm 0,34$ vs. $0,50 \pm 0,28$ unidades, respectivamente efeito da interação $p=0,01$). Com relação ao grupo Com β , em repouso, a frequência cardíaca foi significativamente menor em relação ao grupo Controle (58 ± 9 vs. 69 ± 10 bpm $p=0,01$). Os grupos Com β e Controle foram semelhantes em repouso para os valores de pressão arterial sistólica (132 ± 16 vs. 132 ± 13 mmHg $p=0,93$), pressão arterial diastólica (69 ± 6 vs. 73 ± 8 mmHg $p=0,13$) e condutância vascular periférica ($2,38 \pm 0,66$ vs. $2,83 \pm 1,05$ unidades $p=0,21$), respectivamente. Durante o estresse mental os grupos Com β e Controle apresentaram aumento significativo em relação ao basal efeito do tempo $p < 0,01$ e de forma semelhante para pressão arterial sistólica ($\Delta 1^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 9 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 11 ± 3 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 10 ± 3 vs. 11 ± 2 mmHg efeito da interação $p=0,66$), pressão arterial diastólica ($\Delta 1^\circ$ min: 4 ± 1 vs. 5 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 7 ± 1 ; $\Delta 3^\circ$ min: 5 ± 2 vs. 6 ± 1 mmHg efeito da interação $p=0,93$), frequência cardíaca ($\Delta 1^\circ$ min: 9 ± 3 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 2^\circ$ min: 9 ± 3 vs. 10 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 8 ± 3 vs. 9 ± 2 bpm efeito da interação $p=0,55$) e condutância vascular periférica ($\Delta 1^\circ$ min: $1,73 \pm 0,48$ vs. $1,34 \pm 0,34$; $\Delta 2^\circ$ min: $1,04 \pm 0,39$ vs. $0,79 \pm 0,27$; $\Delta 3^\circ$ min: $0,66 \pm 0,26$ vs. $0,50 \pm 0,19$ unidades efeito da interação $p=0,83$). **Conclusão:** Pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador apresentam resposta deprimida da pressão arterial sistólica e diastólica e vasodilatação exacerbada durante o estresse mental agudo quando comparados aos indivíduos sem cirrose hepática. Além disso, sugere-se que essas respostas inadequadas sejam normalizadas com o uso do β -bloqueador.

Palavras-chave: Cirrose Hepática. Hemodinâmica. Estresse Mental. β -bloqueador. Finometer.

ABSTRACT

Introduction: Patients with hepatic cirrhosis may show hemodynamic alterations at rest, marked by low values of blood pressure. Besides those alterations at rest, these patients also may show alterations in situations that demand a greater exigence from the cardiovascular system. Among those situations, physical exercise and mental stress are prominent. In regard to physical exercise, we noted that patients with hepatic cirrhosis show a low blood pressure response during isometric physical exercise. Thus, these patients are also likely to show hemodynamic alterations due to mental stress. Objective: Evaluate hemodynamic parameters during mental stress in patients with hepatic cirrhosis. Methods: Nineteen patients with hepatic cirrhosis were evaluated (13 Child A, 5 Child B and 1 Child C) distributed in the following groups: Patients without use of beta-blocker (Group Without β Adrenergic Receptor, n=11) and patients with use of β Adrenergic Receptor (Group with β , n=8). In addition, a group integrated by 16 people with no hepatic cirrhosis (Group Control), paired in age and gender, was evaluated. The mental stress was induced by *Stroop Color Word Conflict Test*. The blood pressure variables were measured beat by beat (Finometer®), the cardiac frequency by electrocardiogram (Biopac) and the blood flow of the forearm by plethysmograph of venous occlusion (Hokanson®) during 3 basal minutes followed by 3 minutes of mental stress. The peripheral vascular conductance was calculated dividing the blood flow of the forearm by the mean blood pressure and reported in unities. A T test was carried out on the at-rest variables and Anova of two factors for the response (Δ) to mental stress, considered significant $p \leq 0,05$. Results: At rest, there were not differences observed between the groups without β and Control for systolic blood pressure (135 ± 18 vs. 132 ± 13 mmHg $p=0,58$), diastolic blood pressure (74 ± 7 vs. 73 ± 8 mmHg $p=0,82$), cardiac frequency (64 ± 8 vs. 69 ± 10 bpm $p=0,16$) and peripheral vascular conductance ($2,98 \pm 1,08$ vs. $2,83 \pm 1,05$ unities $p=0,72$), respectively. During mental stress, despite the significant increase in regard to the basal time effect $p < 0,01$ of the two groups Without β and Control in the systolic blood pressure ($\Delta 1^\circ$ min: 3 ± 1 vs. 9 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 5 ± 3 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 6 ± 3 vs. 11 ± 2 mmHg, respectively interaction effect $p=0,09$) and in the diastolic blood pressure ($\Delta 1^\circ$ min: 2 ± 1 vs. 5 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 3 ± 1 vs. 7 ± 1 ; $\Delta 3^\circ$ min: 3 ± 1 vs. 6 ± 1 mmHg, respectively interaction effect $p=0,06$), the group Without β showed a significantly depressed response compared with the Group Control group effect $p=0,04$ e $p=0,03$ respectively. The cardiac frequency significantly increased in regard to the basal time effect $p < 0,01$ and in the same way among the groups Without β and Group Control ($\Delta 1^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 2^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 10 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 9 ± 2 bpm, respectively interaction effect $p=0,09$). On the other hand, despite the significant increase in regard to the basal time effect $p < 0,01$ observed in both groups, the response of the peripheral vascular conductance was crucially greater in the group Without β compared with the Group Control ($\Delta 1^\circ$ min: $1,08 \pm 0,33$ vs. $1,34 \pm 0,33$; $\Delta 2^\circ$ min: $1,28 \pm 0,33$ vs. $0,79 \pm 0,27$; $\Delta 3^\circ$ min: $1,62 \pm 0,34$ vs. $0,50 \pm 0,28$ unities, respectively interaction effect $p=0,01$). In regard to the group With β , at rest, the cardiac frequency was significantly lower compared with the Group Control (58 ± 9 vs. 69 ± 10 bpm $p=0,01$). The groups With β and Control were similar at rest in terms of systolic blood pressure values (132 ± 16 vs. 132 ± 13 mmHg $p=0,93$), diastolic blood pressure (69 ± 6 vs. 73 ± 8 mmHg $p=0,13$) and peripheral vascular conductance ($2,38 \pm 0,66$ vs. $2,83 \pm 1,05$ unities $p=0,21$). During mental stress the groups With β and Control showed a significant increase in regard to basal time effect $p < 0,01$ and, likewise, for systolic blood pressure ($\Delta 1^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 9 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 11 ± 3 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 10 ± 3 vs. 11 ± 2 mmHg interaction effect $p=0,66$), diastolic blood pressure ($\Delta 1^\circ$ min: 4 ± 1 vs. 5 ± 1 ; $\Delta 2^\circ$ min: 6 ± 2 vs. 7 ± 1 ; $\Delta 3^\circ$ min: 5 ± 2 vs. 6 ± 1 mmHg interaction effect $p=0,93$), cardiac frequency ($\Delta 1^\circ$ min: 9 ± 3 vs. 12 ± 2 ; $\Delta 2^\circ$ min: 9 ± 3 vs. 10 ± 2 ; $\Delta 3^\circ$ min: 8 ± 3 vs. 9 ± 2 bpm interaction effect $p=0,55$), and peripheral vascular conductance ($\Delta 1^\circ$ min: $1,73 \pm 0,48$ vs. $1,34 \pm 0,34$; $\Delta 2^\circ$ min: $1,04 \pm 0,39$ vs. $0,79 \pm 0,27$; $\Delta 3^\circ$ min: $0,66 \pm 0,26$ vs. $0,50 \pm 0,19$ unities interaction effect $p=0,83$). Conclusion: Patients with hepatic cirrhosis without use of beta-blocker show a depressed response in the systolic and diastolic, as well as in the exacerbated vasodilation during acute mental stress when compared with individuals without hepatic cirrhosis. Besides that, those inadequate responses are suggested to be normalized with the use of beta-blocker.

Keywords: Hepatic Cirrhosis; Hemodynamic; Mental Stress; Beta-Blocker; Finometer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Protocolo experimental.....	34
Figura 2. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	40
Figura 3. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	40
Figura 4. Delta absoluto da pressão arterial média durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	41
Figura 5. Delta absoluto da frequência cardíaca durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	41
Figura 6. Delta absoluto do fluxo sanguíneo do antebraço durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	42
Figura 7. Delta absoluto da condutância vascular durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	43
Figura 8. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	47
Figura 9. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	47
Figura 10. Delta absoluto da pressão arterial média durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	48
Figura 11. Delta absoluto da frequência cardíaca durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	48

Figura 12. Delta absoluto do fluxo sanguíneo do antebraço durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	49
Figura 13. Delta absoluto da condutância vascular durante estresse mental em pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	50
Figura 14. Fluxograma da vasodilatação exacerbada do pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador durante o estresse mental.....	56
Figura 15. Fluxograma da vasodilatação do pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador durante o estresse mental.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação funcional de Child-Turcotte-Pugh.....	16
Tabela 2. Etiologia e classificação <i>CHILD</i> da cirrose hepática.....	35
Tabela 3. Descompensações e varizes esofágicas nos pacientes com cirrose hepática.....	36
Tabela 4. Características físicas dos grupos pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	37
Tabela 5. Perfil metabólico de pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e grupo controle.....	38
Tabela 6. Características hemodinâmicas em repouso entre os pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e grupo controle.....	39
Tabela 7. Intensidade do estresse mental percebido em pacientes cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	43
Tabela 8. Características físicas dos grupos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	44
Tabela 9. Perfil metabólico de pacientes com CH com uso de β -bloqueador e grupo controle.....	45
Tabela 10. Características hemodinâmicas em repouso entre os pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e grupo controle.....	46
Tabela 11. Intensidade do estresse percebido em pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	50

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Cirrose hepática.....	14
1.2 Sistema cardiovascular do paciente com cirrose hepática.....	19
1.2.1 Alterações vasculares na cirrose hepática.....	19
1.2.2 Alterações cardíacas na cirrose hepática.....	23
1.3 Estresse mental.....	25
1.3.1 Respostas cardiovasculares ao estresse mental.....	26
2 OBJETIVO	29
2.1 Objetivos específicos.....	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Amostra.....	30
3.2 Avaliação clínica.....	30
3.3 Exames laboratoriais.....	31
3.4 Avaliação antropométrica.....	31
3.4 Pressão arterial e frequência cardíaca.....	31
3.5 Fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular.....	31
3.6 Protocolo de estresse mental.....	31
3.7 Protocolo experimental	33
3.8 Análise estatística	34
4 RESULTADOS	35
4.1. Caracterização do grupo de pacientes com cirrose hepática	35
4.2 Características físicas de pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador comparado com controle.....	36
4.2.1 Perfil metabólico de pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador comparado com controle.....	37
4.2.2 Características hemodinâmicas de repouso de pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador comparado com controle.....	38
4.2.3 Respostas hemodinâmicas durante o estresse mental dos grupos pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.....	39
4.2.4 Pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca.....	39
4.2.5 Fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular durante o estresse mental.....	42
4.2.6 Percepção subjetiva da intensidade do estresse mental.....	43

4.3 Características físicas dos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador comparado com controle.....	44
4.3.1 Perfil metabólico dos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador comparado com controle.....	45
4.3.2 Características hemodinâmicas de repouso dos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador comparado com controle.....	45
4.3.3 Respostas hemodinâmicas durante o estresse mental entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.....	46
4.3.4 Pressão arterial sistólica, diastólica, média e frequência cardíaca.....	46
4.3.4 Fluxo sanguíneo e condutância vascular.....	49
4.3.5 Percepção subjetiva da intensidade do estresse mental.....	50
5 DISCUSSÃO	51
5.1 Variáveis hemodinâmicas medidas em repouso.....	51
5.2 Comportamento hemodinâmico durante o estresse mental.....	52
5.3 Fatores envolvidos na resposta da pressão arterial e frequência cardíaca durante o estresse mental.....	53
5.4 Fatores envolvidos na resposta do fluxo sanguíneo e condutância vascular durante o estresse mental.....	54
5.5 Implicações clínicas.....	58
5.6 Limitações do estudo.....	59
5.7 Perspectivas de estudo.....	59
7 CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	61
ANEXOS.....	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cirrose Hepática

O fígado é responsável por múltiplas funções no organismo como, por exemplo, síntese de fatores de coagulação, metabolismo da amônia e armazenamento de glicogênio e lípidos. Importante salientar que, recebe duplo suprimento sanguíneo venoso e arterial, com aproximadamente 80% de irrigação originada na veia porta, a qual foi drenada da circulação esplâncnica, e 20% da artéria hepática. Esse sangue arterial é essencial para o fígado cumprir suas funções. Finalmente, o suprimento sanguíneo atinge os vasos capilares que, no fígado recebem o nome de sinusóide hepático. É nesse local onde ocorre a efetiva troca de substâncias entre a circulação sanguínea e o parênquima hepático.

Quando agredidas por agente infeccioso, álcool ou drogas, por exemplo, as células hepáticas apresentam característica importante de regeneração. No entanto, se tal injúria for contínua e prolongada, pode causar profundas alterações estruturais e funcionais que culminarão com a cirrose hepática. Essa doença é considerada o estágio final de um processo de agressão ao fígado, sendo observado extenso e difuso remodelamento da histoarquitetura do parênquima hepático. O processo de agressão causa inflamação que, por sua vez, aumenta a síntese de colágeno pelas células estreladas. Esse processo, ao longo do tempo, levará a formação de tecido cicatricial (fibrose) e nódulos de regeneração, os quais irão interferir sobremaneira as funções fisiológicas dos hepatócitos (MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014). Além disso, a deposição da matriz de colágeno causa aumento da resistência ao fluxo de sangue para o fígado, resultando em disfunção endotelial, prejuízo no relaxamento dependente do endotélio e na microcirculação hepática. Essas alterações estão associadas ao desenvolvimento da hipertensão portal (IWAKIRI, 2012).

São vários os agentes de lesão hepática que podem causar cirrose hepática: ingestão excessiva de bebidas alcoólicas, drogas, doença hepática gordurosa não alcoólica, vírus hepatotrópicos (Hepatites B e C), hepatopatias autoimunes (Hepatites autoimune tipo 1 e 2), doenças metabólicas (hemocromatose, doença de Wilson), hepatopatias colestatias (obstrução biliar benigna e colangite esclerosante), doenças da infância (fibrose cística, tirosinemia, cisto de colédoco) e cirrose criptogênica (ROCKEY; FRIEDMAN, 2006).

A doença hepática gordurosa não alcoólica é a etiologia que tem emergido, nos últimos anos, como uma preocupante causa da cirrose hepática devido ao estilo de vida ruim que a população vem adotando. O acúmulo excessivo de lípidos nos hepatócitos já é uma das principais etiologias de doença do fígado em todo o mundo. Nos últimos anos, a importância da doença gordurosa não alcoólica aumentou tanto que, nos Estados Unidos, ela já é a segunda principal causa de cirrose hepática dos pacientes que se encontram em lista de espera para o transplante hepático (WONG et al., 2015). Na Europa, essa etiologia também vem aumentando (BEST et al., 2017). E ainda, a prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica é alta em países do Oriente Médio e América do Sul (YOUNOSSI et al., 2016).

No Brasil, no ano de 2008, estimou-se que 0,35% da nossa população seria diagnosticada com cirrose hepática (CARVALHO et al., 2014). Além disso, segundo o dataSUS, 7.683 pessoas morreram por complicações relacionadas à doença hepática em 2014. Nos Estados Unidos, a cirrose hepática é a oitava causa de morte, contabilizando 34 mil óbitos por ano (HOYET; XU, 2014). E, na Europa central, já é considerada a quarta causa mais comum de morte (LOZANO et al., 2012).

Nesse contexto, em todo mundo, os estudos epidemiológicos do *Global Burden of Disease Study* observaram um incremento de 45,6% nos óbitos causados por doenças do fígado no período entre 1990 e 2013 (NAGHAVI, 2015). Esse fato posicionou a cirrose hepática como a décima terceira causa de morte a nível mundial (GE; RUNYON, 2016). Mais recentemente, *Global Burden of Disease Study* com dados de 2005 a 2015 mostrou que 1,3 milhão de pessoas morreram por causa da cirrose hepática, valor que se assemelha ao número de mortes decorrentes da diabetes *melittus* (1,5 milhão) e da doença renal crônica (1,2 milhão) (WANG et al., 2016). Esse cenário indica o mal prognóstico da cirrose hepática quando comparada à outras doenças crônicas de maior prevalência. Para o ano 2016, estimou-se o número de 37.283 óbitos, o que representou incremento no percentual de morte por causa da cirrose hepática de 1,8% em 2006 para 13,4% no ano de 2016 (NAGHAVI, 2017). E ainda, com a progressão da doença, os números relacionados à mortalidade são ainda mais alarmantes. Isso porque os pacientes com cirrose hepática compensada apresentam sobrevida superior a 12 anos, enquanto que tal estimativa cai para apenas 2 anos naqueles indivíduos com cirrose hepática descompensada (D'AMICO; TSAO; PAGLIARO, 2006).

A partir desses dados, é possível destacar a necessidade de utilizar estratégias que permitam classificar o paciente de acordo com a evolução da doença. Nesse

sentido, foram desenvolvidas algumas técnicas de classificação prognóstica do paciente com cirrose hepática. Uma delas, denominada de Child-Turcotte-Pugh (*CHILD*), classifica o indivíduo com base em cinco critérios: presença de ascite e/ou encefalopatia e exames séricos de albumina, bilirrubina total e razão normalizada internacional ou atividade de protrombina. Para cada um desses cinco critérios é atribuída pontuação entre 1 e 3 (Tabela 1). O score é então calculado por meio da soma desses valores, o que resultará num total entre 5 e 15 pontos. A partir dessa somatória, os pacientes são classificados como *CHILD* A, B e C quando a soma resulta em valores de 5 a 6, 7 a 9 e 10 a 15, respectivamente. Além disso, os pacientes classificados como *CHILD* A são considerados compensados e os *CHILD* B ou C, descompensados (GARCIA-TSAO et al., 2017).

Tabela 1. Classificação prognóstica de acordo com o critério Child-Turcotte-Pugh

Parâmetros	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ascite	Ausente	Leve	moderada-tensa
Encefalopatia hepática	Ausente	graus 1 e 2	graus 3 e 4
Bilirrubina total (mg\dl)	<2	2-3	>3
Albumina sérica (mg\dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
AP\INR (coagulograma)	> 50%\ <1,7	40-50%\ 1,7-2,3	<40%\ >2,3

Pontuação: Child A =5 e 6 pontos, Child B= 7-9 pontos e Child C= 10-15 pontos. AP = Atividade de Protrombina; RNI = Relação Normalizada Internacional. Fonte: adaptado (CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al., 1973).

Recentemente, foi elaborado outro método de classificação prognóstica para o paciente com cirrose hepática denominado de *Model for End-stage Liver Disease (MELD)*. Originalmente, esse método tinha como propósito a seleção de pacientes para o procedimento de derivação do *shunt* transjugular portossistêmico intra-hepático (TIPS). Posteriormente, foi defendido que a classificação por meio do *MELD* deveria substituir o *CHILD* quando o objetivo fosse prever a sobrevida em três meses nesses pacientes (MALINCHOC et al., 2000). Isso porque, na classificação pelo *MELD*, os critérios utilizados são todos objetivos. Sua classificação baseia-se nos níveis séricos de bilirrubina, creatinina e razão normatizada internacional (MALINCHOC et al., 2000). Por fim, é amplamente aceito que o *MELD* é o principal modelo a ser considerado com

objetivo de estabelecer ordem de prioridade na lista de espera de transplante hepático.

Existe também outro método para classificação prognóstica do paciente com cirrose hepática mediante a avaliação dos níveis pressóricos no sistema porta. A fisiopatologia da hipertensão portal é originada pela disposição de matriz de colágeno no espaço de Disse e, conseqüentemente, o aumento da resistência intra-hepática. Porém, essa alteração não é o único fator determinante da gênese da hipertensão portal. O aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico é outro mecanismo fundamental na manutenção e agravamento dos níveis pressóricos elevados no sistema porta (MØLLER; HENRIKSEN, 2006). E, uma vez que a hipertensão portal é a principal responsável pela morbimortalidade relacionada à cirrose hepática, sua avaliação torna-se imprescindível na prática clínica.

O padrão ouro de avaliação da pressão no sistema porta é a medida direta do gradiente de pressão venoso hepático, o qual é definido como a diferença de pressão entre as veias porta e hepática (MIÑANO, GARCIA-TSAO, 2011). A literatura fundamenta que há hipertensão portal quando o gradiente de pressão é maior que 5 mmHg. Esse método para mensuração do gradiente de pressão venoso hepático é realizado introduzindo um cateter pela veia jugular até que ele esteja localizado na veia hepática. Portanto, é um método invasivo e que requer recursos humanos e infraestrutura altamente especializados. Embora o valor de 5 mmHg seja o ponto de corte para diagnóstico de hipertensão portal, valores iguais ou superiores a 10 mmHg determinam a denominada hipertensão portal clinicamente significativa. Essa denominação foi elaborada pois permite prever o desenvolvimento de descompensações da cirrose hepática como ascite, encefalopatia hepática e varizes esofágicas (RIPOLL et al., 2007). Especificamente em pacientes com cirrose hepática compensada, estima-se que a hipertensão portal determine 47%, 28% e 25% de chance de desenvolver, em 10 anos, complicações como ascite, encefalopatia hepática e hemorragia por varizes esofagianas, respectivamente (GINÉS et al., 1987). Além disso, a hipertensão portal também é causa direta de peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal e síndrome hepatopulmonar. Por fim, diversos estudos têm demonstrado que valores elevados no sistema portal desencadeiam alterações funcionais e estruturais em outros sistemas como, por exemplo, o cardiovascular.

Nesse sentido, o aumento das pressões na veia porta pode desencadear a chamada circulação hiperdinâmica. Essa condição ocorre concomitantemente a ativação do sistema nervoso simpático, renina angiotensina aldosterona e arginina-vasopresina. Tais alterações neuro-hormonais, por sua vez, diminuem excreção de sódio e água

causando acúmulo de líquidos na região peritoneal, que é chamada de ascite. Além disso, ocorre também o desenvolvimento de circulação colateral e *shunts* portossistêmicos. A resistência vascular nesses colaterais é inferior à observada no fígado cirrótico, motivo pelo qual ajudam a diminuir a pressão portal. Porém, os colaterais envolvem importantes complicações como, por exemplo, o escape de toxinas intestinais do metabolismo hepático. Devido a esse fenômeno, sabe-se que a amônia pode se acumular na circulação sistêmica induzindo a encefalopatia hepática. Além disso, a hipertensão portal pode também causar o desenvolvimento de varizes esofágicas que, se não forem adequadamente tratadas, podem romper e causar hemorragia varicosa. Portanto, uma vez que a hipertensão portal pode culminar com hemorragia digestiva alta, fenômeno de alto risco para o paciente com cirrose hepática, torna-se necessário compreender as condutas terapêuticas que são empregadas quando esse cenário se apresenta na prática clínica.

Nesse sentido, foram desenvolvidas algumas condutas que objetivam reduzir os riscos de hemorragia. Dentre elas estão a ligadura endoscópica utilizando bandas elásticas, anastomoses intrahepática com a colocação do *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS) e o uso de betabloqueador não seletivo. Essas técnicas são utilizadas considerando o calibre das varizes (fino, médio ou grande) e a presença de descompensações prévias. Portanto, existe um algoritmo para determinar o principal objetivo da terapia a se realizar, na presença ou ausência de varizes esofágicas, assim como também, na presença ou ausência de hipertensão portal clinicamente significativa. Na cirrose hepática compensada com gradiente de pressão venoso intra-hepático inferior a 10 mmHg, sem presença de varizes e ausência de complicações, o objetivo da terapia será evitar a hipertensão portal clinicamente significativa (gradiente de pressão venoso intra-hepático igual ou superior a 10 mmHg). Por outro lado, na cirrose hepática compensada com hipertensão portal clinicamente significativa, sem presença de varizes e ausência de complicações, o tratamento objetiva evitar possíveis descompensações. Por fim, quando o paciente apresenta varizes esofágicas junto com hipertensão portal clinicamente significativa, a finalidade da terapia é evitar episódios de hemorragia varicosa (GARCIA-TSAO et al., 2017).

Com o objetivo de diminuir a probabilidade de ocorrer hemorragia varicosa, a literatura fundamenta algumas condutas terapêuticas como, por exemplo, o tratamento medicamentoso utilizando β -bloqueador não seletivo. Nesse sentido, têm sido avaliado o efeito do propranolol como β -bloqueador não seletivo na diminuição do gradiente de pressão venoso hepático demonstrando evitar o primeiro surgimento de hemorragia

varicosa (GROSZMANN et al., 1990). A redução da pressão portal ocorre como resultado do decréscimo do débito cardíaco (causado pelo bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos) e diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico (bloqueio dos receptores β_2 adrenérgicos) (GROSZMANN et al., 2005).

O uso do β -bloqueador não seletivo em pacientes com cirrose hepática tem sido discutido na literatura, motivo que levou a sugerir uma hipótese chamada “hipótese da janela” onde postula que os β -bloqueadores aumentam a taxa de sobrevivência somente dentro de uma janela clínica (GE; RUNYON, 2016). Em pacientes com cirrose precoce, sem varizes de moderado ou grande calibre, os β -bloqueadores não impedem o desenvolvimento de varizes e podem resultar em efeitos adversos (GROSZMANN et al., 2005). A janela clínica para β -bloqueadores abre quando os pacientes apresentam varizes esofágicas. Os betabloqueadores são recomendados para a prevenção do sangramento varicoso (profilaxia primária) em pacientes com varizes de moderado ou grande calibre. Ligadura e *TIPS* não são recomendados para prevenir o primeiro sangramento varicoso (GARCIA-TSAO et al., 2017). Quando o paciente já apresentou sangramento varicoso, a implantação do *TIPS* ou o uso de ligadura elástica combinado com terapia medicamentosa com β -bloqueadores é recomendada como conduta terapêutica para profilaxia secundária (GARCIA-TSAO et al., 2017). A janela clínica para β -bloqueadores fecha quando os pacientes têm ascite refratária, hipotensão, síndrome hepatorenal, peritonite bacteriana espontânea ou sepse, devido aos efeitos hemodinâmicos desfavoráveis em cirrose avançada (GE; RUNYON, 2016).

1.2 Sistema cardiovascular do paciente com cirrose hepática

1.2.1 Alterações vasculares na cirrose hepática

Há seis décadas atrás, os investigadores Kowalski e Abelman documentaram, pela primeira vez, a existência de circulação hiperdinâmica na cirrose hepática descompensada (KOWALSKI; ABELMAN, 1953). Esse fenômeno caracterizava-se por vasodilatação arterial, diminuição da pressão arterial, aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo esplâncnico. Até hoje, a patogenia e as repercussões clínicas da vasodilatação arterial existente nos pacientes com cirrose hepática continuam sendo motivo de grande interesse da comunidade científica. As mudanças que ocorrem na histoarquitetura hepática como consequência da fibrose levam ao aumento da

resistência vascular intra-hepática e consequente desenvolvimento da hipertensão portal (MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN, 2014).

O estado da circulação hiperdinâmica é precedido por disfunções na circulação intra-hepática com diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico e predomínio de agentes vasoconstrictores como angiotensina II e endotelina I (CAMPILLO et al., 1995; BATTAGLIA et al., 2006). De maneira contrária, nas artérias da circulação sistêmica, existem substâncias vasodilatadoras no leito esplâncnico, principalmente o óxido nítrico, que contribuem para o maior relaxamento dependente do endotélio. Esse fenômeno precede o desenvolvimento da circulação hiperdinâmica (IWAKIRI, 2012).

A vasodilatação esplâncnica é um fator determinante na diminuição da resistência vascular periférica. Além disso, tem se observado que contribuem também com a vasodilatação periférica e muscular (CALVER et al., 1994; CAMPILLO et al., 1995; FERGUSON et al., 2006). Consequentemente, a vasodilatação esplâncnica e periférica causam diminuição do volume efetivo, queda da pressão arterial e subsequente estimulação dos barorreceptores (MØLLER et al., 2001), assim como ativação do sistema nervoso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona e o hormônio antidiurético (arginina - vasopressina). Essa ativação neuro-hormonal estimula retenção renal de água e sódio. Com isso, há aumento dos volumes plasmático e sistólico, que, por sua vez, elevam o débito cardíaco. Além disso, devido à estimulação simpática, ocorre também aumento da frequência cardíaca (S MØLLER, 2006).

A maior biodisponibilidade de óxido nítrico pode ser considerada um dos mecanismos responsáveis pelas mudanças hemodinâmicas observadas na cirrose hepática. Além disso, tem sido demonstrada a implicação de várias outras substâncias vasodilatadoras (HENRIKSEN et al., 2001; S MØLLER, 2006). No entanto, o óxido nítrico, um dos mais potentes vasodilatadores implicados no controle do tônus vascular, tem sido indicado como importante agente das mudanças fisiopatológicas observadas na hipertensão portal.

O óxido nítrico é um gás solúvel sintetizado pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). São conhecidas três isoformas dessa enzima: a NOS induzida (iNOS), a NOS neuronal (nNOS) e a NOS endotelial (eNOS). nNOS e eNOS são cálcio dependentes e indispensáveis enquanto que a iNOS é induzida, cálcio independente e gera uma concentração de óxido nítrico muito mais elevada (SESSA, 1994). A iNOS sintetiza-se em macrófagos, células do músculo liso vascular, células hepáticas estreladas e hepatócitos pela estimulação de, endotoxinas e citocinas inflamatórias, sintetiza uma grande quantidade de óxido nítrico durante longos períodos de tempo independente de

qualquer estímulo mecânico ou hemodinâmico (SESSA, 1994). A nNOS é ativada pela despolarização das terminações nervosas determinada inicialmente no cérebro. Posteriormente, tem se encontrado no sistema nervoso autonômico e nas artérias interlobulares hepáticas e na veia porta (ESTEBAN et al., 1997). A eNOS sintetiza óxido nítrico durante curtos períodos de tempo em resposta a vários estímulos. Encontra-se em endotélio vascular sob condições basais, mas a força de cisalhamento produzida pelo fluxo sanguíneo pode incrementar sua produção (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002). Além disso, apresenta resposta rápida produzindo óxido nítrico secundário ao aumento dos níveis de cálcio intracelular (SESSA, 1994).

Vallance et al. (1991) propuseram, pela primeira vez, que o óxido nítrico seria o principal responsável pelas mudanças hemodinâmicas existentes na cirrose. Segundo esses autores, essas mudanças progrediam enquanto a cirrose hepática avançava, apesar do aumento do tônus simpático, dos elevados níveis de noradrenalina e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O óxido nítrico induzido diretamente por endotoxinas ou indiretamente por citocinas, está envolvido nas alterações cardiovasculares do paciente com cirrose hepática (VALLANCE; MONCADA, 1991; CHIN-DUSTING et al., 1997; FERGUSON et al., 2006). Ferguson et al. (2006) avaliaram a resposta do fluxo sanguíneo do antebraço à infusão de um inibidor da iNOS em pacientes com cirrose hepática e ascite. Os autores observaram que esses pacientes apresentavam resposta vasoconstrictora quando infundida a referida droga. Por outro lado, o grupo controle sem cirrose hepática não apresentou alteração do fluxo sanguíneo do antebraço. Esse achado indica que a iNOS contribui na regulação do tônus vascular periférico em pacientes com cirrose hepática e ascite.

Outros autores também haviam avaliado a resposta do fluxo sanguíneo hepático por meio da ação de drogas vasoativas (CAMPILLO et al., 1995; NIEDERBERGER et al., 1995). No estudo de Campillo et al. (1995), foi avaliada a resposta do fluxo sanguíneo do antebraço, utilizando a técnica de plestimografia de oclusão venosa, e resistência vascular do antebraço em pacientes com cirrose hepática divididos em dois grupos: cirrose hepática descompensada e cirrose hepática compensada. Durante infusão da noradrenalina, um potente vasoconstritor, foi observada resposta vasoconstrictora deprimida no grupo com cirrose descompensada quando comparado aos pacientes com doença compensada. Por outro lado, quando bloqueada a ação do enzima óxido nítrico sintase por meio da infusão de N^G monometil-L-arginina, o grupo de pacientes descompensados apresentou resposta vasoconstrictora aumentada (CAMPILLO et al., 1995). Esses achados demonstram haver desequilíbrio entre agentes

vasoativos, pois a ação vasodilatadora está aumentada e a resposta vasoconstritora, deprimida nos pacientes com cirrose hepática descompensada. Esse fenômeno é considerado uma das principais características da circulação hiperdinâmica.

Nesse sentido, é sugerido que parte da vasodilatação observada nos pacientes com cirrose hepática seja secundária à diminuição da reatividade vascular periférica a estímulos vasoconstritores (HELMY et al., 2001; MACGILCHRIST et al., 1991; RYAN et al., 1993). No trabalho de Helmy et al (2001), os autores investigaram as respostas do fluxo sanguíneo do antebraço mediante a técnica de plestimografia de oclusão venosa quando infundidas doses de bloqueadores dos receptores da endotelina I, BQ-123 e BQ-788, bloqueando o receptor ETa (causando vasoconstrição) e o receptor ETb (causando vasodilatação). Quando bloquearam o receptor ETb mediante a infusão do BQ-788 encontraram resposta de vasoconstrição semelhante ao grupo controle. Por outro lado, na vigência de bloqueio do receptor ETa por meio da infusão do BQ-123, os pacientes com cirrose hepática apresentaram resposta vasodilatadora aumentada quando comparados ao grupo controle. Concluindo assim que os pacientes com cirrose hepática apresentam hiperativação dos receptores ETa do sistema da endotelina I (HELMY et al., 2001).

Mesmo assim, em outro trabalho, quando infundida doses dos vasoconstritores noradrenalina e angiotensina II, foi observado que pacientes com cirrose hepática compensada apresentavam resposta deprimida da resistência vascular do antebraço, ou seja, tal variável não apresentava resposta tão expressiva quanto aquela observada no grupo controle (RYAN et al., 1993). Do mesmo modo, foi encontrada disfunção da resposta vascular a estímulos vasoconstritores em pacientes com cirrose hepática descompensada (MACGILCHRIST et al., 1991). Esses achados sugerem que a resposta deprimida aos agentes vasoconstritores inicia-se já na cirrose hepática compensada e estende-se até os estágios descompensados dessa doença. De fato, foi evidenciado que, quando infundidas doses de fenilefrina, um agonista α -adrenérgico, a magnitude de redução do diâmetro do vaso sanguíneo foi inferior no grupo de pacientes com cirrose hepática quando comparado ao grupo controle (BIERBRIER et al., 1994). A ineficiência da manutenção do tônus vascular normal em repouso em pacientes com cirrose hepática descompensada é justificada, pelo menos em parte, por essa reduzida responsividade α -adrenérgica (BIERBRIER et al., 1994).

1.2.2 Alterações cardíacas na cirrose hepática

Nesse sentido, uma vez que já foi demonstrado em diversas populações que alterações estruturais e funcionais no leito vascular estão associadas com prognóstico cardiovascular, tornou-se oportuno investigar se essas mudanças apresentadas pelos pacientes com cirrose poderiam também estar relacionadas ao risco cardiovascular. A partir dessa premissa, Bergizotti et al. (2013) investigaram se essa população apresentaria baixo risco cardiovascular devido à aumentada função endotelial. Para isso, os pesquisadores recrutaram 47 pacientes com cirrose hepática. Foram avaliados parâmetros hemodinâmicos hepáticos e sistêmicos, risco cardiovascular segundo escore de Framingham e presença de placas carotídeas. Além disso, foi avaliada a função endotelial por meio da técnica de vasodilatação fluxo mediada. Nesse estudo, os autores categorizaram como disfunção vascular quando a vasodilatação fluxo mediada era inferior a 10% (BERZIGOTTI et al., 2013). Como resultados, os autores mostraram que os pacientes com disfunção endotelial apresentam maior risco de eventos cardiovasculares. No entanto, eles também observaram que quanto maior a disfunção hepática, melhor era a função endotelial (BERZIGOTTI et al., 2013). Esses dados sugerem, portanto, que a disfunção hepática poderia ser considerada fator protetor cardiovascular. No entanto, o desfecho investigado no estudo foi o de risco cardiovascular utilizando escore de Framingham. Portanto, antes de concluir que a disfunção hepática é fator protetor para o risco cardiovascular, esses resultados necessitam ser confirmados em estudos que avaliem o valor prognóstico por meio de desfechos de hospitalização ou morte de origem cardiovascular.

Além do leito vascular, o paciente com cirrose hepática pode também apresentar importantes alterações autonômicas sobre o coração. Com relação a isso, Trevisani et al (1999) observaram disfunção autonômica vagal nesses indivíduos. Os pacientes com disfunção autonômica apresentaram, ao mesmo tempo, frequência cardíaca e índice cardíaco superiores e resistência vascular periférica inferior em comparação aos indivíduos com melhor função autonômica (TREVISANI et al., 1999). A modulação autonômica cardíaca foi estudada pela variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com cirrose hepática compensada por Iga et al (2003). Esses autores observaram aumento da atividade do sistema nervoso simpático e deprimida resposta autonômica. Por fim, é relevante salientar que a menor variabilidade da frequência cardíaca observada em pacientes com cirrose hepática foi associada à mortalidade nesses indivíduos (ATES et al., 2006).

Como demonstrado anteriormente, as alterações vasculares culminam com aumento da atividade simpática. Esse efeito também ocorre sobre o miócito cardíaco. Além disso, a maior concentração de angiotensina II nesse paciente pode ser um dos fatores de pior atuação vagal cardíaca. Isso porque já foi demonstrado que a angiotensina II prejudica diretamente a ação parassimpática sobre o coração (POTTER, 1982). Por outro lado, alguns estudos tem reportado que o paciente com cirrose hepática exibe *down regulation* de receptores β -adrenérgicos cardíacos, fato que limitaria a atuação simpática sobre o coração. No entanto, o paciente com cirrose hepática tem frequência cardíaca aumentada em repouso e, por consequência, maior débito cardíaco. Entretanto, mesmo apresentando débito cardíaco elevado em repouso, o paciente com cirrose hepática pode apresentar disfunção sistólica latente. Esse fenômeno foi demonstrado quando o paciente era submetido a procedimentos cirúrgicos como o transplante hepático ou implante de TIPS. Tais cirurgias impõem grande estresse sobre o coração, o qual pode, algumas vezes, começar a apresentar prejuízo em sua função. Em conjunto, esse fenômeno tem sido denominado na literatura como cardiomiopatia cirrótica (MA; LEE, 1996).

A causa do agravamento da função contrátil cardíaca, que provavelmente é multifatorial, não é conhecida com precisão. Porém, alguns fatores tem sido sugeridos como, por exemplo, a própria alteração do receptor β -adrenérgico. Com relação a esse fenômeno, quando infundida isoprenalina, droga de ação simpatotônica que atua ao nível dos receptores β -adrenérgicos, foi observada função cronotrópica deprimida em pacientes com cirrose hepática (RAMOND et al., 1986). E ainda, também foi verificado prejuízo na resposta cardíaca à infusão de dobutamina. Os pacientes com cirrose hepática compensada, quando comparados ao grupo controle, apresentaram pior resposta diastólica (DAHL, 2014).

Nesse sentido, é amplamente conhecido que o exercício físico e o estresse mental são mecanismos que ativam os sistemas orgânicos, dentre eles, o cardiovascular. Essa ativação ocorre com objetivo de satisfazer o aumento dos requerimentos tissulares de oxigênio. Portanto, durante estímulos estressores, é observado aumento do débito cardíaco determinado pelo aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico. Além disso, também ocorrem alterações no leito vascular. Tais ajustes são necessários a fim de adequar a pressão arterial à demanda metabólica imposta ao organismo. No entanto, alguns estudos já relataram que os pacientes com cirrose hepática não apresentam adequado ajuste cardiovascular frente ao exercício físico. Estudo demonstrou que esses pacientes apresentam resposta

deprimida do débito cardíaco durante o exercício físico aeróbio máximo (WONG et al., 2001). Além disso, também já foi reportado na literatura inadequada resposta cronotrópica durante o esforço, que foi demonstrada pela impossibilidade de atingir 85% da frequência cardíaca máxima esperada (EPSTEIN et al., 1998). Portanto, é possível hipotetizar que os pacientes com cirrose hepática não apresentariam resposta pressórica adequada durante o exercício físico. De fato, estudo realizado no nosso laboratório mostrou que a resposta pressórica durante o exercício de contração isométrica do antebraço estava deprimida nesses pacientes. Essa resposta foi explicada, pelo menos em parte, por hipoativação do metaboreflexo muscular (FALCI et al., 2017). Contudo, existem poucos estudos que tenham avaliado a resposta da pressão arterial em pacientes com cirrose hepática durante estímulo estressor que apresente alguns mecanismos de ativação distintos do exercício físico como, por exemplo, o estresse mental.

1.3 Estresse Mental

O estresse mental é definido por Hans Selye como uma adaptação não específica do organismo a um determinado estímulo estressor. Walter Cannon foi quem elaborou o termo "*fight or flight*" traduzido para o português como "luta ou fuga". Esse termo descreve a resposta de um animal frente a alguma ameaça (FINK, 2010). Posteriormente, Hans Selye definiu a primeira etapa da síndrome de adaptação geral denominada de etapa de alarme. É durante essa etapa que ocorrem os ajustes dos sistemas orgânicos frente ao estímulo estressor.

Nesse contexto, diversos mecanismos fisiológicos são ativados com o objetivo de tentar adaptar o organismo para reagir à situação de ameaça. O primeiro eixo a ser descrito, o simpatoadrenal, promove aumento das catecolaminas circulantes (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). A noradrenalina é liberada direta e rapidamente pelos terminais nervosos simpáticos. Além disso, os neurônios pré-ganglionares liberam acetilcolina sobre as células da medula adrenal estimulando assim a produção de adrenalina (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Posteriormente, a adrenalina é carregada pela circulação sanguínea até seu sítio ativo. Portanto, esse mecanismo demora um tempo maior até ter seu efeito concretizado.

Já o segundo eixo, o hipotálamo-hipofisário-adrenal, secreta hormônios como o liberador de corticotrópina mediante os neurônios hipofisiotrópicos, os quais estão localizados no núcleo paraventricular do hipotálamo. Esse efeito estimula a hipófise

anterior a liberar o hormônio adrenocorticotrópico que, atingindo o córtex adrenal, desencadeia a liberação de glicocorticóides como o cortisol (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009).

1.3.1 Respostas cardiovasculares ao estresse mental

A resposta cardiovascular ao estresse mental depende de múltiplos fatores que vão desde o estímulo estressor, a magnitude do estresse percebido pelo indivíduo, até fatores neuro-hormonais, os quais podem ser influenciados por diferentes doenças ou tratamentos. Durante o estresse mental agudo, é esperado aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial (FREYSCHUSS et al., 1988; LINDQVIST et al., 1997). Além disso, também é desencadeada redistribuição do fluxo sanguíneo dos rins, áreas esplâncnicas e pele para o tecido adiposo e muscular (PAINE et al., 2013). Tais ajustes fisiológicos ocorrem para aumentar a oferta de oxigênio para leitos vasculares que circundam a musculatura esquelética e lisa e os adipócitos.

Durante o estresse mental, o incremento da pressão arterial depende do aumento do débito cardíaco (FREYSCHUSS et al., 1988), uma vez que há concomitante vasodilatação sistêmica e consequente queda da resistência vascular periférica (PAINE et al., 2013).

Dentre os mecanismos envolvidos na diminuição da resistência vascular periférica, o óxido nítrico exerce papel de destaque (PUZSEROVA; BERNATOVA, 2016). Isso foi demonstrado no trabalho de Dietz et al (1994) aonde os autores encontraram vasodilatação praticamente abolida quando infundida doses de N^G monometil-L-arginina (L-NMMA). Além disso, foi reportado recentemente o papel da oxido nítrico sintase neural (nNOS) tanto na vasodilatação do antebraço como na artéria coronária durante o estresse mental (KHAN et al., 2017). Esses autores avaliaram a resposta da vasodilatação no fluxo sanguíneo coronário ao estresse mental provocado pelo teste de confusão de cores, *Stroop Color Word Conflict Test*. O referido teste provocou aumento significativo do fluxo sanguíneo coronário em relação ao basal. No entanto, quando inibida a ação da enzima responsável pela produção do oxido nítrico neural, a resposta de vasodilatação coronária foi significativamente reduzida (KHAN et al., 2017).

Por outro lado, o estresse mental pode causar também disfunção endotelial. Esse fenômeno foi observado por Spieker et al. (2002) quando eles induziram vasoconstrição por meio de um bloqueador do receptor de endotelina A e encontraram resposta

vasoconstritora atenuada após o estresse mental agudo. Esse resultado demonstra que a disfunção endotelial após estresse mental é, ao menos em parte, dependente dos receptores de endotelina A (SPIEKER et al., 2002). Além disso, foi demonstrado também que a referida disfunção endotelial pode perdurar por até quatro horas após o estímulo estressor (GHIADONI et al., 2000).

Especificamente sobre o fígado, é importante salientar que a conexão do sistema nervoso autônomo com o referido órgão é feita pelos eixos hipotálamo-hepático do nervo simpático-norepinefrino (conexão neural direta) e hipotálamo-adrenal medular-epinefrina (conexão humoral indireta) (CHIDA et al., 2006). Nesse sentido, tem sido sugerido que a ativação nervosa simpática produzia durante o estresse mental ocasiona vasoespasmo e hipoxia centrolobular. Essas alterações desencadeiam danos sobre o fígado nos pacientes com cirrose hepática, fato que foi representado por diminuição significativa do fluxo sanguíneo hepático (CHIDA et al., 2005, 2006; HIROSE et al., 1961).

Por outro lado, o uso de β -bloqueador pode influenciar os ajustes cardiovasculares durante o estresse mental. Freyschuss et al. (1988) confirmaram essa hipótese ao demonstrar que, durante o uso de β -bloqueador, a diminuição da resistência vascular periférica foi atenuada quando comparada à situação sem uso dessa droga.

Esses ajustes que ocorrem durante o estresse mental agudo são, em indivíduos saudáveis, precisamente coordenados. No entanto, quando tais ajustes não são feitos de forma adequada, esse fenômeno pode representar uma ameaça ao corpo humano. Nesse sentido, já foi demonstrado que estresse mental pode provocar infarto agudo do miocárdio, isquemia e arritmias cardíacas e, por fim, morte súbita (DIMSDALE, 2008; CHIDA; STEPTOE, 2010).

Uma das respostas inadequadas seria exemplificada pelo aumento exacerbado da pressão arterial (PUZSEROVA; BERNATOVA, 2016). Esse fenômeno já foi demonstrado em diferentes populações como, por exemplo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial (NAQVI; HYUHN, 2009), hipotireoidismo subclínico (GHETTI et al., 2014) e doença renal crônica (MIRA et al., 2016). Por outro lado, resposta deprimida ao estresse mental também pode representar característica de alterações fisiopatológicas (DOMINGUES et al., 2014). Em pacientes com cirrose hepática, foi observado resposta cronotrópica diminuída durante o estresse mental, o qual foi induzido pelo teste aritmético (LUNZER et al., 1975). Além disso, também já foi demonstrada redução do fluxo sanguíneo hepático durante estresse mental (CHIDA et al., 2005, 2006; HIROSE et al., 1961). No entanto, ainda não foi descrito na literatura a resposta do fluxo sanguíneo

do antebraço durante o estresse mental em pacientes com cirrose hepática. Além disso, também é desconhecido o efeito do uso de β -bloqueador sobre os ajustes cardiovasculares durante o estresse mental nesses mesmos pacientes.

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar parâmetros hemodinâmicos durante o estresse mental em pacientes com cirrose hepática.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Comparar o comportamento da pressão arterial, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço durante o estresse mental entre pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e pessoas sem cirrose hepática.
- 2) Avaliar o efeito do uso de β -bloqueador no comportamento da pressão arterial, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço durante o estresse mental em pacientes com cirrose hepática.

3. MÉTODO

3.1 Amostra

Foram incluídos 19 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico de cirrose hepática em acompanhamento 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, imageológicas e/ou histológicas. Os pacientes foram categorizados de acordo com a classificação de *CHILD*. Além disso, os pacientes foram divididos em dois grupos: com (n=8) e sem uso de betabloqueador (n=11). E, adicionalmente, 16 pessoas sem diagnóstico de cirrose hepática, pareados por idade e sexo, foram incluídos como grupo controle.

Como critérios de inclusão, todos os voluntários deveriam ter idade entre 18 e 70 anos. Foram excluídos voluntários que apresentassem diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, diabetes *mellitus*, doença renal crônica, carcinoma hepatocelular, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, tabagistas, em uso de álcool e aqueles com alterações cognitivas e/ou visuais que pudessem impedir a realização do teste para indução do estresse mental.

Para participar da pesquisa todos os voluntários leram, concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 1).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Universitário Federa de Juiz de Fora (HU / UFJF) sob o parecer CAAE 53082816.0.0000.5133.

3.2 Avaliação clínica

As seguintes variáveis foram obtidas antes da realização dos procedimentos do estudo: escore *MELD*, classificações de *CHILD* e episódios de descompensação hepática prévia (hemorragia digestiva por ruptura de varizes esofágicas, ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática e síndrome hepatorenal). Etiologia da doença hepática, presença de varizes esofágicas e uso de betabloqueador e diurético também foram registrados dos prontuários dos pacientes.

3.3 Exames Laboratoriais

Todos os parâmetros laboratoriais, Alanina Transaminase (ALT), Aspartato Transaminase (AST), Gamaglutamiltransferase (GGT), Bilirrubinas totais e frações, Albumina, Razão Normalizada Internacional (RNI), Plaquetas e Creatinina Sérica foram registrados dos prontuários do ambulatório de hepatologia do serviço de Gastroenterologia do HU-UFJF. Para o grupo controle, após jejum de 12 horas, os voluntários foram submetidos à coleta de sangue para obtenção das variáveis referidas acima.

3.4 Avaliação Antropométrica

O peso corporal e a estatura foram avaliados com os voluntários usando roupas leves e sem calçados, por meio da balança da marca Líder®, com precisão de 0,1 kg e estadiômetro de mesma marca, acoplado à balança, com precisão de 0,1 cm. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela divisão do peso corporal em quilogramas pela altura em metros ao quadrado. A circunferência abdominal foi avaliada no ponto médio entre o último arco costal e a borda superior da crista ilíaca utilizando a fita métrica inextensível da marca Cescorf® (MIRA, 2012).

3.5 Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca de repouso

De acordo com o protocolo experimental, a pressão arterial foi aferida pelos métodos auscultatório e oscilométrico. O método oscilométrico foi realizado por meio do equipamento Finometer Pro (Finapres Medical System, Amsterdam, Holanda), colocando um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita, mantendo o braço direito apoiado na altura do ventrículo esquerdo. As pressões arteriais sistólica, diastólica e média foram aferidas a cada batimento cardíaco. Os registros dos valores de frequência cardíaca foram realizados pela aquisição de sinais do eletrocardiograma da marca Biopac (Biopac Systems Inc, California, Estados Unidos).

3.6 Avaliação fluxo sanguíneo e da condutância vascular

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal e o braço esquerdo

elevado acima do nível do coração para garantir adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado ao transdutor de baixa pressão e ao pletismógrafo, foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial. Um manguito posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi inflado a um nível de pressão supra sistólica (200 mmHg) um minuto antes de se iniciar as medidas e foi mantido insuflado durante todo o procedimento. Em intervalos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi inflado a um nível de pressão supra venosa (60 mmHg) pelo período de 7 a 8 segundos seguidamente desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo tempo. Esse procedimento totalizou 4 ciclos por minuto. O aumento da tensão no tubo silástico reflete o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, sua vasodilatação. O sinal da onda de fluxo muscular foi adquirido em tempo real em um computador através do programa NIVP3, numa frequência de 500 Hz. O fluxo sanguíneo em (ml x 100ml de tecido-1x min) foi determinado com base na média de quatro registros separados. A condutância vascular do antebraço foi calculada dividindo o fluxo sanguíneo do antebraço pela pressão arterial média (MIRA, 2012).

3.7 Protocolo de estresse mental

O protocolo de estresse mental foi realizado por meio do instrumento Teste de Conflito de Cores - *Stroop Color Word Conflict Test* (STROOP, 1935) (Anexo 2). É um teste de confusão de cores, no qual a pessoa deve falar a cor com que a palavra está escrita e não ler a palavra. A frequência cardíaca, a pressão arterial minuto a minuto e o fluxo sanguíneo do antebraço foram registrados simultaneamente durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de estresse mental (MIRA, 2012). O voluntário foi orientado a realizar o teste o mais rápido possível sendo advertido na ocorrência de erro. Ao final do teste foi questionado ao voluntário como foi a percepção do teste, categorizando a intensidade do estresse percebido pela seguinte escala: 0=não estressante; 1=pouco estressante; 2=estressante; 3=muito estressante; 4=extremamente estressante (MIRA, 2012).

3.8 Protocolo experimental

As avaliações foram realizadas em única visita à Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Hospital Universitário da UFJF- InCFEx. Para evitar a influência do ciclo circadiano, todas as coletas de dados foram realizadas no período da manhã, entre 07:00 e 12:00 horas. Os voluntários foram orientados a não ingerir bebidas cafeinadas ou alcoólicas e a não praticarem atividade física vigorosa nas 24 horas precedentes ao experimento. Inicialmente, o voluntário recebeu informações a respeito da pesquisa e, caso concordasse, deveria assinar o TCLE (Anexo 1). Logo após, o voluntário foi submetido à avaliação antropométrica, seguida das medidas dos valores pressóricos de repouso pelo método auscultatório. Posteriormente, foi posicionada a cinta do Biopac e o manguito do Finometer no dedo médio do voluntário para registros do ciclo respiratório e da pressão arterial batimento a batimento, respectivamente. Em seguida, o braço não dominante do voluntário foi paramentado para avaliação do fluxo sanguíneo do antebraço. E, após 10 minutos de repouso na posição supina, foram simultaneamente registradas a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso. Após outros 10 minutos de intervalo, foi conduzido o protocolo estresse mental, em que foram registrados simultaneamente pressão arterial, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo do antebraço (Figura 1).

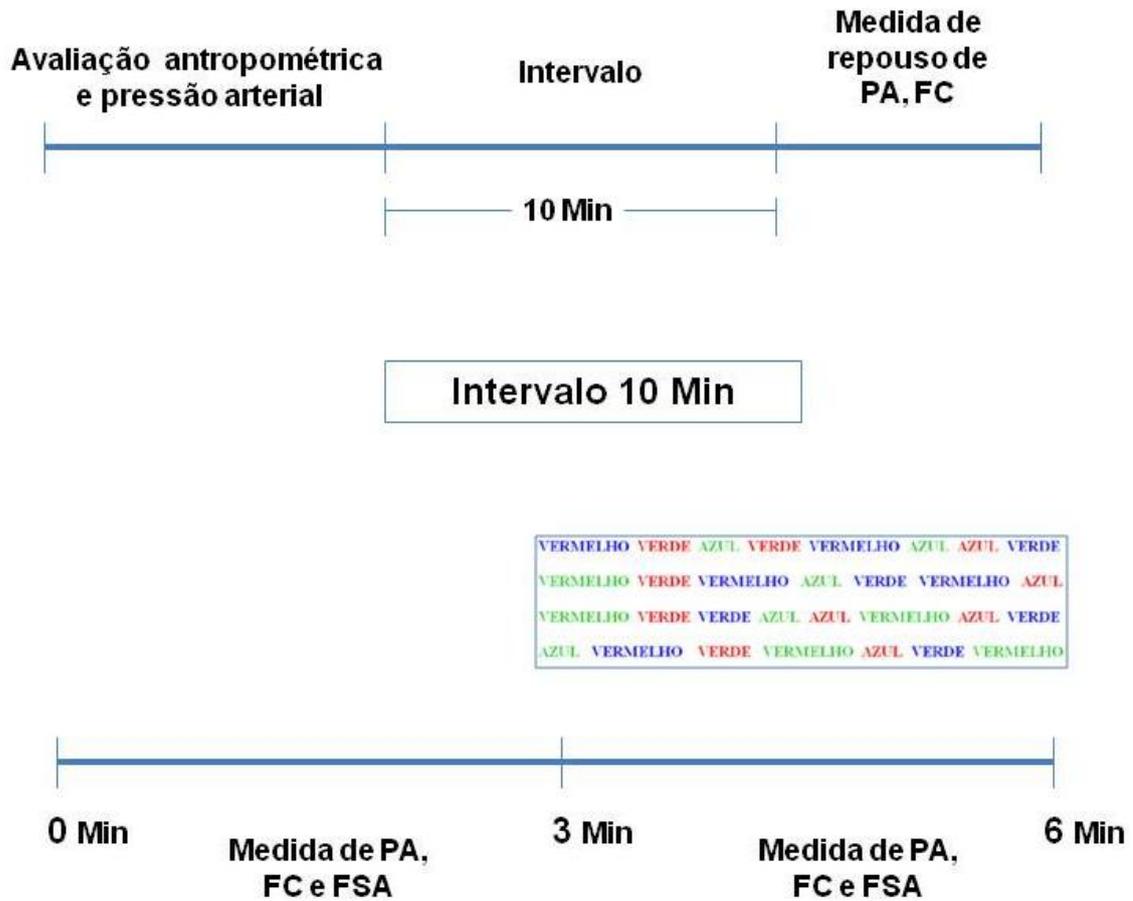


Figura 1. Protocolo experimental.

PA = pressão arterial; FC = frequência cardíaca; FSA = fluxo sanguíneo do antebraço.

3.9 Análise estatística

Para a análise estatística, foi utilizado o programa SPSS versão 21 para Windows. As variáveis numéricas são apresentadas como média \pm desvio padrão (DP). As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). Na análise estatística de variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-quadrado. Para a análise da percepção da intensidade do estresse, a escala foi categorizada em 0 = não estressante; 1 e 2 estressante; 3 e 4 muito estressante. Para comparação de variáveis numéricas de repouso entre os grupos, foi utilizado o teste “t” de Student. Para avaliação das possíveis diferenças entre os grupos durante o protocolo de estresse mental, foi utilizada a análise de variância de dois caminhos (Two-way ANOVA) com medida repetida no fator tempo, seguido do *post hoc* de Bonferroni. Foi adotado como significância estatística quando o valor de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização do grupo de pacientes com cirrose hepática

Dos 19 pacientes com cirrose hepática, 8 voluntários faziam uso do β -bloqueador propranolol e 11 não estavam sob essa terapia medicamentosa. As etiologias da cirrose, bem como a classificação *Child* dos pacientes são apresentadas na tabela 2. As descompensações assim como o número de pacientes com presença de varizes esofágicas, aqueles que apresentaram descompensação em forma de hemorragia digestiva aguda e em uso do β -bloqueador são apresentados na tabela 3.

Tabela 2. Etiologia e classificação *CHILD* da cirrose hepática

Etiologia	N° de voluntários
Álcool	10
Colangite Esclerosante primária	1
Esteato-Hepatite	1
Hepatite C	5
Hepatite Autoimune	1
Vírus C + Álcool	1
Classificação CHILD	
A	13
B	5
C	1
Total	19

CHILD=Child-Turcotte-Pugh.

Tabela 3. Descompensações e varizes esofágicas nos pacientes com cirrose hepática

Descompensações	Nº de voluntários
Ascite	7
Encefalopatia	1
Hemorragia Digestiva Aguda	3
Varizes	
Fino	6
Médio	2
Fino e médio	3

4.2 Resultados dos pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador comparados aos indivíduos do grupo controle

As características físicas são apresentadas na tabela 4. Não houve diferença significativa com relação ao sexo, idade, estatura, massa corporal, índice de massa corporal, circunferências do quadril e dos braços direito e esquerdo entre os grupos com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle. Por outro lado, foi encontrada maior circunferência da cintura no grupo com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador quando comparado ao controle.

Tabela 4. Características físicas dos grupos pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle

Variável	Grupo cirrose sem β -bloqueador (n=11)	Grupo controle (n=16)	P
Sexo (H/M)	6/5	7/9	0,58
Idade (anos)	52 \pm 13	44 \pm 15	0,22
Estatura (m)	1,64 \pm 0,94	1,64 \pm 0,11	1,00
Massa Corporal (kg)	74, 63 \pm 19	73,41 \pm 14,5	0,85
IMC (kg/m ²)	27,59 \pm 5,32	27,31 \pm 4,7	0,88
Circ. Quadril (cm)	98,84 \pm 19,23	102,31 \pm 8,5	0,52
Circ. Cintura (cm)	95,36 \pm 11,53	85,81 \pm 10,32	0,03
Circ. Braço Dir. (cm)	30,18 \pm 4,74	30,60 \pm 3,19	0,78
Circ. Braço Esq. (cm)	30,08 \pm 5,37	29,75 \pm 3,10	0,84

Valores média \pm DP. IMC = índice de massa corporal.

4.2.1 Perfil metabólico

Os parâmetros laboratoriais dos grupos pacientes com cirrose hepática sem uso de betabloqueador e controle estão apresentados na tabela 5. O grupo cirrose hepática sem uso de β -bloqueador apresentou maiores valores de bilirrubina total, alanina aminotransferase e gamaglutamiltransferase e menor valor plaquetário e de creatinina. Além disso, as demais variáveis foram semelhantes entre os grupos cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle.

Tabela 5. Perfil metabólico de pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e grupo controle.

Variável	Grupo cirrose sem β -bloqueador (n=11)	Grupo controle (n=16)	P
Albumina (g/dL)	3,89 \pm 0,65	4,29 \pm 0,34	0,08
Bilirrubina Total (mg/dL)	1,71 \pm 2,27	0,57 \pm 0,20	0,05
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	1,19 \pm 2,03	0,39 \pm 0,12	0,12
RNI	1,16 \pm 0,34	1,02 \pm 0,03	0,12
GGT (U/L)	59,09 \pm 54,66	22,06 \pm 9,78	0,01
AST (U/L)	64,54 \pm 91,93	21,39 \pm 5,25	0,07
ALT (U/L)	37,45 \pm 23,26	17,92 \pm 6,03	0,03
Creatinina (mg/dL)	0,77 \pm 0,13	0,89 \pm 0,11	0,03
Plaquetas (μ g)	98412 \pm 48909	212309 \pm 64158	< 0,01

Valores = Média \pm DP.

Legenda: RNI = razão normalizada internacional; GGT = gamaglutamiltransferase; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase.

4.2.2 Características hemodinâmicas de repouso

A tabela 6 apresenta as características hemodinâmicas de repouso dos grupos cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle. Para essas características, ambos os grupos apresentaram valores semelhantes.

Tabela 6. Características hemodinâmicas em repouso entre os pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e grupo controle

Variável	Grupo cirrose sem β -bloqueador (n=11)	Grupo controle (n=16)	P
PAS (mmHg)	135 \pm 18	132 \pm 13	0,58
PAD (mmHg)	74 \pm 7	73 \pm 8	0,82
PAM (mmHg)	98 \pm 11	97 \pm 10	0,87
FC (bpm)	64 \pm 8	69 \pm 10	0,16
FSA (ml/min/100ml)	2,86 \pm 0,94	2,74 \pm 1,05	0,77
CV (unidades)	2,98 \pm 1,08	2,83 \pm 1,05	0,72

Valores = Média \pm DP.

Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; FSA = fluxo sanguíneo do antebraço; CV = condutância vascular.

4.2.3 Respostas hemodinâmicas durante o estresse mental dos grupos pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle

4.2.4 Pressão arterial sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca

Durante o estresse mental, os valores de pressão arterial sistólica (Figura 2), diastólica (Figura 3) e média (Figura 4) aumentaram significativamente (efeito tempo; $p < 0,01$, $p < 0,01$ e $p < 0,01$, respectivamente) e similarmente (efeito interação, $p = 0,09$, $p = 0,06$, $p = 0,14$, respectivamente) em ambos os grupos. Embora os grupos tenham aumentado a pressão arterial durante o estresse mental, o grupo de pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador apresentou deprimida resposta em comparação ao grupo controle nas variáveis pressão arterial sistólica e diastólica (efeito grupo; $p = 0,04$, $p = 0,03$), sem diferença significativa para pressão arterial média (efeito grupo $p = 0,07$).

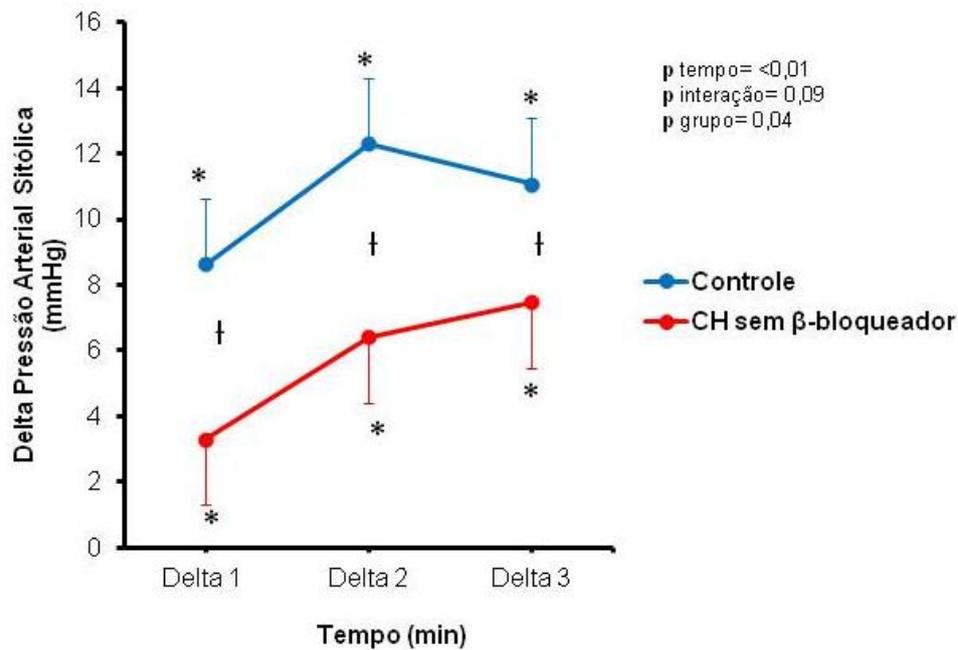


Figura 2. Delta absoluto da pressão arterial sistólica dos grupos cirrose hepática sem β-bloqueador e controle durante o estresse mental.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

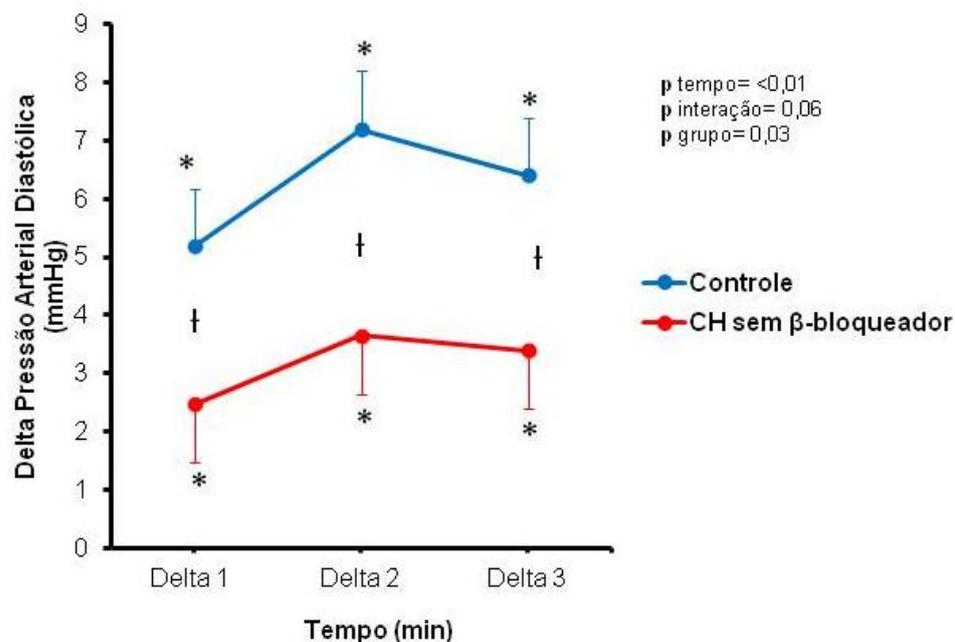


Figura 3. Delta absoluto da pressão arterial diastólica dos grupos cirrose hepática sem β-bloqueador e controle durante o estresse mental.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática **p** = p valor.

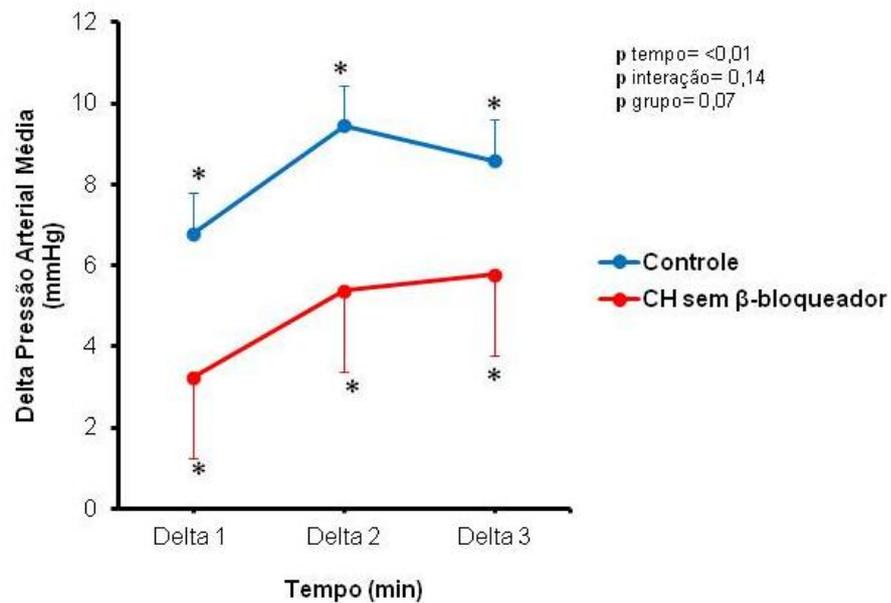


Figura 4. Delta absoluto da pressão arterial média dos grupos cirrose hepática sem β -bloqueador e Controle durante o estresse mental.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

Os resultados da frequência cardíaca apresentam-se na figura 5. Essa variável aumentou significativamente (efeito tempo; $p < 0,01$) e similarmente entre grupos (efeito interação; $p = 0,09$). No entanto, a resposta da frequência cardíaca no primeiro minuto do estresse mental foi menor no grupo cirrose hepática sem β -bloqueador.

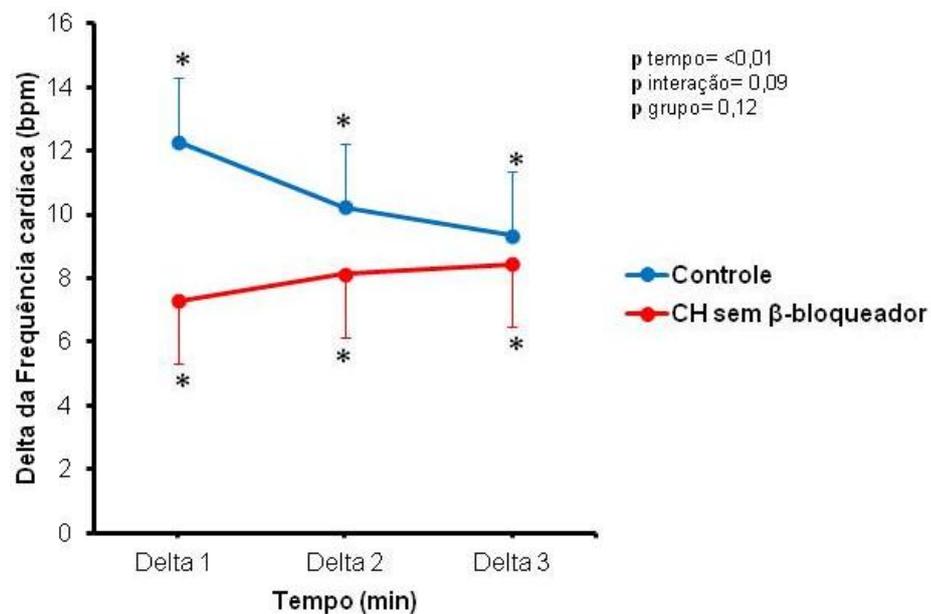


Figura 5. Delta absoluto da frequência cardíaca dos grupos cirrose hepática sem β -bloqueador e Controle durante o estresse mental.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

4.2.5 Fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular do antebraço durante o estresse mental

De maneira contrária aos resultados anteriores, os grupos apresentaram comportamento distinto com relação ao fluxo sanguíneo e à condutância vascular do antebraço durante o estresse mental (Figuras 6 e 7). Os grupos foram semelhantes no basal ($p=0,77$) e aumentaram o fluxo sanguíneo do antebraço durante o estímulo estressor (efeito do tempo $p < 0,01$). No entanto, no terceiro minuto do teste, o fluxo sanguíneo do antebraço foi significativamente maior nos pacientes com cirrose hepática (efeito da interação $p=0,02$). Com relação à condutância vascular do antebraço, foi observado o mesmo resultado, ou seja, os grupos foram semelhantes no basal e aumentaram tal variável durante o estresse mental. Contudo, os pacientes com cirrose hepática apresentaram maior condutância vascular do antebraço no terceiro minuto do teste.

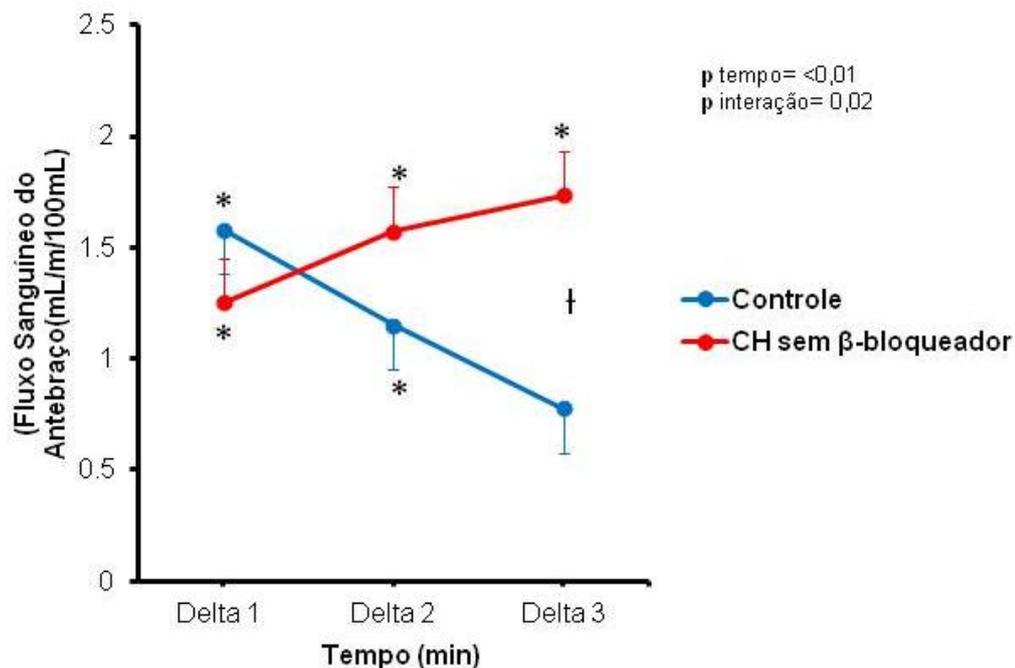


Figura 6. Delta absoluto do fluxo sanguíneo do antebraço dos grupos CH sem β -bloqueador e Controle durante o estresse mental.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p<0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p<0,05$); CH = cirrose hepática p = p valor.

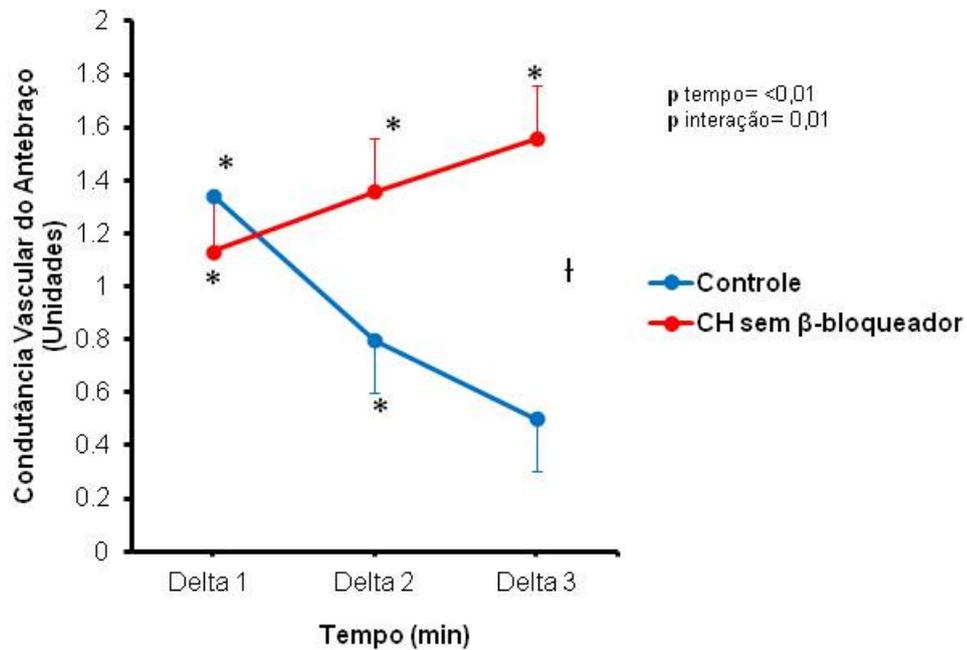


Figura 7. Condutância vascular periférica dos grupos cirrose hepática sem uso de β-bloqueador e Controle durante o estresse mental.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$); CH = cirrose hepática.

4.2.6 Percepção subjetiva da intensidade do estresse mental

Não foi observada diferença significativa entre os grupos cirrose hepática sem uso de β-bloqueador e controle com relação à intensidade do estresse percebido (Tabela 7).

Tabela 7. Intensidade do estresse mental percebido

Intensidade do estresse	Grupo cirrose sem β-bloqueador	Grupo controle	P
N/E/ME (n)	0/9/2	3/12/1	0,15

N = não estressante; E = estressante; ME = muito estressante.

4.3 Resultados dos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador comparado com controle

Não foram observadas diferenças significativas com relação ao sexo, idade, estatura, massa corporal, índice de massa corporal, circunferências do quadril e dos braços direito e esquerdo entre os grupos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle. No entanto, o grupo cirrose hepática com uso de β -bloqueador apresentou maior circunferência da cintura quando comparado ao grupo controle (tabela 8).

Tabela 8. Características físicas dos grupos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle

Variável	Grupo cirrose com β -bloqueador (n=8)	Grupo controle (n=16)	P
Sexo (H/M)	6/2	7/9	0,32
Idade (anos)	53 \pm 12	45 \pm 15	0,15
Estatura (m)	1,63 \pm 0,85	1,64 \pm 0,11	0,97
Massa Corporal (kg)	78,06 \pm 15	73,41 \pm 14,5	0,49
IMC (kg/m ²)	28,89 \pm 3,91	27,31 \pm 4,7	0,39
Circ. Quadril (cm)	105,28 \pm 8,03	102,31 \pm 8,53	0,42
Circ. Cintura (cm)	98,48 \pm 8,94	85,81 \pm 10,32	< 0,01
Circ. Braço Dir. (cm)	31,05 \pm 3,36	30,60 \pm 3,19	0,76
Circ. Braço Esq. (cm)	30,86 \pm 3,32	29,75 \pm 3,10	0,43

Valores média \pm DP.

Legenda: IMC = índice de massa corporal; Circ = circunferência; Dir = direito; Esq = esquerdo.

4.3.1 Perfil metabólico

Do mesmo modo, são apresentados os parâmetros laboratoriais dos grupos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle na tabela 9. O grupo cirrose hepática com uso de β -bloqueador apresentou menores valores de albumina, plaquetas, creatinina e razão normalizada internacional. Além disso, as variáveis bilirrubina total, bilirrubina indireta, aspartato transaminase, alanina

aminotransferase e gamaglutamiltransferase apresentaram valores maiores, mas sem diferença significativa entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.

Tabela 9. Perfil metabólico dos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e dos indivíduos do grupo controle

Variável	Grupo cirrose com β -bloqueador (n=8)	Grupo controle (n=16)	P
Albumina (g/dL)	3,76 \pm 0,56	4,29 \pm 0,34	<0,01
Bilirrubina total (mg/dL)	2,21 \pm 2,57	0,57 \pm 0,20	0,11
Bilirrubina indireta (mg/dL)	1,41 \pm 1,61	0,39 \pm 0,12	0,11
RNI	1,15 \pm 0,14	1,02 \pm 0,03	0,04
GGT (U/L)	126,38 \pm 175,17	22,06 \pm 9,78	0,13
AST (U/L)	70,50 \pm 85,55	21,39 \pm 5,25	0,14
ALT (U/L)	34,12 \pm 23,17	17,92 \pm 6,03	0,09
Creatinina (mg/dL)	0,73 \pm 0,13	0,89 \pm 0,11	0,01
Plaquetas (μ g)	93138 \pm 34813	212309 \pm 64158	< 0,01

Valores: Média \pm DP.

Legenda: RNI = razão normalizada internacional; GGT = gamaglutamiltransferase; AST = aspartato aminotransferase; ALT = alanina aminotransferase.

4.3.2 Características hemodinâmicas de repouso

Da mesma maneira, são apresentadas na tabela 10 as características hemodinâmicas de repouso do grupo cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle. Para essas características, ambos os grupos apresentaram valores semelhantes, com exceção da frequência cardíaca. Como era esperado, foi observado menor valor no grupo de pacientes com uso de β -bloqueador quando comparado ao controle.

Tabela 10. Características hemodinâmicas em repouso entre os pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador e grupo controle.

Variável	Grupo cirrose com β -bloqueador (n=8)	Grupo controle (n=16)	P
PAS (mmHg)	132 \pm 16	132 \pm 13	0,93
PAD (mmHg)	69 \pm 6	73 \pm 8	0,13
PAM (mmHg)	93 \pm 9	97 \pm 10	0,34
FC (bpm)	58 \pm 9	69 \pm 10	0,01
FSA (ml/min/100ml)	2,21 \pm 0,59	2,74 \pm 1,05	0,12
CV (unidades)	2,38 \pm 0,66	2,83 \pm 1,05	0,21

Valores: Média \pm DP.

Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca; FSA = fluxo sanguíneo do antebraço; CV = condutância vascular.

4.3.3 Respostas hemodinâmicas durante o estresse mental entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle

4.3.4 Pressão arterial sistólica, diastólica e média e frequência cardíaca

Durante o estresse mental, os valores de pressão arterial sistólica (Figura 8), diastólica (Figura 9) e média (Figura 10) aumentaram significativamente (efeito tempo; $p < 0,01$, $p < 0,01$ e $p < 0,01$, respectivamente) e similarmente (efeito interação, $p = 0,66$, $p = 0,67$, $p = 0,83$, respectivamente) entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.

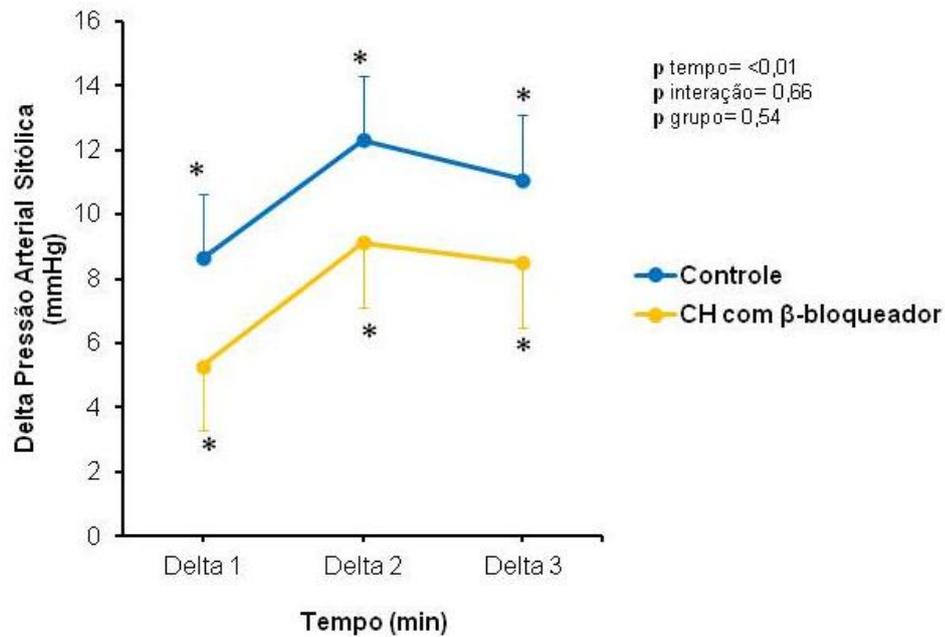


Figura 8. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante estresse mental entre os grupos pacientes cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

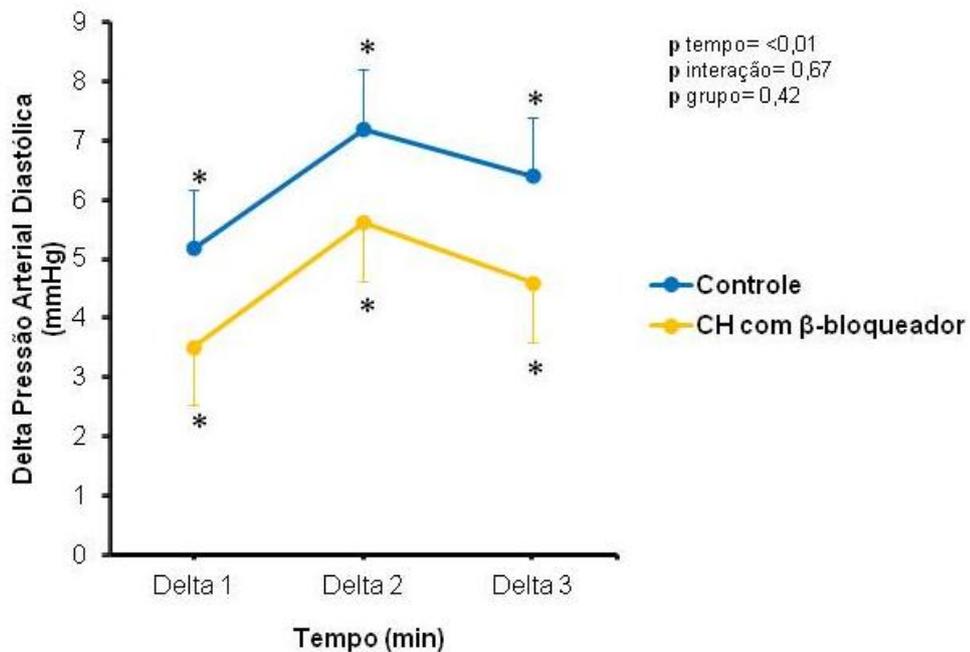


Figura 9. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante estresse mental entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

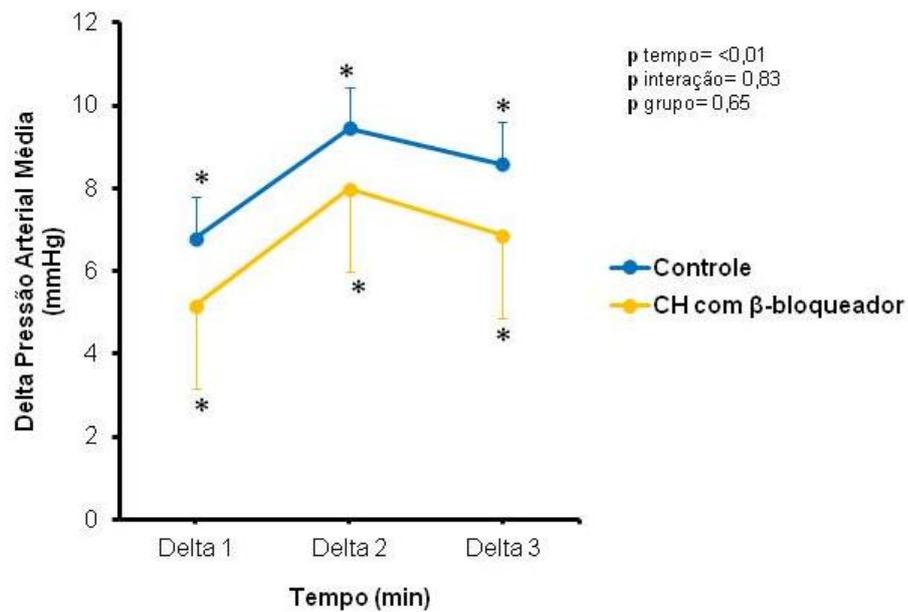


Figura 10. Delta absoluto da pressão arterial média durante estresse mental entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

A frequência cardíaca aumentou significativamente (efeito tempo; $p < 0,01$) e similarmente (efeito interação; $p = 0,55$) entre grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle (Figura 11).

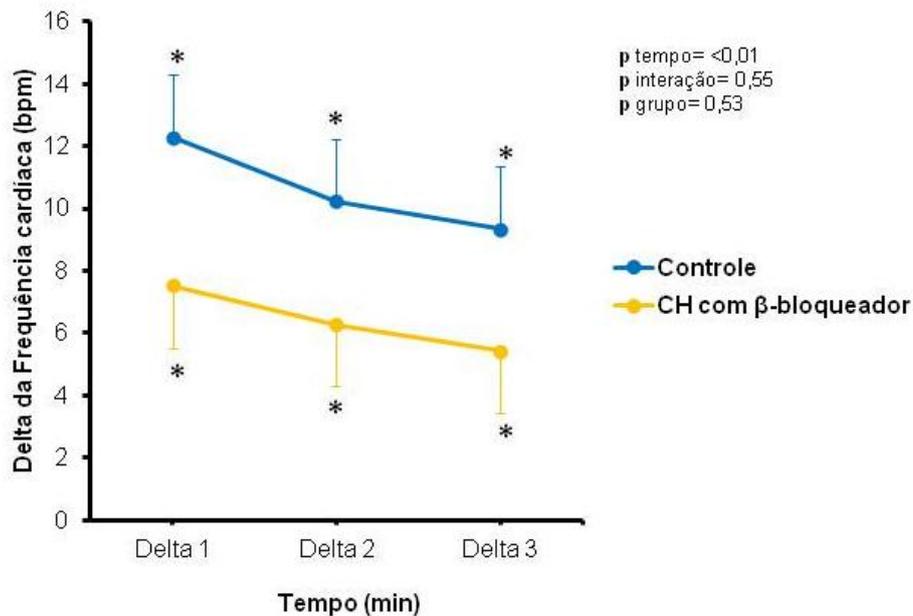


Figura 11. Delta absoluto da frequência cardíaca durante estresse mental entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

4.3.5 Fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço

Da mesma forma, o fluxo sanguíneo (Figura 12) e condutância vascular do antebraço (Figura 13) apresentaram comportamento semelhante. Foi observado aumento significativo (efeito tempo; $p < 0,01$, e $p < 0,01$ respectivamente) e similar (efeito interação, $p = 0,93$, e $p = 0,83$) entre os grupos cirrose hepática com uso de β -bloqueador e controle.

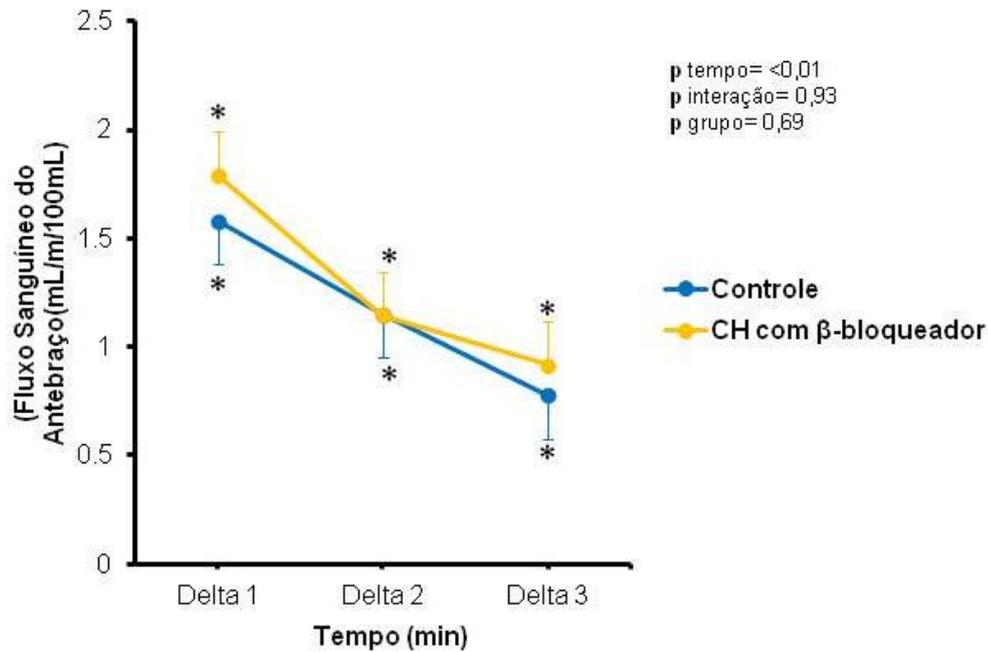


Figura 12. Delta absoluto do fluxo sanguíneo vascular do antebraço durante estresse mental entre os grupos cirrose hepática com β -bloqueador e controle.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

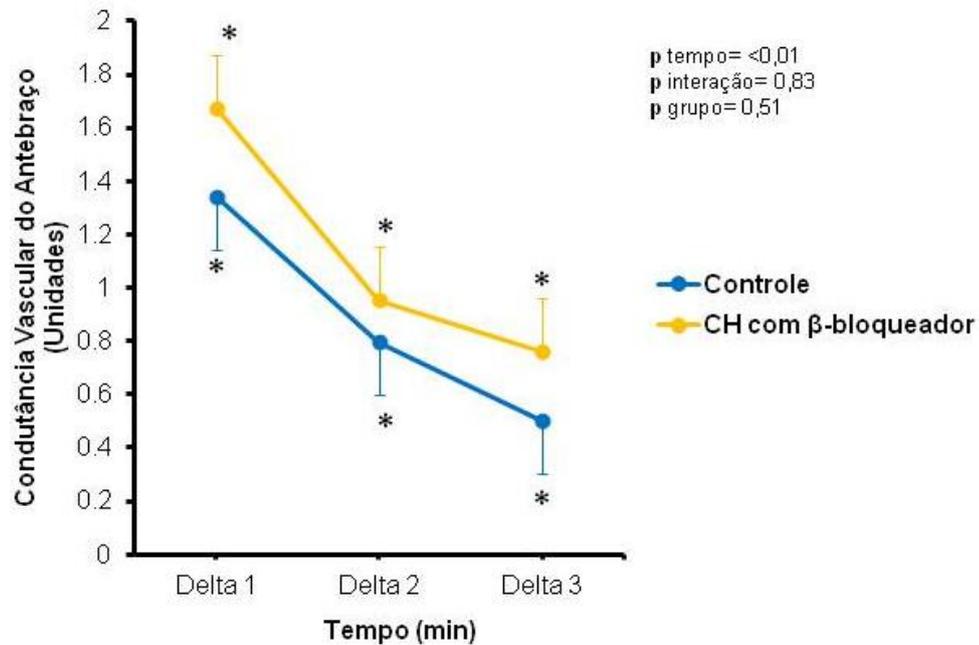


Figura 13. Delta absoluto da condutância vascular do antebraço durante estresse mental entre os grupos cirrose hepática com uso de β-bloqueador e controle.

*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); **CH** = cirrose hepática; **p** = p valor.

4.3.6 Percepção subjetiva da intensidade do estresse mental

Não foi observada diferença significativa entre os grupos cirrose hepática com uso de β-bloqueador e controle com relação à intensidade do estresse percebido (Tabela 11).

Tabela 11. Intensidade do estresse percebido

Intensidade do estresse	Grupo cirrose com β-bloqueador	Grupo controle	<i>P</i>
N/E/ME(n)	0/7/1	3/12/1	0,22

N = não estressante; E = estressante; ME = muito estressante).

5 DISCUSSÃO

Dentre os principais achados desse estudo estão: (1) os pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador apresentam resposta vasodilatadora exacerbada e pressórica deprimida durante o estresse mental agudo quando comparado ao grupo controle sem doença do fígado; (2) o uso do β -bloqueador pelos pacientes com cirrose hepática parece normalizar as respostas pressórica e vasodilatadora durante o estresse mental agudo.

5.1 Variáveis hemodinâmicas medidas em repouso

Em repouso, a pressão arterial, fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço foram semelhantes entre os pacientes com cirrose hepática e indivíduos controle, independente do uso de β -bloqueadores. No entanto, foi observada menor frequência cardíaca no grupo de pacientes com uso de β -bloqueador. Fato que não ocorreu no grupo de pacientes sem o uso do referido fármaco.

De maneira similar, Helmy et al. (2001) encontraram valores semelhantes na pressão arterial em estado de repouso quando comparado ao grupo controle sem doença do fígado. E ainda, Macgilchrist et al. (1991) observaram que os valores da pressão arterial em repouso foram semelhantes entre o grupo de pacientes classificados como *CHILD A* e o grupo controle. No entanto, a pressão arterial foi menor nos pacientes categorizados como *CHILD B* e *C* quando comparados ao grupo de pacientes *CHILD A* (MACGILCHRIST et al., 1991). Esses resultados sugerem que pacientes com cirrose descompensada apresentariam pior controle da pressão arterial em repouso. E ainda, Wong et al. (2001) encontraram valores da pressão arterial média semelhantes entre os grupos de pacientes com cirrose hepática e controle. No entanto, os autores sugerem tendência de menor pressão arterial no grupo de pacientes com cirrose hepática com presença de ascite, apesar de não ter sido demonstrada diferença estatisticamente significativa.

Com relação à frequência cardíaca, Wong et al. (2001) não observaram diferença entre os grupos estudados. Ao contrário, Campillo et al. (1995) encontraram diferença na pressão arterial média e frequência cardíaca durante o repouso entre os pacientes com cirrose hepática compensada e descompensada. Os pacientes classificados como descompensados apresentaram menor pressão arterial e maior frequência cardíaca.

Por fim, Campillo et al. (1995) encontraram diferenças em estado de repouso entre pacientes com cirrose hepática compensada e descompensada nas variáveis pressão arterial, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo do antebraço (CAMPILLO et al., 1995). Em conjunto, esses achados sugerem que a descompensação da cirrose hepática seja um fator interveniente nas variáveis hemodinâmicas de repouso. Portanto, uma vez que a maioria dos pacientes do presente estudo eram classificados como *CHILD A*, é possível que esse fator explique a semelhança observada entre os grupos cirrose hepática sem uso de β -bloqueador e controle nas variáveis de repouso.

Para o fluxo sanguíneo do antebraço, o estudo de Lunzer et al. (1975) encontrou valores similares entre pacientes com cirrose hepática e os indivíduos do grupo controle saudável. Importante salientar que os pacientes com cirrose hepática da referida pesquisa apresentavam cirrose hepática compensada. Nesse sentido, para o grupo de pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador aplica-se o antes exposto. Já a diferença observada na frequência cardíaca de repouso entre os grupos cirrose hepática com β -bloqueador e controle pode ser atribuída diretamente ao bloqueio dos receptores β_1 adrenérgicos cardíacos.

5.2 Comportamento hemodinâmico durante o estresse mental

Os pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador apresentaram aumento da pressão arterial sistólica, diastólica e média, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo e condutância vascular em relação ao basal. Porém, para pressão arterial sistólica e diastólica, esses pacientes apresentaram resposta diminuída, enquanto que, para o fluxo sanguíneo e condutância vascular, apresentaram resposta aumentada quando comparado ao grupo controle. Por outro lado, nos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador, não foram observadas diferenças nas respostas dessas variáveis quando comparados ao grupo controle. Em conjunto, esses resultados sugerem que o uso de β -bloqueador possa normalizar as respostas hemodinâmicas durante o estresse mental em pacientes com cirrose hepática.

5.3 Fatores envolvidos na resposta da pressão arterial e frequência cardíaca durante o estresse mental

Durante o estresse mental, o aumento da pressão arterial depende do débito cardíaco, uma vez que a resistência vascular periférica diminui. Nesse contexto, os resultados do presente estudo sugerem que o sistema vascular seja o responsável pela resposta pressórica deprimida nos sujeitos com cirrose hepática. Isso porque os pacientes sem uso de β -bloqueador apresentaram resposta do fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço aumentada durante o estresse mental. Logo, é possível hipotetizar que a queda da resistência vascular periférica durante o estímulo estressor foi maior nesses pacientes em comparação ao grupo controle. Esse resultado indica que mesmo naqueles pacientes com cirrose hepática compensada e com valores pressóricos de repouso dentro da normalidade, o prejuízo nos ajustes cardiovasculares esteja presente durante estímulos simpatotônicos como, por exemplo, o estresse mental.

Por outro lado, nos pacientes com cirrose hepática sob uso de β -bloqueador, não foi observada resposta pressórica distinta do grupo controle. Igualmente nos trabalhos de Freyschuss et al. (1988) e Lindqvist et al. (1997) os autores avaliaram em pacientes saudáveis o efeito do propranolol ao estresse mental mediante a prova de confusão de cores *Stroop color test* encontraram um aumento dos valores pressóricos e frequência cardíaca durante o estresse mental. O que poderia estar explicado pela dose administrada do medicamento. Sendo que, menor doses implica um número menor de receptores beta bloqueados.

No presente estudo, os pacientes que não estavam sob terapia com uso de β -bloqueador apresentaram valores inferiores da frequência cardíaca no primeiro minuto de estresse mental, porém não foi observada diferença significativa. De encontro com nossos resultados, Lunzer et al. (1975) também encontraram resposta deprimida da frequência cardíaca durante o estresse mental induzido pela prova aritmética sem diferença estatisticamente significativa. Essa resposta cronotrópica pode ser explicada também pelo *down-regulation* dos receptores β -adrenérgicos já descritos em pacientes com cirrose hepática (SØREN MØLLER, 2010). De maneira semelhante, esses pacientes apresentaram resposta cronotrópica diminuída durante outros estímulos estressores como o esforço físico (EPSTEIN et al., 1998) e a infusão de drogas (RAMOND et al., 1986).

5.4 Fatores envolvidos na resposta do fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço durante o estresse mental

A figura 14 sintetiza os possíveis mecanismos envolvidos nas respostas aumentadas do fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço em pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador. A resposta aumentada do fluxo sanguíneo periférico que estaria relacionada direta ou indiretamente por endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias foi proposta por Vallance e Moncada (1991). Testando essa hipótese os autores Ching-Dusting et al. (1997), colocaram aos pacientes em tratamento de Norfloxacin 400 mg, duas vezes ao dia durante 4 semanas e compararam com pacientes com cirrose hepática sem tratamento. Os autores observaram que o tratamento diminuiu a vasodilatação aumentada que os pacientes apresentavam. Mais adiante, estudo demonstrou que a óxido nítrico sintase induzida contribuía na regulação do tônus vascular nos pacientes com cirrose hepática e ascite (FERGUSON et al., 2006). Assim sendo, pacientes com cirrose hepática apresentam maior concentração de endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias, o que, por sua vez, estimula a síntese da iNOS e produção de NO (VALLANCE; MONCADA, 1991; CHIN-DUSTING et al., 1997; FERGUSON et al., 2006). Fato que pode estar envolvido na resposta hiperativada dos receptores de endotelina I nos pacientes com cirrose hepática compensada (HELMY et al., 2001). É possível que esse mecanismo apresente tal comportamento com objetivo de tentar contra regular as respostas observadas em relação ao óxido nítrico (DIETZ et al., 1994). Mais recentemente, foi demonstrado que o aumento do fluxo sanguíneo durante o estresse mental depende da óxido nítrico sintase neural (nNOS) (KHAN et al., 2017).

Por outro lado, foi também demonstrado que o aumento do fluxo sanguíneo do antebraço depende também da estimulação dos receptores B₂ adrenérgicos (LINDQVIST et al., 1997). Esses autores quando infundiram propranolol versus atropina (antagonista colinérgico) durante o estresse mental agudo (confusão de cores) encontraram que o betabloqueador não seletivo atenua o aumento do fluxo sanguíneo do antebraço enquanto que, o antagonista colinérgico não apresenta mudanças no fluxo sanguíneo do antebraço. Mesmo assim, num outro trabalho constataram que o propranolol atenua a vasodilatação quando comparado ao metoprolol (bloqueador seletivo) e comparado também ao grupo controle durante o estresse mental induzido pelo mesmo teste utilizado no presente trabalho (FREYSCHUSS et al., 1988).

No presente trabalho observamos resposta aumentada do fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço nos pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador quando comparados ao grupo controle. Deferindo do nosso estudo, Lunzer et al. (1975) encontraram menor resposta do fluxo sanguíneo do antebraço em pacientes com cirrose hepática durante o estresse mental. Alguns fatores podem estar envolvidos nessa controvérsia entre os estudos. Dentre os voluntários da pesquisa publicada anteriormente, 75% tinham cirrose hepática de etiologia criptogênica. Recentemente, tem sido sugerido que grande parte dos pacientes anteriormente diagnosticados com cirrose hepática de origem criptogênica sejam, na verdade, secundários à doença hepática gordurosa não alcoólica (MOHAMMED; MAHADEVA, 2015, TELLEZ-AVILA et al., 2008). Nesse sentido, uma vez que os pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica apresentam hipoativação do sistema endotelial devido às doenças cardiovasculares associadas (PERSICO et al., 2017), é possível que esse fator tenha influenciado o resultado referente à menor vasodilatação durante o estresse mental. No presente estudo, apenas um voluntário com cirrose hepática era secundário à doença hepática gordurosa não alcoólica, o que poderia explicar as diferenças nos resultados relativos ao fluxo sanguíneo do antebraço entre ambas pesquisas.

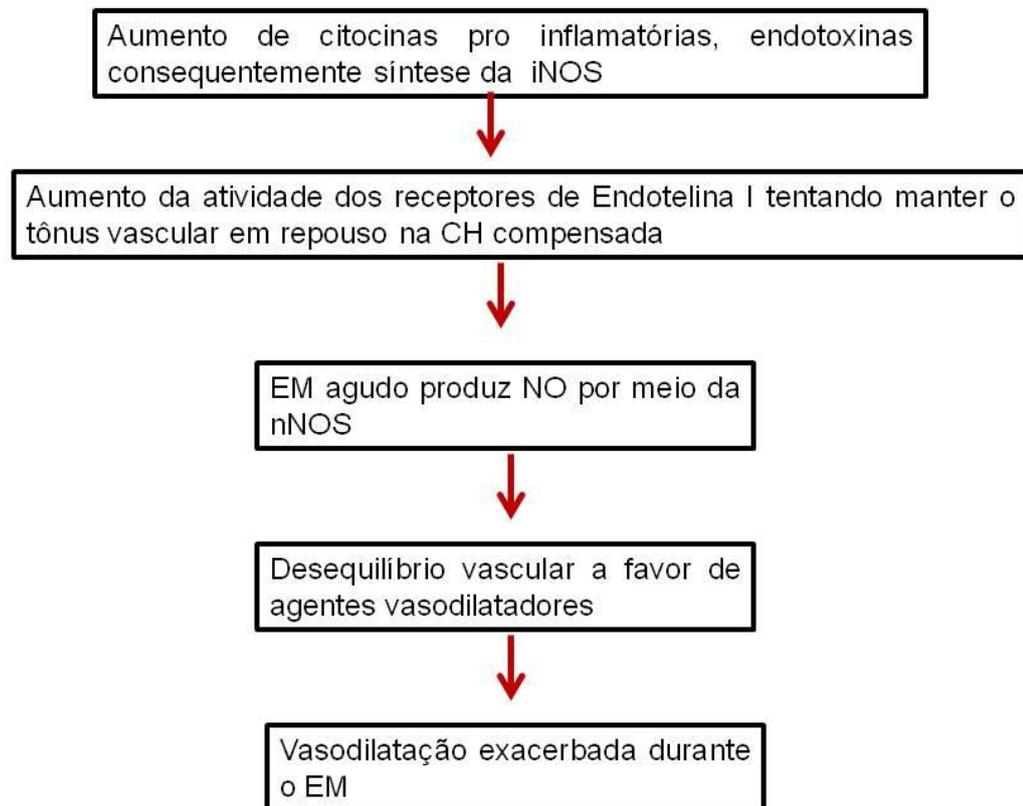


Figura 14. Fluxograma da vasodilatação exacerbada do pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador durante o estresse mental.

Legenda: iNOS= oxido nítrico sintase induzida; CH= cirrose hepática; EM: estresse mental; NO= oxido nítrico; nNOS= oxido nítrico sintase neural.

Por outro lado, observamos que no grupo de pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador aumento do fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço similar ao grupo controle. A resposta atenuada da vasodilatação foi constatada nos trabalhos de Freyschuss et al. (1988) e Lindqvist et al. (1997) onde os autores avaliaram as respostas hemodinâmicas quando infundido o β -bloqueador propranolol em indivíduos saudáveis. Esse resultado sugere que a resposta da vasodilatação durante o estresse mental também seja influenciada pela estimulação adrenérgica sobre os vasos. Sendo assim, o β -bloqueador atenua a resposta vasodilatadora durante o estresse mental. Logo, esse efeito explica o porquê o paciente com cirrose hepática com uso do β -bloqueador apresentou resposta vasodilatadora semelhante ao grupo controle no presente estudo. Assim sendo, o bloqueio dos receptores B2 adrenérgicos evitou uma resposta vasodilatadora exacerbada durante o estresse mental agudo em pacientes com

cirrose hepática com uso de β -bloqueador quando comparados ao grupo controle (figura 15).

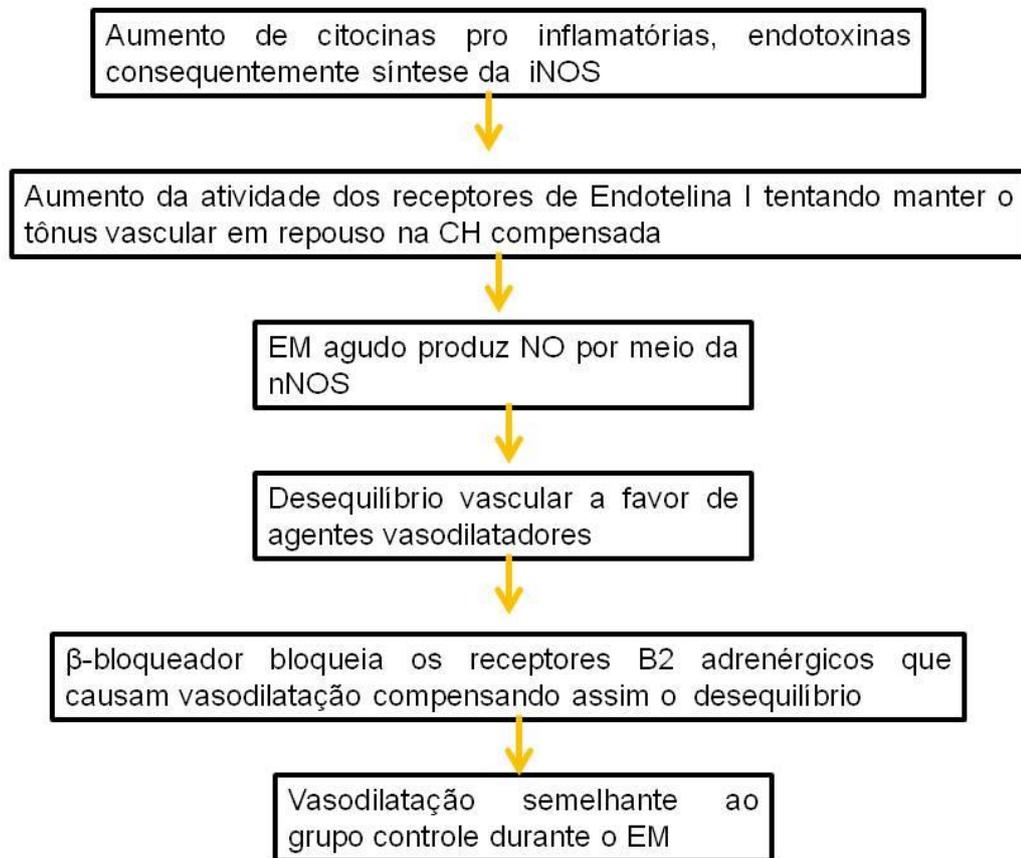


Figura 15. Fluxograma da vasodilatação dos pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador durante o estresse mental.

Legenda: iNOS= óxido nítrico sintase induzida; CH= cirrose hepática; EM: estresse mental; NO= óxido nítrico; nNOS= óxido nítrico sintase neural.

O uso do β -bloqueador não tem sido avaliado durante o estresse mental em pacientes com cirrose hepática representando um dos achados inéditos do presente estudo. Por outro lado, foi investigado o efeito do uso do propranolol durante o exercício físico (BANDI, et al., 1998). Esse mesmo grupo de pesquisadores já havia demonstrado anteriormente que o exercício físico de moderada intensidade aumenta o gradiente de pressão venosa intra-hepática em aproximadamente 20% (GARCÍA - PAGÁN et al., 1996). No entanto, quando os pacientes com cirrose hepática se exercitavam sob o uso de propranolol, foi observada diminuição do gradiente de pressão venosa intra-hepática (BANDI, et al., 1998). Esse resultado reforça o efeito benéfico do propranolol sobre os vasos sanguíneos de pacientes com cirrose hepática.

Ainda não é conhecido o efeito do estresse mental sobre o gradiente de pressão venosa intra-hepática. Porém, alguns trabalhos indicam que o estresse mental reduza o fluxo sanguíneo hepático (CHIDA et al., 2005, 2006, HIROSE et al., 1961). Importante salientar que, o aumento da resistência intra-hepática produz redução do fluxo sanguíneo hepático sendo um dos mecanismos responsáveis pelo incremento do gradiente de pressão venoso hepático. Por fim, não podemos descartar a possibilidade de que o estresse mental agudo possa provocar aumento inadequado do gradiente de pressão venoso hepático e, portanto, pior prognóstico para esses pacientes.

5.5 Implicações Clínicas

É possível que exista um aumento do gradiente de pressão venoso hepático durante o estresse mental agudo, estudos demonstram a relação entre o fluxo sanguíneo periférico e gradiente de pressão venoso hepático em resposta ao propranolol em pacientes com cirrose hepática. Quer dizer, a menor fluxo sanguíneo periférico menor gradiente de pressão venoso hepático (ALBILLOS et al., 1997, LUCA et al., 1995). O presente estudo encontrou que durante o estresse mental agudo pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador apresentaram um aumento exacerbado do fluxo sanguíneo do antebraço quando comparado ao grupo controle. E que os pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador apresentaram um aumento do fluxo sanguíneo do antebraço semelhante ao grupo controle durante o estresse mental.

Assim sendo, os pacientes com cirrose hepática sem uso de β -bloqueador poderiam apresentar um risco aumentado de que durante o estresse mental agudo exista um incremento do gradiente de pressão venoso hepático. Enquanto que os pacientes com cirrose hepática com uso de β -bloqueador possam apresentar risco diminuído.

5.6 Limitações do estudo

O desenho do nosso estudo não permite avaliar o efeito do uso de β bloqueador em pacientes com cirrose hepática, seria importante um desenho longitudinal permitindo avaliar o efeito do uso de β bloqueador nessa população.

Não foi realizada a comparação entre os pacientes com cirrose hepática sem uso de β bloqueador e pacientes com cirrose hepática com uso de β bloqueador. Sendo que aumentar o numero de pacientes coletados nos permitiria comparar ambos os grupos pacientes com cirrose hepática sem uso de β bloqueador e pacientes com cirrose hepática com uso de β bloqueador.

5.7 Perspectivas de estudo

Sendo o estresse mental um desafio que os pacientes podem ser confrontados no cotidiano, é importante conhecer a influência desse estímulo em variáveis hemodinâmicas, sobretudo nos ajustes hemodinâmicos hepáticos em pacientes com doenças do fígado. Avaliar o gradiente de pressão venoso durante o estresse mental agudo assim como se o tratamento com betabloqueador interfere nessas variáveis é de grande importância para esses pacientes. Por outro lado, também seria importante o seguimento do tratamento com betabloqueador mediante a avaliação hemodinâmica por meio da técnica de plestimografia de oclusão venosa e pressão arterial batimento a batimento podendo talvez ajudar na efetividade do tratamento com betabloqueador em pacientes com cirrose hepática.

6 CONCLUSÃO

Pacientes com cirrose hepática sem uso de betabloqueador apresentam resposta deprimida da pressão arterial sistólica e diastólica e vasodilatação exacerbada durante o estresse mental agudo quando comparados aos indivíduos sem cirrose. Além disso, sugere-se que essas respostas inadequadas sejam normalizadas com o uso do β -bloqueador.

REFERENCIAS

ALBILLOS, A. et al. Accuracy of portal and forearm blood flow measurements in the assessment of the portal pressure response to propranolol. **Journal of Hepatology**, v. 27, n. 3, p. 496–504, 1997.

ATES, F. 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.

BATTAGLIA, S.; ANGUS, P.; CHIN-DUSTING, J. P. Role of the endothelium on vasoactive agents in patients with liver cirrhosis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 7, p. 1189–1193, 2006. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1746.2006.04451.x>>.

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. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147518>>.

BEST, J. et al. Novel implications in the treatment of hepatocellular carcinoma. **Annals of Gastroenterology Ann Gastroenterol**, v. 30, n. 301, p. 1–10, 2017. Disponível em: <www.annalsgastro.gr>.

CALVER. et al. Effect of local inhibition of nitric oxide synthesis on forearm blood flow and dorsal hand vein size in patients with alcoholic cirrhosis. **Clinical Science**, v. 208, p. 203–208, 1994.

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. 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, n. 4, p. 691–700, 2014. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000400011&lng=en&nrm=iso&tIng=en>.

CERQUEIRA, N. F.; YOSHIDA, W. B. Óxido Nítrico: Revisão. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 17, n. 6, p. 417–423, 2002.

CHIDA, Y.; STEPTOE, A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: A meta-analysis of prospective evidence. **Hypertension**, v. 55, n. 4, p. 1026–1032, 2010.

CHIDA, Y.; SUDO, N.; KUBO, C. Psychological stress impairs hepatic blood flow via central CRF receptors in mice. **Life Sciences**, v. 76, n. 15, p. 1707–1712, 2005.

CHIDA, Y.; SUDO, N.; KUBO, C. Does stress exacerbate liver diseases? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 1 PART2, p. 202–208, 2006.

CHIN-DUSTING, J. P. F.; RASARATNAM, B.; JENNINGS, G. L. R.; DUDLEY, F. J. Effect of fluoroquinolone on the enhanced nitric oxide-induced peripheral vasodilation seen in cirrhosis. **Annals of Internal Medicine**, v. 127, n. 11, p. 985–988, 1997.

D'AMICO; TSAO; PAGLIARO. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 1, p. 217–231, 2006.

DAHL, E. K. Diastolic and autonomic dysfunction in early cirrhosis: a dobutamine stress study. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, , n. September 2013, p. 362–372, 2014.

DIETZ, N. M.; HALLIWILL, J. R.; JOYNER, M. J. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans. **American Journal of Cardiology**, v. 480, n. 2, p. 361–368, 1994.

DIMSDALE, J. Psychological Stress and Cardiovascular Disease. **Journal of the American College of ...**, v. 51, n. 13, p. 1237–1246, 2008. Disponível em: <<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1187849>>.

DOMINGUES, R. et al. Altered cardiovascular reactivity to mental stress in patients with multiple sclerosis. **Neurological Sciences**, v. 35, n. 6, p. 965–967, 2014.

EPSTEIN, S. K.; CIUBOTARU, R. L.; ZILBERBERG, M. D.; et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. **Dig.Dis.Sci.**, v. 43, n. 8, p. 1701–1707, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9724156>>.

ESTEBAN, F. J.; FERNA, A. P.; MARTI, R. Distribution of neuronal nitric oxide synthase in the rat liver. **Neuroscience Letters**, v. 226, p. 99–102, 1997.

FALCI, Maria Fernanda Almeida; **Cirróticos apresentam resposta pressórica reduzida durante o exercício físico, esse comportamento é atribuído ao prejuízo do metaborreflexo muscular.** Dissertação. Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. Juiz de Fora/MG. 2017. 59p.

FERGUSON, J. et al. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. **Gut**, v. 55, n. 4, p. 542–6, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1856167&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

FINK, G. Section I: Stress: definition and history. **Stress science Neuroendocrinology**. 2010. pp. 3-9.

FREYSCHUSS, U. et al. Cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress: influence of beta-blockade. **The American journal of physiology**, v. 255, n. 6 Pt 2, p. H1443–H1451, 1988.

GARCIA-TSAO, G.; ABRALDES, J. G.; BERZIGOTTI, A.; BOSCH, J. 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**, p. 1300–1306, 1996.

GE, P. S.; RUNYON, B. A. Treatment of Patients with Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 767–777, 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1504367>>.

GHETTI, F. et al. Prejuízo da vasodilatação muscular durante estresse mental em mulheres com hipotireoidismo subclínico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 7, p. 750–757, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302014000700750&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>.

GHIADONI, L. et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. **Circulation**, v. 102, n. 20, p. 2473–2478, 2000.

GINÉS, P. et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. **Hepatology**, v. 7, n. 1, p. 122–128, 1987.

GROSZMANN, R. et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. **Gastroenterology**, v. 99, n. 5, p. 1401–1407, 1990.

GROSZMANN, R. et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 21, p. 2254–2261, 2005. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa044456>>.

HAYASHI, F. et al. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 40, p. 5759–5770, 2012.

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, April. 2001.

HENRIKSEN, J. H.; SCHIFTER, S.; ABRAHAMSEN, J.; BECKER, U. High arterial

compliance in cirrhosis is related to low adrenaline and elevated circulating calcitonin gene related peptide but not to activated vasoconstrictor systems. **Gut**, p. 112–118, 2001.

HIROSE, S. HIRAYAMA C, IKEMI Y. The influence of emotional stress on the liver blood flow. **Kyushu J. Med. Sci.** 1961; 12: 319–23.

HOYET, D.L.; XU, J. Deaths: preliminary data for 2011. **Natl Vital Stat Rep.** 2012; 61:1-52.

IGA, A. et al. Autonomic nervous dysfunction in patients with liver cirrhosis using 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and spectrum analysis of heart-rate variability. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 6, p. 651–659, 2003.

IWAKIRI, Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. **Liver International**, v. 32, n. 2, p. 199–213, 2012.

KHAN, S. et al. nNOS and coronary flow during mental stress. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 44, n. 0, 2017.

KOWALSKI, H. J.; ABELMAN, W. H. The cardiac output at rest in Laennec cirrhosis. **J.Clin.Invest**, v. 32, n. 9, p. 1025–1033, 1953. Disponible em: <file:///f/HEMHEPAT/PDF/reference/manager/papers/juan/papers/pdf/fisiopatologia/circulacion esplacnica/jci_abelman_hyperdynamic-1953.pdf>.

LINDQVIST, M.; MELCHER, A; HJEMDAHL, P. Attenuation of forearm vasodilator responses to mental stress by regional beta-blockade, but not by atropine. **Acta physiologica Scandinavica**, v. 161, n. 2, p. 135–140, 1997. Disponible em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366955>>.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095–2128, 2012.

LUCA, A. et al. Noninvasive measurement of femoral blood flow and portal pressure response to propranolol in patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 21, n. 1, p. 83–88, 1995.

LUNZER, M. et al. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. **The Lancet**, p. 382–385.

MA, Z.; LEE, S. S. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 451–459, 1996.

MACGILCHRIST, A. J.; SUMNER, D.; REID, J. L. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: Evidence for a peripheral vascular defect. **Hepatology**, v. 13, n. 4, p. 689–694, 1991.

MALINCHOC, M. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 864–871, 2000. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1053/he.2000.5852>>.

MIÑANO, GARCIA-TSAO, G. Selective Inhibition of Activated Stellate Cells and Protection from Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Rats by a New PPAR gamma agonist KR62776. **Matix Biology**, v. 30, n. 3, p. 145–153, 2011.

MOHAMMED, O. K.; MAHADEVA, S. Clinical outcomes of cryptogenic compared with non-cryptogenic cirrhosis: A retrospective cohort study. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 30, n. 9, p. 1423–1428, 2015.

MØLLER; HENRIKSEN; BENDTSEN. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects. **Gastroenterology**, v. 20, n. 42, p. 15499–15517, 2014.

MØLLER, S.; BENDTSEN, F.; HENRIKSEN, J. H. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. **Canadian Journal of**

Gastroenterology, v. 15, n. 2, p. 94–106, 2001.

NAGHAVI, M. et al. Global , regional , and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death , 1990-2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117–171, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530442>%0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4340604>>.

NAGHAVI, M. et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1151–1210, 2017.

NAQVI, T. Z.; HYUHN, H. K. Cerebrovascular mental stress reactivity is impaired in hypertension. **Cardiovascular Ultrasound**, v. 7, n. 1, p. 1–14, 2009.

NIEDERBERGER, M. et al. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats. **Gastroenterology**, v. 109, n. 5, p. 1624–1630, 1995.

PAINE, N. et al. The effect of acute mental stress on limb vasodilation is unrelated to total peripheral resistance. **Psychophysiology**, v. 50, n. 7, p. 680–690, 2013.

MIRA, P. et al. The independent relationship of blood pressure load with target organ damage in untreated hypertensive patients: The role of dipping status. **Blood Pressure Monitoring**, v. 21, n. 6, p. 366–368, 2016.

PERSICO, M. et al. “Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans.” **BMC Gastroenterology**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.

POTTER, E. K. Angiotensin Inhibits Action of Vagus Nerve At the Heart. **British Journal of Pharmacology**, v. 75, n. 1, p. 9–11, 1982.

PUZSEROVA, A.; BERNATOVA, I. Blood pressure regulation in stress: Focus on

nitric oxide-dependent mechanisms. **Physiological Research**, v. 65, p. S309–S342, 2016.

RAMOND, M.; COMOY, E.; LEBREC, D. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 21, n. 2, p. 191–196, 1986.

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.

ROCKEY, D. C.; FRIEDMAN, S. L. Section I: Pathophysiology of the Liver. **Chapter 6: Hepatic fibrosis and cirrhosis**. 2006. pp. 89-109.

RYAN, J. et al. Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressor agents in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 105, n. 4, p. 1167–1172, 1993.

S MØLLER, J. H. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 12, n. 4, p. 526–38, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489664>>.

SESSA, W. The nitric oxide synthase family of proteins. **J Vasc Res**, v. 31, p. 131–143, 1994.

SØREN MØLLER, J. H. H. Cirrhotic cardiomyopathy. **Cirrhosis: A Practical Guide to Management**, v. 53, n. 1, p. 225–235, 2010. European Association for the Study of the Liver. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023>>.

SPIEKER, L. et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. **Circulation**, v. 105, n. 24, p. 2817–2820, 2002.

STROOP, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. **Journal of Experimental Psychology**, v. 18, n. 6, p. 643–662, 1935.

TREVISANI, F. et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis

with ascites. **Hepatology**, v. 30, n. 6, p. 1387–92, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573516>>.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 397–409, 2009.

VALLANCE, P.; MONCADA, S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? **The Lancet**, v. 337, n. 8744, p. 776–778, 1991.

WONG, F. et al. The cardiac response to exercise in cirrhosis. **Gut**, v. 49, n. 2, p. 268–75, 2001. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1728392&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

WONG, R. 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. Elsevier, Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>>.

YOUNOSSI, Z. 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.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

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: fabiohlp@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 2 – prova de confusão de cores

VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL
VERMELHO VERDE VERDE AZUL AZUL VERMELHO AZUL VERDE
AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO
VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL
VERMELHO VERDE VERDE AZUL AZUL VERMELHO AZUL VERDE
AZUL VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO
VERMELHO VERDE AZUL VERDE VERMELHO AZUL AZUL VERDE
VERMELHO VERDE VERMELHO AZUL VERDE VERMELHO AZUL