

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

Maria Fernanda Almeida Falci

**DISFUNÇÃO METABORREFLEXA MUSCULAR AO EXERCÍCIO FÍSICO EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA**

Juiz de Fora

2017

Maria Fernanda Almeida Falci

**DISFUNÇÃO METABORREFLEXA MUSCULAR AO EXERCÍCIO FÍSICO EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA**

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

Juiz de Fora

2017

Maria Fernanda Almeida Falci

**DISFUNÇÃO METABORREFLEXA MUSCULAR AO EXERCÍCIO FÍSICO EM
PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Katia Valeria Bastos Dias Barbosa
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Lígia de Moraes Antunes-Corrêa
Universidade de São Paulo

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

AGRADECIMENTOS

Jamais conseguiria chegar ao ponto que estou sem o apoio precioso de diversas pessoas.

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as dádivas e provações que pôs em meu caminho durante essa caminhada, tudo foi imprescindível para meu amadurecimento como pessoa e ser humano.

Desejo igualmente agradecer o apoio incondicional da minha família, que nunca mediu, nem mede, esforços para que eu alcance todos meus sonhos, por mais distantes que pareçam. Em especial, gostaria de dedicar essa dissertação ao meu avô que, embora não esteja mais presente para comemorar mais essa conquista, está me guiando e iluminando de onde estiver.

Agradeço aos meus amigos, que tornam sempre minha caminhada em busca de meus objetivos menos árdua, me incentivando a sempre ser uma pessoa melhor e mais justa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mateus Camaroti Laterza, um dos grandes responsáveis pelo meu amadurecimento e crescimento como profissional. Serei grata eternamente por toda ajuda.

Ao meu coorientador e grande amigo, Prof. Dr. Pedro Augusto Carvalho Mira, nada do que fale seria suficiente para expressar toda minha gratidão, tanto pela sua amizade, quanto pela sua ajuda ao longo de toda minha formação, desde a graduação até aqui.

Agradecer a toda equipe da Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, por todo apoio que me deram ao longo da minha jornada, em especial, à minha parceira de mestrado, que se tornou minha amiga, Rosa Dias Guerrero.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer aos médicos, Fabio Heleno Lima Passe, Katia Valéria Bastos Dias Barbosa, Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro, Thompson Batista Machado Junior e todo serviço de gastroenterologia do HU-UFJF, pelo apoio e ajuda incondicional ao longo de todo meu mestrado.

RESUMO

Introdução: Estudos demonstram uma importante alteração hemodinâmica em indivíduos cirróticos, que está relacionada com a severidade da doença hepática. Fato que incita o interesse em conhecer o comportamento dessas variáveis durante situação de estímulo fisiológico como o exercício físico. **Objetivo:** Avaliar o metaborreflexo muscular de indivíduos cirróticos em resposta ao exercício físico. **Métodos:** Foram avaliados 15 indivíduos cirróticos (CH), classificados quanto a severidade em *Child-Pugh A, B e C* e 15 controles saudáveis (CS) de ambos os sexos, pareados por idade (51 ± 13 vs. 42 ± 14 anos, $p=0,09$, respectivamente). A força de contração voluntária máxima (CVM) foi calculada pela média aritmética de três tentativas no dinamômetro de preensão de mão (*JAMAR*). A pressão arterial medida minuto a minuto (método oscilométrico - *DIXTAL2023*), e o fluxo sanguíneo muscular do antebraço (pletismografia de oclusão venosa - *Hokanson*) foram registradas simultaneamente durante 3 minutos basais seguidos de 3 minutos de exercício físico isométrico realizado a 30% da CVM. A vasodilatação muscular do antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo muscular pela pressão arterial média. Para análise da contribuição metaborreflexa nesse comportamento hemodinâmico, o manguito posicionado no braço dominante do voluntário foi insuflado a pressão supra sistólica por 2 minutos consecutivos seguidos. A sensibilidade metaborreflexa foi calculada pelo delta absoluto entre o 1º e 2º minuto de oclusão circulatória pós exercício no braço dominante e a média do registro basal. Foi adotado como significativo $p\leq 0,05$. **Resultados:** Existiam 9 pacientes *Child-Pugh A*, 4 pacientes *Child-Pugh B* e 2 pacientes *Child-Pugh C*. Em repouso ambos grupos apresentavam níveis semelhantes das variáveis hemodinâmicas Pressão Arterial Sistólica (PAS) Pressão Arterial Diastólica (PAD), Pressão Arterial Média (PAM), e Frequência Cardíaca (FC), Fluxo Sanguíneo (FS) e Condutância (Cd) ($p=0,4$, $p=0,6$, $P=0,4$, $p=0,11$, $p=0,15$ e $p=0,12$ respectivamente). Durante o exercício físico, no entanto o grupo CH apresentou importante prejuízo na resposta pressórica. A PAM foi significativamente menor no delta absoluto do segundo minuto (efeito interação $p=0,01$). Além disso, as variáveis PAS, PAD e PAM apresentaram um delta absoluto do minuto 3 significativamente inferior no grupo CH (efeito interação $p=0,05$, $p=0,01$, $p=0,01$, respectivamente). Tal comportamento pode ser explicado, pelo comprometimento do metaborreflexo muscular do Grupo CH para as variáveis PAS, PAD e PAM no delta do primeiro minuto da oclusão ($p=0,02$, $p=0,03$ e $p<0,00$, respectivamente) e também no delta do segundo minuto da oclusão ($p<0,00$, $p<0,00$ e $p=0,04$). Por fim, ambos grupos apresentaram comportamento fisiológico normal das variáveis FC, FS e Cd durante os 3 minutos de exercício físico. **Conclusão:** Indivíduos Cirróticos apresentam importante prejuízo na regulação da pressão arterial durante o exercício físico que pode ser explicado, pelo menos em parte, por uma resposta metaborreflexa muscular deprimida.

Palavras-chave: Cirrose Hepática. Pressão Arterial. Exercício Físico. Metaborreflexo

ABSTRACT

Introduction: Studies show an important hemodynamic change in cirrhotic individuals, which is related to the severity of liver disease. This fact incites the interest in knowing the behavior of these variables during a physiological stimulus situation such as physical exercise. **Objective:** To evaluate the muscular metaborreflex of cirrhotic individuals in response to physical exercise. **Methods:** Fifteen cirrhotic subjects (CH), classified as severity in Child-Pugh A, B and C and 15 healthy controls (CS) of both sexes, matched for age (51 ± 13 vs. 42 ± 14 years, $p = 0.09$, respectively). The maximum voluntary contraction force (CVM) was calculated by the arithmetic mean of three attempts in the hand grip dynamometer (JAMAR). Blood pressure measured minute by minute (oscillometric method - DIXTAL2023), and forearm muscle blood flow (venous occlusion plethysmography - Hokanson) were recorded simultaneously for 3 baseline minutes followed by 3 minutes of isometric physical exercise performed at 30% of CVM. Muscle vasodilation of the forearm was calculated by dividing muscle blood flow by mean arterial pressure. For analysis of the metaborreflex contribution in this hemodynamic behavior, the cuff placed on the dominant arm of the volunteer was inflated to supra-systolic pressure for 2 consecutive minutes followed. Metaborreflex sensitivity was calculated by the absolute delta between the 1st and 2nd minute of circulatory occlusion after exercise in the dominant arm and the mean of the basal register. It was adopted as significant $p \leq 0.05$. **Results:** There were 9 Child-Pugh A patients, 4 Child-Pugh B patients and 2 Child-Pugh C patients. At rest both groups had similar levels of hemodynamic variables. Systolic blood pressure (SBP) Diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (P = 0.4, $p = 0.6$, P = 0.4, $p = 0.11$, $p = 0$, 15 and $p = 0.12$ respectively). During exercise, however, the CH group presented a significant loss of blood pressure response. WFP was significantly lower in the absolute second minute delta (interaction effect $p = 0.01$). In addition, the SBP, PAD and PAM variables presented an absolute delta of minute 3 significantly lower in the CH group (interaction effect $p = 0.05$, $p = 0.01$, $p = 0.01$, respectively). This behavior can be explained by the involvement of the muscular group meta-reflexion of the CH Group for the variables PAS, DBP and MAP in the first minute delta of the occlusion ($p = 0.02$, $p = 0.03$ and $p < 0.00$, respectively), and also in the second minute delta occlusion ($p < 0.00$, $p < 0.00$ and $p = 0.04$). Finally, both groups presented normal physiological behavior of the variables CF, FS and Cd during the 3 minutes of physical exercise. **Conclusion:** Cirrhotic individuals present an important impairment in blood pressure regulation during exercise, which can be explained, at least in part, by a depressed metaborreflex muscular response.

Keywords: Hepatical cirrhosis. Blood pressure. Physical exercise. Metaborreflex

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Protocolo experimental.....	27
Figura 2. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante o exercício isométrico.....	32
Figura 3. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante exercício físico isométrico.....	33
Figura 4. Delta absoluto da pressão arterial média durante exercício físico isométrico.....	33
Figura 5. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante a oclusão circulatória.....	34
Figura 6. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante a oclusão circulatória.....	35
Figura 7. Delta absoluto da pressão arterial média durante a oclusão circulatória.....	35
Figura 8. Delta absoluto da pressão arterial sistólica.....	59
Figura 9. Delta absoluto da pressão arterial diastólica.....	60
Figura 10. Delta absoluto da pressão arterial média.....	60
Figura 11. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante a oclusão circulatória.....	61
Figura 12. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante a oclusão circulatória.....	61
Figura 13. Delta absoluto da pressão arterial média durante a oclusão circulatória.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação funcional de Child-Turcotte-Pugh.	12
Tabela 2. Características físicas dos grupos cirrótico e controle.....	28
Tabela 3. Etiologia e classificação Child da cirrose hepática.	29
Tabela 4. Perfil metabólico de cirróticos e controle.	30
Tabela 5. Características hemodinâmica de repouso	31
Tabela 6. Respostas hemodinâmicas durante o exercício físico isométrico. ...	31
Tabela 7. Características físicas dos grupos cirrótico e controle.....	57
Tabela 8. Etiologia da cirrose hepática.	57
Tabela 9. Perfil metabólico de cirróticos e controle.	58
Tabela 10. Características hemodinâmicas de repouso de cirróticos e controle.	58
Tabela 11. Respostas hemodinâmicas durante o exercício físico.....	59

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Cirrose Hepática.....	11
1.2 Sistema cardiovascular e cirrose hepática	14
1.3 Ajustes cardiovasculares ao exercício físico	17
2 OBJETIVO	21
3 HIPÓTESE	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Amostra	23
4.2 Avaliação Antropométrica.....	24
4.3 Avaliação Bioquímica	24
4.4 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca.....	24
4.5 Fluxo Sanguíneo do Antebraço	25
4.6 Protocolo de exercício isométrico de preensão de mão	25
4.6.1 Exercício físico isométrico de moderada intensidade.....	26
4.6.2 Oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade	26
4.7 Protocolo experimental.....	26
4.8 Análise estatística	27
5 RESULTADOS.....	28
5.1 Características Físicas	28
5.1.1 Caracterização do grupo cirrótico.....	28
5.2 Perfil metabólico	29
5.3 Características hemodinâmicas de repouso.....	30
5.4 Respostas hemodinâmicas durante o exercício físico.....	31
5.5 Metaborreflexo da pressão arterial.....	34
6 DISCUSSÃO	36

6.1 Variáveis hemodinâmicas medidas em repouso	36
6.2 Comportamento hemodinâmico durante o exercício físico.....	37
6.3 Fatores envolvidos na resposta da pressão arterial durante o exercício físico.....	39
6.4 Comportamento do metaborreflexo muscular da pressão arterial.....	40
6.5 Implicações Clínicas.....	42
6.6 Limitações do estudo	43
6.7 Perspectivas de estudo	43
7 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXOS	54

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cirrose Hepática

A cirrose hepática é consequência direta do processo de injúria crônica ao fígado, gerando intenso remodelamento da citoarquitetura do parênquima hepático. Isso resulta na formação de nódulos de regeneração e deposição de tecido fibroso que alteraram a função do fígado (MATHERS et al., 2006; ROCKEY; FRIEDMAN, 2006). As principais causas da cirrose são: vírus hepatotrópicos (Hepatites B e C), álcool, drogas, hepatopatias autoimunes (Hepatites autoimune tipo 1 e 2), doenças metabólicas (hematomacrose, doença de Wilson e esteato hepatite não alcoólica), hepatopatias colestatias (obstrução biliar benigna e colangite esclerosante), doenças da infância (fibrose cística, tirosinemia, cisto de colédoco) e cirrose criptogênica (ROCKEY; FRIEDMAN, 2006). No Brasil, dentre todas as causas descritas acima, as hepatites virais, seguidas das doenças alcoólicas ganham destaque (CARVALHO et al., 2014).

O padrão ouro para diagnóstico da cirrose é a histopatologia, por meio da biópsia hepática (ROCKEY et al., 2009). O indivíduo é diagnosticado com essa doença quando o exame identifica a presença de grau 4 de fibrose. Entretanto, alterações bioquímicas decorrentes do declínio das funções de síntese hepática, como hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia e aumento do tempo de protrombina, somadas a dados clínicos como a presença de estigmas sugestivos de cirrose hepática como varizes esofagianas, telangectasias, circulação colateral, hiperesplenismo e ascite (OBERTI et al., 1997; ROCKEY et al., 2009; SORESI et al., 2014).

Nos Estados Unidos, entre os anos de 1999 e 2010, um estudo epidemiológico demonstrou que 0,27% da população desse país apresentava cirrose e que essa patologia seria mais prevalente na população adulta entre 45 a 54 anos (SCAGLIONE et al., 2015). Estudos sobre a prevalência da cirrose hepática no Brasil são escassos. No entanto, estima-se que cerca de 0,35% da população brasileira seja diagnosticado com cirrose hepática secundária à diversas etiologias, sendo essa, de modo geral, mais relacionada ao sexo masculino (CARVALHO et al., 2014). Ainda que a cirrose não

apresente tão elevada prevalência quanto às demais doenças como diabetes melittus e doença renal crônica, ela merece atenção devido ao seu prognóstico ruim. Dados do ano de 2015 mostraram 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), indicando que, mesmo pouco prevalente essa doença é muito grave (WANG et al., 2016). E ainda, na Europa, a cirrose hepática foi apontada como causa principal de 59% dos transplantes hepáticos ocorridos, destacando maior gravidade a essa patologia (BALCHIER et al., 2013).

Como a progressão da doença hepática e suas complicações variam de acordo com cada indivíduo (TSOCHATZIS et al., 2014), diversas classificações prognósticas para severidade da doença foram elaboradas. As mais utilizadas são a *Child-Turcotte-Pugh (Child)* (CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al., 1973) e o *Model for End-stage Liver Disease (MELD)* (KAMATH; KIM, 2007).

A classificação *Child*, discrimina o paciente com cirrose hepática em 3 categorias: A, B e C. Para isso, são atribuídos pontos de 1 a 3 para os seguintes critérios: exames séricos de bilirrubina total, albumina sérica, RNI e presença e grau de ascite e encefalopatia. Na categoria A, somatório de 5 a 6 pontos, a probabilidade de sobrevida em um ano é de 100%; na categoria B, somatório de 7 a 9 pontos, essa probabilidade cai para 81% em um ano; por fim, na categoria C, somatório de 10 a 15 pontos, a probabilidade de sobrevida nesse mesmo período é de apenas 45% (CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al., 1973). A Tabela 1 discrimina o esquema de pontuação e interpretação da classificação funcional do *Child*.

Tabela 1. Classificação funcional de *Child-Turcotte-Pugh*

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

AP = Atividade de Protrombina; RNI = Relação Normalizada Internacional.
Fonte: adaptado (CHILD; TURCOTTE, 1964; PUGH et al., 1973).

A outra forma de avaliação, o MELD, inclui critérios menos subjetivos de análise, pois não considera os graus de ascite e encefalopatia, critérios que, na prática clínica, normalmente são avaliados de maneira subjetiva. Essa classificação apenas observa os níveis de bilirrubina sérica, creatinina sérica e RNI (KAMATH; KIM, 2007). Todavia, além de classificar a severidade da doença hepática, o MELD serve como sistema para priorizar alocação de pacientes na fila de transplante hepático (TEIXEIRA et al., 2006). Realmente, utilizando-se dessa classificação o número de doentes graves transplantados aumentou, reduzindo com isso a mortalidade na lista de espera (TEIXEIRA et al., 2006). No entanto, estudos recentes informam que as descompensações decorrentes da hipertensão portal são de grande valor prognóstico e, portanto, deveriam ser consideradas na classificação do paciente com cirrose (TSOCHATZIS et al., 2014; GARCIA-TSAO et al., 2017).

A hipertensão portal é resultado de alterações intra-hepática e extra-hepática (GUTURU; SHAH, 2009). As alterações intra-hepáticas são consequência direta do processo inflamatório crônico que altera a função das células estreladas, as quais normalmente são quiescentes. Porém, a partir da inflamação gerada por agentes nocivos ao parênquima hepático, as células estreladas passam a sintetizar matriz extracelular que se depositará no espaço de Disse (BATALLER; BRENNER, 2005; PINZANI et al., 2011). Com essa deposição de colágeno no espaço de Disse há significativa redução na complacência dos sinusóides, o que aumenta a resistência à perfusão sanguínea no fígado (BATALLER; BRENNER, 2005; PINZANI et al., 2011). Por outro lado, as alterações extra-hepáticas são resultado do desequilíbrio de liberação de substâncias vasoativas na circulação sistêmica tais como o óxido nítrico e a prostaglandina que levam à vasodilatação esplâncnica (YASUKO; GROSZMANN, 2007). Esses fatores, intrínsecos e extrínsecos, em conjunto, levam à hipertensão portal (MOLLER et al., 2014). Como resultado destas alterações há o surgimento da circulação hiperdinâmica caracterizada por vasodilatação esplâncnica e periférica, diminuição da pressão arterial média e aumento do débito cardíaco (GARCIA-TSAO, 2003; IWAKIRI; GROSZMANN 2007). Essa condição pode ser detectada a partir da presença de estigmas tais como o surgimento de descompensações como ascite, varizes esofagianas e encefalopatia hepática. No entanto, atualmente, o padrão ouro de verificação

da hipertensão portal é a medida invasiva da diferença de pressão entre a veia porta e a veia cava inferior denominada de gradiente de pressão venosa hepática. (BANERJEE, 2012)

Apesar de muitos avanços no tratamento da cirrose já terem sido alcançados, os esforços ainda parecem ser insuficientes para aumentar, de forma eficiente, a sobrevida desses pacientes (WANG et al., 2016). Isso porque com a severidade da doença há o agravamento dessas alterações decorrentes da hipertensão portal, resultando em estado descompensado que piora o prognóstico do paciente (PLANAS et al., 2006). O trabalho de D'Amico et al. (2006) mostrou que a sobrevida diminui em estágios mais severos da doença e esse desfecho se agrava quando o indivíduo está descompensado. Além da associação com pior prognóstico no paciente cirrótico, a hipertensão portal também causa alterações em outros sistemas, como o cardiovascular. Dessa forma, o entendimento das alterações provenientes da hipertensão portal no sistema cardiovascular é de grande relevância para a compreensão da fisiopatologia e do tratamento da cirrose hepática (MOLLER et al., 2001).

1.2 Sistema cardiovascular e cirrose hepática

Em repouso, o calibre do vaso sanguíneo é regulado por fatores independentes e dependentes do endotélio. Dentre os fatores independentes, a atividade nervosa simpática bem como os níveis circulantes de angiotensina II recebem destaque por promover intensa vasoconstrição (ALVES et al., 2007). Por outro lado, a biodisponibilidade de óxido nítrico, um potente vasodilatador endógeno, e a endotelina-1, molécula cuja principal ação é a vasoconstrição (ZANATTA et al., 2008), são fatores dependentes do endotélio que merecem atenção especial.

O sistema vascular extra-hepático de indivíduos cirróticos apresenta importantes alterações. Estudo mostrou que a infusão de doses crescentes de 1400W, inibidor da síntese de óxido nítrico, proporcionou declínio do fluxo sanguíneo do antebraço, avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa, significativamente superior nos pacientes com cirrose hepática em comparação ao grupo sem cirrose hepática (FERGUSON et al., 2006). De modo semelhante, também foi demonstrado que pacientes cirróticos

apresentavam níveis mais elevados de outras substâncias vasoativas, como a prostaglandina (CAHILL et al., 2001; CAMARA; 2015). Isso indica que a cirrose é caracterizada por apresentar maior biodisponibilidade de substâncias vasodilatadoras.

Em contrapartida, quando infundindo doses crescentes de endotelina-1, potente vasoconstritor, não foi observada redução significativa do fluxo sanguíneo do antebraço em pacientes com cirrose hepática quando comparados a um grupo sem cirrose hepática (HELMY et al., 2001). Além disso, quando administradas doses crescentes do bloqueador do receptor de endotelina, ou seja, quando a ação vasoconstritora dessa droga foi inibida, o aumento do fluxo sanguíneo do antebraço foi significativamente maior nos pacientes com cirrose hepática (HELMY et al., 2001). Do mesmo modo, a infusão de fenilefrina, agente vasoconstritor, não foi capaz de proporcionar, em pacientes cirróticos, magnitude de redução do diâmetro do vaso sanguíneo tão pronunciada quanto a resposta do grupo sem cirrose hepática (BIERBRIER et al., 1994). Em conjunto, esses achados sugerem maior biodisponibilidade de óxido nítrico, hiperatividade do sistema endotelina e reduzida responsividade vascular α - adrenérgica. Nesse sentido, é possível concluir que o sistema endotelial extra-hepático está hiperativado e que o desequilíbrio entre os agentes vasodilatadores e vasoconstritores resultam em maior vasodilatação esplâncnica nos pacientes com cirrose hepática.

A hiperatividade do sistema endotelial dos indivíduos com cirrose hepática está associada com a circulação hiperdinâmica e ao desenvolvimento de complicações (ANDRADE JÚNIOR et al., 2009). Atualmente, a teoria utilizada para explicar as alterações hemodinâmicas decorrente dessa hiperatividade é chamada "Teoria da Vasodilatação" (ANDRADE JÚNIOR et al., 2009). Essa hipótese afirma que a vasodilatação esplâncnica desloca parte da volemia para este território vascular, reduzindo assim o volume sanguíneo que perfunde outros tecidos e órgãos. Essa queda no volume arterial efetivo estimula receptores cardiopulmonares e arteriais tendo como resultado a ativação dos sistemas nervoso simpático, renina-angiotensina-aldosterona e arginina vasopressina. Esses sistemas neuro-humorais estimulam os rins a reter sódio e água, que culmina com aumento do volume plasmático (ANDRADE JÚNIOR et al., 2009). Além disso, há aumento da frequência

cardíaca secundária à maior ativação nervosa simpática sobre o coração (FERNANDEZ-SEARA et al., 1989; MOLLER et al., 2014). Em conjunto, essas alterações aumentam o débito cardíaco do paciente com cirrose hepática (FERNANDEZ-SEARA et al., 1989; MOLLER et al., 2014).

A retenção de água e sódio, embora aumente a volemia total, não é capaz de corrigir o déficit no volume arterial, pois o volume sanguíneo total continua sendo sequestrado pelos vasos esplâncnicos vasodilatados e acaba gradualmente acentuando o aumento da pressão na veia porta, potencializando os desfechos indesejáveis dessa condição, tais como a ascite e a encefalopatia hepática (MOLLER et al., 2001; MOLLER; HENRIKSEN, 2006). A ineficiência na manutenção do tônus vascular basal normal, em estágios mais avançados da doença hepática, é justificado, pelo menos em parte, pela reduzida responsividade α - adrenérgica na cirrose hepática em estágios avançados (BIERBRIER et al., 1994).

Com a redução da resistência vascular periférica decorrente do desequilíbrio das substâncias vasodilatadoras, (MOLLER et al., 2001; TORREGROSA et al., 2005) o coração do paciente cirrótico é obrigado a trabalhar de maneira mais acentuada para compensar essa anormalidade e manter a perfusão adequada para os demais órgãos e tecidos. No entanto, já foi previamente descrito na literatura que o coração de pacientes cirróticos apresenta alterações que afetam a contratilidade cardíaca (WONG et al., 2001). A supressão de receptores β adrenérgicos cardíacos, na população cirrótica, pode explicar, de certo modo, essa questão (GERBES et al., 1986). Apesar da disfunção sistólica ser latente em repouso, quando os pacientes com cirrose hepática são expostos à infusão de drogas ou ao exercício físico, o coração, desses pacientes, não responde adequadamente ao estresse imposto, sendo incapaz de aumentar a frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial (KRAG et al., 2007).

Nesse contexto, uma vez que alguns ajustes cardiovasculares durante o exercício físico não são realizados de maneira adequada nos pacientes com cirrose hepática, torna-se necessário descrever possíveis mecanismos frente a esse estresse físico.

1.3 Ajustes cardiovasculares ao exercício físico

A fim de atender às demandas metabólicas impostas pelo exercício físico, indivíduos saudáveis apresentam ajustes cardiovasculares proporcionais à intensidade do esforço. Esses ajustes resultam na elevação da atividade nervosa simpática e concomitante redução da atividade parassimpática que desencadeará aumento da frequência cardíaca e dos níveis pressóricos (KRIEGER et al., 1998; IELLAMO et al., 1999; DUNCKER; BACHE, 2008; MURPHY et al., 2011; FU; LEVINE, 2013). Essas adaptações autonômicas são mediadas por mecanismos centrais e aferências periféricas (AMANN et al., 2010; MURPHY et al., 2011).

No que se refere à periferia, o metaborreflexo muscular é um dos mecanismos fundamentais para os ajustes cardiovasculares frente ao exercício físico (ROWELL; O'LEARY, 1990). A ação desse mecanismo reflexo é dependente de alguns fatores. O primeiro deles, as fibras aferentes, são, principalmente, neurônios não mielinizados do grupo IV, localizados próximos aos vasos sanguíneo e linfático. Os receptores dessas fibras são quimiosensíveis e estimulados a partir do acúmulo de metabólitos, tais como lactato, modificações no pH e nas concentrações de potássio e cálcio, provenientes da contração muscular (CORNETT et al., 2000; FISHER et al., 2015). Esse é o motivo determinante que explica o porquê a atuação metaborreflexa muscular ser mínima no início do exercício físico. Uma vez que esse mecanismo depende diretamente do acúmulo de metabólitos provenientes da contração muscular, existe um período de latência entre o início do exercício físico e o estímulo à atuação metaborreflexa (ROWELL; SHERIFF, 1988; ROWELL; O'LEARY, 1990). A partir do estímulo químico exercido sobre as fibras aferentes, essa informação é carregada até a região bulbar, que por sua vez responde reflexamente com aumento da atividade nervosa simpática e redução da atividade nervosa parassimpática (IELLAMO et al., 1999; MURPHY et al., 2011). Entretanto, é importante ressaltar que os neurônios do grupo IV não são os únicos sensíveis ao acúmulo de metabólitos, embora sejam os mais ativados nesse contexto. Assim, tem sido proposto que os neurônios do grupo III, sensíveis principalmente à deformação mecânica,

podem responder também às mudanças nas concentrações de metabólitos locais (FISHER et al., 2015).

Diversas evidências em modelo animal reafirmam a importância desse reflexo nos ajustes cardiovasculares durante o exercício físico. Estudo de Rowell e O'leary (1990) implantou, na parte terminal da artéria aorta de cães, um dispositivo que diminuía a perfusão sanguínea para os membros ativos. Esses animais, ao serem submetidos ao exercício físico dinâmico com restrição parcial do fluxo sanguíneo para as patas, apresentaram aumento tão expressivo da pressão arterial, provocado pela estimulação metaborreflexa, que foi capaz de restaurar cerca de 50% do fluxo sanguíneo para os membros em isquemia.

Nos seres humanos, a avaliação isolada da atuação metaborreflexa sobre as respostas cardiovasculares durante o exercício físico pode ser feita pela técnica de oclusão circulatória pós exercício físico. Essa manobra aprisiona os metabólitos produzidos durante o exercício físico na musculatura ativa e, portanto, mantém o estímulo ao metaborreflexo (BONDE-PETERSEN et al., 1978; VICTOR et al., 1988; BULL et al., 1989; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009). Durante esse período de oclusão circulatória, é possível investigar a atuação isolada do metaborreflexo sobre os ajustes cardiovasculares. Estudo conduzido com 9 indivíduos saudáveis, induziu contração muscular por meio de estimulação elétrica, tensão de 30% da contração voluntária máxima, no membro inferior e, em seguida, realizou oclusão circulatória durante 2 minutos. Com isso, foi observado que, apesar da pressão arterial reduzir em relação aos valores registrados durante o exercício físico, ela permanecia em níveis acima daqueles em repouso (BULL et al., 1989). A partir desse conhecimento, os estudos começaram a investigar a atuação metaborreflexa em indivíduos que apresentam ajustes cardiovasculares prejudicados durante o exercício físico.

Por exemplo, tem sido reportado na literatura que a resposta exacerbada da pressão arterial de indivíduos hipertensos ao exercício físico pode estar associada a hipertativação pressórica do metaborreflexo. Nesse sentido, um estudo (SAUSEN et al., 2009) submeteu 12 pacientes hipertensos a 3 minutos de exercício físico de preensão manual, 40 compressões por minuto, a 60% da contração voluntária máxima, seguidos de 2 minutos de oclusão circulatória. O

resultado dessa investigação foi que o grupo hipertenso manteve a pressão arterial em valores superiores ao grupo não hipertenso durante o período de oclusão circulatória (SAUSEN et al., 2009). Com isso foi possível concluir que o sistema metaborreflexo da pressão arterial desses pacientes hipertensos estava hiperativado em comparação aos seus pares normotensos (SAUSEN et al., 2009). De maneira semelhante, foi observado que pacientes diabéticos apresentam resposta pressórica reduzida durante o exercício físico dinâmico de preensão manual, 30 compressões por minuto, a 30% da contração voluntária máxima, em comparação aos sujeitos do grupo controle. Nesse estudo os autores atribuíram tal comportamento pressórico à hiporresponsividade metaborreflexa exibida pelos pacientes diabéticos (ROBERTO et al., 2012). No entanto, de modo geral, tanto as alterações decorrentes da hiperativação quanto da hipoativação metaborreflexa proporcionam um pior prognóstico ao indivíduo.

Nessa perspectiva, já está bem descrito na literatura que respostas hemodinâmicas exacerbadas durante o exercício físico aumentam o risco de ocorrência de isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, parada cardíaca e/ou acidente vascular cerebral durante ou imediatamente após o exercício físico (MURPHY et al., 2011). Assim, é possível inferir que valores aumentados de pressão arterial durante o exercício físico poderiam predispor esses pacientes a maior risco cardiovascular. Por outro lado, a hipoativação metaborreflexa resulta em menor resposta pressórica durante o exercício físico. Logo, esse fenômeno pode predispor o sujeito à menor perfusão tecidual de órgãos essenciais como coração e cérebro e aumentar probabilidade de eventos cardíacos e gerar certo comprometimento cognitivo (DUSCHEK; SCHANDRY, 2006).

Na cirrose, alguns estudos já demonstraram importantes prejuízos do controle hemodinâmico durante o exercício físico. Foi reportado que a magnitude de aumento do débito cardíaco e da fração de ejeção durante o teste de esforço máximo foi significativamente inferior no grupo cirrótico em comparação aos indivíduos saudáveis (WONG et al., 2001). Esse mesmo trabalho também demonstrou considerável déficit cronotrópico nos pacientes com cirrose hepática, ou seja, incapacidade de atingir a frequência cardíaca predita no pico do esforço e pior ajuste cardiovascular durante o exercício físico

isométrico (WONG et al., 2001). Nesse estudo, onde os indivíduos foram submetidos ao exercício físico isométrico de expansão de tórax, foi notada resposta pressórica deprimida nos pacientes com cirrose hepática em comparação aos indivíduos saudáveis (BERNARDI et al., 1991). No entanto, os detalhes sobre o exercício físico investigado, duração, intensidade e forma de realização, não estão bem descritos no referido estudo. Além disso, até o presente momento, nenhum estudo havia avaliado os mecanismos envolvidos nos ajustes pressóricos durante o exercício físico em pacientes com cirrose hepática. Nesse sentido, devido aos menores valores de pressão arterial durante o exercício físico e aos achados expostos acima referentes à atuação metaborreflexa nessa condição, o presente estudo teve como objetivo testar a hipótese de que a hiporresponsividade pressórica apresentada pelos pacientes com cirrose hepática durante o exercício físico seria explicado, ao menos em parte, pela hipoativação do sistema metaborreflexo.

2 OBJETIVO

Avaliar o metaborreflexo muscular de indivíduos cirróticos em resposta ao exercício físico.

3 HIPÓTESE

Testar a hipótese de que pacientes cirróticos possuem menos ativação metaborreflexa muscular em resposta ao exercício quando comparado aos indivíduos sem cirrose hepática.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

Com base em resultado de estudo prévio (BERNARDI et al., 1991), foi determinado efeito de tamanho 1,33. Considerando erro alfa de 5% e beta de 10%, o cálculo do tamanho da amostra indicou que deveriam ser selecionados 14 indivíduos em cada grupo.

Foram selecionados 15 pacientes com cirrose hepática (Grupo CH), com as seguintes etiologias: álcool, hepatite C, colangite esclerosante primária, esteato-hepatite, ductopenia induzida por drogas, vírus C + álcool e via biliar secundária em tratamento no Ambulatório de Cirrose Hepática do Hospital Universitário de Juiz de Fora (HU-CAS). Um grupo adicional formado por 15 indivíduos sem cirrose hepática (Grupo Controle), pareados por idade também foi envolvido no estudo. Como critérios de inclusão todos os voluntários, dos Grupos CH e Controle, deveriam pertencer à faixa etária de 18 e 70 anos, ser não tabagistas e não deveriam apresentar alterações osteomioarticulares que impedissem a execução do protocolo de exercício físico. Foram excluídos da pesquisa indivíduos que apresentassem diagnóstico clínico de doença renal crônica, diabetes mellitus e doença vascular. Além disso também foram excluídos pacientes cirróticos sem profilaxia necessária para as varizes esofagianas ou aqueles que, no momento da coleta de dados, apresentassem descompensações que impedissem a realização do protocolo.

Todos os pacientes e indivíduos sem cirrose hepática receberam esclarecimentos sobre a pesquisa e somente após lerem, concordarem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) foram incluídos como voluntários.

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.

4.2 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).

4.3 Avaliação Bioquímica

Os dados bioquímicos dos pacientes cirróticos foram obtidos por meio dos prontuários médicos do serviço ambulatorial de gastroenterologia do Hospital Universitário- UFJF.

Para o grupo controle, após jejum de 12 horas, os voluntários foram submetidos à coleta de sangue para obtenção dos dados de Albumina, Bilirrubina totais e frações, Creatinina Sérica, Plaqueta, Tempo de Protrombina (RNI), gamaglutamiltransferase (GGT), Aspartato transaminase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT).

4.4 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Para aferição da pressão arterial e da frequência cardíaca, o voluntário foi posicionado em decúbito dorsal. A pressão arterial não invasiva foi aferida automaticamente, no membro inferior direito, pelo método oscilométrico por meio do monitor multiparamétrico DIXTAL, modelo 2023 (MIRA, 2012). A frequência cardíaca foi registrada continuamente por meio de cinco eletrodos cutâneos, posicionados de acordo com a derivação padrão fornecida pelo cabo de cinco vias do mesmo monitor multiparamétrico (MIRA, 2012).

4.5 Fluxo Sanguíneo do Antebraço

O fluxo sanguíneo do antebraço foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa (MIRA, 2012). O voluntário foi posicionado em decúbito dorsal com o braço não dominante elevado acima do nível do coração, garantindo adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido por 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 foi posicionado ao redor do punho e outro na parte superior do braço do voluntário. O manguito posicionado no punho foi inflado a 200 mmHg, nível de pressão supra sistólica, antes de iniciarem as medidas e mantido insuflado durante todo o procedimento. Em ciclos de 15 segundos, o manguito posicionado no braço foi inflado a 60 mmHg, nível de pressão supra venosa, pelo período de 7 a 8 segundos e, em seguida, foi desinsuflado rapidamente e mantido pelo mesmo tempo. Esse procedimento totalizou 4 ciclos por minuto. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, o aumento no fluxo sanguíneo do antebraço, avaliado em ml/min/100ml. O sinal da onda de fluxo sanguíneo do antebraço foi adquirido em tempo real em um computador pelo programa *Non Invasive Vascular Program 3*. A condutância vascular do antebraço foi calculada como fluxo sanguíneo do antebraço dividido pela pressão arterial média multiplicado por 100 e reportada em unidades.

4.6 Protocolo de exercício isométrico de preensão de mão

Foi realizado com dinamômetro de preensão de mão, modelo JAMAR®. Primeiramente, foram realizadas três tentativas de contração voluntária máxima (CVM) do braço dominante. A força de CVM foi determinada pela média aritmética das três tentativas, com intervalo de tempo entre as medidas de 2 minutos (FREITAS, 2012).

4.6.1 Exercício físico isométrico de moderada intensidade

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 exercício físico isométrico, realizado com intensidade de 30% calculada a partir da força de contração voluntária máxima (FREITAS, 2012).

4.6.2 Oclusão circulatória pós-exercício físico de moderada intensidade

O objetivo desta manobra foi aprisionar, no antebraço, os metabólitos gerados pelo exercício físico e determinar a magnitude das respostas pressóricas durante a ativação seletiva dos metaborreceptores musculares. Para isso, dez segundos antes do término do exercício físico isométrico a 30% da força de contração voluntária máxima, foi realizada a oclusão circulatória do antebraço por um manguito posicionado no braço e inflado à 240 mmHg, pressão supra sistólica, e mantido insuflado durante 2 minutos (FREITAS, 2012). A sensibilidade metaborreflexa foi calculada pela diferença (Δ) dos valores absolutos no 1º e 2º minuto de oclusão circulatória pós-exercício e a média dos valores absolutos no registro basal (Δ 1min = 1ºmin de oclusão pós exercício – média basal e Δ 2min = 2ºmin de oclusão pós exercício – média basal).

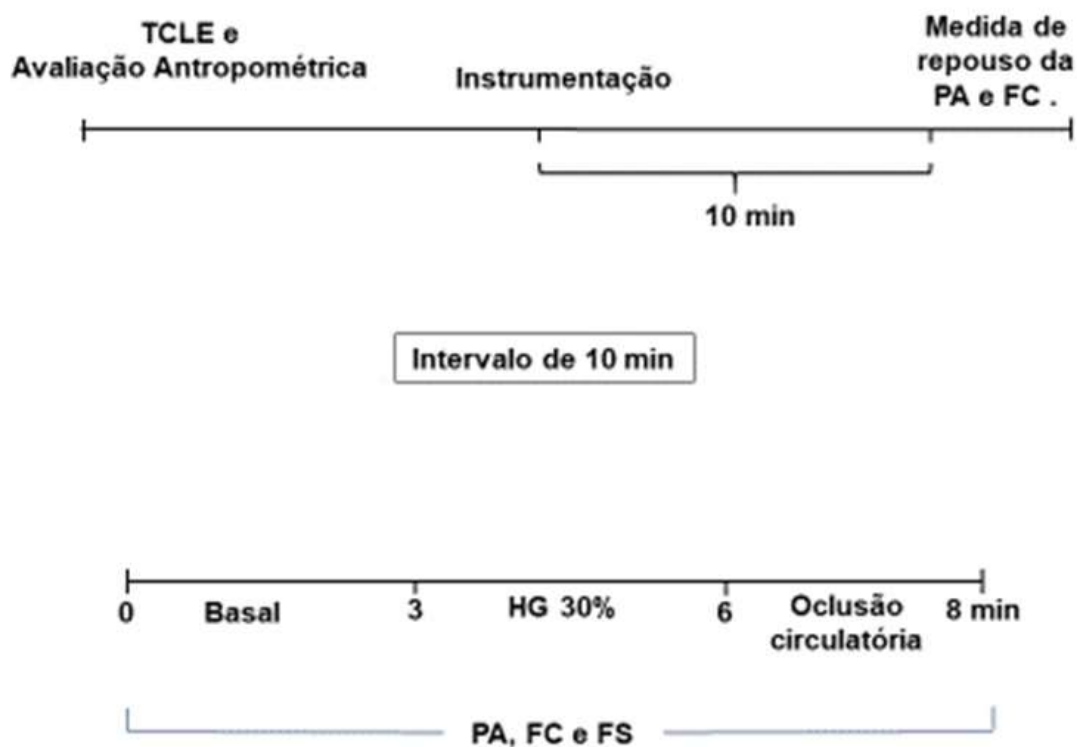
4.7 Protocolo experimental

Todas as avaliações foram realizadas na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício da Faculdade de Educação Física e Desportos e do Hospital Universitário da UFJF - InCFEx. Para evitar a influência do ciclo circadiano as coletas 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 foram realizadas as avaliações antropométricas e em seguida, a força de contração voluntária máxima foi determinada.

Posteriormente a instrumentação do voluntário foi realizada e após 10 minutos de repouso na posição supina, foram simultaneamente registradas a pressão arterial e frequência cardíaca de repouso. Após 10 minutos de intervalo, foi conduzido o protocolo de exercício físico isométrico (Figura 1).

Figura 1. Protocolo experimental



4.8 Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão médio (DP). As características dos voluntários e os dados de repouso foram submetidos ao teste t de *student* para comparações entre grupos. Para as respostas durante o exercício físico e oclusão circulatória de indivíduos cirróticos e sem cirrose foi utilizado o software SPSS 20. As respostas ao exercício físico de pressão manual e à oclusão circulatória foram analisadas utilizando ANOVA de dois fatores com medida repetida no fator tempo, seguido do post hoc de Bonferroni.

Para eliminar a possível interferência do uso de beta-bloqueador nas variáveis hemodinâmicas, foram excluídos aqueles pacientes que fazem uso dessa droga, e todas as análises anteriores foram repetidas (Anexo 2).

Diferenças significativas foram consideradas quando $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Características Físicas

As características físicas são apresentadas na Tabela 2. Não houve diferença significativa com relação ao gênero, idade, força máxima, estatura, massa corporal, IMC, circunferência do quadril, circunferência do braço direito e circunferência do braço esquerdo entre os grupos CH e Controle. No entanto, o grupo CH apresentou maior circunferência da cintura quando comparado ao grupo Controle.

Tabela 2. Características físicas dos grupos cirrótico e controle

Variável	Grupo CH	Grupo Controle	p
	(n=15)	(n=15)	
Gênero (H/M)	10/05	07/08	0,28
Idade (anos)	51,20 ± 13,27	42,26 ± 14,66	0,09
Força Máxima (kgf)	33,46 ± 9,16	33,97 ± 10,11	0,88
Estatuta (m)	1,61 ± 0,07	1,67 ± 0,08	0,08
Massa Corporal (kg)	70,85 ± 13,36	70,28 ± 10,90	0,89
IMC (kg/m ²)	26,71 ± 3,97	25,08 ± 2,34	0,18
Circ. Quadril (cm)	100,07 ± 8,15	100,50 ± 6,67	0,87
Circ. Cintura (cm)	95,24 ± 9,24	82,53 ± 8,74	<0,01
Circ. Braço Dir. (cm)	29,24 ± 3,80	27,53 ± 7,43	0,43
Circ. Braço Esq. (cm)	29,18 ± 4,04	28,50 ± 2,89	0,59

Valores média ± DP. IMC = índice de massa corporal.

5.1.1 Caracterização do grupo cirrótico

As etiologias da cirrose, bem como a classificação *Child* dos pacientes são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Etiologia e classificação Child da cirrose hepática

Etiologia	Nº voluntários
Álcool	6
Hepatite C	3
Colangite Esclerosante primária	2
Esteato-Hepatite	1
Ductopenia induzida por drogas	1
Vírus C + Álcool	1
Via biliar secundária	1
Classificação Child	
A	9
B	4
C	2
Total	15

Child=Child-Turcotte-Pugh.

A tabela 4 indica os medicamentos tomados pelos pacientes com cirrose hepática, bem como o número de pacientes cirróticos descompensados em ascite e encefalopatia desse grupo.

Tabela 4. Medicamentos em uso e Descompensações dos pacientes com cirrose hepática

Medicamentos	Nº voluntários
Propranolol	5
Furosemida	7
Espiro lactona	7
Lactulona	1
Descompensações	
Ascite	9
Encefalopatia	3

5.2 Perfil metabólico

As variáveis bioquímicas dos grupos estão apresentadas na Tabela 5. Como esperado, o grupo CH apresentou maiores valores de aspartato

aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), e gamaglutamiltransferase (GGT); e menor valor plaquetário quando comparado ao grupo Controle. Além disso, as demais variáveis foram semelhantes entre os grupos CH e Controle.

Tabela 5. Perfil metabólico de cirróticos e controle

Variável	Grupo CH (n=15)	Grupo Controle (n=15)	p
Albumina (g/dL)	3,56 ± 0,64	4,37 ± 0,42	<0,00
Bilirrubina Total (mg/dL)	2,89 ± 3,75	0,59 ± 0,25	0,06
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	1,50 ± 2,92	0,40 ± 0,15	0,25
RNI	1,10 ± 0,15	1,03 ± 0,04	0,18
GGT (U/L)	140,69 ± 187,7	21,81 ± 11,60	0,04
AST /TGO (U/L)	86,46 ± 102,96	21,63 ± 6,21	0,04
ALT /TGP (U/L)	39,69 ± 25,70	18,48 ± 7,87	0,01
Creatinina (mg/dL)	0,79 ± 0,19	0,89 ± 0,13	0,15
Plaqueta (µg)	92.250 ± 37699	231.472 ± 47060	<0,01

Valores Média ± DP. RNI= razão normalizada internacional; GGT= gamaglutamiltransferase; AST=aspartato aminotransferase; ALT- alanina aminotransferase.

5.3 Características hemodinâmicas de repouso

A Tabela 6 apresenta as características hemodinâmicas de repouso do grupo CH e Controle. Para essas características ambos os grupos apresentaram valores semelhantes.

Tabela 6. Características hemodinâmica de repouso

Variável	Cirrótico	Controle	p
PAS (mmHg)	121,33 ± 13,53	126,00 ± 16,69	0,40
PAD (mmHg)	64,14 ± 10,53	65,53 ± 7,62	0,68
PAM (mmHg)	82,28 ± 9,33	84,93 ± 8,75	0,43
FC (bpm)	61,13 ± 9,61	68,80 ± 9,51	0,11
FSA (ml/min/100ml)	2,79 ± 0,95	2,28 ± 0,97	0,15
CVA (unidades)	3,56 ± 1,27	2,72 ± 1,09	0,12

Valores: Média ± DP; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média.; FC= frequência cardíaca.; FSA= fluxo sanguíneo do antebraço.; CVA=condutância vascular do antebraço.

5.4 Respostas hemodinâmicas durante o exercício físico

Os dois grupos apresentaram aumento similar das variáveis frequência cardíaca, fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço durante o exercício físico (Tabela 7).

Tabela 7. Respostas hemodinâmicas durante o exercício físico isométrico

Variáveis	Grupo	Exercício Físico a 30% CVM		
		Delta 1º min	Delta 2º min	Delta 3º min
FC (bpm)	Cirrose	2,60±2,41	6,60±4,00*	9,66 ± 5,59*
	Controle	4,46±4,34	9,06±4,84*	11,60 ± 5,70 *
FS (ml/min/100ml)	Cirrose	0,12±0,34*	0,61±0,86*	0,97 ± 0,71 *
	Controle	0,62±0,75*	1,04±1,22*	1,28 ± 1,37 *
CVA (unidades)	Cirrose	0,03±0,37*	0,38±0,98	0,56 ± 0,74 *
	Controle	0,59±0,76*	0,70±1,25	0,72 ± 1,43 *

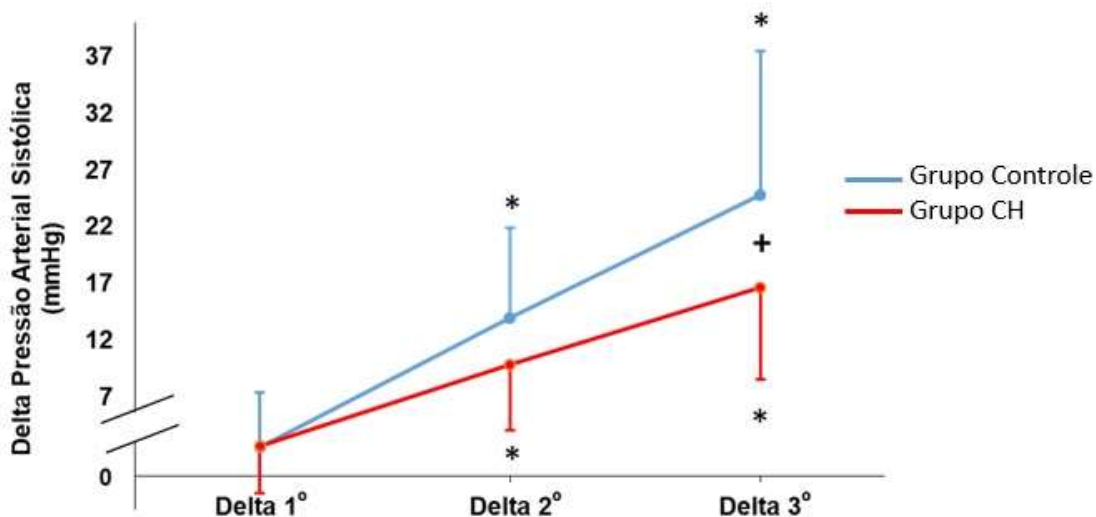
Valores = média ± DP. FC=frequência cardíaca; FS= fluxo sanguíneo do antebraço.

* = diferença significativa em relação ao basal (p<0,05).

No entanto, as variáveis: pressão arterial sistólica, diastólica e média dos grupos, se comportaram de maneira distinta. Embora ambos os grupos tenham aumentado a pressão arterial durante o exercício físico, o Grupo CH apresentou deprimida resposta em comparação ao Grupo Controle.

Para a pressão arterial sistólica (PAS) o Grupo CH, no primeiro e segundo minuto do exercício, apresentou resposta similar ao grupo controle, porém, no terceiro minuto de exercício, o Grupo CH, apresentou menor aumento PAS que o grupo controle (Figura 2).

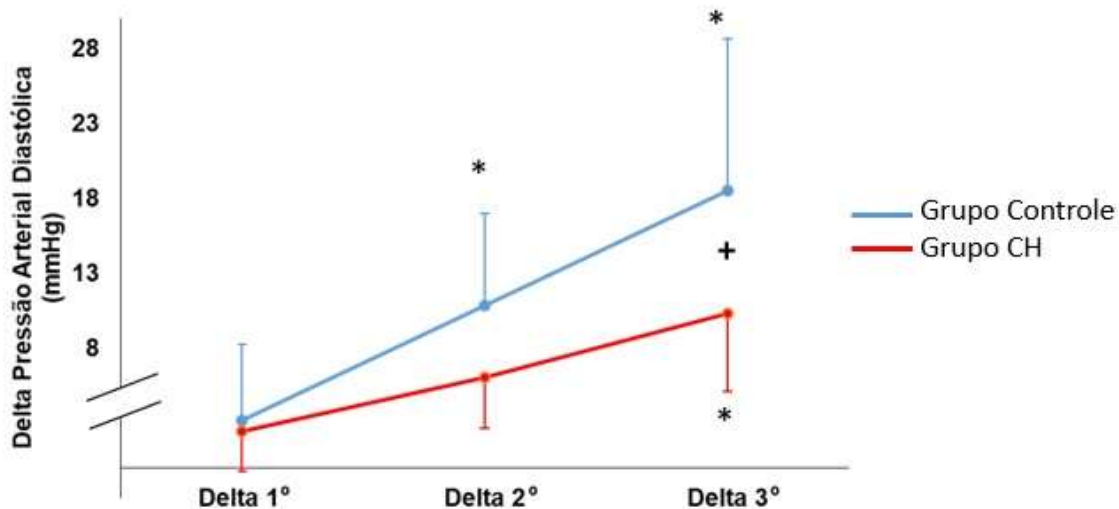
Figura 2. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante o exercício isométrico



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

Na pressão arterial diastólica (PAD) esse comportamento se repetiu. No primeiro e segundo minuto do exercício físico, o Grupo CH apresentou resposta semelhante ao grupo controle, porém no terceiro minuto de exercício o Grupo CH menor aumento da PAD que o grupo controle (Figura 3).

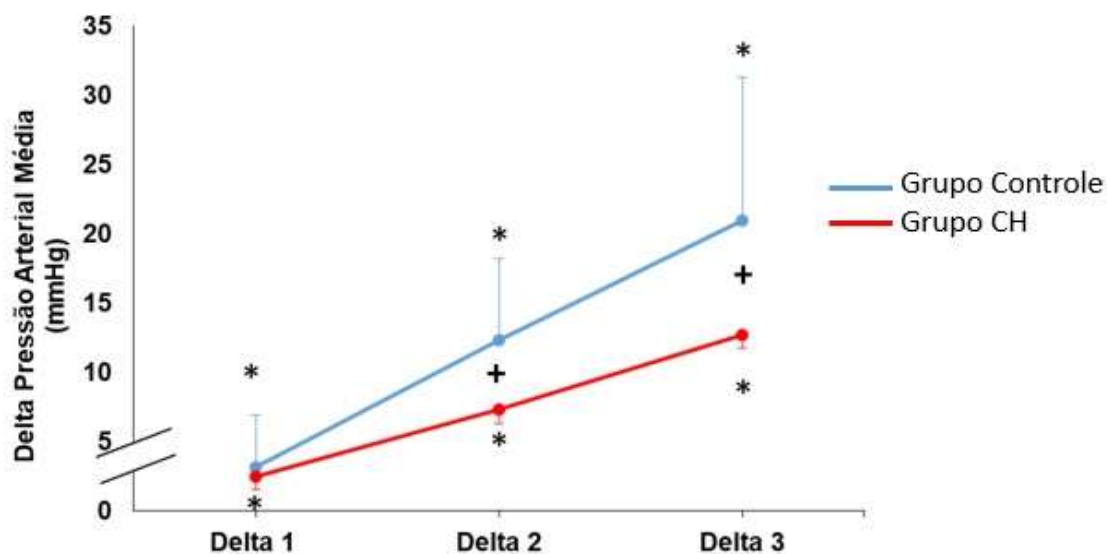
Figura 3. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante exercício físico isométrico



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

No comportamento da pressão arterial média (PAM), embora, durante o primeiro minuto de exercício físico, os grupos (cirrótico e controle) apresentassem comportamento semelhante, no segundo e terceiro minuto de exercício físico, os cirróticos apresentaram menor aumento da pressão arterial média que o controle (Figura 4).

Figura 4. Delta absoluto da pressão arterial média durante exercício físico isométrico



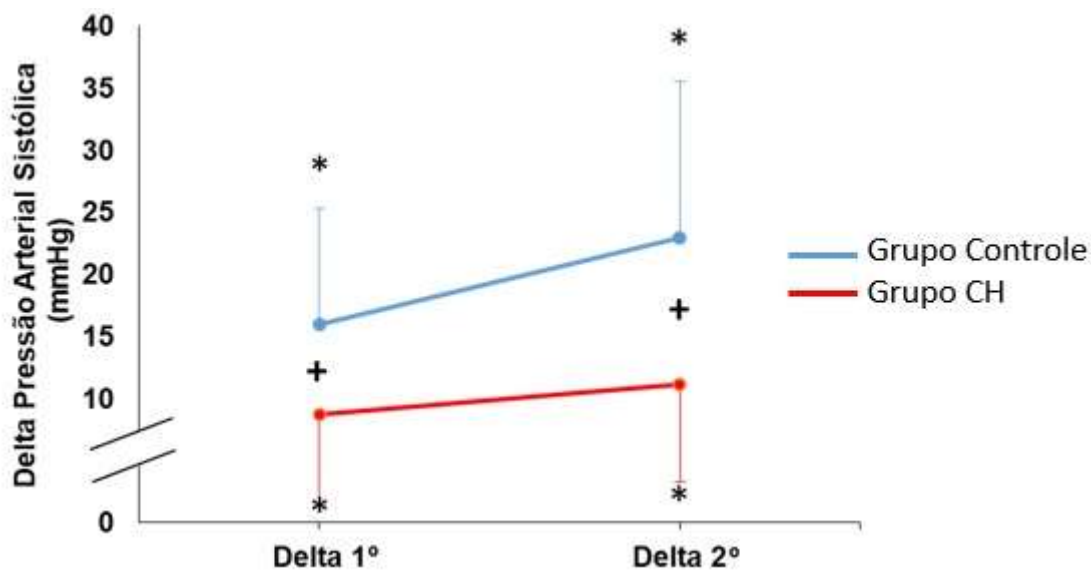
*=Diferença significativa em relação ao basal ($p<0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p<0,05$).

As interpretações dos resultados são semelhantes quando excluídos aqueles pacientes que faziam uso de beta-bloqueador (Anexo 2).

5.5 Metaborreflexo da pressão arterial

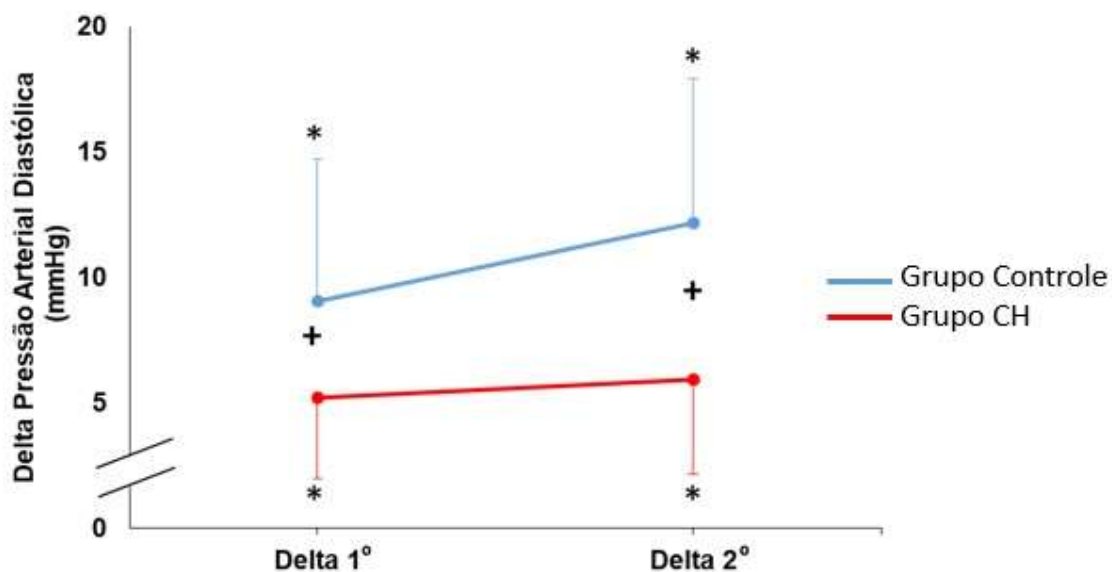
Durante os dois minutos de oclusão circulatória, os grupos apresentaram significativo aumento dos valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média (Efeito tempo: Grupo Cirrose $p < 0,001$, $p < 0,001$ e Grupo Controle $p < 0,001$, $p < 0,001$ para todas as variáveis apresentadas). No entanto, o grupo cirrótico exibiu menores valores da pressão arterial sistólica, da pressão arterial diastólica e da pressão arterial média (Figuras 5, 6 e 7).

Figura 5. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante a oclusão circulatória



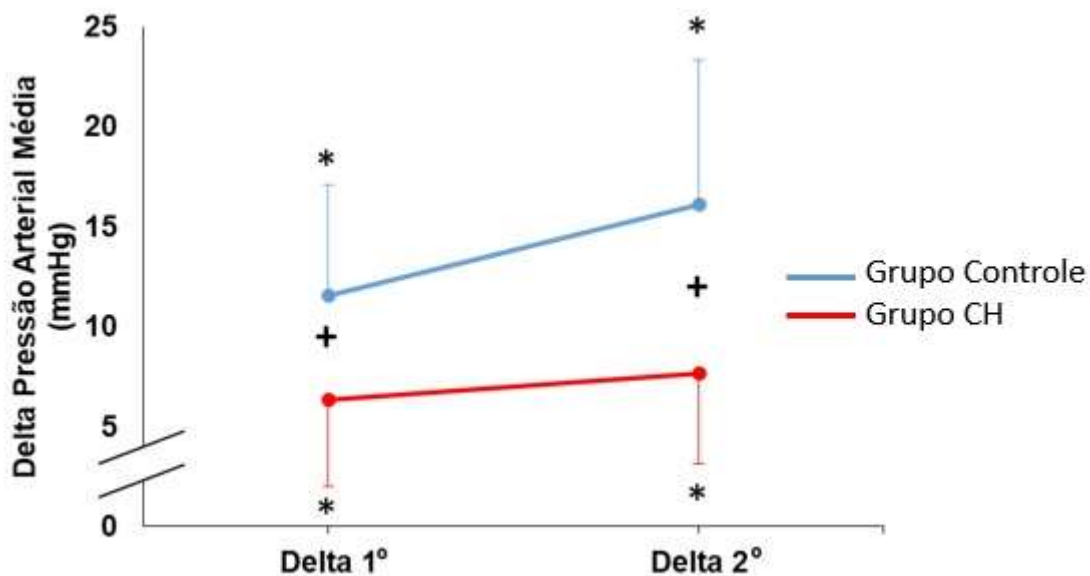
*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Figura 6. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante a oclusão circulatória



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

Figura 7. Delta absoluto da pressão arterial média durante a oclusão circulatória



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

As interpretações dos resultados são semelhantes quando excluídos aqueles pacientes que faziam uso de beta-bloqueador (Anexo 2).

6 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que a deprimida resposta pressórica de paciente com cirrose hepática foi explicada, pelo menos em parte, por importante prejuízo no controle do metaborreflexo muscular desses pacientes.

6.1 Variáveis hemodinâmicas medidas em repouso

No presente estudo, a pressão arterial, a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo e a condutância vascular do antebraço, foram semelhantes entre os grupos com cirrose hepática e controle.

De maneira similar, Helmy et al. (2001) demonstrou valores de pressão arterial semelhantes entre o grupo cirrótico e controle durante o repouso. Fortalecendo esses resultados, estudo com pacientes portadores cirrose hepática demonstrou valores similares entre o grupo doente e o grupo controle saudável para a pressão arterial (POZZI et al., 1997). Por outro lado, Henriksen et al. (2001) observaram menor pressão arterial no grupo cirrótico, quando comparado ao controle. Corroborando com esse achado, Torregosa et al. (2005) encontraram menor valor de pressão arterial média para o grupo cirrótico, quando comparado a um grupo controle.

Com relação à frequência cardíaca, os resultados são um pouco controversos na literatura. Pesquisadores avaliaram a frequência cardíaca de pacientes cirróticos pré-ascíticos e saudáveis. Nesse estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos avaliados (WONG et al., 2001). Do mesmo modo, Pozzi et al. (1997) demonstraram em pacientes cirróticos sem a presença de ascite valores de frequência cardíaca semelhantes ao grupo controle. Por outro lado, quando esse mesmo estudo avalia a frequência cardíaca de cirróticos, com a presença de ascite, os resultados se alteram, de modo que o grupo cirrótico apresenta maiores valores dessa variável em relação ao grupo controle (POZZI et al., 1997). Além disso, apoiando esse achado, Kelbaek et al. (1987) demonstraram maiores valores de frequência cardíaca no grupo cirrótico, quando comparado ao grupo controle saudável.

Por fim, a literatura também apresenta divergência no que se refere aos resultados sobre o fluxo sanguíneo e a condutância vascular do antebraço. Estudo avaliando o fluxo sanguíneo, pela técnica de pletismografia de oclusão venosa, de pacientes cirróticos não encontrou diferença significativa nos valores dessa variável entre o grupo cirrótico e controle (HELMY et al., 2001), do mesmo modo, trabalho com cirróticos e saudáveis, demonstrou valores similares de fluxo sanguíneo do antebraço para os grupos. Por outro lado, dados da literatura sugerem que, com o progredir da doença hepática, os pacientes cirróticos começam a apresentar desequilíbrio de substâncias vasoativas dando origem vasodilatação esplâncnica e periférica. (IWAKIRI; GROSZMANN, 2007).

Nesse contexto, tem sido demonstrado que as divergências com relação aos resultados de pressão arterial, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo e condutância vascular do antebraço descritos acima podem ser atribuídas, principalmente, ao grau de severidade da doença. De fato, todos os estudos que observaram diferenças significativas entre os grupos avaliados, os pacientes com cirrose hepática eram categorizados com doença mais severa (KELBAEK et al., 1987; HENRIKSEN et al.; 2001; TORREGOSA et al; 2005; IWAKIRI; GROSZMANN, 2007). E ainda, essa hipótese é reafirmada pela correlação direta e positiva que existe entre a severidade da doença hepática e o comprometimento do sistema hemodinâmico (PLANAS et al., 2006). De maneira contrária, aqueles que não reportaram diferença significativa entre pacientes com cirrose hepática e saudáveis no que se refere às variáveis mencionadas anteriormente avaliaram amostras com 100% dos indivíduos doentes classificados no estágio mais brando da doença hepática (HELMY et al., 2001), bem como pacientes sem a presença de ascite (POZZI et al., 1997; WONG et al., 2001).

6.2 Comportamento hemodinâmico durante o exercício físico

O presente estudo demonstrou que pacientes com cirrose hepática apresentam resposta reduzida das pressões arteriais sistólica, diastólica e média durante o exercício físico isométrico de preensão manual. De modo semelhante, estudo prévio também observou menor resposta da pressão

arterial diastólica ao submeter pacientes com cirrose a um protocolo de exercício físico isométrico (BERNARDI et al., 1991). No entanto, no referido estudo, a descrição do exercício físico empregado não apresenta muitos detalhes, o que dificulta a elaboração de comparação mais adequada entre as pesquisas. Ademais, estudo avaliando as respostas hemodinâmicas ao exercício físico dinâmico, na bicicleta ergométrica, em indivíduos com cirrose hepática e indivíduos controles, encontrou valores inferiores de pressão arterial no grupo com cirrose hepática, quando comparado ao grupo controle.

Por outro lado, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos cirrótico e controle com relação ao comportamento da frequência cardíaca durante o exercício físico. De modo distinto, tem sido observado na literatura que pacientes cirróticos, frente ao esforço máximo apresentam incapacidade cronotrópica, no entanto esse comportamento não é observado no esforço submáximo (KELBAEK et al., 1987; WONG et al.; 2001). Logo, é provável que esse fato seja a explicação para a diferença dos achados do presente estudo em comparação com a literatura. Em conjunto, esses resultados indicam que pacientes com cirrose hepática apresentam resposta preservada da frequência cardíaca frente ao exercício físico submáximo. Nesse sentido, as discrepâncias entre os achados da frequência cardíaca podem ser explicadas, pelo menos em parte, pela diferença tanto de intensidade do esforço quanto da massa muscular envolvida. Nessa perspectiva, já tem disso descrito na literatura que o exercício físico com maior massa muscular e maior intensidade proporciona maior repercussão hemodinâmica (FORJAS, 2010; NERY; ANDRELLA, 2012).

Por fim, no presente estudo, o grupo cirrose hepática apresentou comportamento do fluxo sanguíneo e da condutância vascular do antebraço durante o exercício físico similar ao grupo controle. Embora, até o momento, nenhum estudo tenha avaliado a resposta vasodilatadora durante o exercício físico em pacientes cirróticos, durante o repouso, pacientes em categorias menos avançadas da doença hepática (estágio A da classificação *Child-Pugh*), apresentavam valores de fluxo sanguíneo do antebraço semelhantes a controles saudáveis (HELMY et al., 2001). Entretanto, com o aumento da severidade da doença hepática, pacientes cirróticos, apresentam desequilíbrio de substâncias vasoativas dando origem vasodilatação esplâncnica e periférica. (IWAKIRI; GROSZMANN, 2007).

6.3 Fatores envolvidos na resposta da pressão arterial durante o exercício físico

A deprimida resposta pressórica frente ao exercício físico apresentada pelos pacientes cirróticos pode ser explicada por um conjunto de fatores. Primeiramente, é possível que alterações na resposta do débito cardíaco respondam, pelo menos em parte, por essa resposta anormal (Macardle). Sabendo-se que o débito cardíaco é o produto entre a frequência cardíaca e o volume sistólico, é provável que modificações nessas variáveis estejam associadas ao fenômeno em questão. Nesse contexto, não observamos diferença entre os grupos cirrose hepática e controle com relação ao comportamento da frequência cardíaca durante o exercício físico. Portanto, caso o débito cardíaco esteja envolvido na redução da resposta pressórica, o volume sistólico é o responsável por tal envolvimento.

Nesse contexto, é importante relatar um estudo que demonstrou incapacidade de aumento da fração de ejeção e, conseqüentemente, do débito cardíaco, em pacientes com cirrose hepática (WONG et al., 2001). No entanto, o exercício físico foi realizado até o máximo (WONG et al., 2001). Além disso, o referido estudo também encontrou menor resposta da frequência cardíaca frente ao esforço máximo, fato que não foi observado quando realizado exercício físico submáximo (KELBAEK et al., 1987). Logo, apesar do possível envolvimento do volume sistólico nos resultados do presente estudo, não é possível afirmar sua contribuição. Assim, o presente estudo levanta a hipótese de que avaliar as respostas cardiovasculares durante o exercício de moderada intensidade e que envolva menores grupamentos muscular seria de grande importância.

Além disso, a resposta deprimida da pressão arterial poderia ser explicada também pela redução da resistência periférica total. Contudo, o presente estudo não observou diferença significativa entre os grupos com relação ao comportamento da condutância vascular do antebraço durante o exercício físico. Apesar desse resultado, não podemos descartar a hipótese de que a redução da resistência vascular periférica total durante o exercício físico tenha ocorrido de maneira mais pronunciada nos pacientes com cirrose hepática. Isso porque a maioria dos pacientes avaliados no presente estudo

eram categorizados com doença hepática menos severa, *child A*. Essa hipótese fundamenta-se também em pesquisa desenvolvida com modelo experimental (ABRALDES et al., 2006).

Nesse estudo, os autores objetivaram investigar o efeito do grau de hipertensão portal sobre o comprometimento hemodinâmico em ratos. Para isso, implantaram cateteres de pequeno, médio e grande calibres na veia porta desses animais. Com esse procedimento, os pesquisadores puderam observar que os ratos que tiveram indução de hipertensão portal de menor magnitude, apresentavam comprometimento do sistema vascular intra-hepático apenas. Entretanto, nos ratos que o cateter de médio calibre foi implantado, foram observadas alterações nos leitos intra-hepática e esplâncnico. Por fim, os animais com maior indução de hipertensão portal foram os que exibiram modificações nos vasos intra-hepáticos, esplâncnicos e sistêmicos (ABRALDES et al., 2006).

Logo, o referido estudo foi capaz de demonstrar efeito dose-resposta entre o grau de hipertensão portal e a extensão de prejuízo no leito vascular. Nessa perspectiva, o fato de não ter sido observada diferença na resistência vascular do antebraço a despeito de reduzida resposta da pressão arterial diastólica, hipotetizamos que possa ter ocorrido importante vasodilatação esplâncnica secundária ao aumento do *shear stress* (ABRALDES et al., 2006).

Por fim, alterações no controle autonômico cardíaco e vascular podem ser os responsáveis pelas inadequadas respostas da pressão arterial durante o exercício físico encontradas no presente estudo. Nesse contexto, a presente dissertação demonstra que pacientes com cirrose hepática apresentam hipoativação metaborreflexa durante o exercício físico isométrico de preensão palmar.

6.4 Comportamento do metaborreflexo muscular da pressão arterial

Durante a manobra de oclusão circulatória pós exercício físico é esperado que a pressão arterial permaneça acima dos níveis de repouso devido a ativação do metaborreflexo muscular (BONDE-PETERSEN et al., 1978; VICTOR et al., 1988; BULL et al., 1989; RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009).

Portanto, a partir das respostas da pressão arterial durante essa manobra, pode-se inferir sobre o funcionamento desse mecanismo reflexo. Nesse sentido, tem sido investigada a atuação do controle metaborreflexa frente ao esforço físico em diversas populações: hipertensos, diabéticos e síndrome metabólica. (SAUSEN et al., 2009; ROBERTO et al., 2012; MILIA et al., 2015).

Esses estudos mostraram que a síndrome metabólica é caracterizada por hiperativação do metaborreflexo muscular, por outro lado no diabetes ocorre o contrário, ou seja, hipoativação do referido mecanismo reflexo, enquanto na hipertensão arterial os dados da literatura oscilam entre a hiperativação e hipoativação metaborreflexa (RONDON et al., 2006; SAUSEN et al., 2009; ROBERTO et al., 2012; MILIA et al., 2015).

Em pacientes com cirrose hepática, demonstramos, pela primeira vez, que a atuação do metorreflexo está diminuída nesses pacientes. Logo, a presente dissertação soma ao conhecimento científico a demonstração de um mecanismo que explica, pelo menos em parte, a deprimida resposta da pressão arterial frente ao exercício físico exibida por pacientes com cirrose hepática.

Os mecanismos envolvidos na disfunção metaborreflexa muscular na cirrose hepática estão além do escopo do presente estudo. No entanto, sabendo que a resposta metaborreflexa é regulada por aferências periféricas e aferências centrais (AMANN et al., 2010; MURPHY et al., 2011), é plausível pensar em possíveis comprometimentos na transmissão dos estímulos via fibras aferentes do tipo IV e/ou nas respostas reflexas desencadeadas por esse sistema.

Nesse contexto, já foi demonstrado que pacientes com cirrose hepática apresentam importante atraso na condução dos impulsos nervosos (CHAUDHRY et al., 1999) o que poderia atrasar, tanto a transmissão do sinal ao bulbo, quanto a resposta desse centro ao sistema cardiovascular. Somado a isso, assim como na diabetes (ROBERTO et al., 2012), o comprometimento da resposta da pressão arterial pode ser devido a incapacidade de aumento da atividade nervosa simpática. Embora a cirrose hepática seja caracterizada por hiperatividade simpática (MOLLER; HENRIKSEN, 2002), tal efeito parece não desencadear ações vasculares e cardíacas. De fato, foi observada redução do

fluxo sanguíneo secundário à infusão de fenilefrina nos pacientes com cirrose hepática e nos controles. Contudo, a magnitude da resposta foi significativamente inferior nos pacientes com doença do fígado, sugerindo baixa reatividade vascular α adrenérgica. (BIERBRIER et al., 1994).

Além dessa alteração no controle autonômico vascular, outra possível explicação para a hipoativação metaborreflexa desses pacientes pode ser atribuída à ineficiência cardíaca em responder aos estímulos simpáticos. Nesse sentido, já foi descrito que pacientes com cirrose hepática apresentam importante redução de receptores β adrenérgicos cardíacos (MOLLER; HENRIKSEN, 2010).

Por fim, já foi demonstrado em outras patologias, como a insuficiência cardíaca, que a hipoativação metaborreflexa é atribuída ao *down regulation* dos receptores vaniloides TRPv1, localizados nas terminações nervosas das fibras do tipo IV (SMITH et al., 2005). Esse estudo atribui, como um fator importante para a deterioração desses receptores, a intensa acidificação do pH sanguíneo presente na insuficiência cardíaca (SMITH et al., 2005).

Desse modo, sabendo que a hiponatremia é uma condição recorrente na cirrose hepática que se caracteriza pela reduzida concentração de sódio sanguíneo, a despeito da intensa retenção desse sal pelo rim, causando importante redução do pH sanguíneo e, portanto, a acidificação do meio (SCHEINER et al., 2017) é plausível ponderar que talvez, também na cirrose hepática exista um *down regulation* de TRPv1. No entanto, estudos futuros são necessários no que concerne a investigação da integridade dos receptores vaniloide TRPv1 na cirrose hepática.

6.5 Implicações Clínicas

Já está bem descrito na literatura que durante o exercício físico há aumento tanto na velocidade do fluxo sanguíneo quanto na pressão de perfusão para as artérias intracranianas que irrigam regiões corticais que representam os segmentos dos braços e pernas, bem como para o coração (MCARDLE et al., 2008; MATTOS, 2016). Dessa forma, é possível inferir que a deprimida resposta pressórica frente ao exercício físico resultaria em baixa pressão de perfusão para órgãos essenciais, tais como o

cérebro e o coração, o que conseqüentemente levaria à prejuízos cognitivos, fadiga precoce, menor percepção a dor (DUSCHEK; SCHANDRY, 2006) e isquemia cardíaca.

6.6 Limitações do estudo

O presente estudo não avaliou as concentrações de lactato, ph e k+, metabólitos resultantes do exercício físico, que garantiriam que realmente houve o acúmulo de metabólitos no membro exercitado do voluntário.

Entretanto, já tem sido demonstrado na literatura que o exercício a 30% da contração voluntária máxima já seria capaz de causar importante acúmulo desses metabólitos (AHLBORG et al., 1972).

Ademais, esse método é amplamente utilizado em estudos (NEGRÃO et al., 2001; TROMBETTA et al., 2003; RONDON et al., 2006) com o intuito de investigar a contribuição metaborreflexa.

6.7 Perspectivas de estudo

Um ponto relevante a ser investigado são os possíveis envolvimentos do comando central e mecanorreceptores na resposta da pressão arterial. O acompanhamento longitudinal desses pacientes poderia nos dar a relação entre as alterações hemodinâmicas decorrentes do exercício físico e a sobrevida de pacientes cirróticos.

Além disso, avaliar a existência de efeito dose resposta entre o grau de hipertensão portal (ou algum outro marcador da doença como *Child*) e o comprometimento metaborreflexo.

Por fim, como especulado anteriormente, é possível que os receptores presentes no terminal nervoso das fibras aferentes do tipo IV, Rpv1, não esteja funcionando de maneira adequada, nesse sentido avaliar o funcionamento desse receptor é de extrema importância para explicar o comportamento inadequado do metaborreflexo nessa população.

7 CONCLUSÃO

Pacientes cirróticos apresentam resposta deprimida das pressões arteriais sistólica, diastólica e média em resposta ao exercício físico. Esse comportamento pode ser explicado, pelo menos em parte, por menor ativação metaborreflexa.

REFERÊNCIAS

ABRALDES, J. G.; IWAKIRI, Y.; LOUREIRO-SILVA, M.; HAQ, O.; SESSA, W.C.; GROSZMANN, R. J. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.** 290: G980–G987, 2006. doi:10.1152/ajpgi.00336.2005.

AHLBORG, B.; BERGSTROM, J.; EKELUND, L. G.; GUARNIERI, G.; HARRIS, R. C.; HULTMAN, E.; NORDESJO, L. O. Muscle metabolism during isometric exercise performed at constant force. **J Appl Physiol**, 1972, 33: 224-228.

ALVES, M. J.; RONDON, M. U.; SANTOS, A. C.; DIAS, R. G.; BARRETTO, A. C.; KRIEGER, E. M.; MIDDLEKAUFF, H. R.; NEGRÃO, C. E. Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. **Clin Auton Res**, v. 17, n. 6, p. 364-9, Dec 2007.

AMANN, M.; BLAIN, G. M.; PROCTOR, L. T.; SEBRANEK, J.J.; PEGELOW, D. F.; DEMPSEY, J. A. Group III and IV muscle afferents contribute to ventilatory and cardiovascular response to rhythmic exercise in humans. **J Appl Physiol**, v. 109, n.4, p. 966-76, Oct 2010.

ANDRADE JÚNIOR, D. R. de; GALVÃO, F. H. F.; SANTOS, S. A. dos; ANDRADE, D. R. de. Ascite - estado da arte baseado em evidências. **Rev Assoc Med Bras.**, 2009; 55(4): 489-96.

BANERJEE, B. J. K. Portal hypertension. **Medical Journal Armed Forces India**, 68, 2012, 276-279.

BATALLER, R.; BRENNER, D. Liver fibrosis. **The journal of clinical investigation** v. 115, n. 2, p. 209–218, 2005.0021-9738.

BERNARDI, M.; RUBBOLI, A.; TREVISAN, F.; CANCELLIERI, C.; LIGABUE, A.; BARALDINI, M.; GASBARRINI, G. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. **Journal of Hepatology**, 1991; 12: 207-2016.

BIERBRIER, G. S.; ADAMS, P. C.; FELDMAN, R. D. Vascular α -adrenergic responsiveness is reduced in cirrhosis. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 56, n. 6, part 1, 668-671, 1994.

BLACHIER, M.; LELEU, H.; PECK-RADOSAVLJEVIC, M.; VALLA, D. C.; ROUDOT-THORAVEL, F. **The Burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data.** EASL – European Association for the Study of the Liver. 2013. 64p.

BONDE-PETERSEN, F.; ROWELL, L. B.; MURRAY, R. G.; BLOMQUIST, G. G.; WHITE, R.; KARLSSON, E.; CAMPBELL, W.; MITCHELL, J. H. Role of cardiac output in the pressor responses to graded muscle ischemia in man. **J Appl Physiol**, v. 45, n. 4, p. 574-80, Oct 1978.

BULL, R. K.; DAVIES, C. T. M.; LIND, A. R.; WHITE, M. J. The human pressor response during and following Voluntary and evoked isometric contraction with Occluded local blood supply. **Journal of Physiology**, 1989, 411, pp. 63-70.

CAHILL, P. A.; REDMOND, E. M.; SITZMANN, J. V. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. **Pharmacology & Therapeutics**, 89, 2001, 273-293.

CAMARA, Paula Rubya Souza. Endogenous vasoactive mediators in defense of portal hypertensive gastric mucosa. **Journal of Experimental and Integrative Medicine**, Jan-Mar 2015, v. 5, Issue 1. doi: 10.5455/jeim.290115.rw.010

CARVALHO, J. R. de; PORTUGAL, F. B.; FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R.; SCHRAMM, J. M. de A. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática – Brasil, 2008. **Epidemiol Serv Saúde**, Brasília, 23(4):691-700, out-dez 2014. doi: 10.5123/S1679-49742014000400011

CHAUDHRY, V.; CORSE, A. M.; O'BRIAN, R.; CORNBLATH, D. R.; KLEIN, A. S.; THULUVATH, P. J. Autonomic and Peripheral (Sensorimotor) Neuropathy in Chronic Liver Disease: A Clinical and Electrophysiologic Study. **Hepatology**, Vol. 29, No. 6, june. 1999, pp. 1698-1703.

CHILD, C.G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: **Saunders** 1964:50-64.

CORNETT, J. A.; HERR, M. D.; GRAY, K. S.; SMITH, M. B.; YANG, Q. X.; SINOWAY, L. I. Ischemic exercise and the muscle metaboreflex. **J Appl Physiol** 89: 1432–1436, 2000.

D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. **Journal of Hepatology**, 44, 2006, 217–231.

DUNCKER, D. J.; BACHE, R. J. Regulation of coronary blood flow during exercise. **Physiol Rev**, v. 88, n. 3, p. 1009-86, Jul 2008.

DUSCHEK, S.; SCHANDRY, R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. **Clin Auton Res**, 2007, 17:69–76. doi 10.1007/s10286-006-0379-7

FERGUSON, J. W.; DOVER, A. R.; CHIA, S.; CRUDEN, N. L. M.; HAYES, P. C.; NEWBY, D. E. Inducible nitric oxide synthase activity contributes to the regulation of peripheral vascular tone in patients with cirrhosis and ascites. **Gut**, 2006; 55: 542–546. doi: 10.1136/gut.2005.076562

FERNANDEZ-SEARA, J.; PRIETO, J.; QUIROGA, J.; ZOZAYA, J. M.; COBOS, M. A.; RODRIGUEZ-EIRE, J. L.; GARCIA-PLAZA, A.; LEAL, J. Systemic and Regional Hemodynamics in Patients With Liver Cirrhosis and Ascites. **Gastroenterology** v. 97, n. 5, p. 1304–1312, 1989.

FISHER, J. P.; YOUNG, C. N.; FADEL, P. J. Autonomic Adjustments to Exercise in Humans. **Comprehensive Physiology**. v. 5, April 2015, 475-512.

FORJAZ, C. L. M. Sistema Cardiovascular e Exercícios resistidos. In NEGRÃO, C. E. (Ed); BARRETO, A. C. P. (Ed); **Cardiologia do Exercício: do Atleta ao Cardiopata**. Barueri: Manole, 2010.

FREITAS, Isabelle Magalhães Guedes. **Disfunção vasodilatadora em pacientes com doença renal crônica**. Dissertação. Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. Juiz de Fora/MG. 2012. 76p.

FU, Q.; LEVINE, B. D. Exercise and the autonomic nervous system. **Handb Clin Neurol**, v. 117, p. 147-60, 2013.

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.

GARCIA-TSAO, Guadalupe. Portal hypertension. **Curr Opin Gastroenterol**, 2003; 19: 250-258

GERBES, A. L.; REMIEN, J.; JÜNGST, D.; SAUERBRUCH, T.; PAUMGARTNER, G. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. **Lancet**, 1986; 1:1409–1411.

GUTURU, P.; SHAH, V. New insights into the pathobiology of portal hypertension. **Hepatol Res**, 2009; 39:1016-1019.

HELMY, A.; JALAN, R.; NEWBY, D. E.; JOHNSON, N. R.; HAYES, P. C.; WEBB, D. J. 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.; MOLLER, S.; 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**, 2001; 49:112–118.

IELLAMO, F.; MASSARO, M.; RAIMONDI, G.; PERUZZI, G.; LEGRAMANTE, J. M. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 27-32, Jul 1999.

IWAKIRI, Y.; GROSZMANN, R. J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. **Journal of Hepatology** 46 (2007) 927–934.

KAMATH, P. S.; KIM, W. R. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). **Hepatology**, 2007; 45: 797-805.

KELBAEK, H.; RABOL, A.; BRYNJOLF, I. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. **Clinical Physiology**, 1987, 7, 3541.

KRAG, A.; BENDTSEN, F.; HENRIKSEN, J. H.; MOLLER, S. Cardiac effects of terlipressin in cirrhosis. Unmasking a cirrhotic cardiomyopathy. **J Hepatol**, 2007; 46:S96.

KRIEGER, E. M.; BRUM, P. C.; NEGRAO, C. E. Role of arterial baroreceptor function on cardiovascular adjustments to acute and chronic dynamic exercise. **Biol Res**, v. 31, n. 3, p. 273-9, 1998.

MATTOS, João Dario Martins de. **Regulação do fluxo sanguíneo cerebral durante exercício isométrico de preensão manual**: evidência da contribuição do sistema nervoso simpático. Dissertação. Pós-Graduação em Biomédicas. Universidade Federal Fluminense – UFF. Niterói/RJ. 2016. 39p.

MCARDLE, W. D.; KATCH, F. I.; KATCH, V. L. **Fisiologia do exercício**: energia, nutrição e desempenho humano. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

MILIA, R.; VELLUZZI, F.; ROBERTO, S.; PALAZZOLO, G.; SANNA, I.; SAINAS, G.; PUSCEDDU, M.; MULLIRI, G.; LOVISELLI, A.; CRISAFULLI, A. Differences in hemodynamic response to metaboreflex activation between obese patients with metabolic syndrome and healthy subjects with obese phenotype. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 309: H779–H789, 2015.

MIRA, Pedro Augusto de Carvalho. **Disfunção vasodilatadora durante o estresse mental em pacientes com doença renal crônica**. Dissertação. Pós-Graduação em Educação Física. Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF. Juiz de Fora/MG. 2012. 61p.

MOLLER, S.; BENDTSEN, F.; HENRIKSEN, J. H. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. **Can J Gastroenterol**, 2001, 15: 94–106.

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

_____. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 12, n. 4, p. 526–38, 2006.

_____. Cirrhotic cardiomyopathy. **Journal of Hepatology**, 2010, vol. 53,179–190.

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

MURPHY, M. N. et al. Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 301, n. 4, p. 191-04, Oct 2011.

NEGRÃO, C. E.; TROMBETTA, I. C.; BATALHA, L. T.; RIBEIRO, M. M.; RONDON, M. U. P. B.; TINUCCI, T.; FORJAZ, C. L. M.; BARRETO, A. C. P.; HALPERN, A.; VILARRES, S. M. F. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 281: H469–H475, 2001.

NERY, S. de S.; ANDRELLA, J. L. Respostas e adaptações cardiovasculares ao treinamento resistido dinâmico. **EFDeportes.com, Revista Digital**. Buenos Aires - Año 17 - Nº 168 - Mayo de 2012. Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd168/adaptacoes-cardiovasculares-ao-treinamento-resistido.htm>>. Acesso em 12 out. 2017.

OBERTI, F.; VALSESIA, E.; PILETTE, C.; ROUSSELET, M. C.; BEDOSSA, P.; AUBE, C.; GALLOIS, Y.; RIFFLET, H.; MAIGA, M. Y.; PENNEAU-FONTBONNE, D.; CALES, P. Noninvasive Diagnosis of Hepatic Fibrosis or Cirrhosis. **Gastroenterology**, 1997; 113:1609 –1616.

PINZANI, M.; ROSSELLI, M.; ZUCKERMANN, M. Liver cirrhosis. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 25, n. 2, p. 281–290, 2011.

PLANAS, R.; MONTOLIU, S.; BALLESTÉ, B.; RIVERA, M.; MIQUEL, M.; MASNOU, H.; GALERAS, J. A.; GIMÉNEZ, M.D.; SANTOS, J.; CIRERA, I.; MORILLAS, R. M.; COLL, S.; SOLÀ, R. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2006; 4: 1385-94.

POZZI, M.; CARUGO, S.; BOARI, G.; PECCI, V.; CEGLIA, S. de; MAGGIOLINI, S.; BOLLA, G. B.; ROFFI, L.; FAILLA, M.; GRASSI, G.; GIANNATTASIO, C.; MANCIA, G. Evidence of Functional and Structural Cardiac Abnormalities in Cirrhotic Patients with and Without Ascites. **Hepatology**, v. 26, n. 5, 1997, 1131-1137.

PUGH, R. N.; MURRAY-LYON, I. M.; DAWSON, J. L.; PIETRONI, M. C.; WILLIAMS, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **The British journal of surgery**, 1973, 60 (8): 646–9.

ROBERTO, S.; MARONGIU, E.; PINNA, M.; ANGIUS, L.; OLLA, S.; BASSAREO, P.; TOCCO, F.; CONCU, A.; MILIA, R.; CRISAFULLI, A. Altered hemodynamics during muscle metaboreflex in young type 1 diabetes patients. **J Appl Physiol** 113: 1323–1331, 2012.

ROCKEY, D. C.; CALDWELL, S. H.; GOODMAN, Z. D.; NELSON, R. C.; SMITH, A. D. Liver Biopsy. **Hepatology**, v. 49, n. 3, 2009. doi 10.1002/hep.22742

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

RONDON, M. U. P. B.; LATERZA, M.; MATOS, L. D. N. J. de; NEGRÃO, C. E. Abnormal Muscle Metaboreflex Control of Sympathetic Activity in Never-Treated Hypertensive Subjects. **American Journal of Hypertension**, AJH, September 200, v. 19, n. 9. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.02.001

ROWELL, L. B.; SHERIFF, D. D. Are muscle “chemoreflexes” functionally important? **NIPS**, v. 3, December 1988, 250-253.

ROWELL, L. B.; O'LEARY, D. S. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. **J Appl Physiol**, 1990 Aug; 69(2):407-18.

SAUSEN, M. T.; DELANEY, E. P.; STILLABOWER, M. E.; FARQUHAR, W. B. Enhanced metaboreflex sensitivity in hypertensive humans. **Eur J Appl Physiol**, 2009,105:351–356. DOI 10.1007/s00421-008-0910-8

SCAGLIONE, S.; KLIETHERMES, S.; CAO, G.; SHOHAM, D.; DURAZO, R.; LUKE, A.; VOLK, M. L. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States A Population-based Study. **J Clin Gastroenterol**, v. 49, n. 8, September 2015, 690-696.

SCHEINER, B.; LINDNER, G.; REIBERGER, T.; SCHNEEWEISS, B.; TRAUNER, M.; ZAUNER, C.; FUNK, G. C. Acid-base disorders in liver disease. **J Hepatol** (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.023>.

SMITH, S. A.; WILLIAMS, M. A.; LEAL, A. K.; MITCHEEL, J. H.; GARRY, M. G. The Capsaicin-Sensitive Afferent Neuron in Skeletal Muscle Is Abnormal in Heart Failure. **Circulation**. 2005; 111:2056-2065. Doi: 10.1161/01.CIR.0000162473.10951.0A

SORESI, M.; GIANNITRAPANI, L.; CERVELLO, M.; LICATA, A.; MONTALTO, G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. **World J Gastroenterol**, 2014 December 28; 20(48): 18131-18150.

TEIXEIRA, A. C.; SOUZA, F. F.; MOTA, G. de A.; MARTINELLI, A. de L. C.; SANKARANKUTTY, A. K.; SILVA, O. de C. e. Liver transplantation. Expectation with MELD score for liver allocation in Brazil. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 21 (Suplemento 1) 2006.

TORREGROSA, M.; AGUADÉ, S.; DOS, L.; SEGURA, R.; GÓNZALEZ, A.; EVANGELISTA, A.; CASTELL, J.; MARGARIT, C.; ESTEBAN, R.; GUARDIA, J.; GENESCA, J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. **Journal of Hepatology**, 42, 2005, 68–74. doi:10.1016/j.jhep.2004.09.008

TROMBETTA, I. C.; BATALHA, L. T.; RONDON, M. U.; LATERZA, M. C.; KUNIYOSHI, F. H.; GOWDAK, M. M.; BARRETTO, A. C.; HALPERN, A.; VILLARES, S. M.; NEGRÃO, C. E. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 285: H974–H982, 2003.

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

VICTOR, R. G.; BERTOCCI, L. A.; PRYOR, S. L. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell Ph 02during exercise in humans. **J Clin Invest**, v. 82, n. 4, p. 1301-5, Oct 1988.

WANG, H.; NAGHAVI, M.; ALLEN, C.; BARBER, R. M.; BHUTTA, Z. A.; CARTER, A.; CASEY, D. C. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p.1459–1544, 2016.

WONG, F.; GIRGRAH, N.; GRABA, J.; ALLIDINA, Y.; LIU, P.; BLENDIS, L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. **Gut**, 2001; 49:268–275.

ZANATTA, C. M.; CANANI, L. H.; SILVEIRO, S. P.; BURTTET, L.; NABINGER, G.; GROSS, J. L. Papel do Sistema Endotelina na Nefropatia Diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2008; 52/4:581-588.

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@ufla.br

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 N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

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

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

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no 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 - Resultados dos pacientes que não faziam uso de beta-bloqueador

Tabela 8. Características físicas dos grupos cirrótico e controle

Variável	Grupo CH (n=10)	Grupo Controle (n=15)	p
Gênero (H/M)	05/05	07/08	0,87
Idade (anos)	51 ± 13	42 ± 14	0,13
Força Máxima (kgf)	31,46 ± 7,34	33,9 ± 10	0,88
Estatura (m)	1,58 ± 0,06	1,67 ± 0,08	0,01
Massa Corporal (kg)	65,17 ± 11,63	70,28 ± 10,90	0,27
IMC (kg/m ²)	25,99 ± 4,36	25,0 ± 2,3	0,50
Circ. Quadril (cm)	98,18 ± 8,57	100,50 ± 6,67	0,45
Circ. Cintura (cm)	91,52 ± 8,35	82,53 ± 8,74	<0,01
Circ. Braço Dir. (cm)	28,78 ± 4,42	27,53 ± 7,43	0,63
Circ. Braço Esq. (cm)	28,94 ± 4,76	28,50 ± 2,89	0,77

Valores média ± DP. IMC= índice de massa corporal.

Tabela 9. Etiologia da cirrose hepática

Etiologia	Nº voluntários
Álcool	3
Hepatite C	3
Colangite Esclerosante primária	1
Esteato-Hepatite	1
Ductopenia induzida por drogas	1
Via biliar secundária	1
Classificação CP	
A	6
B	2
C	2
Total	10

CP = Child Turcotte-Pugh

Tabela 10. Medicamentos em uso e Descompensações dos pacientes com cirrose hepática

Medicamentos	Nº voluntários
Furosemida	3
Espiro lactona	3
Lactulona	1
Descompensações	
Ascite	3
Encefalopatia	1

Tabela 11. Perfil metabólico de cirróticos e controle

Variável	Grupo CH (n=15)	Grupo Controle (n=15)	p
Albumina (g/dL)	3,55 ± 0,74	4,37 ± 0,42	<0,00
Bilirrubina Ttal (mg/dL)	2,94 ± 4,30	0,59 ± 0,25	0,10
Bilirrubina Indireta (mg/dL)	1,82 ± 3,72	0,40 ± 0,15	0,24
RNI	1,11 ± 0,17	1,03 ± 0,04	0,22
GGT (U/L)	136,25 ± 180,32	21,81 ± 11,60	0,04
AST /TGO (U/L)	86,75 ± 109,47	21,63 ± 6,21	0,06
ALT /TGP (U/L)	43,50 ± 26,53	18,48 ± 7,87	<0,00
Creatinina (mg/dL)	0,75 ± 0,20	0,89 ± 0,13	0,08
Plaqueta (µg)	109007± 39191	231472± 47060	<0,00

Valores Média ± DP. RNI= razão normalizada internacional; GGT= gamaglutamiltransferase; AST=aspartato aminotransferase; ALT- alanina aminotransferase.

Tabela 12. Características hemodinâmicas de repouso de cirróticos e controle

Variável	Cirrótico	Controle	p
PAS (mmHg)	122,60 ± 14,80	126 ± 16,6	0,60
PAD (mmHg)	65,70 ± 11,74	65,5 ± 7,6	0,96
PAM (mmHg)	83,80 ± 10,36	84,9 ± 8,7	0,77
FC (bpm)	62,80 ± 10,38	68,95 ± 9,9	0,77
FSA (mL/min/100mL)	2,95 ± 0,98	2,28 ± 0,97	0,10
CVA (unidades)	3,41 ± 1,15	2,72 ± 1,09	0,14

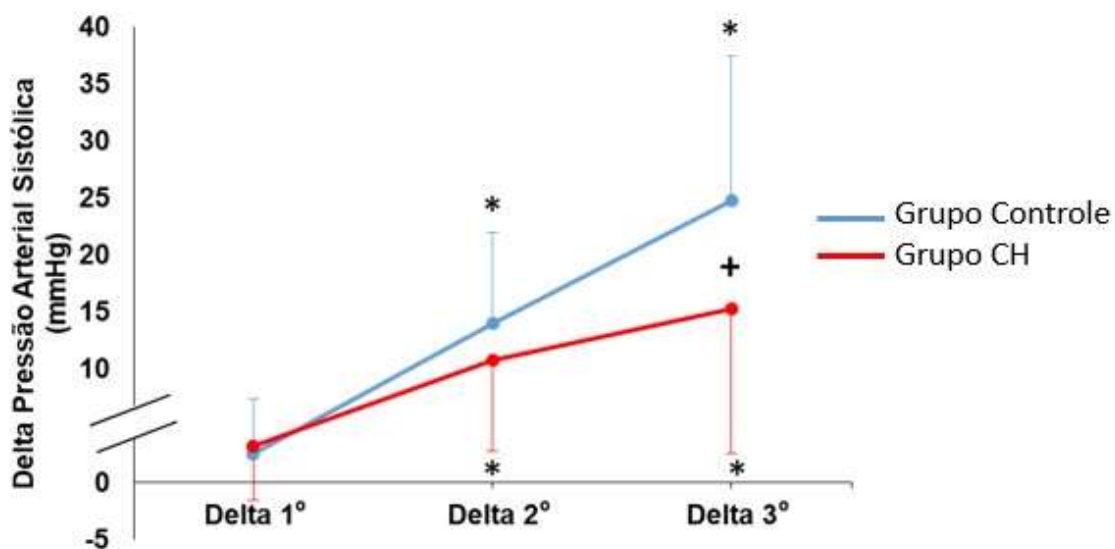
Valores: Média ± DP; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média.; FC= frequência cardíaca.; FSA= fluxo sanguíneo do antebraço.; CVA=condutância vascular do antebraço.

Tabela 13. Respostas hemodinâmicas durante o exercício físico

Exercício Físico a 30% CVM				
Variáveis	Grupo	Delta 1º min	Delta 2º min	Delta 3º min
FC (bpm)	Cirrose	3,33±2,64	7,13±3,91*	9,23±4,88*
	Controle	4,34±4,46	9,06±4,84*	11,60±5,70*
FS (ml/min/100ml)	Cirrose	0,19±0,36*	0,79±0,97*	1,18±0,74*
	Controle	0,62±0,75*	1,04±1,22*	1,28±1,37*
CVA (unidades)	Cirrose	0,11±0,39*	0,56±1,17	0,72±0,64*
	Controle	0,59±0,76*	0,70±1,25	0,72±1,43*

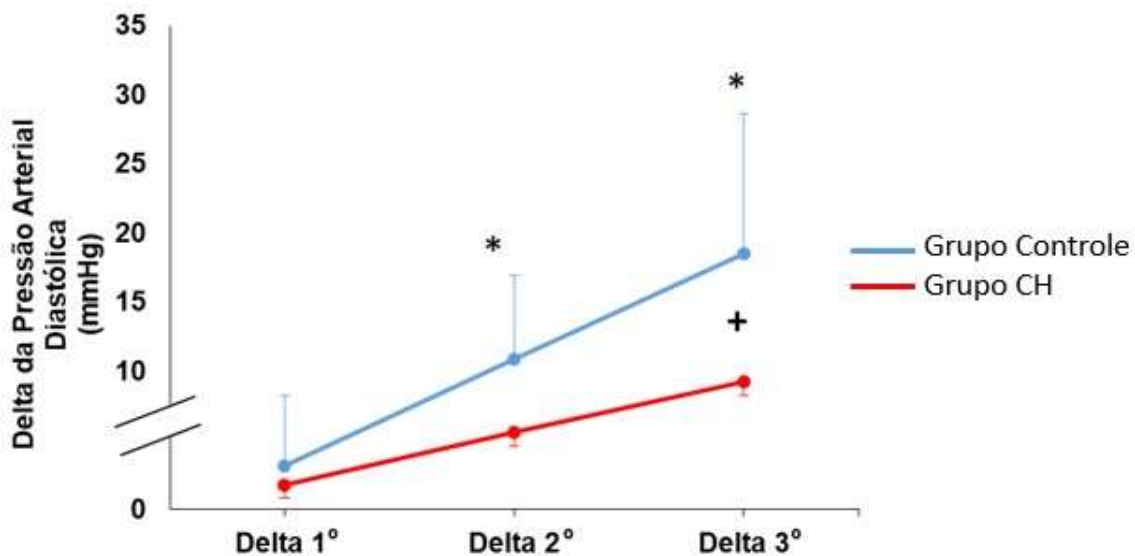
Valores = média ± DP. FC=frequência cardíaca; FS= fluxo sanguíneo do antebraço.

* = diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$).

Figura 8. Delta absoluto da pressão arterial sistólica

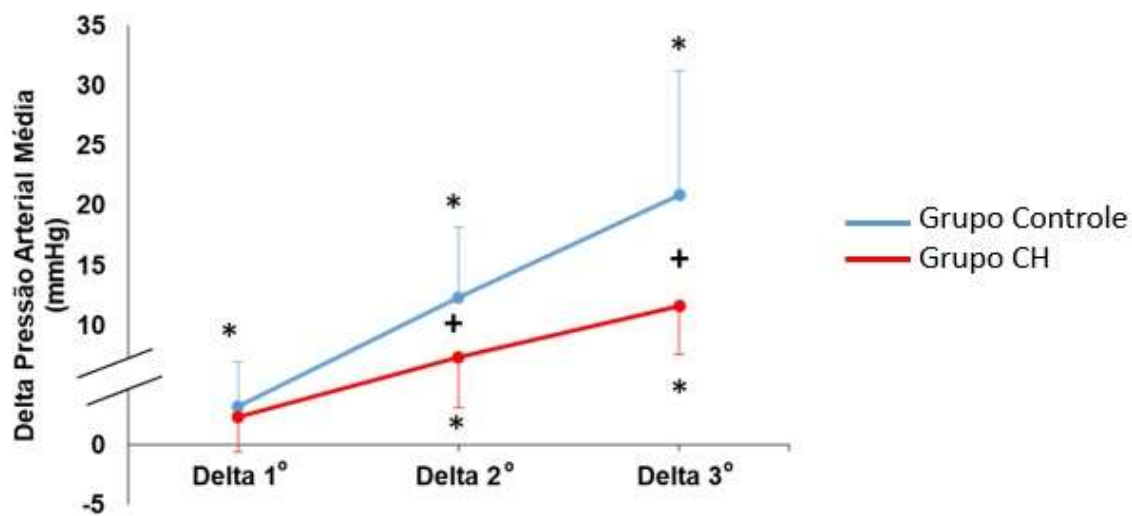
*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Figura 9. Delta absoluto da pressão arterial diastólica



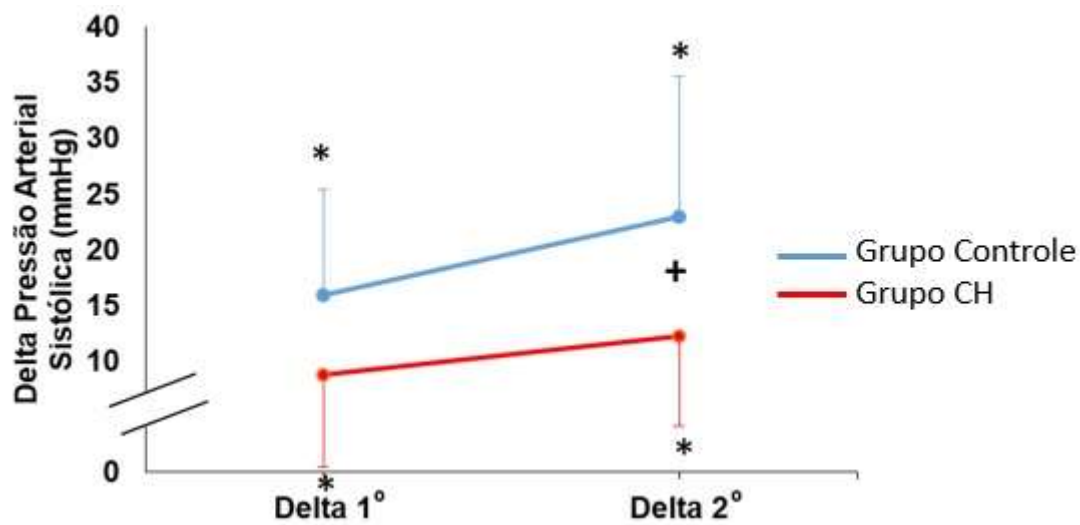
*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Figura 10. Delta absoluto da pressão arterial média



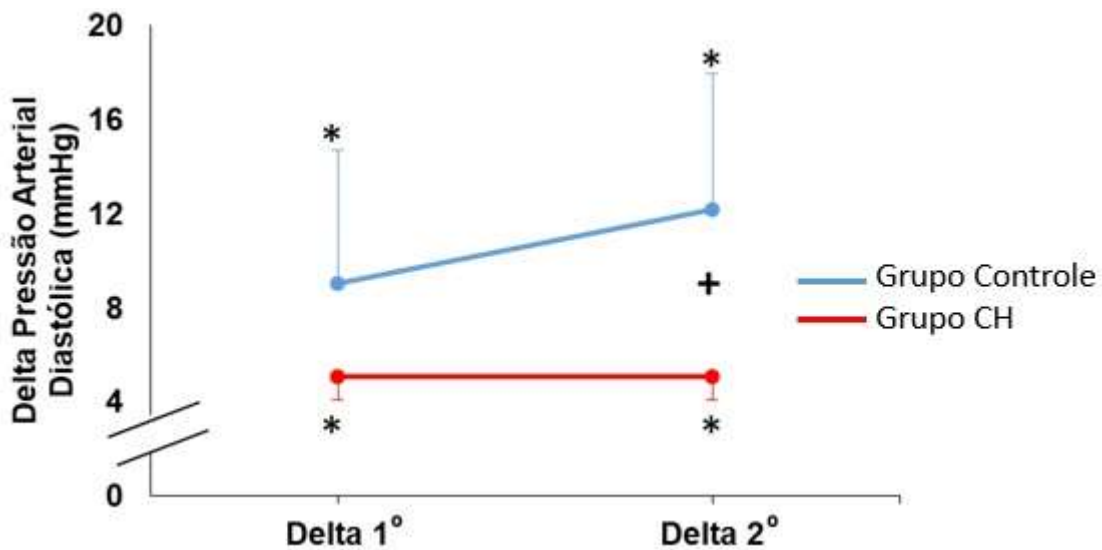
*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); † = Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Figura 11. Delta absoluto da pressão arterial sistólica durante a oclusão circulatória



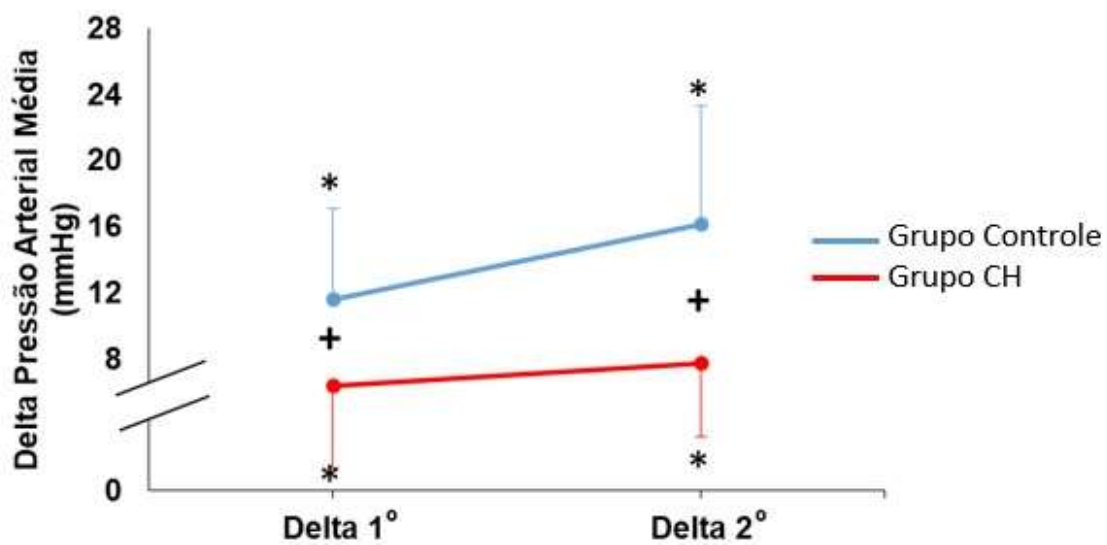
*=Diferença significativa em relação ao basal ($p < 0,05$); †=Diferença significativa em relação ao grupo controle ($p < 0,05$)

Figura 12. Delta absoluto da pressão arterial diastólica durante a oclusão circulatória



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

Figura 13. Delta absoluto da pressão arterial média durante a oclusão circulatória



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