



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD**

DETECÇÃO PRECOCE DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE PACIENTES
COM CIRROSE ATRAVÉS DA MANOBRA DE ACENTUAÇÃO DA ARRITMIA
SINUSAL RESPIRATÓRIA E DA TRANSIÇÃO POSTURAL

Aluna: Ana Carolina Cóssio Rodriguez
Orientador: Prof. Dr. Michel Silva Reis
Coorientadora: Profª. Dra. Ingrid Bárbara Dias

RIO DE JANEIRO
2019

ANA CAROLINA CÓSSIO RODRIGUEZ

DETECÇÃO PRECOCE DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE PACIENTES
COM CIRROSE ATRAVÉS DA MANOBRA DE ACENTUAÇÃO DA ARRITMIA
SINUSAL RESPIRATÓRIA E DA TRANSIÇÃO POSTURAL

Defesa de dissertação de mestrado apresentado ao programa de pós-graduação *Stricto-Sensu* em Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do Título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aluna: Ana Carolina Cóssio Rodriguez
Orientador: Prof. Dr. Michel Silva Reis
Coorientadora: Profa. Dra. Ingrid Bárbara Dias

Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória
Universidade Federal do Rio de Janeiro
(GECARE/UFRJ)

Serviço de Hepatologia
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
(HUCFF)

RIO DE JANEIRO
2019

ANA CAROLINA CÓSSIO RODRIGUEZ

DETECÇÃO PRECOCE DA DISFUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA DE PACIENTES
COM CIRROSE ATRAVÉS DA MANOBRA DE ACENTUAÇÃO DA ARRITMIA
SINUSAL RESPIRATÓRIA E DA TRANSIÇÃO POSTURAL

Defesa de dissertação de mestrado apresentado ao programa de pós-graduação *Stricto-Sensu* em Cardiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito à obtenção do Título de Mestre em Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em _____ de _____ de 2019.

Presidente, Prof. Dr. Tiago Arruda Sanchez
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^a. Dr^a. Renata Perez
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^a. Dr^a. Luciana Camilo
Instituto Federal do Rio de Janeiro

AGRADECIMENTOS

Tenho muitas pessoas a agradecer, com certeza sem a ajuda, ou simplesmente a presença delas, eu não teria conseguido. A vontade de me tornar mestre sempre existiu, mas quis a vida que ela não acontecesse tão depressa, e sim no momento certo.

Entrei para o GECARE em 2014, e participando dos encontros, dos estudos, dos congressos, a vontade de fazer o mestrado se tornou ainda maior. Estudei muito, aprendi bastante, até o Prof. Michel me sugerir este projeto, que me encantou. Obrigada professor, por ter me aceito no seu grupo, me ensinado tanto, com sua paciência e dedicação difíceis, ou impossíveis de se ver, agradeço demais por tudo.

Agradeço muito aos meus pais, pois sem eles eu realmente não teria conseguido, me apoiando, me buscando, me levando, resolvendo meus problemas quando o tempo era pouco para que eu pudesse me dedicar à dissertação. E principalmente me dando o apoio que precisava quando eu achava não seria possível terminar.

Ao meu namorado e meus amigos o meu agradecimento especial, por entenderem minha ausência, meu mau humor e meus muitos pedidos de ajuda. Sem vocês com certeza também não conseguiria.

Obrigada a todos que de alguma forma fizeram parte deste projeto, direta ou indiretamente, aos voluntários, aos pacientes, aos professores que me deram dicas e sugestões.

E por fim, agradeço a Deus, por ter me dado saúde para terminar, e por ter me colocado perto de pessoas tão importantes e especiais.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	5
LISTA DE QUADROS E TABELAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS	7
RESUMO	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Epidemiologia	13
2.2 Etiologia e Fisiopatologia	13
2.3 Diagnóstico e Escores de Risco	16
2.4 Sistema nervoso autônomo e a modulação autonômica da frequência cardíaca	17
2.5 Métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca	19
2.5.1 Métodos lineares no domínio do tempo	20
2.5.2 Métodos lineares no domínio da frequência	20
2.5.3 Métodos não-lineares	21
2.5.4 Métodos de análise da manobra de acentuação da arritmia sinusal	21
2.6 Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca e Cirrose	22
3. JUSTIFICATIVA	24
4. HIPÓTESE	23
5. OBJETIVO	25
6. MATERIAIS E MÉTODOS	25
6.1 Sujeitos	25
6.2 Avaliações	26
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
8. RESULTADOS	30
9. DISCUSSÃO	37
10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	39
11. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
APÊNDICE	45
ANEXOS	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema Porta	14
Figura 2 – Esquema fisiológico do ajuste da modulação autonômica	15
Figura 3 – Intervalo entre uma onda R e outra onda R (intervalo RR)	18
Figura 4 – Efeito da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória sobre os intervalos RR	19
Figura 5 – Análise espectral através da Transformada Rápida de Fourier: componentes de baixa (0,04 e 0,15Hz) e alta (0,15 A 0,4Hz) frequência	20
Figura 6 – Plot de Poincaré	21
Figura 7 – Exemplo de trecho com 5 minutos de duração dos intervalos RR em supino	27
Figura 8 – Exemplo de trecho com 3 minutos e 20 segundos de duração dos intervalos RR durante a manobra de arritmia sinusal respiratória	28
Figura 9 – Pico espectral em 0,1 Hz durante a manobra de arritmia sinusal respiratória	28
Figura 10 – Representação gráfica do comportamento dos intervalos RR durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória	29
Figura 11 – Fluxograma de participação dos pacientes cirróticos e grupo controle	31
Figura 12 – Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca na transição postural – domínio do tempo	34
Figura 13 – Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca na transição postural – índices não-lineares	35
Figura 14 – Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca na transição postural – domínio da frequência	35
Figura 15 – Valores da variabilidade da frequência cardíaca durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória	36

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Escore <i>Child-Pugh</i>	17
Quadro 2 – Escore MELD - <i>Model For End-Stage Liver Disease</i>	17
Quadro 3 – Índices da variabilidade da frequência cardíaca	26
Tabela 1 – Características gerais do grupo cirrose e grupo controle	32
Tabela 3 – Etiologia e características clínicas do grupo cirrose	33

LISTA DE ABREVIATURA

ASR	Arritmia sinusal respiratória
AF	Componente de Alta frequência
BF	Componente de Baixa frequência
BPM	Batimentos por minuto
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
CEP	Colangite esclerosante primária
E	Expiração
ECG	Eletrocardiograma
EHNA	Esteato-hepatite não alcóolica
F	Fibrose
FC	Frequência cardíaca
GECARE	Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória
HDA	Hemorragia digestiva alta
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
I	Inspiração
IMC	Índice de massa corpórea
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
INR	Razão normalizada internacional
i R-R	Intervalos RR
MELD	Do inglês, <i>model for end-stage liver disease</i>
MBF	Muito baixa frequência
M-ASR	Manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
NN50	Número de intervalos RR, com diferença entre eles > 50
PA	Pressão arterial
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
pNN50	NN50 dividido pelo número de intervalos RR
PO	Posição ortostática
Razão E/I	Razão expiração/inspiração (E/I) – média dos maiores valores de iRR obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores iRR da fase inspiratória da M-ARS.

Razão BF/AF	Razão baixa frequência/alta frequência
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo
SDNN	Desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um intervalo de tempo
SD1	Dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento
SD2	Dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração
SNA	Sistema nervoso autonômico
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UBF	Ultra baixa frequência
un	Unidades normalizadas
UFRJ	Universidade federal do Rio de Janeiro
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
Δ IE	Diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR

RESUMO

Deteção precoce da disfunção autonômica cardíaca de pacientes com cirrose através da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória e da transição postural. Rio de Janeiro, 2019. Dissertação – Mestrado em Medicina (Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Instituto de Cardiologia Edson Saad, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Introdução: Os pacientes cirróticos apresentam diversas alterações associadas, sendo a disfunção na modulação autonômica cardíaca uma delas. A análise da variabilidade da frequência (VFC) é uma importante ferramenta de avaliação da modulação autonômica. A VFC quando diminuída está associada à adaptabilidade anormal e insuficiente do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre a modulação autonômica cardíaca. Ela pode ser analisada em repouso ou durante testes autonômicos específicos, como a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR) e na transição postural. No entanto, ainda não existem estudos que realizem esta análise durante testes autonômicos em pacientes com cirrose hepática. **Objetivo:** Avaliar e comparar a resposta da modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) de indivíduos com cirrose hepática em repouso, na transição postural e durante a M-ASR através dos índices obtidos a partir da VFC do domínio do tempo e da frequência, dos índices não-lineares e dos índices específicos da M-ASR. **Métodos:** Foram recrutados 21 pacientes cirróticos sem comorbidades e 18 indivíduos saudáveis de ambos os sexos. A coleta da FC e intervalos RR foi realizada em um único dia, no período vespertino, através de um cardiofrequencímetro portátil. Os dados foram coletados em repouso, na posição supina em seguida foi realizada a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ARS), também na posição supina, por 6 minutos, e por fim a FC e os intervalos RR foram coletados em posição ortostática por 10 minutos. **Resultados:** O grupo cirrose apresentou valores inferiores nos índices da VFC durante a M-ASR ($p < 0,05$) e na transição postural nos índices SDNN e SD2 ($p < 0,05$) quando comparado com o grupo controle. **Conclusão:** Pacientes cirróticos apresentam alteração na modulação autonômica da FC na transição postural e durante a M-ASR.

Palavras-chaves: Cirrose, arritmia sinusal respiratória, disfunção autonômica, variabilidade da frequência cardíaca, ortostática.

ABSTRACT

Introduction: Cirrhotic patients have several disorders associated, and dysfunction in autonomic modulation is one of them. Analysis of heart rate variability is an important tool for the evaluation of autonomic modulation and its decrease is associated with the abnormal and insufficient adaptability of the autonomic nervous system on autonomic cardiac modulation. It's possible to analyze patients by heart rate variability at rest or during autonomic tests such as accentuation of respiratory sinus arrhythmia and the postural transition, however, there are no studies that analyze the heart rate variability during these tests. **Objective:** To evaluate and compare the autonomic modulation response of patients with hepatic cirrhosis at rest, during the postural transition and during accentuation of respiratory sinus arrhythmia, through the indices obtained from the heart rate variability of the time and frequency domain, the non-linear indices and the specific indices of the accentuation of respiratory sinus arrhythmia. **Methods:** Twenty-one cirrhotic patients with no comorbidities and 18 apparently healthy individuals of both sexes were recruited. Heart rate and RR intervals were recorded in a single day, in the afternoon, using a portable cardio frequency meter. The data were recorded at rest in the supine position and the accentuation of respiratory sinus arrhythmia was also performed, also in the supine position, for 6 minutes, and finally the heart rate and the RR intervals were collected in position orthostatic for 10 minutes. **Results:** The cirrhosis group had lower HRV values during M-ASR ($p < 0.05$) and postural transition in the SDNN and SD2 indices ($p < 0.05$) compared to the control group. **Conclusion:** Cirrhotic patients present alterations in the autonomic modulation of heart rate at the postural transition and during accentuation of respiratory sinus arrhythmia.

Keywords: Cirrhosis, autonomic dysfunction, heart rate variability, respiratory sinus arrhythmia, orthostatic.

1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática é o estágio avançado da formação de fibrose e nódulos no fígado, que ocorre devido à progressão de várias formas de doenças inflamatórias. Algumas complicações são frequentes nesta patologia, como a hipertensão portal, o remodelamento vascular, com a formação de varizes de esôfago, a degeneração e necrose dos hepatócitos e a consequente perda da função do fígado (MONTANO-LOZA., 2014; SIVANATHAN et al., 2014; ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014).

A mortalidade e morbidade da cirrose são altas, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi a 11ª causa de morte no mundo em 2016. Dentre as etiologias da cirrose, pode-se citar a cirrose por álcool, infecção pelo vírus da hepatite C ou B, em decorrência da evolução da esteato-hepatite não alcoólica, principal causa de cirrose no ocidente. Há ainda cirrose de etiologia autoimune, e a cirrose criptogênica de etiologia desconhecida (COTRIM, 2009; ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014).

A falência hepática na cirrose, leva ao aumento da resistência vascular intra-hepática ocasionando a elevação da pressão no interior da veia porta; como consequência ocorre uma vasodilatação esplênica e sistêmica. Para tentar equilibrar essa vasodilatação ocorre o ajuste da modulação autonômica com predomínio da modulação simpática, e com isso o aumento da frequência cardíaca (FC), da contratilidade miocárdica, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do débito cardíaco. Essa cascata de eventos é chamada de circulação hiperdinâmica (MARTINELLI, 2004; MOLLER; BENDTSEN, 2018; DI STEFANO et al., 2016). A circulação hiperdinâmica é a responsável por gerar uma disfunção autonômica nos indivíduos com cirrose hepática, com um desequilíbrio entre o sistema nervoso simpático (SNS) e sistema nervoso parassimpático (SNP) (DI STEFANO et al., 2016).

O sistema nervoso autonômico (SNA) tem um importante papel na modulação cardíaca e atividade vasomotora. A presença de uma disfunção autonômica cardíaca grave é considerada um indicador de pior prognóstico da cirrose, tanto nos casos iniciais, como nos avançados, quando já há perda importante da função hepática (TREVISIANI et al., 1999).

A disfunção autonômica cardíaca pode ser detectada e mensurada de forma não-invasiva, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Os valores de VFC estão reduzidos nos pacientes cirróticos e esta redução tem sido associada aos diferentes componentes do SNA (FLEISHER et al. 2000; MANI et al., 2009, DI STEFANO et al., 2016).

É possível avaliar o funcionamento e o comportamento da VFC em repouso ou durante testes específicos já validados, como durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal

respiratória (M-ASR) e na transição postural de supino para a posição ortostática (PO) (MOLLER; HENRIKSEN, 2010; DI STEFANO et al., 2016; TREVISIANI et al., 1999).

A arritmia sinusal respiratória (ASR) é a ocorrência de oscilações da frequência cardíaca durante a respiração, onde pode-se observar a diminuição da frequência cardíaca durante a expiração e o aumento durante a inspiração. Este fenômeno tem sido atribuído à inibição da modulação parassimpática durante a inspiração (GROSSMAN; TAYLOR, 2007). A M-ASR é uma ferramenta onde se controla a frequência respiratória em por exemplo, 6 incursões por minuto, e desta forma é possível avaliar o mecanismo que realiza o controle autonômico parassimpático sobre o coração (HAYANO et al., 1996).

As trocas de posturas podem causar hipotensão postural sintomática e bradicardia devido à possível disfunção autonômica cardíaca, pois durante a mudança de postura há um aumento significativo da atividade parassimpática (SHINOHARA et al., 2014). Segundo Gentile et al. (1994), os testes de troca postural de deitado para a PO tem mostrado 86% de alteração na função vagal de indivíduos com cirrose, sendo este o teste com maior sensibilidade e especificidade.

A redução da VFC pode estar associada à adaptabilidade anormal e insuficiente do SNA sobre o controle autonômico cardíaco (LAITIO et al., 2007; TASK FORCE, 1996;). Com isso, os estudos têm analisado a presença e o comportamento de disfunções autonômicas cardíacas nos pacientes cirróticos e sua relação com a gravidade da doença. Entretanto, não são todos os estudos que ao provar tais alterações na modulação autonômica cardíaca, exclui as doenças concomitantes que sabidamente alteram os valores de VFC, como diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) entre outras. E ainda, não levam em consideração o nível de atividade física dos pacientes estudados. (FLEISHER et al., 2000).

Outro fator importante é que a maioria dos estudos analisam os índices do domínio do tempo e da frequência da VFC nos pacientes cirróticos em repouso; e durante os testes de transição postural e M-ASR analisam apenas a resposta (variação) da frequência cardíaca ou da pressão arterial e não os índices da VFC (DI STEFANO et al., 2016).

Diante das considerações apresentadas foi desenvolvido um estudo denominado: Detecção precoce da disfunção autonômica cardíaca de pacientes com cirrose através da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória e da transição postural.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

Segundo a OMS (2016), a cirrose foi a 11^a causa de morte no mundo com cerca de 1,25 milhões de óbitos por ano. No Brasil este número fornecido também pela OMS, é de 25.300 neste mesmo ano, sendo a patologia com maior mortalidade dentre as doenças gastrointestinais. As mortes ocorrem de 1% a 57% no primeiro ano de doença, dependendo das complicações, sendo necessária a aplicação dos escores de mortalidade para que se identifique o real risco de morte. A prevalência de cirrose é provavelmente subestimada devido ao fato de estes pacientes serem em geral, assintomáticos no estágio inicial da doença. A estimativa é de que em torno de 45,3 milhões de pessoas no mundo tenham cirrose hepática (OMS, 2016; PENG; QI; GUO, 2016).

As pesquisas mostram ainda que a prevalência de disfunção autonômica em pacientes cirróticos varia de 30 a 60%, sendo a disfunção parassimpática estimada entre 30 a 77% e simpática de 12 a 37%. A hipotensão ortostática, segundo estudo, é detectada em 2 a 9% dos cirróticos (DI STEFANO et al., 2016).

2.2 Etiologia e fisiopatologia

A cirrose hepática é o estágio final de doenças crônicas que afetam o fígado, embora sejam várias as etiologias, como virais, por álcool, esteato-hepatite não alcoólica, cirrose de origem auto-imune e criptogênica, algumas características patológicas são comuns a todas as causas. Devido a esta patologia primária o fígado sofre uma inflamação crônica, levando inicialmente à degeneração e necrose dos hepatócitos com a substituição do parênquima hepático por tecidos fibróticos e nódulos regenerativos (SEBASTIANI; GKOUVATSOS; PANTOPOULOS, 2014; ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014).

Com a evolução da fibrose, ocorre uma disfunção endotelial no fígado afetado, onde as células endoteliais sinusoidais tornam-se cada vez mais hipoativas, produzindo menos óxido nítrico. Conseqüentemente acontece uma modificação importante na microcirculação hepática com o aumento gradativo da resistência vascular intra-hepática, levando a hipertensão portal (KIM; JEONG; BAIK, 2014; IWAKIRI 2012).

A hipertensão portal ocorre quando, devido à presença desta disfunção endotelial, o sistema porta, formado pela anastomose das veias esplênica e mesentérica superior, apresenta pressão venosa acima de 5 mmHg. Os sintomas clínicos aparecem quando a hipertensão se aproxima de 10 mmHg. (MARTINELLI, 2004).

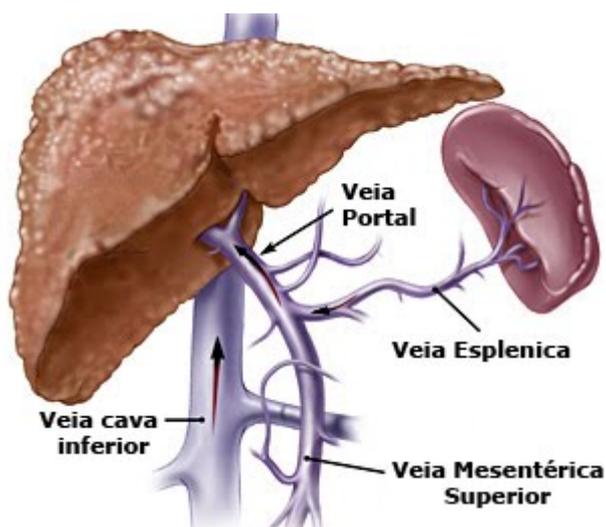


Figura 1– Sistema Porta

Fonte: <http://figado2010.blogspot.com/2010/02/encefalopatia-hepatica.html>

Ao evoluir a doença ocorre o aumento da produção de óxido nítrico extra-hepático circulante que irá levar a consequente vasodilatação esplênica dificultando ainda mais que o fluxo sanguíneo siga pela veia porta e pelos capilares hepáticos, piorando a hipertensão portal. Gradativamente essa vasodilatação se torna sistêmica, o que pode levar a formação de uma circulação colateral, e o aparecimento de varizes gástricas e de esôfago, gerando um *shunt* porto-sistêmico (ASHKENAZI; KOVALEV; ZUCKERMAN, 2013; MARTINELLI, 2004; TREVISIANI et al., 1999).

Progressivamente a vasodilatação sistêmica irá levar a uma diminuição da resistência vascular periférica e da pressão arterial, como consequência ocorre ajuste na modulação autonômica com predomínio da modulação simpática e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (DI STEFANO et al., 2016). Com maior produção de angiotensina-2 e aldosterona ocorre o aumento do líquido intravascular e do volume plasmático (LEE, R.; GLEEN; LEE, S.; 2007; LEE, 1989; MILANI et al., 2007; MOLLER; HENRIKSEN, 2010).

Devido a esse predomínio da modulação simpática, a FC sofre um aumento, juntamente com a contratilidade miocárdica, fração de ejeção ventricular e débito cardíaco. Essas alterações formam um mecanismo chamado de circulação hiperdinâmica (IWAKIRI, 2012; IWAKIRI; GROSMANN, 2006; MARTINELLI, 2004; TREVISIANI et al., 1999).

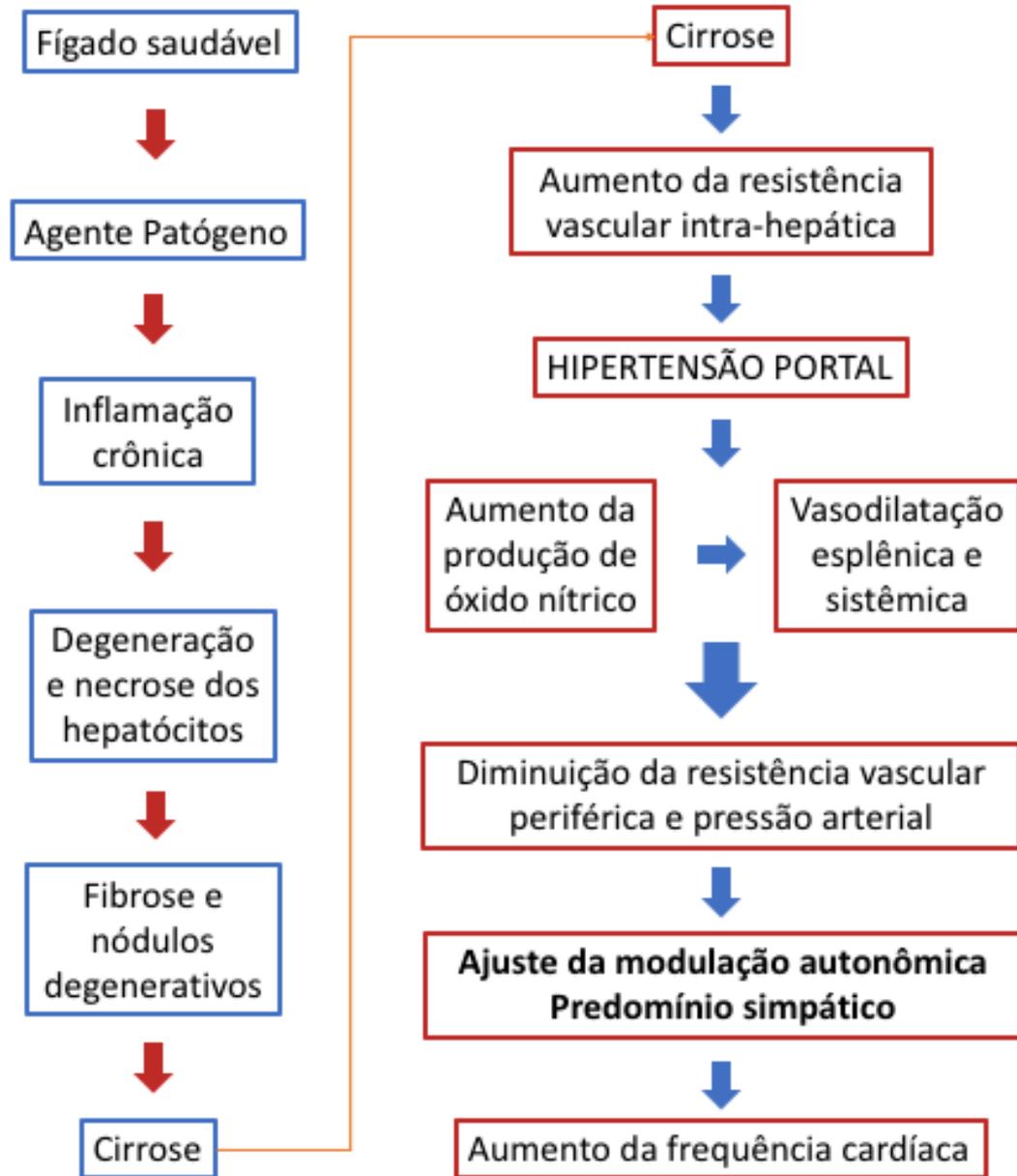


Figura 2 – Esquema fisiológico do ajuste da modulação autonômica
Fonte: do autor

A circulação hiperdinâmica leva a disfunção autonômica através destes mecanismos que aumentam a quantidade de vasodilatadores circulantes, aumentam a circulação plasmática de angiotensina-2, diminuem a reatividade à estímulos vasoconstritores, promovendo desequilíbrio entre a modulação simpática e parassimpática. Esses efeitos compensatórios progressivos agravam a circulação hiperdinâmica e o estresse cardíaco, podendo gerar outra e mais grave complicação chamada cardiomiopatia cirrótica (MOLLER; BENDTSEN, 2018; DI STEFANO et al., 2016; TREVISIANI et al., 1999). O diagnóstico de cardiomiopatia cirrótica, em geral, irá seguir alguns critérios clínicos: normal ou aumento da contratilidade sistólica de ventrículo esquerdo, quando em repouso; contração sistólica atenuada ou relaxamento

diastólico quando submetido a estresse farmacológico, fisiológico ou cirúrgico; e a presença de anormalidades elétricas cardíacas (LEE, R.; GLENN; LEE, S., 2007; MOLLER; HENRIKSEN 2010).

Durante o curso da cirrose é bastante comum a ocorrência de hemorragia digestiva alta (HDA), causada pelo rompimento das varizes de esôfago. As varizes aparecem devido ao aumento da hipertensão portal, e rompem quando a pressão se torna ainda maior. A maior causa de morte nos pacientes com cirrose é a HDA, e o tratamento de escolha para prevenção desse tipo de hemorragia é a utilização de medicações betabloqueadoras, como propranolol e timolol, ambas eficazes na redução do gradiente de pressão da veia porta (ASHKENAZI; KOVALEV; ZUCKERMAN, 2013; KIM et al., 2011; NEWTON; JONES, 2012).

2.3 Diagnóstico e escores de risco

O diagnóstico da cirrose, se dá pela avaliação da extensão de fibrose (F) no fígado, que pode ser de F0 a F4, quando é considerada cirrose. O padrão ouro ainda é a biopsia hepática, no entanto, os estudos mostram que métodos não-invasivos têm se mostrado eficazes no diagnóstico, como a tomografia computadorizada, ressonância magnética e a elastografia hepática. (SHARMA; KHALILI; NGUYEN, 2014; NISHIKAWA; OSAKI, 2015).

No Brasil dois escores são frequentemente utilizados para avaliação de gravidade nestes pacientes, o *Child-Pugh* e *Model For End-Stage Liver Disease* (MELD).

O *Child-Pugh* avalia 5 fatores distintos através de pontuação de 1 a 3 para cada um deles. O valor final irá determinar o estágio da doença desses pacientes. Os fatores são: bilirrubina total (<2mg/dL, 2-3mg/dL e >3mg/dL), albumina (>3,5g/dL, 2,8-3,5g/dL e <2,8g/dL), razão normalizada internacional (INR) (<1,7, 1,7-2,2 e >2,2), grau de ascite (ausente, leve e moderada), e o grau de encefalopatia (ausente, grau 1-2 e grau 3-4).

- A) *Child-Pugh* A (5-6 pontos) – estágio leve, sugere uma expectativa de vida de 15-20 anos, com risco de morte peri-operatória em cirurgia abdominal de 10%,
- B) *Child-Pugh* B (7-9 pontos) – estágio moderado, sugere indicação de transplante hepático com risco de morte peri-operatória por cirurgia abdominal de 30%,
- C) *Child-Pugh* C (10-15 pontos) – estágio grave, com expectativa de vida de 1-3 anos, e risco de morte peri-operatória de 82% (PENG; QI; GUO, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; CHILD; TURCOTTE, 1964).

Quadro 1 – Escore Child-Pugh

Escore Child-Pugh	Pontuação
CHILD-PUGH A	5 – 6
CHILD-PUGH B	7 – 9
CHILD-PUGH C	10 – 15

Fonte: Adaptado de <https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality#creator-insights>

O MELD estratifica pacientes cirróticos a partir de 12 anos de idade e é um preditor de morte em três meses. Atualmente utilizado no Brasil para alocação na fila de espera para transplante hepático de acordo com a gravidade (SALVALAGGIO et al., 2001)

O escore varia de 6 a 40, sendo valores maiores correlacionados com aumento da gravidade da disfunção hepática e alta mortalidade em três meses. Através de uma fórmula matemática, onde se aplica os valores de bilirrubina total, creatinina e razão normalizada internacional (INR), levando-se em consideração também se o paciente realizou hemodiálise pelo menos duas vezes na última semana ou não, obtém-se um resultado que varia de ≤ 9 a ≥ 40 (PENG; QI; GUO, 2016; MERION, 2004; KAMATH et al., 2001).

Quadro 2 – Escore MELD

Escore MELD	Mortalidade em 3 meses
≤ 9	1,9%
10-19	6,0%
20-29	19,6%
30-39	52,6%
≥ 40	71,3%

MELD: *Model For End-Stage Liver Disease*

Fonte: Adaptado de <https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older#evidence>

Devido as alterações fisiopatológicas e as complicações associadas à doença, os pacientes cirróticos apresentam-se em um estágio maior ou menor de gravidade, com isso os estudos têm investigado, através da análise da VFC, e de testes autonômicos específicos, como a presença e o comportamento da disfunção autonômica cardíaca são correlacionados com a gravidade da doença, o risco de arritmias, mortalidade, presença de ascite e encefalopatia (ATES et al., 2006; LEE, R.; GLENN; LEE, S., 2007; MANI et al., 2009).

2.4 Sistema nervoso autônomo e a modulação autonômica da frequência cardíaca

O SNA é o responsável por mandar e receber estímulos do coração através dos seus nervos aferentes e eferentes respectivamente. O coração possui terminações simpáticas por todo

o miocárdio e terminações parassimpáticas no nódulo sinusal, miocárdio atrial e nódulo atrioventricular (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003). Logo, a modulação autonômica da frequência cardíaca é realizada pelo SNA, ou seja, é o responsável pelos ajustes rápidos que ocorrem no sistema cardiovascular durante os estímulos recebidos pelo mesmo, de forma a suprir suas demandas (NUMATA et al., 2015). Desta forma, pode-se entender que o controle do ritmo, da condução elétrica e da contratilidade são influenciados pelo equilíbrio entre os componentes do SNA (HARTIKAINEN, et. Al, 1998).

A modulação autonômica da FC pode ser avaliada de forma não invasiva, a partir da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que se caracteriza pelo estudo de índices obtidos a partir das oscilações da FC entre um batimento cardíaco e o próximo (intervalos RR) (CATAI et al., 2002; PASCHOAL et al, 2006; TASK FORCE, 1996; TRIMER et al., 2014). A VFC é em geral analisada em repouso ou durante testes de função autonômica, como na manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (M-ASR), e na transição postural de supino para PO em algumas populações específicas (MOLLER, 2010; REIS et al., 2010^a; DI STEFANO et al., 2016).

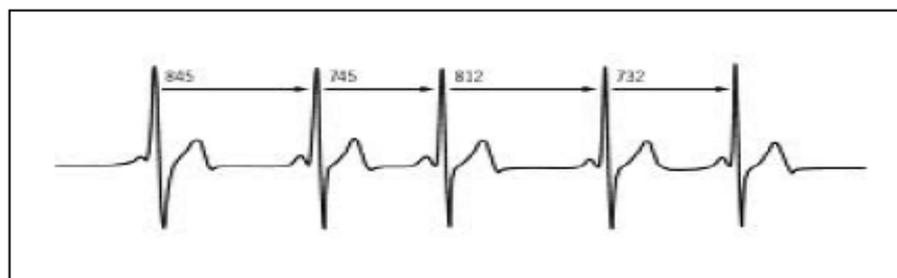


Figura 3 – Intervalo entre uma onda R e outra onda R (intervalo RR)

Fonte: Banco de dados do GECARE

A ASR ocorre durante todos os ciclos respiratórios, onde durante a inspiração há uma diminuição dos intervalos RR, ou seja, um aumento da FC, e na expiração ocorre o inverso; o aumento dos intervalos RR, logo, diminuição da FC. Durante a inspiração esse aumento da FC ocorre devido a retirada vagal, e na expiração ocorre a diminuição da FC pela retomada vagal no nodo sinusal. Este ajuste da FC que ocorre simultâneo as incursões respiratórias representa o acoplamento cardio-ventilatório (HAYANO et al., 1996, CARVALHO et al., 2008, REIS, 2010^a).

Na M-ASR acentua-se essa variação dos intervalos RR, devido ao controle voluntário do tempo inspiratório e expiratório. Um exemplo é manter a frequência respiratória em 6 incursões por minuto, com variação do volume corrente desde o volume residual à capacidade

pulmonar total, e assim pode-se ver claramente o aumento da FC durante a inspiração e sua diminuição na expiração (HAYANO et al., 1996).

Esta é uma manobra que reflete a modulação autonômica parassimpática sobre o coração. Para se analisar possíveis disfunções autonômicas, deve-se registrar a FC e os iRR, e este sinal, deve apresentar pico espectral em 0,1 Hz, no exemplo de 6 incursões respiratórias por minuto. (GROSSMAN; TAYLOR, 2007).

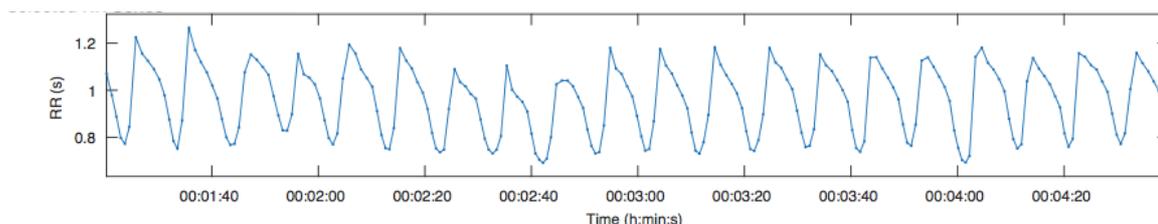


Figura 4 – Efeito da manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória sob os intervalos RR
Fonte: do autor

O teste autonômico de transição postural de supino para PO, também é um teste de avaliação da modulação parassimpática, e já vem sendo aplicado nos pacientes cirróticos mostrando que devido a alteração nesta modulação, podem ocorrer sintomas como queda da pressão arterial (PA) e da FC. Os estudos chegaram a estas conclusões levando-se em conta apenas as mudanças ocorridas nos valores absolutos da FC e da PA durante o teste. No entanto, pode-se realizar também, a avaliação da modulação autonômica da FC nos cirróticos durante a transição postural, através da análise dos índices da VFC (GENTILE et al., 1994; SHINOHARA et al., 2014).

Já é comprovado que mudanças nos padrões da VFC mostram um indicador sensível e antecipado de comprometimento da saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Ao contrário, baixa VFC é indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode significar funcionamento não fisiológico no indivíduo (REIS et al., 2010^a).

2.5 Métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca

A VFC pode ser analisada através dos métodos lineares, que são divididos nos domínios do tempo e domínio da frequência, através de métodos não-lineares e através de equações que analisam a amplitude da M-ASR. Para o estudo da VFC, deve ser realizada a coleta e gravação do sinal da FC e dos iRR (TASK FORCE, 1996).

2.5.1 Métodos lineares no domínio do tempo

São realizados a partir de cálculos estatísticos e geométricos com os valores dos iRR, sendo os principais índices estatísticos estudados:

- A) SDNN – Desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos (ms); e representa a modulação simpática e parassimpática.
- B) RMSSD – É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms.
- C) NN50 – Número intervalos RR, onde a diferença entre eles é maior que 50 ms.
- D) pNN50 – É o percentual de intervalos RR, onde a diferença entre eles é maior que 50 ms.

Os índices RMSSD, o NN50 e o pNN50 representam a modulação parassimpática (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

2.5.2 Métodos lineares no domínio da frequência

Também chamada de análise espectral é a análise do espectro gerado pelos iRR, onde a VFC é decomposta em componentes oscilatórios que são:

- A) Banda de alta frequência (AF) – com variação de 0,15 a 0,4Hz que corresponde à modulação respiratória e é um indicador de atuação do nervo vago sobre o coração;
- B) Banda de baixa frequência (BF) – com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;
- D) Razão BF/AF – demonstra as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração (VANDERLEI et al., 2009).

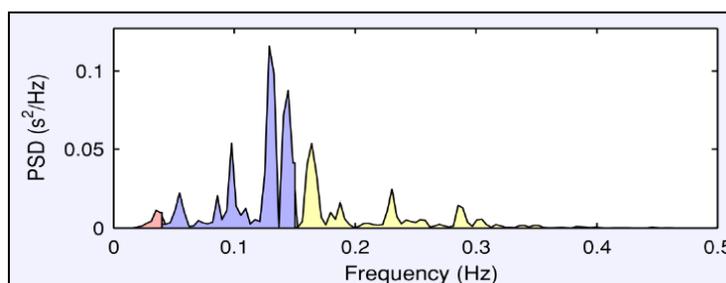


Figura 5 – Análise espectral através da transformada Rápida de Fourier: componentes de baixa (0,04 a 0,15Hz) e alta (0,15 a 0,4Hz) frequência

Fonte: Banco de dados do GECARE

2.5.3 Métodos não-lineares

A análise é feita através do método quantitativo do Plot de Poincaré; entropia e flutuações de tendências que consideram o comportamento complexo dos sistemas biológicos. Os índices quantitativos não-lineares analisados são: (TASK FORCE, 1996).

- A) SD1: representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade no Plot e registra instantaneamente a VFC batimento a batimento, ou seja, representa a modulação parassimpática.
- B) SD2: representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade, ou seja, em todo o período da gravação, representa a variabilidade total (VANDERLEI et al., 2009).

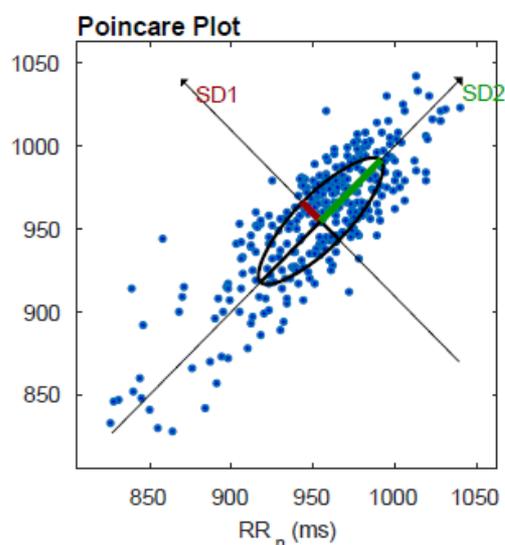


Figura 6 – Plot de Poincaré
Fonte: Banco de dados do GECARE

2.5.4 Métodos de análise da M-ASR

Por meio de rotina específica, desenvolvida no aplicativo MatLab[®], a partir da FC e dos intervalos RR, calcula-se índices específicos a partir da M-ASR, que demonstram a amplitude da manobra, e por ser representativa da modulação vagal, quanto maiores estes índices, maior é a modulação parassimpática:

- A) Razão expiração/inspiração (E/I) – média dos maiores valores de iRR obtidos durante a fase expiratória dividido pela média dos menores valores de iRR da fase inspiratória da M-ASR.

EQUAÇÃO 1:

$$\text{Razão E/I} = \frac{\bar{x} \text{ maiores iRR}}{\bar{x} \text{ menores iRR}}$$

Razão E/I: Razão expiração/inspiração; iRR: intervalos RR

- B)** Diferença inspiração-expiração (ΔIE) – diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR (REIS et al, 2010^a; REIS et al, 2014^b).

EQUAÇÃO 2:

$$\Delta IE = \bar{x} \text{ FC inspiração} - \bar{x} \text{ FC expiração}$$

ΔIE : Diferença inspiração-expiração (ΔIE)

2.6 Modulação Autonômica da Frequência Cardíaca e Cirrose

Nos últimos anos, estudos como o de Fleckenstein et al. (1996), têm analisado a disfunção autonômica cardíaca em pacientes cirróticos através da análise dos índices de VFC. Ela pode ser vista tanto em indivíduos com cirrose induzida pelo álcool quanto na cirrose de etiologia não alcoólica. Em ambos os casos quando presente é um preditor independente de mortalidade.

No estudo de Milovanovic et al. (2009), foram relacionados os preditores de risco de morte cardiovascular precoce com a disfunção autonômica em cirróticos de etiologia alcoólica. Foram recrutados 25 pacientes com cirrose (excluídos os diabéticos e em uso de betabloqueador) e 17 indivíduos saudáveis de idade e sexo similares. Para a coleta da FC utilizou-se o eletrocardiograma (ECG) por 24 horas, inicialmente por 10 minutos em repouso. Foi encontrado que cirróticos possuem potencialmente risco alto de morte cardiovascular, relacionados a baixos valores de SDNN (representativo da VFC total).

Lazzeri et al. (1997) avaliaram a VFC de 12 pacientes cirróticos de etiologia não alcoólica com presença de ascite e ausência de outras comorbidades e comparou com a de 12 indivíduos saudáveis pareados por sexo e idade. A coleta dos dados foi feita por 24 horas através de um aparelho de ECG. Seus resultados mostraram que esse perfil de pacientes apresenta prejuízo na regulação autonômica cardíaca que envolve tanto a modulação simpática quanto a parassimpática.

Fleisher et al. (2000) analisaram a VFC como preditor de disfunção autonômica em pacientes aguardando o transplante hepático. Neste estudo participaram 28 cirróticos, onde não foram excluídos os diabéticos, sendo o betabloqueador suspenso 48 horas antes do exame, comparados com um grupo controle não pareado por idade com 7 indivíduos aparentemente saudáveis. O exame foi realizado através do ECG por 30 minutos em repouso. Seus resultados mostraram que o índice pNN50 (representativo da modulação vagal), foi significativamente menor nos pacientes cirróticos, sugerindo que com o avanço da doença ocorre redução na VFC destes indivíduos.

A pesquisa de Ates et al. (2006) avaliou a relação da VFC com a gravidade e o prognóstico da cirrose, comparando 30 pacientes cirróticos, através de um *holter* de 24 horas, com 28 indivíduos saudáveis. Foram excluídos os pacientes que possuíam comorbidades associadas, e o betabloqueador suspenso 5 dias antes do exame. Seus resultados mostraram que os valores dos índices da VFC do domínio do tempo foram significativamente menores do que os do grupo controle, concluindo que a gravidade da cirrose está associada a baixos valores de VFC.

Mani et al. (2009) pesquisaram a relação da diminuição da VFC com a piora da encefalopatia hepática em indivíduos cirróticos. Os iRR de 80 cirróticos e de 10 pessoas sem comorbidades foram coletados por 10 minutos através de um aparelho de ECG. Após a análise dos dados, pode-se observar que a VFC diminuiu significativamente nos pacientes com cirrose, paralelamente ao grau de comprometimento neuropsiquiátrico.

Abrahamovych et al. (2017) analisaram as peculiaridades do sistema nervoso autônomo através da VFC em pacientes cirróticos com e sem danos no sistema cardiovascular. Foram recrutados 104 pacientes cirróticos em dois grupos, um com hipotensão e outro com outras comorbidades no sistema cardiovascular, comparados com um grupo controle de 50 cirróticos sem hipotensão e/ou comorbidades no sistema cardiovascular. Não foi citada a presença de diabetes e/ou uso de betabloqueador. Foi utilizado um ECG por 5 minutos em repouso, onde foi analisada a VFC, e na transição postural foi avaliada apenas a variação da FC. Seus resultados mostraram que pacientes com comorbidades apresentam peculiaridades no desequilíbrio autonômico dependente das repercussões clínicas dessas complicações, onde em geral pôde ser visto redução da modulação parassimpática.

Em contrapartida a esses estudos, Newton et al. (2006) avaliaram a mortalidade cardiovascular associada a VFC, e o grau de fadiga avaliado pela escala de impacto da fadiga em pacientes com cirrose biliar primária, onde 57 cirróticos foram comparados com o mesmo número de controles pareados por sexo e idade. Foi utilizado um ECG, em repouso por 5 minutos para a coleta da FC e dos iRR. Seus resultados mostraram que anormalidades na VFC não parecem ser específicas do avanço da doença, mas sim, associadas a gravidade da fadiga, pois os valores de VFC foram significativamente menores no grupo de pacientes com fadiga comparado ao grupo sem fadiga.

Ao observar esses estudos que pesquisam a relação da disfunção autonômica em pacientes cirróticos, pode-se ver que eles analisam apenas os métodos lineares do domínio do tempo e da frequência, não levando em consideração os métodos não-lineares. Já nos estudos que realizam testes de reflexos autonômicos como a transição postural e a M-ASR em

indivíduos com cirrose, as análises realizadas são apenas da variação da FC. Faltam pesquisas que envolvam pacientes cirróticos e a modulação autonômica da FC através da análise da VFC durante a transição postural e a M-ASR.

3 JUSTIFICATIVA

Já se sabe que pacientes com cirrose hepática podem apresentar disfunção autonômica. No entanto, a maioria dos estudos que analisam a modulação autonômica da FC através da VFC, avaliam apenas os pacientes em repouso. Nesta condição as respostas podem apresentar menor magnitude, e não mostrar possíveis disfunções ainda assintomáticas. Sendo a M-ASR e transição postural considerados testes autonômicos confiáveis, o estudo da VFC durante estes testes permitirá o entendimento do comportamento da modulação autonômica da FC em cirróticos sem comorbidades associadas, e sem sintomas de disfunção autonômica cardíaca.

4 HIPÓTESE

H0: Pacientes com cirrose apresentam disfunção autonômica na transição postural e durante a M-ASR.

H1: Pacientes com cirrose não apresentam disfunção autonômica na transição postural e durante a M-ASR.

H0: Pacientes com cirrose apresentam alterações na modulação autonômica da frequência cardíaca parassimpática com valores reduzidos da VFC na transição postural e durante a M-ASR.

H2: Pacientes com cirrose não apresentam alterações na modulação autonômica da frequência cardíaca parassimpática com valores reduzidos da VFC na transição postural e durante a M-ASR.

5 OBJETIVO

Avaliar e comparar a resposta da modulação autonômica da FC de indivíduos com cirrose hepática em repouso, na transição postural e durante a M-ASR através dos índices obtidos a partir da VFC do domínio do tempo e da frequência, dos índices não-lineares e dos índices específicos da M-ASR.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Sujeitos

Estudo transversal, observacional e controlado realizado no Grupo de Pesquisa em Avaliação e Reabilitação Cardiorrespiratória (GECARE) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) e em parceria com o serviço de Hepatologia deste hospital, no período de março 2017 até julho de 2018. Os pacientes inclusos no estudo foram submetidos a exames prévios e encontram-se em constante acompanhamento pelo HUCFF.

Foram incluídos pacientes diagnosticados com cirrose hepática, de ambos os sexos, sendo 13 homens e 10 mulheres maiores de 18 anos, de diferentes etiologias todos com medicações otimizadas.

Dentre os excluídos, estavam os pacientes cirróticos que possuíam marcapasso definitivo ou cardiodesfibrilador implantável, distúrbios crônicos no ritmo cardíaco, arritmias complexas significantes, ou histórico de cardiopatia, DPOC, diabetes mellitus, presença de carcinoma hepatocelular, pacientes em uso de interferon atual ou nos últimos 3 meses, vigência de quadro infeccioso, hemorragia digestiva alta nas últimas semanas, mulheres que não estivessem na menopausa, cirróticos ainda em uso de álcool, e/ou a impossibilidade de realizar a avaliação de acordo com o nosso protocolo.

Por fim, para o grupo controle, foram recrutados 20 indivíduos saudáveis, de mesma idade e sexo que os pacientes cirróticos. Nenhum dos voluntários saudáveis eram tabagistas, usuários de drogas ilícitas e/ou qualquer medicamento, possuíam doença cardiopulmonar, musculoesquelética, neurológica, autoimune, metabólica, diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial conhecidas.

Todos os participantes foram avaliados no mesmo período do dia – período vespertino, a afim de evitar o possível viés nos resultados devido a variação do ciclo circadiano. Este estudo

foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do HUCFF, da UFRJ, sob o número de parecer CAAE: 36888314.7.0000.5257. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

6.2 Avaliações

Neste estudo foram analisados os valores de FC, iRR, e os índices lineares da VFC, SDNN e RMSSD do domínio do tempo, BF(un), AF(un) e BF/AF do domínio da frequência, os índices não-lineares SD1 e SD2, e ainda os índices específicos da M-ASR, $\Delta I E$ e E/I. A tabela 1 mostra qual modulação cada um destes índices representa.

Quadro 3 – Índices da variabilidade da frequência cardíaca

Índices	Modulação
SDNN	Modulação simpática e parassimpática
RMSSD	Modulação vagal
Baixa frequência (un)	Modulação simpática predominantemente
Alta frequência (un)	Modulação vagal
Razão BF/AF	Equilíbrio entre a modulação simpática e
SD1	Modulação vagal
SD2	Variabilidade total
Diferença inspiração-expiração ($\Delta I E$)	Modulação vagal
Razão expiração-inspiração (E/I)	Modulação vagal

SDNN: desvio padrão de todos os iRR normais, RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, un: unidades normalizadas, BF: baixa frequência, AF: alta frequência, SD1: representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade, SD2: representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade. un: unidades normalizadas.

Fonte: Adaptada de VANDERLEI et al., 2009

Para obtenção destes índices inicialmente foi realizada a coleta da FC e iRR, batimento a batimento dos voluntários, por meio de um cardiofrequencímetro portátil (Polar® V800) (GILES et al., 2016) através da sua cinta torácica. Durante a utilização deste cardiofrequencímetro os dados são transmitidos simultaneamente para o relógio onde foram armazenados. A coleta foi realizada nas seguintes condições:

1. Posição supina: os indivíduos permaneceram em repouso, na posição supina, durante 10 minutos de coleta da FC e iRR.

2. M-ASR: a manobra foi realizada duas vezes, devido ao efeito aprendido, também na posição supina. Sua execução consiste em:
 - A) 1 minuto em repouso e com ventilação espontânea;
 - B) 4 minutos realizando a M-ASR - os avaliados foram instruídos, por comando verbal e tátil (com estímulo abdominal), a fazer inspirações pelo nariz e expirações pela boca, de forma profunda e lenta, variando o volume pulmonar desde a capacidade pulmonar total até o volume residual. Cada ciclo é executado em 10 segundos (cinco segundos para a fase inspiratória e cinco segundos para a fase expiratória), na qual se espera obter a máxima arritmia sinusal respiratória. (HAYANO et al., 1996),
 - C) 1 minuto em repouso e ventilação espontânea.
3. Postura ortostática: solicitou-se a transição postural de supino para a posição ortostática ao avaliado, e assim que estabelecida essa postura iniciava-se a coleta da FC e iRR durante 10 minutos.

Posteriormente, as gravações da FC e iRR nas posturas supino e PO foram transferidas para o aplicativo KUBIOS HRV 2.0 *for Windows*[®] e realizada inicialmente com uma inspeção visual da distribuição dos iRR de todos os indivíduos e retirados os artefatos e batimentos ectópicos quando presentes. A partir da inspeção visual, na coleta em supino e em PO foram selecionados os trechos com maior estabilidade do traçado dos iRR com duração de 5 minutos. Na transição postural foram analisados os índices lineares no domínio do tempo e da frequência, e os índices não-lineares da VFC citados.

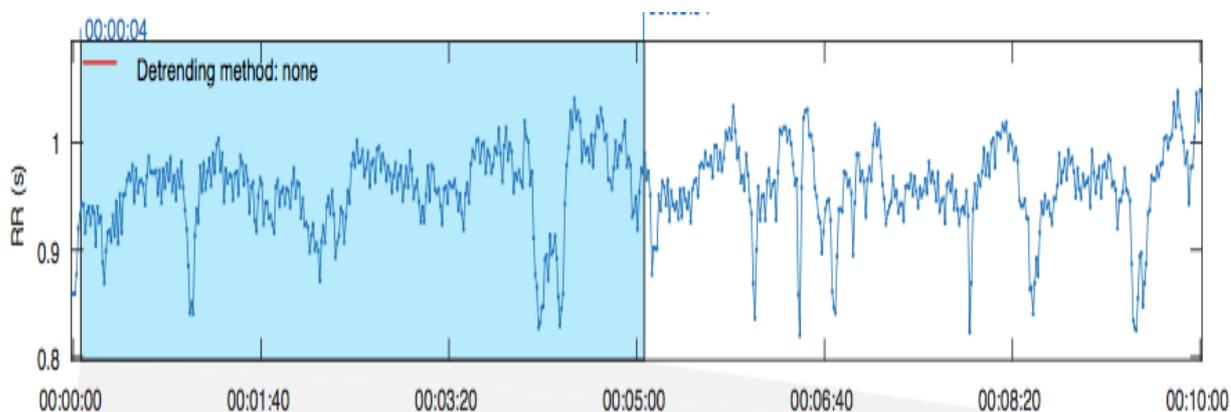


Figura 7 – Exemplo de trecho com 5 minutos de duração dos intervalos RR em supino

Fonte: do autor

As coletas da FC e iRR durante a M-ASR também foram transferidas para o aplicativo, e dentre as duas gravações realizadas foi escolhido o procedimento com melhor qualidade do sinal e com pico espectral em 0,1Hz, sendo selecionado um trecho com 3 minutos e 20 segundos, correspondente a 20 incursões respiratórias. Na M-ASR foram analisados os índices da VFC lineares do domínio do tempo e os índices específicos da manobra - razão E/I e $\Delta I/E$ citados.

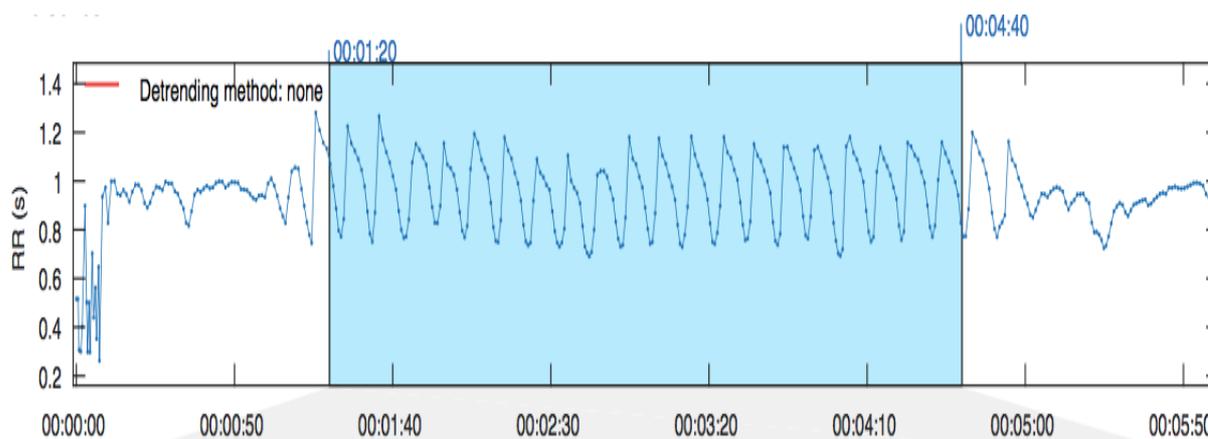


Figura 8 – Exemplo de trecho com 3 minutos e 20 segundos de duração dos intervalos RR durante a manobra de arritmia sinusal respiratória

Fonte: do autor

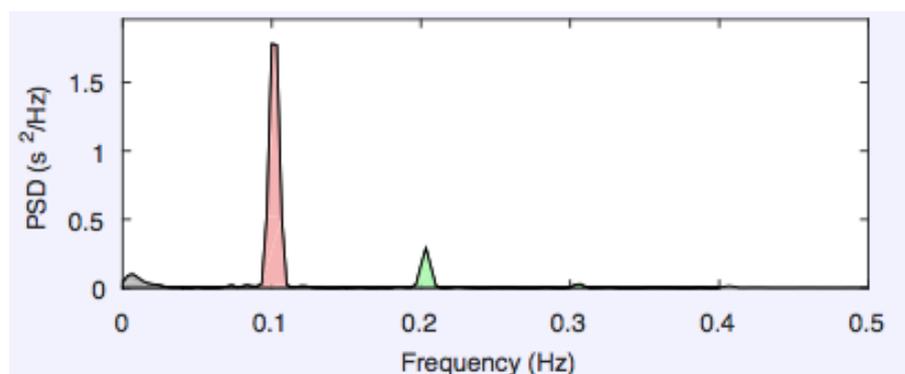


Figura 9 – Pico espectral em 0,1Hz durante manobra de arritmia sinusal respiratória

Fonte: do autor

Por meio de modelos matemáticos e estatísticos obteve-se os índices da VFC do domínio no tempo, neste estudo foram analisados os índices SDNN e RMSSD. Para obtenção dos índices no domínio da frequência, foi realizada a análise espectral do trecho escolhido de 5 minutos na condição supina e em PO. Esta análise constitui da aplicação da Transformada Rápida de Fourier aos dados da série temporal, e permite identificar três bandas de densidade espectral de potência, a saber: muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF). Em nosso estudo utilizamos as duas faixas de frequência que melhor representam a atuação dos componentes simpático e vagal no controle da FC, ou seja, faixa BF,

correspondendo de 0,04 a 0,15 Hz e a faixa AF, que corresponde a 0,15 a 0,4 Hz, respectivamente. Os componentes BF e AF foram expressos em unidades normalizadas, e adicionalmente apresentada a razão entre as áreas absolutas de baixa e alta frequência, ou seja, BF/AF.

A análise não-linear foi realizada pelo método quantitativo do plot de Poincaré, que é um método geométrico para análise da dinâmica da VFC, representando uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo iRR é correlacionado com o intervalo antecedente e definem um ponto no plot. Analisamos os índices não-lineares SD1 e SD2.

Por meio de uma rotina específica, desenvolvida no aplicativo *MatLab*[®], foram calculados os índices da FC e dos iRR obtidos a partir da M-ASR: Razão (E/I) – média dos maiores valores de iRR obtidos durante a fase expiratória (“picos”), dividido pela média dos menores valores iRR da fase inspiratória da M-ARS (“vales”). E ΔIE – diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a fase inspiratória e a média dos menores valores de FC durante a fase expiratória da M-ASR, ou seja, média dos valores dos “picos” e “vales” da FC (REIS et al, 2010^a; REIS et al, 2014^b).

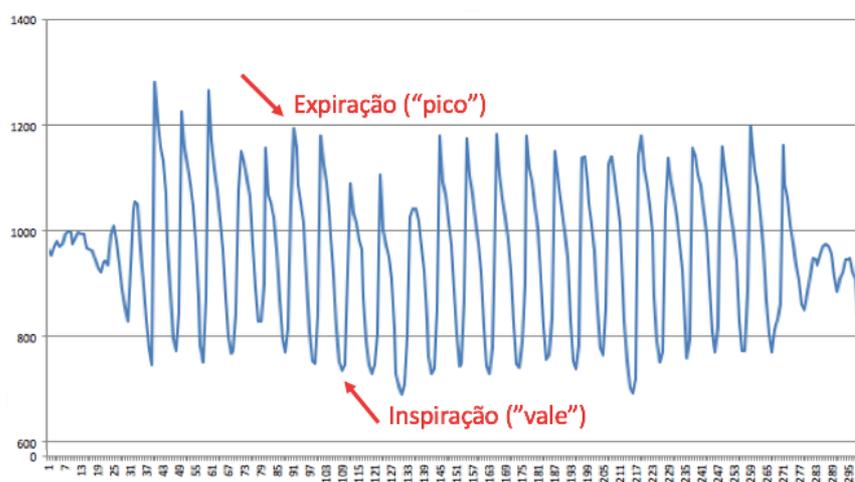


Figura 10 – Representação gráfica do comportamento dos intervalos RR durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

Fonte: do autor

Após a coleta da VFC todos os participantes responderam ao questionário internacional de atividade física (IPAQ) – forma curta, para que se verificasse se os indivíduos eram sedentários, irregularmente ativos A ou B, ativos ou muito ativos. Em seguida foram realizadas as medidas antropométricas de massa corporal e estatura, e calculado o índice de massa corporal (IMC) (GARCIA et al, 2013).

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram realizadas no programa estatístico *SigmaPlot® para Windows®* com nível de significância de $p < 0,05$. Todos os dados foram submetidos ao teste de normalidade (teste de *Shapiro-Wilk*) e ao teste *Levene* para verificar homogeneidade da amostra. Na análise da VFC entre os grupos cirrose e controle, nas posturas supino e PO foi utilizado *ANOVA two-way* com post-hoc de *Tuckey*, quando apropriado.

Para o estudo da M-ASR entre o grupo controle e o grupo cirrose e o estudo da influência de medicações na resposta da VFC entre cirróticos, foi utilizado o teste t não pareado ou Mann-Whitney, quando apropriado. Adicionalmente, aplicou-se teste t não pareado nos dados de IMC entre os grupos controle e cirrose. Os dados foram apresentados em média e desvio padrão, ou mediana, máximo e mínimo.

8 RESULTADOS

Dentre os pacientes que passaram por consulta no ambulatório de hepatologia, no período de coleta, 37 tinham diagnóstico de cirrose hepática, sendo elegíveis para o estudo 24 indivíduos. O grupo controle foi pareado por sexo e idade; e realizada a coleta da VFC de 20 indivíduos aparentemente saudáveis. A figura 10 mostra o fluxograma dos dois grupos.

Nos dados em PO houveram 3 perdas de coleta no grupo cirrose e 2 no grupo controle, devido ao sinal com excesso de ruído, sendo estes indivíduos excluídos da análise na transição postural. No estudo durante a M-ASR houveram 5 perdas no grupo cirrose e 3 no grupo controle, devido a não realização da manobra de forma correta (sem pico espectral em 0,1Hz), ou sinal com excesso de ruído, também sendo estes, excluídos desta análise.

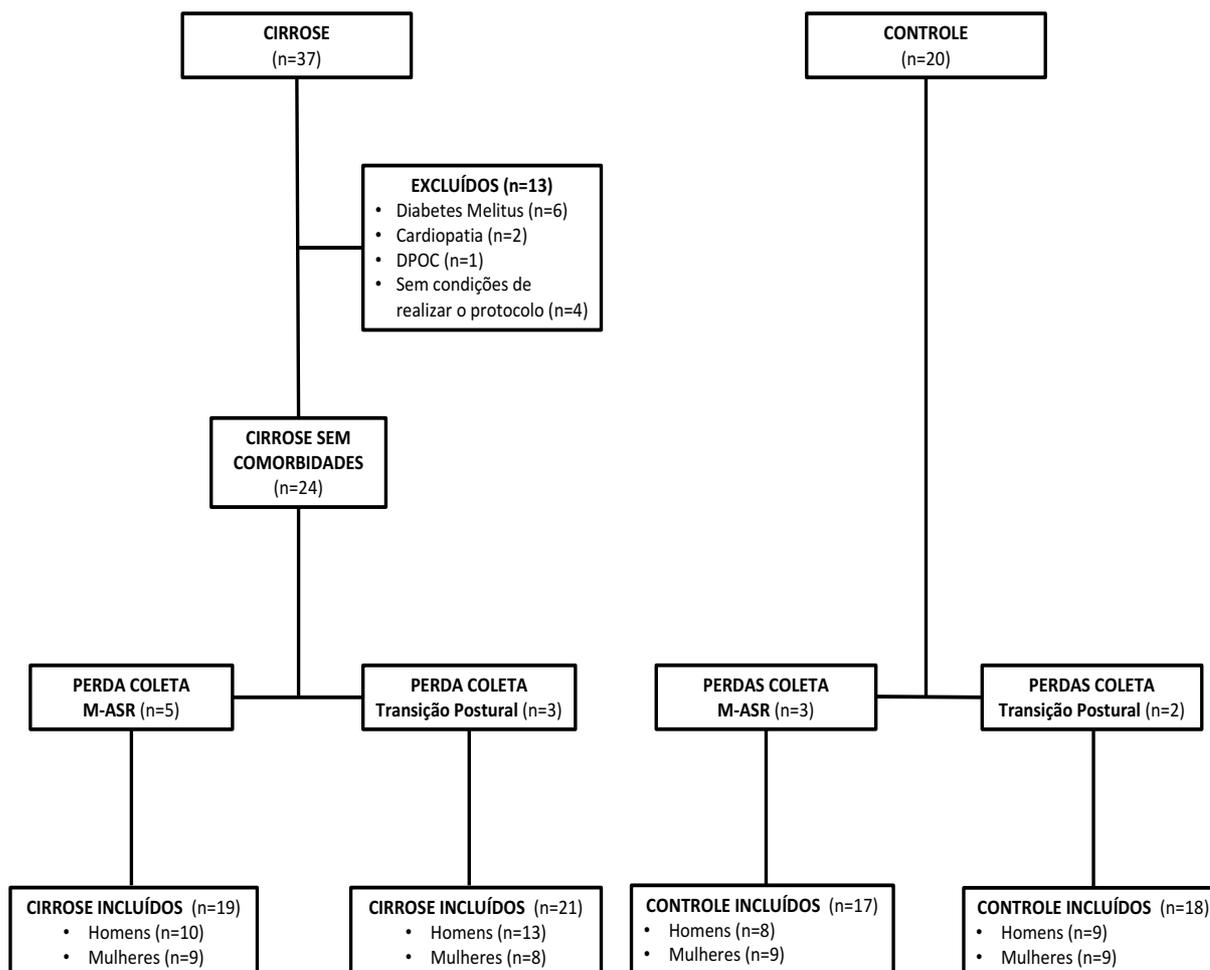


Figura 11 - Fluxograma de participação dos pacientes cirróticos e grupo controle
DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Sem condições de realizar o protocolo: encefalopatia grau III e amputação de membro inferior.

A tabela 1 mostra as características gerais dos grupos cirrose e controle, sendo elas: sexo, medidas antropométricas, valor obtido no questionário IPAQ forma curta, e os valores de pressão arterial e FC em repouso. Não houve diferença significativa na comparação da idade, massa corporal, estatura, IMC, FC em repouso, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica entre grupo cirrose e grupo controle ($p > 0,05$). E em relação aos resultados do IPAQ, o grupo cirrose apresentava mais voluntários sedentários do que o grupo controle, 42,85% e 11,11% respectivamente. Entretanto, mais de 50% do grupo cirrose encontra-se entre ativo e irregularmente ativo B, ou seja, realizam atividade física, porém não cumprem recomendações de frequência e duração.

Tabela 1 – Características gerais do grupo cirrose e grupo controle

Variáveis	Grupo Cirrose (n=21)	Grupo Controle (n=18)
Sexo	13M/8F	9M/9F
Idade (anos)	57,14 ± 9,06	58,06 ± 10,09 (p=0,64)
Estatura (m)	1,67 ± 0,12	1,65 ± 0,11 (p=0,67)
Massa Corporal (kg)	82,57 ± 25,13	72,61 ± 11,35 (p=0,44)
IMC (kg/m)	29,22 ± 6,36	26,49 ± 2,43 (p=0,27)
IPAQ (n/%)		
Muito ativo	(0/0)	(2/11,11)
Ativo	(3/14,28)	(8/44,4)
Irregularmente ativo A	(7/33,33)	(6/33,33)
Irregularmente ativo B	(2/9,52)	(0/0)
Sedentário	(9/42,85)	(2/11,11)
Sinais Vitais		
FC repouso (bpm)	69,99 ± 11,5	70,6 ± 9,12 (p=0,53)
PAS repouso (mmHg)	125, 24 ± 21,82	120 ± 16,44 (p=0,52)
PAD repouso (mmHg)	78,1 ± 11,67	78,88 ± 9,63 (p=0,81)

Valores expressos em média, ± desvio padrão ou frequência.

M: Masculino. F: Feminino. IMC: Índice de massa corporal. IPAQ: Questionário internacional de atividade física. FC: frequência cardíaca. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: Pressão arterial diastólica. bpm: batimentos por minuto. mmHg: milímetros de mercúrio. Diferença estatística: p<0,05.

Na tabela 2 contém as informações relativas ao grupo cirrose, como etiologia, escores de gravidade, perfil clínico da doença, e uso de betabloqueador e diuréticos. A etiologia de maior prevalência é a viral pelo vírus C presente em aproximadamente 52% dos pacientes, cerca de 9% apresenta ascite e 14% encefalopatia hepática. Em relação aos escores de gravidade e mortalidade da cirrose, a maioria dos indivíduos se encontram no estágio leve da doença (Child-Pugh A), com risco de morte em 3 meses de 6%.

Em relação a ocorrência de varizes de esôfago, 52,38% dos pacientes apresentam esta complicação, sendo o mesmo percentual de ocorrência do uso de medicação betabloqueadora. Em maior frequência, 61,90% dos cirróticos utilizam medicações diuréticas como Furosemida, Hidroclorotiazida e Aldactone.

Tabela 2 – Etiologia e características clínicas do grupo cirrose

Variáveis	Grupo cirrose (n=21)
Etiologia (n/%)	
Vírus C	(8/38,09)
Álcool	(5/23,08)
Vírus C + EHNA	(3/14,28)
Vírus B	(2/9,52)
Outras (CEP e Criptogênica)	(2/9,52)
Álcool + EHNA	(1/4,76)
Child-Pugh (n/%)	
Child-Pugh A	(13/61,9)
Child-Pugh B	(7/33,33)
Child-Pugh C	(1/4,76)
MELD (n/%)	
≤9	(6/28,57)
10-19	(14/66,66)
20-29	(1/4,76)
30-39	(0/0)
≥40	(0/0)
Ascite (n/%)	
Grau I	(19/90,47)
Grau II	(1/4,76)
Grau III	(1/4,76)
Encefalopatia hepática (n/%)	
Grau I	(18/85,71)
Grau II	(3/14,28)
Grau III	(0/0)
Varizes de esôfago (n/%)	
Sim	(11/52,38)
Não	(10/47,62)
Medicações (n/%)	
Betabloqueador	(11/52,38)
Diuréticos	(13/61,90)

Valores expressos em frequência e percentual.

EHNA: Esteato-hepatite não alcoólica. CEP: Colangite esclerosante primária. Child-Pugh A: Leve. Child-Pugh B: Moderada. Child-Pugh C: Grave. MELD: *Model For End-Stage Liver Disease*. Grau. ≤9: mortalidade em 3 meses - 1,9%. 10-19: mortalidade em 3 meses - 6%. 20-29: mortalidade em 3 meses - 19,6%. 30-39: mortalidade em 3 meses - 52,6%. ≥40: mortalidade em 3 meses - 71,3%. Grau I: Ausente. Grau II: Moderada. Grau III: Intensa/grave. Betabloqueador: Propanolol. Diuréticos: Hidroclorotiazida, Furosemida e Aldactone.

Na análise comparativa entre o grupo cirrose e o grupo controle, na transição postural, foi realizado o teste *ANOVA Two-way*, com post-roc de *Tuckey* quando necessário. Esta análise nos forneceu valores de *p* comparativo entre as posturas (supino e postura ortostática), *p* comparativo entre os grupos (cirrose e controle) e *p* interação entre grupos e posturas.

A figura 12 mostra que houve diferença significativa no índice SDNN com $p < 0,05$ entre grupos durante a postura ortostática, ou seja, o grupo controle apresentou valor superior de SDNN quando comparado ao grupo cirrose em PO. Não houve diferença estatística nas demais análises dos índices do domínio do tempo (FC, iRR e RMSSD).

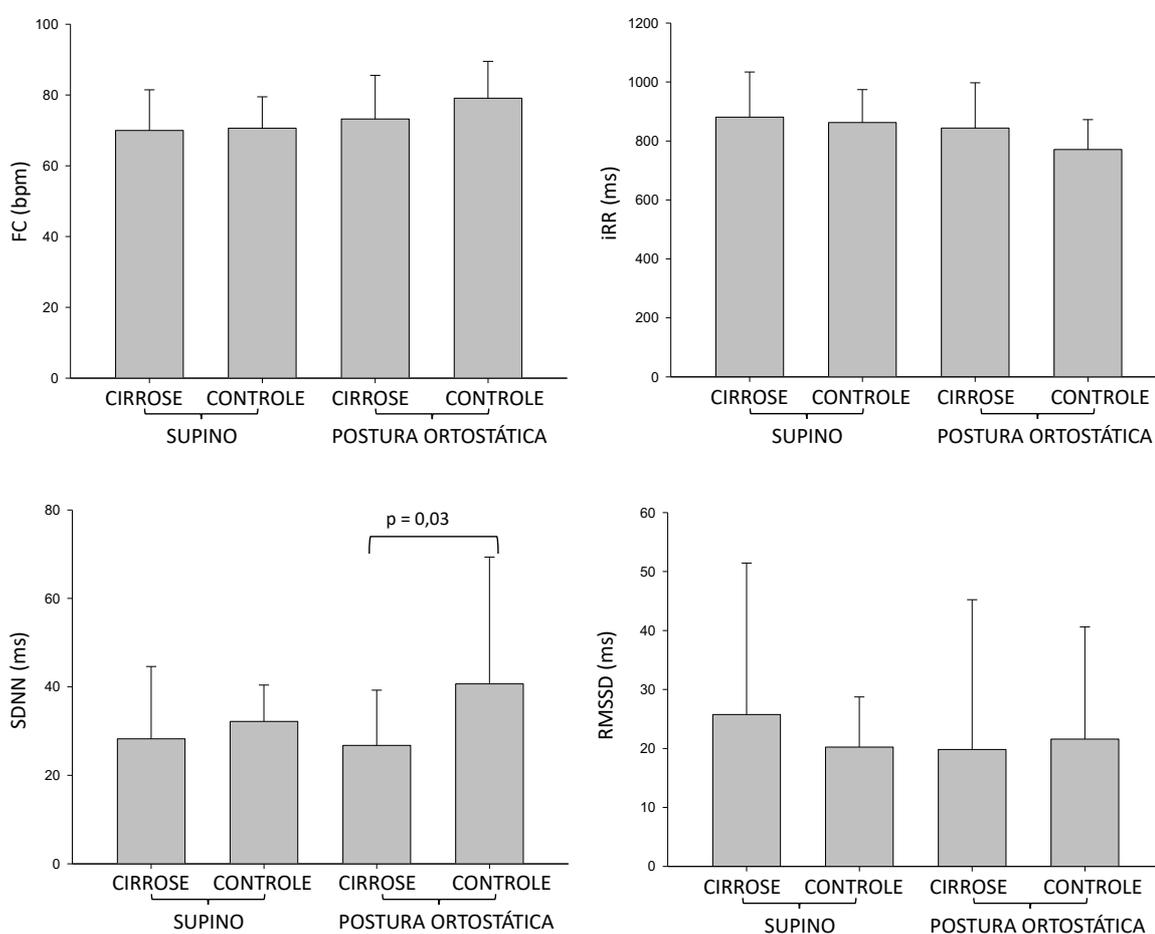


Figura 12 – Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca na transição postural – domínio do tempo

Valores expressos em média, \pm desvio padrão. FC: frequência cardíaca. iRR: intervalos RR. SDNN: desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um intervalo de tempo. RMSSD: é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. bpm: batimentos por minuto. ms: milissegundos. Diferença estatística $p < 0,05$.

A figura 13 mostra que também houve diferença significativa entre os grupos na postura ortostática no índice SD2, com $p < 0,05$. Ambos SDNN e SD2 são representativos da VFC total.

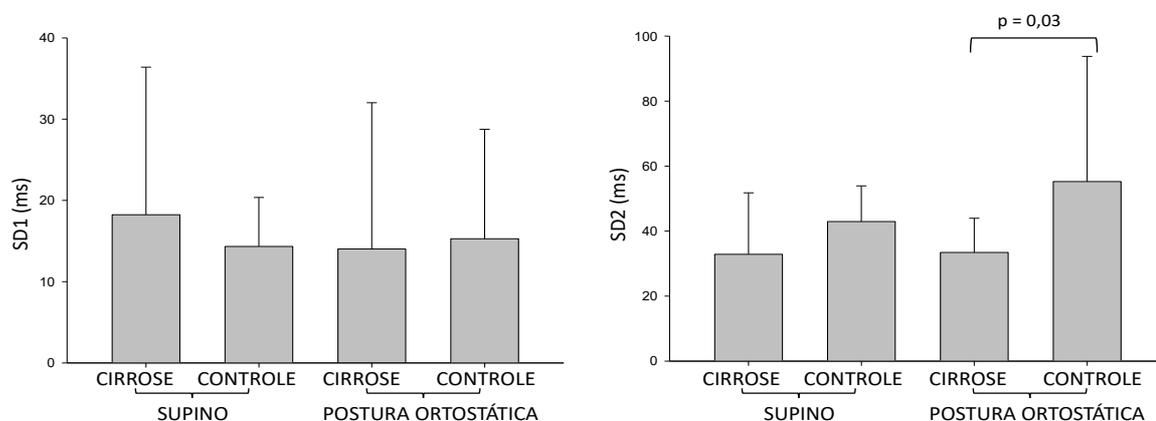


Figura 13 – Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca na transição postural – índices não-lineares
Valores expressos em média, \pm desvio padrão. SD1: dispersão dos pontos perpendicularmente à linha de identidade no Plot de Poincaré. SD2: representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade. ms: milissegundos. Diferença estatística $p < 0,05$.

Os gráficos da figura 14 mostram a análise comparativa da VFC também na transição postural, e pode-se observar que houve diferença significativa nos índices BF(un) e AF(un) ($p < 0,05$) entre os grupos, na posição supina. Logo, o grupo cirrose apresentou melhores valores destes índices quando comparados com o grupo controle nesta posição.

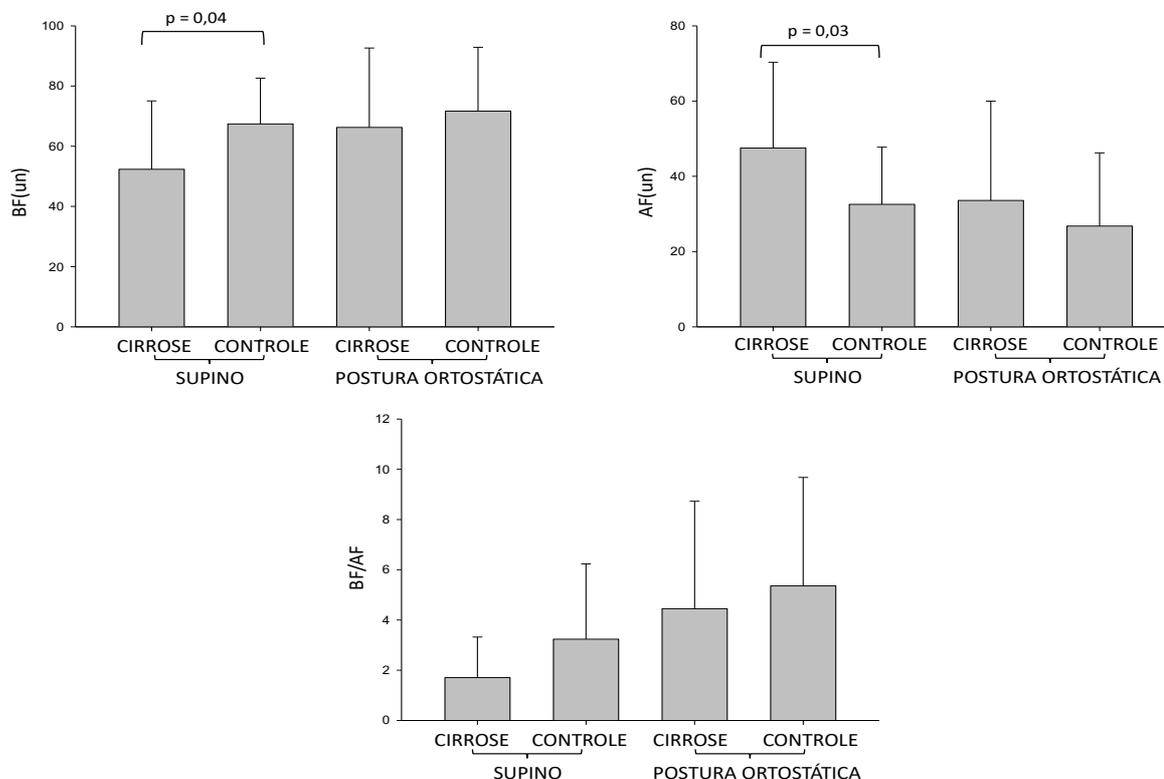


Figura 14 – Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca na transição postural – domínio da frequência
Valores expressos em média, \pm desvio padrão. BF: baixa frequência. AF: Alta frequência. BF/AF: razão entre baixa frequência e alta frequência. un: unidades normalizadas. Diferença significativa $p < 0,05$.

A figura 15 mostra que na análise comparativa da VFC durante a M-ASR o grupo controle apresentou valores significativamente superiores em relação ao grupo cirrose nos índices SDNN, RMSSD, Δ IE e E/I.

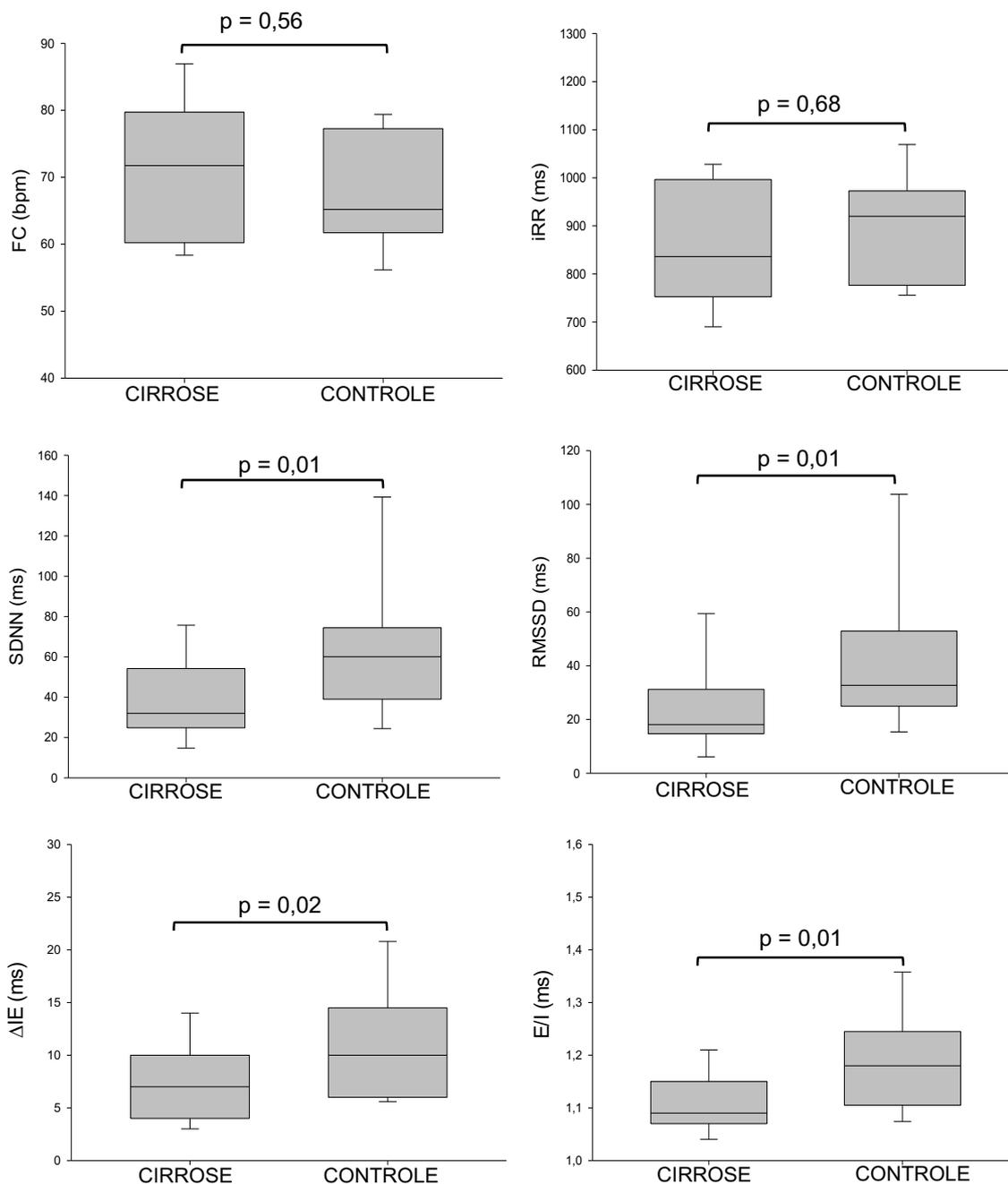


Figura 15 – Gráficos da variabilidade da frequência cardíaca durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória

FC: frequência cardíaca. iRR: intervalos RR. SDNN: desvio padrão de todos os iRR normais gravados em um intervalo de tempo. RMSSD: é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. Δ IE: diferença entre a média dos maiores valores de FC obtidos durante a inspiração na M-ASR. E/I: média dos maiores valores de iRR obtidos durante a fase expiratória dividido pelas médias dos menores valores iRR da fase inspiratória da M-ASR. bpm: batimentos por minuto. ms: milissegundos. Valores expressos em mediana, (mínimo-máximo.) Diferença estatística $p < 0,05$.

Foram realizadas análises comparativas da VFC entre os pacientes cirróticos em uso de betabloqueador (11 pacientes) e sem betabloqueador (10 pacientes), e em uso de diuréticos (13 pacientes) e sem diuréticos (8 pacientes) e os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos com e sem medicações ($p > 0,05$), em nenhum dos índices estudados.

9 DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo mostraram que durante a M-ASR, que reflete a modulação parassimpática, os índices SDNN, RMSSD, Δ IE e E/I apresentaram-se inferiores no grupo cirrose, ou seja, mostra que este perfil de pacientes apresenta alteração na modulação autonômica vagal. Indo de acordo com Milovanovic et al. (2009), onde na realização da M-ASR e na transição postural, encontraram que 87% dos pacientes com cirrose de etiologia alcoólica também apresentavam disfunção autonômica parassimpática. E com Fleckenstein et al. (1996) que também encontraram disfunção autonômica nos indivíduos cirróticos de etiologias alcoólicas e não alcoólicas durante os testes. No entanto, ambos os estudos analisaram as alterações da FC e não a VFC através dos seus índices. No presente estudo foi confirmado que tal disfunção ocorre independente da etiologia, porém utilizamos a VFC como ferramenta de análise, sendo este um marcador autonômico mais sensível.

Ainda na análise da resposta da VFC durante testes autonômicos, pôde-se observar que na transição postural, o grupo controle apresentou valores superiores de SDNN e SD2 – representativos da VFC total em comparação com o grupo cirrose. O que mostra uma resposta vagal superior nos indivíduos saudáveis; apesar do grupo cirrose ter obtido valores melhores de VFC em repouso, na posição supina, nos índices AF(un) e BF(un). Estes resultados mostram que o grupo controle realiza o ajuste da FC de forma mais satisfatória do que os pacientes cirróticos. Pois na posição supina, como não há necessidade e/ou estímulo para o aumento ou a redução da FC, a VFC dos cirróticos é aparentemente adequada. No entanto, quando os avaliados realizaram a transição postural da posição supina para a PO e ocorreu a necessidade do aumento rápido da FC através da retirada vagal, para que houvesse a manutenção do débito cardíaco, o grupo controle mostrou ajuste de maior magnitude (HAYANO et al., 1996).

O grupo cirrose estudado, encontrava-se em constante acompanhamento médico e não possuíam sintomas clínicos que pudessem sugerir alguma disfunção autonômica. Isso confirma que a VFC é um importante e antecipado marcador autonômico, como observado por Reis et al. (2010^a). Osztoivits et al. (2009) confirmaram esta informação ao mostrar a presença de

disfunção autonômica em pacientes com hepatite crônica em estágio pré cirrose, ou seja, mesmo antes da cirrose estabelecida.

Algumas medicações são comumente utilizadas para o tratamento e prevenção de complicações da cirrose, como betabloqueadores para prevenção de HDA e diuréticos para redução da ascite, e segundo Bajaj et al. (2003), tais medicações podem mascarar os sintomas e alterar o comportamento da modulação autonômica. Por este motivo, a maioria dos estudos que pesquisaram a modulação autonômica em cirróticos excluíram os pacientes em uso destas medicações ou as suspenderam dias antes dos testes (ATES et al., 2006; FLEISHER et al., 2000). Este estudo mostrou que não houve diferença significativa na modulação autonômica da FC entre os pacientes usuários e não usuários de betabloqueadores e diuréticos. Talvez, devido ao fato de as doses de propranolol e diuréticos utilizadas pela maioria dos pacientes deste estudo não serem altas o suficiente para repercutirem significativamente na VFC. Entretanto, não é possível afirmar que não há nenhuma influência de tais medicações, tendo em vista que cada voluntário fazia uso de doses e medicações distintas.

A disfunção autonômica é comumente encontrada em pacientes cirróticos, apesar de permanecer geralmente assintomática. No entanto, quando ocorrem complicações como HDA, sepse ou cirurgias, é comum ocorrerem instabilidades hemodinâmicas, arritmias e o aumento do risco de morte (DI STEFANO et al., 2016).

Devido a isso a investigação de possível disfunção autonômica deve ser realizada precocemente, através dos métodos mais apropriados. Malpas et al. (1991) mostraram que indivíduos cirróticos não apresentaram disfunção autonômica quando analisada apenas a variação da FC durante testes autonômicos. No entanto, ao analisar a VFC, ainda que em repouso, alterações na modulação autonômica foram encontradas. Posteriormente, Keresztes et al. (2004) afirmaram também que a avaliação da VFC é um sensível método para a precoce detecção de disfunção autonômica, mesmo que as respostas aos testes autonômicos sejam fisiológicas quando avaliada apenas a variação da FC. Segundo Fleckenstein et al. (1996), pacientes com disfunção autonômica aguardando transplante hepático apresentaram mortalidade significativamente maior (27%), do que os pacientes sem disfunção autonômica (0%), Hendrickse et al. (1992) confirmaram tal fato, mostrando que pacientes com doença hepática crônica associada a disfunção autonômica apresentavam mortalidade em 4 anos de 30%, e os que apenas apresentavam a doença hepática tinham mortalidade em 4 anos de 6%.

Dentre os pacientes analisados com cirrose neste estudo, a sua maioria encontrava-se em Child-Pugh A, e possuíam MELD entre 10 a 19 (6% de mortalidade em 3 meses), ou seja, não se encontravam nos estágios mais graves da doença; pois o diagnóstico precoce, e o

adequado e constante tratamento clínico, resultam segundo Sharma et al. (2014) em melhor manejo e prevenção de complicações nos pacientes cirróticos. Podemos sugerir então, que nossa amostra apesar de já apresentarem disfunção autonômica parassimpática, se encontra com risco de morte baixo, e menor gravidade pois realizam consultas periódicas com equipe especializada para o devido monitoramento da doença.

Por fim, não houve diferença significativa na comparação do IMC entre os grupos controle e cirrose. E quanto ao nível de atividade física, em ambos os grupos se observou que a maioria dos integrantes realizavam atividade física, mesmo que de forma irregular, no entanto, o grupo cirrose apresentava maior número de sedentários, o que pode justificar em parte os resultados encontrados.

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresentou algumas limitações como o instrumento de coleta da VFC, o uso do Polar V800® mostrou-se prático e de baixo custo, no entanto, o eletrocardiograma é um método mais fidedigno, que permitiria o acompanhamento da qualidade do sinal simultaneamente, evitando assim perdas de coleta. A falta de ecocardiograma de todos os pacientes permitiria complementar os resultados, caso os pacientes já apresentassem alguma disfunção cardíaca não sintomática. A não suspensão de medicações betabloqueadoras e diuréticos que podem influenciar nos resultados. São necessários mais estudos que analisem a VFC durante testes autonômicos para que se confirme os resultados encontrados.

11 CONCLUSÃO

Concluimos que pacientes cirróticos apresentam alteração na modulação autonômica da FC na transição postural e durante a M-ASR. E a análise da variabilidade da frequência cardíaca durante estes testes autonômicos é uma importante e confiável ferramenta para o diagnóstico precoce de possíveis disfunções autonômicas cardíacas nestes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAMOVYCH, O. et al. The Peculiarities of the state of the autonomic nervous system estimated by the method of heart rate variability in patients with cirrhosis and syntropic damages of cardiovascular **Georgian Med News**, n. 273, p. 23-30, Dezembro 2017.

ASHKENAZI, E.; KOVALEV, Y.; ZUCKERMAN, E. Evaluation and treatment of esophageal varices in the cirrhotic patient. **Isr Med Assoc J**, v. 15, n. 2, p. 109-15, Fevereiro 2013.

ATES, F. et al. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. **Dig Dis Sci**, v. 51, n. 9, p. 1614-8, Setembro 2006.

AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.

BAJAJ, B. K.; AGARWAL, M. P.; RAM, B. K. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. **Postgrad Med J**, v. 79, n. 933, p. 408-11, Julho 2003

CATAI, A. M. et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 6, p. 741-52, Junho 2002.

CARVALHO, C.; BEDA, N.; ABREU, G. A.; PETER, S. P. Comparação de métodos para classificação da arritmia sinusal respiratória durante a ventilação mecânica por pressão positiva e a ventilação espontânea educada. COPPE-UFRJ, Maio, 2008 .

Child-Pugh Score for Cirrhosis Mortality. Disponível em: < <https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality#creator-insights>>. Acesso em 10 de junho de 2018.

CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. **The liver and portal hypertension**, p. 50-64, 1964.

COTRIM, H. Doença hepática não-alcoólica: história natural. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, n. 2, p. 46-47, Junho 2009.

DI STEFANO, C. et al. The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of the literature. **Liver Int**, v. 36, n. 8, p. 1081-9, 08 2016.

FLECKENSTEIN, J. F.; FRANK, S.; THULUVATH, P. J. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. **Hepatology**, v. 23, n. 3, p. 471-5, Março 1996.

FLEISHER, L. A. et al. Heart rate variability as a predictor of autonomic dysfunction in patients awaiting liver transplantation. **Dig Dis Sci**, v. 45, n. 2, p. 340-4, Fevereiro 2000.

GARCIA, L et al. Validation of two questionnaires to assess physical activity in adults. **Rev Bras Ativ Fis e Saúde**, v. 18(3), p. 317-318, Maio 2013.

GENTILE, S. et al. Autonomic neuropathy in liver cirrhosis: relationship with alcoholic aetiology and severity of the disease. **Ital J Gastroenterol**, v. 26, n. 2, p. 53-8, Março 1994.

GROSSMAN, P.; TAYLOR, E. W. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. **Biol Psychol**, v. 74, n. 2, p. 263-85, Fevereiro 2007.

GILES, D.; DRAPER, N.; NEIL, W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. **Eur J Appl Physiol**, v. 116, n. 3, p. 563-71, Mar,co 2016

HARTIKAINEN, J. E. K.; TAHVANAINEN, K. U. O.; KUUSELA, T. A. Short term measurement of heart rate variability. In: Malik, M. **Clinical guide to cardiac autonomic tests. Kluwer Academic: London**, p. 149-76, 1998.

HAYANO, J., et al. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. **Circulation**, v. 15, n. 94, p. 842-847, 1996.

HENDRICKSE, M. T.; THULUVATH, P. J.; TRIGER, D. R. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. **Lancet**, v. 339, n. 8807, p. 1462-4, Junho 1992.

IPAQ – International Physical Activity Questionnaire Disponível em: <http://celafiscs.org.br/index.php/artigos-cientificos/item/questionario-ipaq-versao-curta>) Acesso em 12 de junho de 2018.

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

IWAKIRI, Y.; GROSZMANN, R. J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. **Hepatology**, v. 43, n. 2 Suppl 1, p. S121-31, Fevereiro 2006.

KAMATH, P. S. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. **Hepatology**, v. 33, n. 2, p. 464-70, Fevereiro 2001.

KERESZTES, K. et al. Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliary cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 10, n. 20, p. 3039-43, Outubro 2004

KIM, M. Y.; JEONG, W. K.; BAIK, S. K. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 15, p. 4300-15, Abril 2014.

KIM, Y. K. et al. Effect of propranolol on the relationship between QT interval and vagal modulation of heart rate variability in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. **Transplant Proc**, v. 43, n. 5, p. 1654-9, Junho 2011.

LAITIO, T. T., et al. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. **Anesth Analg**, v.105, n.6, p. 1548-1560, Dezembro 2007.

LAZZERI, C. et al. Autonomic regulation of heart rate and QT interval in nonalcoholic cirrhosis with ascites. **Digestion**, v. 58, n. 6, p. 580-6, 1997.

LEE, R. F.; GLENN, T. K.; LEE, S. S. Cardiac dysfunction in cirrhosis. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 21, n. 1, p. 125-40, 2007.

LEE, S. S. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. **West J Med**, v. 151, n. 5, p. 530-5, Novembro 1989.

MALPAS, S. C.; WHITESIDE, E. A.; MALING, T. J. Heart rate variability and cardiac autonomic function in men with chronic alcohol dependence. **Br Heart J**, v. 65, n. 2, p. 84-8, Fevereiro 1991

MANI, A. R. et al. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 296, n. 2, p. G330-8, Fevereiro 2009.

MARTINELLI, A. L. C. Hipertensão Portal. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 37, p. 253-261, Dezembro 2004.

MELD Score. Model For End-Stage Liver Disease. Disponível em: <<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older#evidence>> Acesso em 10 de junho de 2018.

MERION, R. M. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? **Liver Transpl**, v. 10, n. 10 Suppl 2, p. S69-73, Outubro 2004.

MILANI, A. et al. Cirrhotic cardiomyopathy. **Dig Liver Dis**, v. 39, n. 6, p. 507-15, Junho 2007.

MILOVANOVIC, B. et al. Autonomic dysfunction in alcoholic cirrhosis and its relation to sudden cardiac death risk predictors. **Gen Physiol Biophys**, v. 28 Spec No, p. 251-61, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – Manual de Perícia Médica do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/manual_hepatopatia_grave> Acesso em 10 de junho de 2018.

MØLLER, S.; BENDTSEN, F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. **Liver Int**, v. 38, n. 4, p. 570-580, Abril 2018.

MØLLER, S.; HENRIKSEN, J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. **J Hepatol**, v. 53, n. 1, p. 179-90, Julho 2010.

MONTANO-LOZA, A. J. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 25, p. 8061-71, Julho 2014.

NEWTON, J. L. et al. Reduced heart rate variability and baroreflex sensitivity in primary biliary cirrhosis. **Liver Int**, v. 26, n. 2, p. 197-202, Março 2006.

NEWTON, J. L.; JONES, D. E. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. **J Hepatol**, v. 56 Suppl 1, p. S46-55, 2012.

NISHIKAWA, H.; OSAKI, Y. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. **Mediators Inflamm**, v. 2015, p. 872152, 2015.

NUMATA, T. et al. Extraction of response waveforms of heartbeat and blood pressure to swallowing. Using mixed signal processing of time domain and respiratory phase domain. **Methods Inf Med**, v. 54, n. 2, p. 179-88, 2015.

OSZTOVITS, J. et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction. **Liver Int**, v. 29, n. 10, p. 1473-8, Novembro 2009

PASCHOAL MA, VOLANTI VM, PIRES CS E FERNANDES FC . Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. **Rev. bras. fisioter.**, São Carlos, v. 10, n. 4, p. 413-419, out./dez. 2006

PENG, Y.; QI, X.; GUO, X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 8, p. e2877, Fevereiro 2016.

REIS, M. S. et al. Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure **Physiotherapy Research International** v 19, n. 1, p. 16–24, Março 2014.^b

REIS, M. S.; DEUS, A. P.; SIMÕES R. P.; ANICETO I. A. V.; CATAI A. M.; BORGHI-SILVA A. Controle autonômico da frequência cardíaca de pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas e indivíduos saudáveis em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória. **Rev Bras Fisioter**, São Carlos, v. 14, n. 2, p. 106-13, mar./abr.2010.^a

SALVALAGGIO, P. et al. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 10, n. 3, p. 278-85, 2012 Jul-Set 2012.

SEBASTIANI, G.; GKOUVATSOS, K.; PANTOPOULOS, K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 32, p. 11033-53, Agosto 2014.

SHARMA, S.; KHALILI, K.; NGUYEN, G. C. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 45, p. 16820-30, Dezembro 2014.

SHINOHARA, T. et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with head-up tilt test-induced vasovagal syncope. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 37, n. 12, p. 1694-701, Dezembro 2014.

Sistema Porta. Disponível em <<http://figado2010.blogspot.com/2010/02/encefalopatia-hepatica.html>> Acesso em 10 de junho de 2018.

SIVANATHAN, V. et al. [Etiology and complications of liver cirrhosis: data from a German centre]. **Dtsch Med Wochenschr**, v. 139, n. 36, p. 1758-62, Setembro 2014.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 1, 1043-1065, 1996.

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

TRIMER, R. et al. Heart rate variability and cardiorespiratory coupling in obstructive sleep apnea: elderly compared with young. **Sleep Med**, v. 15, n. 11, p. 1324-31, Nov 2014.

VANDERLEI, L. C. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p. 205-17, 2009 Abr-Jun 2009.

ZHOU, W. C.; ZHANG, Q. B.; QIAO, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 23, p. 7312-24, Junho 2014.

WHO - World Health Organization. Mortality Database. Disponível em: <<http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/>>. Acesso em 6 de junho de 2018.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Análise da modulação autonômica cardíaca de pacientes cirróticos de diferentes gravidades.

O Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) está conduzindo um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com cirrose no fígado.

O objetivo deste estudo é avaliar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca de pacientes portadores de cirrose na transição postural e durante a M-ASR.

Por ser portador de cirrose no fígado, você está convidado a participar voluntariamente da pesquisa.

A. Descrição dos procedimentos do estudo:

Se você concordar em participar do estudo os seguintes fatos ocorrerão:

O fisioterapeuta responsável examinará seu prontuário e preencherá uma ficha com os resultados dos exames. Em seguida você passará pelos seguintes exames: avaliação física (medida da altura, peso), avaliação da pressão arterial e a aferição da frequência cardíaca por 10 minutos na posição deitada, 6 minutos realizando uma respiração controlada e em seguida 10 minutos na posição em pé. Todas as avaliações ocorrerão no ambulatório de hepatologia do HUCFF. Todos os exames realizados no estudo serão não-invasivos e não ocasionarão dor.

B. Benefícios

Os dados fornecidos ao projeto de pesquisa poderão contribuir para um maior conhecimento científico a respeito da cirrose do fígado, do funcionamento dos vasos sanguíneos, e do coração, principais motivos da realização do estudo. Para isso, existe o compromisso em tornar público os resultados da pesquisa. Isso pode melhorar o seu tratamento e o de outras pessoas com cirrose no fígado. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.

C. Riscos

Durante o exame não é comum que ocorra nenhum desconforto. No entanto, caso ocorra os pesquisadores envolvidos estão treinados para identificar e julgar a necessidade de interromper a avaliação. Além disso, durante toda a avaliação será realizado o acompanhamento do sinal do coração (frequência cardíaca) e da pressão arterial. Caso haja alguma intercorrência que demande maiores cuidados, os pesquisadores arcarão com todas as despesas.

D. Alternativas

Se você não quiser participar do estudo ou desejar sair do projeto durante o seu andamento, sua situação presente ou futura, como paciente não será afetada.

E. Garantia de acesso ao pesquisador responsável:

Garantia de acesso ao pesquisador responsável: Em qualquer fase do estudo você terá pleno acesso aos pesquisadores responsáveis pelo projeto, Ana Carolina Cossio Rodriguez e Michel Silva Reis, na Coordenação do Curso de Fisioterapia, situado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, s/n, 8o andar ala E, sala 3 (8E-03), Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, ou pelos telefones 3938-2223 ou 976756116. Havendo necessidade, será possível, ainda, entrar em contato com o Comitê de Ética (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ, localizado no 7º. Andar, ala E, do HUCFF na Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 - Cidade Universitária/Ilha do Fundão Rio de Janeiro/RJ - CEP: 21.941-913 Tel: 3938-2480 / Fax: 3938-2481 horário de funcionamento das 8h às 16h. O CEP se trata de um grupo de pessoas que avalia a execução e a segurança do estudo para os participantes da pesquisa.

F. Privacidade e confidencialidade

As informações contidas em sua ficha clínica ou prontuário serão guardadas pelos profissionais envolvidos no estudo e, serão manuseadas de forma confidencial. Asseguramos que você não será identificado no trabalho que resultar dessa pesquisa. Os resultados dos seus exames, bem como a avaliação de seu prontuário somente serão realizados pelos pesquisadores envolvidos no projeto e

profissionais que possam vir a ter relacionamento de atendimento e/ou de cuidados com você. Não será permitido acesso a terceiros, garantindo proteção contra qualquer tipo de discriminação. Seus dados e o material coletado serão utilizados somente para este estudo.

G. Despesas e compensações: Você não terá, em momento algum, despesas financeiras pessoais. As despesas serão de responsabilidade dos próprios pesquisadores. Também, não haverá compensação financeira relacionada à sua participação e os pesquisadores não receberam qualquer remuneração.

Em caso de dúvidas ou questionamentos, você pode se manifestar agora ou em qualquer momento do estudo para explicações adicionais.

H. Consentimento

Eu, _____, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado.

Declaro, assim, que discuti com os pesquisadores, Ana Carolina Cóssio Rodriguez e Michel Silva Reis sobre minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesa. Concordo, voluntariamente, em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido em seu atendimento nesta instituição. Eu receberei uma via desse termo de consentimento livre e esclarecido (tcle) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse tcle e assinar na última folha.

Nome do Sujeito da Pesquisa

Data: ____/____/____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Nome do Pesquisador Responsável

Data: ____/____/____

Assinatura do Pesquisador Responsável



FICHA DE AVALIAÇÃO PROJETO VFC CIRROSE

Data: ___/___/___

Nome: _____ Prontuário: _____
Idade: _____

Diagnóstico: _____ Etiologia: _____ Sexo: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ Diabetes: _____ Tempo: _____

Tabagista: SIM NÃO Parou: _____

Álcool: SIM NÃO Parou: _____

Propranolol: SIM NÃO Dose: _____ Tempo de uso: _____

Outras medicações: _____

MELD

INR _____ VALOR: _____
Bilirrubina total _____
Creatinina _____
Sódio _____
HD _____

CHILD-PUGH

INR _____ VALOR: _____
Bilirrubina total _____
Albumina _____
Ascite _____
Encefalopatia _____

SINAIS VITAIS:

PA: _____ x _____ FC: _____ TAX: _____ FR: _____
SpO2: _____

VFC:

POSTURA	TEMPO	HORÁRIO	PA INICIAL	FC INICIAL	PA FINAL	FC FINAL
SUPINO	10 min	:				
ASR ¹	6 min	:				
ASR ²	6 min	:				
EM PÉ	10 min	:				

ANEXO

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA -FORMA CURTA-

Nome: _____

Data: __/__/____ Idade: _____ Sexo: F() M()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

- Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

- Horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** por por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NAO INCLUA CAMINHADA**)

- Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gasta fazendo essas atividades **por dia**?

- Horas: _____ Minutos: _____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer, ou como forma de exercício?

- Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no

total você gasta caminhando **por dia**?

- Horas: _____ Minutos: _____

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola, ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia da semana?

- Horas: _____ Minutos: _____

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?

- Horas: _____ Minutos: _____