

Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências da Saúde  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

Estudo de parâmetros cardiovasculares e do desempenho no exercício em  
pacientes com cirrose hepática em comparação a um grupo controle \_  
contribuição ao estudo da cardiomiopatia cirrótica

Fernanda Gonçalves Manhães

Rio de Janeiro

2011

Estudo de parâmetros cardiovasculares e do desempenho no exercício em  
pacientes com cirrose hepática em comparação a um grupo controle \_  
contribuição ao estudo da cardiomiopatia cirrótica

Fernanda Gonçalves Manhães

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção de  
grau de Mestre em Clínica Médica.

Orientadoras: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiane Alves Villela Nogueira

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata de Mello Perez

Rio de Janeiro

Agosto/2011

Manhães, Fernanda Gonçalves.

Estudo de parâmetros cardiovasculares e do desempenho no exercício em pacientes com cirrose hepática em comparação a um grupo controle: contribuição ao estudo da cardiomiopatia cirrótica / Fernanda Gonçalves Manhães. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2011.

xii, 69f. ; 31 cm.

Orientadores: Cristiane Alves Villela Nogueira e Renata de Mello Perez.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, 2011.

Referências bibliográficas: f.53 - 57

1. Cardiopatia. 2. Cardiomiopatias. 3. Cirrose Hepática. 4. Insuficiência Cardíaca Sistólica. 5. Insuficiência Cardíaca Diastólica. 6. Estudos Transversais. 7. Clínica Médica - Tese. I. Nogueira, Cristiane Alves Villela. II. Perez, Renata de Mello. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Clínica Médica. IV. Título.

Fernanda Gonçalves Manhães

Estudo de parâmetros cardiovasculares e do desempenho no exercício em  
pacientes com cirrose hepática em comparação a um grupo controle \_  
contribuição ao estudo da cardiomiopatia cirrótica

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da  
Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção de  
grau de Mestre em Clínica Médica.

Aprovada em agosto de 2011

Banca Examinadora:

---

Presidente: Prof. Dr. Henrique Sérgio Moraes Coelho

---

Profª. Dra. Nathalie Carvalho Leite

---

Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles

Aos meus eternos melhores amigos, meus pais:

Altinéa e Carlos Augusto

## AGRADECIMENTOS

---

Aos meus queridos pais, Carlos Augusto F. Manhães e Altinéa Gonçalves Manhães, que estiveram sempre ao meu lado e aos quais devo todas as minhas conquistas. Agradeço pela inspiração que são para mim e pelo exemplo de garra, competência e caráter com que sempre levaram suas vidas profissionais;

Ao Cesar R. Pozzobon, meu lindo, pelo apoio incondicional, ajuda e paciência nas horas de estresse.

Às queridas Cristiane A. V. Nogueira e Renata Perez, incansáveis, amigas e presentes sempre.

Agradeço pelos ensinamentos, pela paciência e pelo carinho;

À amiga Ana Luiza Ferreira Sales, que esteve presente em várias fases do estudo, dos laudos dos eletrocardiogramas aos ensinamentos cardiológicos.

À Dra. Martha Turano, pela disponibilidade na realização de todos os ecocardiogramas e pela paciência nos ensinamentos ecocardiográficos.

Ao Dr. Fernando Cesar Castro Souza, do Instituto Nacional de Cardiologia, pela disponibilidade, competência e boa vontade durante todos estes anos na realização do Teste Cardiopulmonar de Exercício;

À Luisa Hoffman, do Laboratório de Metabolismo Macromolecular Firmino Torres de Castro, do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, pela paciência e disponibilidade na seleção das amostras de soro estocadas no freezer;

Ao Laboratório Sérgio Franco, representado pela Dra. Mônica Freire, pela parceria, possibilitando a realização de exames não realizados no nosso hospital;

À enfermeira Geise Azevedo Martins, do Departamento de Saúde do Trabalhador da Universidade, sempre com imensa boa vontade na ajuda à captação de funcionários para o grupo controle;

À Juliana Ribeiro de Carvalho, amiga destes anos todos, desde a residência, sempre pronta a ajudar e a passar uma mensagem de sensatez e calma;

Ao Rodrigo Pereira Luz, com o qual aprendo a cada dia no ambulatório;

Ao Professor Henrique Sérgio Moraes Coelho, que durante todos estes anos no ambulatório foi incansável na arte de ensinar e dividir sua imensa experiência, com humildade e humor;

E, finalmente, o meu agradecimento aos pacientes e voluntários, sem os quais tudo seria impossível.

## RESUMO

---

**Introdução:** A cardiomiopatia cirrótica vem sendo reconhecida como uma característica da cirrose hepática, independente de sua etiologia, implicando no manejo do paciente cirrótico e das complicações de procedimentos como paracenteses de grandes volumes, implante de TIPS e transplante hepático. Pode ser caracterizada pelas seguintes características clínicas: (1) contratilidade sistólica ventricular normal ou aumentada em repouso; (2) contratilidade sistólica reduzida e/ou disfunção diastólica em face de estresse fisiológico, farmacológico ou cirúrgico; e (3) anormalidades elétricas. O objetivo deste estudo foi avaliar os aspectos cardiovasculares dos pacientes cirróticos, através de marcadores laboratoriais, eletrocardiograma e ecocardiograma, além de avaliar o desempenho aeróbico através do teste cardiopulmonar de exercício. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, com inclusão prospectiva de pacientes cirróticos de qualquer etiologia, sem evidência de complicação no último mês. A dosagem da atividade plasmática de renina, aldosterona, peptídeo natriurético cerebral (BNP) e troponina, intervalo QT, parâmetros ecocardiográficos e do teste cardiopulmonar de exercício foram avaliados e comparados a um grupo controle. **Resultados:** Foram incluídos 66 pacientes com média de idade de  $56 \pm 8$  anos, 59% do sexo masculino, 42% do Child B e 30% do Child C. O grupo controle era composto de 20 indivíduos saudáveis. Os cirróticos apresentaram níveis de atividade de renina plasmática e aldosterona mais elevados ao comparar com o grupo controle  $3,3$  ( $1-10$ ) ng/mL/h vs  $0,4$  ( $0,3-0,4$ ) ng/mL/h,  $p < 0,01$  e  $14,5$  ( $5-44$ ) ng/dL vs  $4$  ( $3-5$ ) ng/dL,  $p < 0,01$ , respectivamente. Não houve diferença nos níveis de BNP entre o grupo de cirróticos e o grupo controle:  $25$  ( $9,6-64$ ) pg/mL vs  $25$  ( $21-30$ ) pg/mL,  $p = 0,7$ ). Os níveis de troponina foram mais elevados no grupo de cirróticos:  $0$  ( $0-0,01$ ) vs  $0,01$  ( $0,01-0,01$ ) ng/mL,  $p < 0,01$ . O intervalo QTc foi mais alargado no grupo de cirróticos ( $431 \pm 67$  ms vs  $394 \pm 51$  ms,  $p = 0,013$ ). A prevalência de disfunção diastólica foi de 44% no grupo de cirróticos e de 15% no grupo controle ( $p = 0,026$ ). Os cirróticos apresentaram pior desempenho durante o esforço, com menor FC máxima ( $138 \pm 21$  bpm vs  $160 \pm 12$  bpm,  $p = 0,001$ ) e menor  $VO_2$  pico ( $20,5 \pm 4,5$  ml/kg/min vs  $27,1 \pm 5,2$  ml/kg.min,  $p < 0,001$ ). Após dois anos de inclusão no estudo, a mortalidade foi de 34%. Houve associação entre mortalidade e maior atividade de renina plasmática e maiores níveis de aldosterona,  $p = 0,036$  e  $p = 0,02$ , respectivamente. A presença de déficit cronotrópico também se associou com maior mortalidade ( $p = 0,018$ ). **Conclusão:** Os pacientes cirróticos apresentaram maior prevalência de disfunção diastólica quando comparados a um grupo controle, bem como maior intervalo QTc. Há evidente comprometimento do desempenho durante o esforço no grupo de pacientes cirróticos.

**Palavras-chave:** Cardiopatia. Cardiomiopatia. Cirrose Hepática. Insuficiência Cardíaca Sistólica. Insuficiência Cardíaca Diastólica. Frequência Cardíaca. Consumo de oxigênio.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** The cirrhotic cardiomyopathy has been recognized as a feature of liver cirrhosis, regardless of its etiology, which implies the management of cirrhotic patients and complications of procedures, such as large volume paracentesis, TIPS implantation and liver transplantation. It can be characterized by the following clinical features: (1) normal or increased ventricular systolic contractility at rest; (2) reduced systolic contractility and/or diastolic dysfunction in face of physiological, pharmacological or surgical stress; and (3) electrical abnormalities. The objective of this study was to evaluate the cardiovascular aspects of cirrhotic patients using laboratory markers, electrocardiogram and echocardiogram, and access aerobic performance through the cardiopulmonary exercise testing. **Methods:** It was conducted a cross-sectional study, with a prospective inclusion of cirrhotic patients of any etiology, without any complication in the last month. Plasma renin activity and aldosterone, brain natriuretic peptide (BNP) and troponin levels, QT interval, echocardiographic and cardiopulmonary exercise testing parameters were evaluated and compared with healthy subjects. **Results:** Were included 66 patients with mean age of  $56 \pm 8$  years, 59% were male, 42% of Child B and 30% of Child C. Control group was composed of 20 healthy individuals. Cirrhotic patients showed higher levels of plasma renin activity and aldosterone when comparing with the control group \_ 3,3 (1,0-10) ng/mL/h vs 0,4 (0,03-0,4) ng/mL/h,  $p < 0.01$  and 14,5 (5-44) ng/dL vs 4 (3-5) ng/dL,  $p < 0.01$ , respectively. There was no difference among BNP levels of cirrhotic patients and control group: 25 (9,6-64) pg/mL vs 25 (21-30) pg/mL,  $p = 0,7$ . Troponin levels were higher in cirrhotic patients: 0,01 (0,01-0,01) vs 0 (0-0,01) ng/mL,  $p < 0,01$ . QTc interval was more prolonged in cirrhotic group ( $431 \pm 67$  ms vs  $394 \pm 51$  ms,  $p = 0.013$ ). The prevalence of diastolic dysfunction was 44% in the cirrhotic and 15% in the control group,  $p = 0.026$ . Cirrhotic patients showed the worst performance during exercise, with lower peak HR ( $138 \pm 21$  bpm vs  $160 \pm 12$  bpm,  $p = 0.001$ ) and lower  $\text{VO}_2$  max ( $20,5 \pm 4,5$  ml/kg/min vs  $27,1 \pm 5,2$  ml/kg.min,  $p < 0.001$ ). After 2 years of the study inclusion, 34% of patients died. There was an association between increased plasma renin activity and aldosterone levels and mortality,  $p = 0.036$  and  $p = 0.02$ , respectively. Presence of chronotropic deficit was associated to higher mortality ( $p = 0,018$ ). **Conclusion:** Cirrhotic patients demonstrated higher prevalence of diastolic dysfunction and more prolonged QTc interval when compared with control group. There was an evident impaired aerobic performance in cirrhotic patients.

**Key words:** Cardiopathy. Cardiomyopathy. Liver cirrhosis. Systolic dysfunction. Diastolic dysfunction. Heart rate. Oxygen consumption.



## **LISTA DE TABELAS E FIGURAS**

---

Tabela 1: Critérios propostos para o diagnóstico da cardiomiopatia cirrótica

Tabela 2: Valores ecocardiográficos de normalidade

Tabela 3: Valores de normalidade de função sistólica

Tabela 4: Classificação de Child-Pugh

Tabela 5: Comparação entre grupo controle e de cirróticos

Tabela 6: Análise comparativa da atividade de renina plasmática, aldosterona, BNP e troponina entre o grupo controle e de cirróticos

Tabela 7: Análise comparativa da atividade de renina plasmática, aldosterona, BNP e troponina segundo a classificação de Child

Tabela 8: Comparação das variáveis ecocardiográficas entre o grupo controle e cirróticos

Tabela 9: Comparação entre grupo controle e de cirróticos

Tabela 10: Análise comparativa do teste cardiopulmonar de exercício entre o grupo controle e o de cirróticos

Tabela 11: Equivalente respiratório no grupo controle e nos cirróticos

Tabela 12. Déficit cronotrópico no controle e nos cirróticos

Tabela 13. Análise comparativa das variáveis laboratoriais, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e do TCPE segundo a mortalidade em 2 anos

Figura 1: Distribuição segundo a classificação de Child-Pugh

Figura 2: Distribuição segundo a etiologia da cirrose

Figura 3: Intervalo QTc no grupo controle e nos cirróticos

Figura 4: Distribuição do intervalo QTc no grupo controle e nos cirróticos

Figura 5: Comparação do  $\text{VO}_2$  pico no grupo controle e nos cirróticos, de acordo com o Child

Figura 6:  $\text{VO}_2$  pico de acordo com os níveis de BNP

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

ASC	Área de Superfície Corporal
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
DC	Débito Cardíaco
DDFVE	Diâmetro Diastólico Final de Ventrículo Esquerdo
DSFVE	Diâmetro Sistólico Final de Ventrículo Esquerdo
E/A	Relação entre o enchimento diastólico inicial do VE e o enchimento do VE determinado pela contração atrial
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
IC	Índice Cardíaco
IMC	Índice de Massa Corpórea
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
QTc	Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
TCPE	Teste Cardiopulmonar de Exercício
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
VDF	Volume Diastólico Final
VE	Ventrículo Esquerdo
VO <sub>2</sub>	Consumo de Oxigênio
VS	Volume Sistólico
VSF	Volume Sistólico Final

## SUMÁRIO

---

1. INTRODUÇÃO	p.13
2. OBJETIVOS	p.15
2.1 - Objetivos Gerais	p.15
2.2 - Objetivos Específicos	p.15
3. FUNDAMENTOS	p.16
3.1 - Circulação Hiperdinâmica	p.16
3.2 - Cardiomiopatia Cirrótica	p.16
3.3 - Características Clínicas	p.17
Disfunção Sistólica	p.18
Disfunção Diastólica	p.18
Resposta ao Exercício	p.20
Alterações Elétricas	p.21
Marcadores Laboratoriais da Cardiomiopatia Cirrótica	p.21
Reversibilidade após o Transplante Hepático	p.23
3.4 - Mecanismos da Cardiomiopatia Cirrótica	p.24
3.5 - Implicações Clínicas da Cardiomiopatia Cirrótica	p.25
4. PACIENTES E MÉTODOS	p.28
4.1 - Desenho do Estudo	p.28
4.2 - Local de Realização do Estudo	p.28
4.3 - Seleção da Amostra	p.28
Critérios de Inclusão	p.28
Critérios de Exclusão	p.28

Grupo Controle	p.29
4.4 – Metodologia	p.29
Análise Laboratorial	p.29
Eletrocardiograma de Repouso	p.30
Ecocardiograma Transtorácico	p.30
Teste Cardiopulmonar de Exercício	p.32
Mortalidade	p.34
Variáveis Avaliadas	p.34
4.5 - Definições do Estudo	p.34
Cirrose Hepática	p.34
Classificação de Child-Pugh	p.34
4.6 - Métodos Estatísticos	p.34
5. RESULTADOS	p.35
5.1 - Avaliação cardiovascular de pacientes cirróticos	p.35
Variáveis Laboratoriais	p.36
Avaliação Eletrocardiográfica	p.38
Avaliação Ecocardiográfica	p.39
5.2 - Avaliação dos pacientes cirróticos no esforço pelo teste cardiopulmonar de exercício	p.40
5.3 – Avaliação dos pacientes cirróticos após 2 anos de inclusão	p.44
6. DISCUSSÃO	p.46
7. CONCLUSÕES	p.55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	p.56
9. ANEXO	p.59

## 1 – INTRODUÇÃO

---

Descrita pela primeira vez em 1953 (1), em estudo de Kowalski e Abelman, a disfunção cardíaca presente em pacientes cirróticos por muitos anos foi atribuída ao efeito cardiodepressor do álcool, como manifestação da miocardiopatia alcoólica subclínica ou latente, já que a grande maioria dos pacientes estudados possuía cirrose alcoólica (1, 2).

Em 1986, Caramelo e cols demonstraram a presença de resposta miocárdica inadequada em ratos com cirrose não-alcoólica, após infusão de solução salina, observando queda de 50% no débito cardíaco, com aumento de 112% na resistência periférica total (3). Este estudo foi um marco na medida em que associou as alterações na contratilidade miocárdica à cirrose hepática *per se*, independente de sua etiologia, e não ao efeito direto do álcool, possibilitando a definição, em 1989, de cardiomiopatia cirrótica (3).

Desde então, estudos posteriores em modelos animais ou humanos confirmaram a presença de tais achados em pacientes com cirrose não-alcoólica, aumentando o interesse pelo maior entendimento deste tema, que vem sendo amplamente estudado nos últimos 20 anos (4-7).

A cardiomiopatia cirrótica representa uma síndrome presente nos pacientes com cirrose hepática, onde o débito cardíaco e a contratilidade são normais ou aumentadas no repouso, mas anormais na presença de estresse fisiológico, farmacológico ou cirúrgico. Exemplos destas situações de estresse incluem alimentação, exercício, mudanças na posição corporal ou no volume intravascular, inserção de *stent* para shunt portossistêmico por via transjugular (TIPS) ou transplante hepático (8, 9).

Até o presente momento, não há critérios estabelecidos de maneira clara e fundamentada para o diagnóstico da cardiomiopatia cirrótica. Apesar disso, esta pode ser caracterizada pelas seguintes características clínicas: (1) contratilidade sistólica ventricular normal ou aumentada em repouso, (2) contração sistólica reduzida e/ou disfunção diastólica em face de estresse fisiológico, farmacológico ou cirúrgico, e (3) anormalidades elétricas (10, 11). A ausência de critérios diagnósticos estabelecidos torna a determinação da prevalência da cardiomiopatia cirrótica difícil de ser feita.

Comparados aos controles, os pacientes cirróticos exibem um aumento no volume sistólico menor ao serem submetidos a exercício físico. Esta resposta reduzida pode ser reflexo de uma reserva miocárdica e muscular reduzidas, com extração de oxigênio prejudicada. A capacidade aeróbica e a frequência cardíaca máxima estão reduzidas na maioria dos pacientes cirróticos (12).

O prolongamento do intervalo QT e a disfunção diastólica vêm sendo colocadas como marcadores da cardiomiopatia cirrótica e estudos mais recentes tentam estabelecer a importância clínica de tais achados, como a relação com a síndrome hepato-renal e a maior mortalidade após implante de TIPS (13-15).

A maior parte dos estudos que avaliam a função diastólica através do ecocardiograma utilizam a relação E/A que, em alguns momentos, pode não traduzir de maneira fidedigna a real função diastólica, como em situações em que há pseudonormalização.

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE), apesar de ser um método não invasivo, é subutilizado na avaliação de tais pacientes e ainda não foi realizado em combinação com variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas.

Sendo assim, este estudo propõe-se a avaliar a função cardíaca dos pacientes com cirrose hepática, de origem ambulatorial, através de métodos não-invasivos, como eletrocardiograma, ecocardiograma e teste cardiopulmonar de exercício, comparando seus achados com os de indivíduos saudáveis.

## **2 – OBJETIVOS**

---

### **2.1 \_ Objetivos Gerais**

Identificar alterações cardiovasculares funcionais e estruturais de pacientes cirróticos, comparando com os achados de um grupo de indivíduos saudáveis.

### **2.2 \_ Objetivos Específicos**

Estudar as características clínicas, laboratoriais, eletrocardiográficas e ecocardiográficas dos pacientes cirróticos.

Avaliar desempenho aeróbico e comportamento hemodinâmico através do teste cardiopulmonar de exercício.



#### **3.1\_ Circulação Hiperdinâmica**

As alterações hemodinâmicas que ocorrem nos pacientes com cirrose hepática ou hipertensão portal manifestam-se por um estado hiperdinâmico, caracterizado basicamente por elevação da frequência cardíaca e vasodilatação periférica, acarretando redução da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, além de aumento no fluxo portal (4, 16, 17).

A vasodilatação sistêmica, particularmente no leito esplâncnico, é multifatorial, sendo causada tanto pela maior produção de vasodilatadores, como pela ação de vasodilatadores de origem sistêmica ou intestinal, não degradados devido à disfunção hepática ou à presença de colaterais porto-sistêmicas (15, 18). Associada à vasodilatação, existe uma resposta inadequada aos vasopressores, que pode ser determinada por alteração na afinidade do receptor, diminuição no número de receptores e efeitos pós-receptor (18).

#### **3.2\_Cardiomiopatia Cirrótica**

O aumento do débito e do trabalho cardíaco, presente em 30 a 70% dos pacientes cirróticos nas diferentes análises e relacionado à gravidade da cirrose, aparece como mais uma característica da circulação hiperdinâmica, sendo consequência da diminuição da resistência vascular periférica, do aumento da atividade simpática, causando aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, e da presença de comunicações arterio-venosas (4, 17).

Todavia, apesar do débito cardíaco aumentado em repouso, em situações de estresse fisiológico ou farmacológico, a resposta miocárdica é inferior à observada em indivíduos saudáveis (4, 10, 17).

A prevalência exata da cardiomiopatia cirrótica ainda não é conhecida e varia amplamente nos estudos, já que não existem ainda critérios definidores de tal patologia.

### 3.3\_Características Clínicas

A cardiomiopatia cirrótica pode ser caracterizada pelos seguintes achados clínicos: 1) contratilidade sistólica ventricular normal ou aumentada em repouso, 2) contração sistólica reduzida e/ou disfunção diastólica em face de estresse fisiológico, farmacológico ou cirúrgico, e 3) anormalidades elétricas (10). Concomitantemente, há evidências de hipertrofia ventricular ou dilatação de câmaras cardíacas (17, 19).

Em 2008, foram propostos critérios diagnósticos para a cardiomiopatia cirrótica, como mostrado na tabela 1 (15).

Tabela 1. Critérios propostos para o diagnóstico da cardiomiopatia cirrótica:

Critérios Diagnósticos	Disfunção Sistólica	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aumento atenuado do DC no exercício, estímulo com volume ou farmacológico</li><li>- Fração de ejeção &lt; 55%</li></ul>
	Disfunção Diastólica	<ul style="list-style-type: none"><li>- E/A &lt; 1,0</li><li>- Tempo de desaceleração &gt; 200 ms</li><li>- Tempo de relaxamento isovolumétrico &gt; 80 ms</li></ul>
Critérios de Suporte	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anormalidades eletrocardiográficas</li><li>- Resposta cronotrópica anormal</li><li>- Dissicronia eletromecânica</li><li>- QT prolongado</li><li>- Aumento de átrio esquerdo</li><li>- Aumento da massa de ventrículo esquerdo</li><li>- Elevação de BNP e pro-BNP</li><li>- Elevação de troponina I</li></ul>	

Respostas ventriculares atenuadas em resposta a outros estímulos fisiológicos, como manobra de Valsalva, estimulação cutânea com gelo e estresse mental já foram relatadas (5, 10). Pacientes com cirrose também exibem resposta reduzida a alguns agentes farmacológicos, como angiotensina, ouabaína, isoproterenol e dobutamina (4, 20, 21).

### Disfunção Sistólica

Em repouso, devido à presença de vasodilatação sistêmica e redução da pós-carga, a disfunção ventricular sistólica pode ser mascarada. A falência cardíaca pode, entretanto, ficar aparente em situações de exercício ou estresse farmacológico, havendo aumento da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo sem correspondente aumento no índice cardíaco (IC) e na fração de ejeção (FE), revelando uma reserva reduzida na resposta ventricular. Assim, a resistência vascular periférica reduzida funciona como efeito protetor de descompensação cardíaca e sua normalização prejudica o desempenho ventricular e revela a disfunção cardíaca, antes latente (4, 11, 15).

Limas e cols estudaram a função ventricular esquerda em 10 pacientes com cirrose alcoólica e ascite, sem evidências de doença cardíaca, e avaliaram débito cardíaco, pressão de artéria pulmonar e resistência vascular periférica no repouso e após a infusão de angiotensina (20). A resistência vascular periférica, reduzida no estado basal, foi aumentada com a infusão de angiotensina, causando aumento de 20 mmHg na pressão diastólica, aumento da pressão de artéria pulmonar (média de 9,7 mmHg para 19,2 mmHg,  $p<0,001$ ) sem haver aumento do débito cardíaco. A administração de digital (ouabaína) não aumentou a resposta ventricular esquerda.

### Disfunção Diastólica

A disfunção diastólica é uma das características da cardiomiopatia cirrótica e parece preceder a disfunção sistólica, sendo evidenciada através do ecocardiograma, na análise do fluxo ao doppler, demonstrando um aumento na onda A, que reflete a contribuição atrial ao enchimento ventricular, e uma diminuição na onda E, que reflete o fluxo transmitral precoce e rápido. Assim, uma menor relação E/A e um enchimento ventricular lento, com

prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico, podem ser encontradas nos pacientes cirróticos com disfunção diastólica (15, 18).

Os pacientes cirróticos parecem apresentar um aumento da massa ventricular e estudo experimental realizado em ratos demonstrou hipertrofia excêntrica, correlacionada diretamente com a gravidade da circulação hiperdinâmica (10, 17).

Estudo de Pozzi e cols comparou através de ecocardiograma pacientes cirróticos com ascite, antes e após paracentese de grande volume, cirróticos sem ascite e um grupo de pacientes saudáveis. Os achados ecocardiográficos mostraram disfunção diastólica e menor fração de ejeção, na comparação com o grupo controle. Apesar de presentes em ambos os grupos de cirróticos, tais achados foram mais intensos nos pacientes com ascite e reverteram parcialmente após a paracentese, sugerindo uma contribuição da ascite na gênese da alteração diastólica, através de aumento da pressão intratorácica e restrição abdominal (22).

Valeriano e cols avaliaram, através de ecocardiograma, 50 pessoas, 40 das quais eram pacientes cirróticos (com e sem ascite) e 10 indivíduos saudáveis, utilizados como controle. A análise dos resultados revelou que os diâmetros de átrio esquerdo, átrio direito e diastólico do ventrículo direito foram significativamente maiores nos pacientes cirróticos, se comparados com os indivíduos saudáveis. O período pré-ejeção e a relação entre o período pré-ejeção e o tempo de ejeção ventricular foram significativamente menores nos pacientes cirróticos, mostrando uma aceleração do ciclo cardíaco. Na comparação entre os cirróticos com e sem ascite, os achados mostraram uma maior pressão sistólica estimada de artéria pulmonar e menor relação E/A nos pacientes cirróticos com ascite, demonstrando uma menor função diastólica, mesmo sem evidência de hipertrofia ventricular (23).

De e cols estudaram a função cardíaca através de ecocardiograma em 35 pacientes cirróticos, dos quais 19 possuíam ascite e 16 não possuíam ascite à ultrassonografia. Avaliaram também 15 pacientes com fibrose portal sem cirrose e 16 pacientes saudáveis. Medidas adicionais de atividade de renina plasmática e níveis de aldosterona foram realizadas nos 4 grupos de pacientes. Os diâmetros de átrio direito e esquerdo foram maiores nos pacientes com hipertensão portal do que nos controles. Foi evidenciada disfunção diastólica nos pacientes cirróticos ascíticos e pré-ascíticos e, pela primeira vez na literatura, tal alteração também foi encontrada nos pacientes com hipertensão portal sem cirrose, apesar de serem mais intensas nos pacientes cirróticos e com ascite (24).

### Resposta ao Exercício

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) representa uma forma de avaliação não invasiva que associa informações da avaliação ergométrica tradicional com a análise dos gases expirados durante o exercício, em condições controladas de temperatura, umidade e pressão atmosférica (25, 26). Além de informações sobre o consumo de oxigênio, fornece diversas informações sobre as respostas do sistema cardiovascular, respiratório, vascular pulmonar e muscular esquelético ao estresse físico (11, 26-28). Pode ser utilizado na avaliação de gravidade e prognóstico da insuficiência cardíaca, na seleção de pacientes candidatos ao transplante cardíaco e na prescrição precisa de exercícios físicos (27, 28).

A avaliação de pacientes cirróticos no exercício utilizando as medidas diretas dos gases expirados foi realizada por Wong e cols, em 2001 (12). Foram utilizados ecocardiograma e cintilografia miocárdica com radionuclídeo, antes e após exercício ergométrico com análise do consumo de oxigênio, em 39 pacientes cirróticos e 12 pessoas saudáveis. Os achados incluem aumento do átrio esquerdo e da fração de ejeção e hipertrofia do ventrículo esquerdo nos pacientes cirróticos, com diferença estatisticamente significativa em relação aos controles. Apesar dos valores de função diastólica estarem dentro da normalidade, houve redução do enchimento diastólico e da relação E/A em cirróticos, principalmente nos que apresentavam ascite, quando comparados aos controles. Quando em exercício, os pacientes cirróticos com ascite toleraram um menor tempo de atividade, atingindo menor pico de consumo de oxigênio na comparação com indivíduos saudáveis. Enquanto os pacientes do grupo controle atingiram 88% do previsto do consumo de oxigênio, os pacientes sem ascite atingiram 71%, e os com ascite atingiram 46% da carga de trabalho. Os cirróticos apresentaram menor aumento da fração de ejeção e menor pico de frequência cardíaca, se comparados aos controles. O consumo de oxigênio no pico do esforço e no limiar anaeróbio também estavam reduzidos nos pacientes cirróticos, sendo tal redução mais intensa nos ascíticos (12).

A análise com cintilografia em repouso e sob estresse ergométrico revelou aumento no volume sistólico em cirróticos de etiologia alcoólica e não alcoólica, porém em intensidade inferior à esperada na comparação com indivíduos saudáveis maximamente estressados. No mesmo estudo, houve também menor pico de frequência cardíaca. A comparação de tais

achados entre alcoólicos e não alcoólicos não mostrou diferença significativa, e foram mais intensos quanto maior a gravidade da cirrose, avaliada pela classificação de Child-Pugh (12).

### Alterações Elétricas

As alterações eletrofisiológicas, ainda sem mecanismo conhecido, manifestam-se como prolongamento do intervalo QT, incompetência cronotrópica e dissincronia eletromecânica (10).

O prolongamento do intervalo QT já estava presente em 8 dos 22 pacientes do estudo de Kowalski e Abelmann, de 1953 (1). Posteriormente, houve correlação entre a gravidade da doença hepática e o intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc), constituindo um marcador de disfunção autonômica (29). Kempler e cols estabeleceram correlação prognóstica entre o grau de prolongamento do QT, a gravidade da neuropatia autonômica e o aumento na incidência de eventos cardiovasculares de risco nos pacientes hepatopatas crônicos (30).

A incompetência cronotrópica manifesta-se pela incapacidade de elevação da frequência cardíaca frente a estímulos que causem liberação adrenérgica (10). A dissincronia eletromecânica foi evidenciada através de um maior tempo entre os fenômenos elétricos (intervalo QT) e a sístole mecânica nos pacientes cirróticos, em comparação com os indivíduos saudáveis (10, 31).

### Marcadores Laboratoriais da Cardiomiopatia Cirrótica

Os pacientes cirróticos podem ter níveis elevados de troponina I e peptídeos natriuréticos, como peptídeo natriurético atrial e cerebral (ANP e BNP) (11, 18, 30).

Pateron e cols observaram elevação discreta nos níveis de troponina I em 31% dos pacientes, sem alteração nos níveis de mioglobina e creatino-quinase fração MB (CK-MB) e sem sinais clínicos, eletrocardiográficos ou ecocardiográficos de isquemia cardíaca. A elevação nos níveis de troponina I correlacionou-se com menor índice cardíaco e menor massa ventricular esquerda, quando comparados a pacientes sem tal alteração. Não houve qualquer correlação com a etiologia da doença hepática, gradiente de pressão venosa hepática, débito cardíaco ou pressão arterial pulmonar, sugerindo que a elevação nos níveis de

troponina não se correlaciona à gravidade da doença hepática ou grau de hipertensão portal (32).

Os níveis de BNP exibem correlação com a gravidade da cirrose e marcadores de disfunção hepática, sem relação com indicadores de circulação hiperdinâmica, como débito cardíaco elevado e resistência vascular reduzida (33, 34). A elevação dos níveis de BNP não parece ser justificada pela redução de sua metabolização, e sim pela sua maior produção (33).

Em estudo de Yildiz e cols, os níveis de BNP correlacionaram-se com espessamento septal e de parede posterior de ventrículo esquerdo, podendo ser um marcador diagnóstico da doença cardíaca em fase inicial. Houve, neste estudo, relação dos níveis de BNP com complicações da doença hepática, como ascite, peritonite bacteriana espontânea e encefalopatia hepática, mostrando uma importância prognóstica dos níveis de BNP (34). Wong e cols propuseram a utilização dos níveis de BNP como teste diagnóstico da disfunção cardíaca, ao demonstrarem uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 74% no diagnóstico da disfunção diastólica. Os níveis baixos ou normais de BNP, portanto, apresentaram bom valor preditivo negativo (35).

Maise e cols também avaliaram os níveis de BNP como teste de *screening* para o diagnóstico de disfunção cardíaca, comparando os valores de BNP aos achados ecocardiográficos (36). Pacientes com disfunção diastólica ou sistólica apresentavam níveis de BNP bem mais elevados ( $391 \pm 89$  pg/ml e  $567 \pm 115$  pg/ml, respectivamente) do que os pacientes com função ventricular normal ao ecocardiograma ( $37 \pm 6$  pg/ml),  $p < 0,001$ . Assim, níveis entre 391 e 567 pg/ml representariam disfunção diastólica e acima de 567 pg/ml, disfunção sistólica (36).

Em 2009, Radvan e cols demonstraram, no estudo de 25 pacientes com cirrose descompensada, que níveis de BNP maiores de 600 pg/ml eram preditores de mortalidade, com  $p = 0,0019$ , representando um importante marcador de prognóstico imediato. Como estudos anteriores, houve relação dos níveis de BNP com a gravidade da doença hepática, analisada através do MELD ("*Model for End-Stage Liver Disease*") e da classificação de Child-Pugh (37).

Saner e cols descreveram em janeiro deste ano estudo de 157 pacientes submetidos ao transplante hepático, com dosagens seriadas de BNP no pós-operatório. O grupo com níveis

de BNP mais elevados ( $>391\text{pg/ml}$ ) possuíam maior MELD, necessitaram de maior suporte de hemodiálise e apresentaram maior mortalidade, quando comparado ao grupo com níveis de BNP menores de  $391\text{pg/ml}$ (38). Todos os pacientes com níveis de BNP maiores de  $391\text{pg/ml}$  apresentavam disfunção diastólica. Os autores sugerem que o BNP seja um marcador de disfunção diastólica no pós-operatório de transplante hepático, em pacientes sem manifestações clínicas (38).

#### Reversibilidade após o Transplante Hepático

A reversibilidade das alterações descritas após o transplante hepático foi comprovada em estudo de Torregrosa e cols, que avaliou 40 pacientes cirróticos e 15 controles através de ecocardiograma e cintilografia miocárdica em repouso e com estresse ergométrico (39). A avaliação foi repetida em 15 pacientes cirróticos 6 a 12 meses após o transplante hepático. Os achados de estado hiperdinâmico, hipertrofia ventricular e disfunção diastólica repetiram-se nos pacientes cirróticos, que também apresentaram um menor aumento de frequência cardíaca, volume sistólico e índice cardíaco, ao serem submetidos ao esforço, quando comparados ao grupo controle. A avaliação após o transplante mostrou normalização de todos os parâmetros alterados na análise inicial: o estado hiperdinâmico desapareceu, a função sistólica normalizou, houve regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhora da disfunção diastólica, além de normalização da resposta sistólica ao exercício (39).

Em 2009, Fukazawa e cols, relataram caso de uma paciente com cirrose hepática e MELD de 32 submetida a transplante hepático com disfunção diastólica grau 3 (relação E/A  $>2$ ) que evoluiu com completa normalização dos achados de função diastólica em uma hora após a reperusão (40). Os autores, assim, questionaram uma possível causa metabólica para justificar tal rapidez na recuperação da função diastólica, sendo menos prováveis as alterações cardíacas estruturais (40).

### **3.4\_Mecanismos da Cardiomiopatia Cirrótica**

Os mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos e parecem envolver uma série de fatores hormonais e bioquímicos.



Anormalidades nos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e na sua via de sinalização parecem estar envolvidas, na medida em que há redução da atividade da adenil-ciclase, com menor geração de AMPc (2, 4, 41). A expressão e a responsividade dos receptores adrenérgicos estão diminuídas no tecido cardíaco de ratos cirróticos, assim como a sinalização pós-receptor (2, 42). Nos pacientes cirróticos, as repostas crono e inotrópica aos estímulos  $\beta$ -adrenérgicos estão reduzidas. A disfunção autonômica pode ser visualizada na resposta à mudança na posição corporal, com tendência à hipotensão postural e ausência de taquicardia no tilt-test (43), estando significativamente relacionada à gravidade da doença hepática, aos níveis séricos de noradrenalina e à sobrevida, podendo servir como marcador da cardiomiopatia cirrótica (44, 45).

A membrana plasmática das células cardíacas de ratos cirróticos parece apresentar redução de sua fluidez devido a um aumento no componente de colesterol (2, 46). Estas alterações possuem papel fundamental na redução do funcionamento dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, na medida em que quando a fluidez da membrana é restaurada *in vitro* com uso de agente fluidificador, a produção de AMPc é normalizada (2, 46).

Os endocanabinóides, que estão aumentados no plasma de pacientes cirróticos, podem estar envolvidos, já que têm efeito inotrópico negativo e há melhora na contração do músculo papilar de ratos cirróticos após sua incubação com antagonistas de seus receptores (11, 47).

Defeitos na entrada de cálcio iônico nas células e na sua liberação de estoques intracelulares podem explicar uma menor responsividade do miocárdio de pacientes cirróticos (48). Estudos realizados com ratos cirróticos mostraram diminuição significativa na densidade do receptor e no funcionamento do canal de  $\text{Ca}^{++}$ , comparado aos controles (48).

Os elevados níveis de óxido nítrico também têm participação na gênese da cardiomiopatia. Van Obbergh e cols mostraram restauração da contratilidade miocárdica com o uso de inibidor da óxido nítrico sintetase, observação confirmada posteriormente, juntamente com a demonstração de níveis maiores desta enzima no tecido cardíaco de ratos cirróticos (49, 50). A circulação hipercinética e os elevados níveis de catecolaminas também podem contribuir em parte para o desenvolvimento da cardiomiopatia (4).

### **3.5 Implicações Clínicas da Cardiomiopatia Cirrótica**

A importância no estudo e no reconhecimento da cardiomiopatia cirrótica deve-se à possível relação entre a sua presença e à patogênese da falência cardíaca após a inserção de TIPS, shunt portocava e ao aumento da morbi-mortalidade após o transplante hepático, por complicações cardiovasculares per e pós-operatórias precoces (15, 51-53). Além disso, nos pacientes com cirrose avançada, intensa vasodilatação e ativação do SRAA, a diminuição da função sistólica pode ser um determinante para o desenvolvimento da síndrome hepato-renal, especialmente na presença das alterações hemodinâmicas acarretadas pela peritonite bacteriana espontânea (PBE) (51, 54).

Estudo de Ruiz-del-Arbol avaliou 23 pacientes com diagnóstico de PBE e comparou achados dos 8 pacientes que desenvolveram insuficiência renal com os outros pacientes que não apresentaram piora da função renal (14). O débito cardíaco e a resistência vascular periférica dos pacientes que apresentaram falência renal posteriormente eram, respectivamente, maior e menor no momento do diagnóstico de PBE, se comparados aos 15 pacientes que não evoluíram com falência renal. Além disso, o débito cardíaco e a pressão arterial média apresentaram queda posterior significativa nos pacientes que vieram a apresentar insuficiência renal, mas não se alteraram nos outros pacientes. Esta queda no débito cardíaco pode ser consequência da presença prévia da cardiomiopatia, levando, posteriormente a um quadro de maior demanda metabólica, à hipoperfusão e vasoconstrição renal e, finalmente, à síndrome hepatorenal (14).

O transplante hepático, através da restauração da pressão portal e da função hepática, juntamente com o efeito hipertensivo de alguns imunossupressores pode aumentar substancialmente a resistência vascular periférica e a pós-carga (53). A cardiomiopatia, inaparente até então, pode tornar-se clinicamente manifesta e resultar em falência ventricular esquerda (53).

Estudos mostram o desenvolvimento de edema pulmonar em 12 a 56% dos pacientes no período peri-operatório do transplante hepático (51, 55, 56). Em estudo de Donovan e cols, foi observada disfunção ventricular esquerda em 4 dos 71 pacientes transplantados (5,6%), que possuíam função cardíaca normal pré-operatória (57). A falência cardíaca e outras complicações cardíacas contribuem para o aumento da mortalidade peri-operatória, causando 7-21% das mortes associadas ao transplante hepático (57).

A significância clínica da disfunção diastólica é incerta. Em 2007, pela primeira vez foi demonstrada a relação entre disfunção diastólica e mortalidade, num subgrupo submetido à inserção de TIPS. Cazzaniga e cols estudaram 32 pacientes com cirrose hepática através de ecocardiograma, antes e 28 dias após a inserção do TIPS. A inserção do TIPS causou aumento da relação E/A, com sua normalização em 8 pacientes (25%). A análise multivariada demonstrou que valores da relação  $E/A \leq 1$  após o implante do TIPS eram um achado independente de mortalidade, com risco relativo de 8,9. Os autores sugerem que a relação E/A seja utilizada na identificação dos pacientes que, após a inserção do TIPS, devem ser priorizados ao transplante hepático (13).

Em 2009, Rabie e cols confirmaram o achado de Cazzaniga, demonstrando que os pacientes sem disfunção diastólica apresentavam maior resolução da ascite e maior chance de sobrevida no período de 1 ano após a inserção do TIPS ( $p=0,046$ ) (45).

Em recente estudo, Krag e cols, demonstraram relação entre a disfunção sistólica, caracterizada por baixo índice cardíaco, e mortalidade. Avaliaram 24 pacientes com cirrose hepática e ascite através de tomografia com emissão de pósitrons para avaliação do índice cardíaco e dos volumes cardíacos. Estudaram a função renal através do ritmo de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal. Houve acompanhamento dos pacientes por 12 meses. O IC menor que  $1,5 \text{ l/min/m}^2$  correlacionou-se com reduzida taxa de filtração glomerular e maior incidência de síndrome hepato-renal tipo 1 em 3 meses (43% *versus* 5%,  $p=0,04$ ). Tais valores de IC também se correlacionaram com pior sobrevida aos 3, 6, 9 e 12 meses, quando comparados ao grupo de IC mais elevado,  $p<0,05$  (58).

## **4 – PACIENTES E MÉTODOS**

---

### **4.1 \_ Desenho do Estudo**

Estudo observacional transversal com coleta de dados prospectiva.

### **4.2 \_ Local de Realização do Estudo**

O estudo foi realizado no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), instituição terciária de referência para doenças do fígado.

### **4.3 \_ Seleção da Amostra**

#### Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes ambulatoriais de ambos os sexos com diagnóstico de cirrose hepática, de 18 a 75 anos. Os pacientes com diagnóstico de cirrose alcoólica estavam abstêmios por, no mínimo, 6 meses. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### Critérios de Exclusão

- hemorragia digestiva no último mês
- encefalopatia graus 3 e 4
- peritonite bacteriana espontânea atual ou nos últimos 30 dias
- quadro infeccioso, atual ou no último mês
- anemia intensa ( $Hb < 8$  mg/dL)
- doença coronariana
- insuficiência cardíaca
- hipertensão arterial sistêmica
- arritmias não sinusais
- qualquer condição hipoxêmica
- desnutrição grave (Índice de Massa Corpórea [IMC]  $< 18$  kg/m<sup>2</sup>)
- obesidade grave (IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>)

#### Grupo Controle

O grupo controle foi formado por um grupo de funcionários do Departamento de Saúde do Trabalhador (DVST) da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Este grupo foi pareado para sexo e idade com o grupo de pacientes.

Os critérios de exclusão para o grupo controle foram semelhantes aos adotados para o grupo de pacientes.

#### **4.4 \_ Metodologia**

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram entrevistados e informados sobre os objetivos, características e possíveis riscos do estudo, com obtenção do consentimento a sua participação. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (número 868/07).

#### Análise Laboratorial

Após a avaliação clínica inicial, foram coletadas amostras de sangue, através de venopunção periférica, para os seguintes exames laboratoriais:

- albumina - dosada através do método enzimático pelo sistema de química Dimension (Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Newark, USA). Valores de referência entre 3,5 e 5,0 g/dL.
- tempo, em segundos, e atividade de protrombina (TAP), em percentual – dosados através da fotometria automatizada, sendo considerados normais valores entre 11 e 14 segundos e atividade superior a 70%.
- bilirrubinas tais e frações - dosados através do método colorimétrico, sendo o valor de referência de 0,3 a 1,2 mg/dL.

Estas variáveis foram utilizadas para o cálculo da classificação de Child-Pugh.

Adicionalmente, também foram determinadas a atividade de renina plasmática e níveis de aldosterona, BNP e troponina, realizados no Laboratório Sérgio Franco. As amostras, acondicionadas a -70°C, foram transportadas em isopor com gelo seco.

- atividade de renina plasmática – realizada dosagem da renina direta (mU/L) pelo método de quimioluminescência, com conversão para atividade de renina plasmática em

ng/mL/hora. Valores de referência para dieta normossódica: em pé - 0.4 a 3.8 ng/mL/hora e em repouso: 0.2 a 3.3 ng/mL/hora.

- aldosterona – feita dosagem pelo método de radioimunoensaio, com valores de referência para uma dieta normossódica: em pé - 4 a 31 ng/dL e em repouso - 1 a 16 ng/dL.
- BNP – dosado pelo método da quimioluminescência, com valores de referência até 100pg/mL.
- troponina – dosada através de ensaio imunoenzimático com valores de referência de normalidade até 0,04 ng/mL.

#### Eletrocardiograma (ECG) de Repouso

Os pacientes realizaram eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, em repouso e decúbito dorsal. Foi utilizado aparelho Dixtal EP-3, portátil, digital de 3 canais e 12 derivações.

O intervalo QT, medido do início do complexo QRS ao final da onda T, foi corrigido para a frequência cardíaca (FC), configurando o intervalo QT corrigido (QTc), através da fórmula de Fredericia:  $QTc = QT/(RR)^{1/3}$ , em segundos. Para o intervalo QTc, foram considerados valores normais aqueles com até 440 milissegundos de duração (59).

#### Ecocardiograma transtorácico

Posteriormente, os pacientes foram submetidos à realização de ecocardiograma transtorácico bidimensional com doppler colorido em repouso, no setor de cardiologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador.

O ecocardiograma foi realizado nos cortes paraesternal longitudinal e transversal, apical, quatro e duas câmaras, utilizando aparelho Siemens G60 com frequência de 2-4 mHz, e Acuson X300 Premium edition, com transdutor setorial com frequência de 1-5 mHz, sem a utilização de sedação.

Foram realizadas medidas dos diâmetros cavitários e da massa ventricular, além da avaliação função sistólica e diastólica, com a realização da manobra de Valsalva.

Para análise estatística, as medidas dos diâmetros cavitários, massa ventricular e débito cardíaco foram indexadas para a área de superfície corporal (ASC), calculada pela fórmula de Mosteller, onde  $ASC = (\text{peso} \times \text{altura})^{0,5} / 3600$ .

- Diâmetros Cavitários e Massa Ventricular

Foram consideradas dimensões ecocardiográficas normais as expostas na tabela 2 (59):

Tabela 2. Valores ecocardiográficos de normalidade:

Parâmetro	Sexo feminino	Sexo masculino
Diâmetro de átrio esquerdo indexado (cm/m <sup>2</sup> )	1,5-2,3	1,5-2,3
Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo indexado (cm/m <sup>2</sup> )	2,4-3,2	2,2-3,1
Massa ventricular indexada (g/m <sup>2</sup> )	43-96	49-115

Para o cálculo da massa ventricular foi utilizada a seguinte fórmula:  $0,8 \times [1,04 (\text{SIV} + \text{DDVE} + \text{PP})^3 - \text{DDVE}^3] + 0,6\text{g}$ , onde SIV corresponde à espessura do septo interventricular, DDVE representa o diâmetro diastólico do VE e PP representa a espessura da parede posterior do VE (59).

- Função Sistólica

A função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo (VE) foi analisada através das medidas da fração de ejeção (FE), débito cardíaco (DC) e percentual de encurtamento.

A fração de ejeção foi calculada através da fórmula de Teicholz:  $[\text{volume diastólico final (VDF)} - \text{volume sistólico final (VSF)}] / \text{VDF} \times 100$ .(59) A disfunção sistólica foi definida por uma fração de ejeção inferior a 55% (59).

O débito cardíaco foi calculado através da seguinte fórmula: volume sistólico (VS) x frequência cardíaca (FC), onde o VS foi obtido através da seguinte fórmula: VDF – VSF (59). O IC foi calculado dividindo o valor do débito cardíaco pela ASC.

O percentual de encurtamento foi calculado através da seguinte fórmula: [diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo (DDFVE) – diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo (DSFVE)] / DDFVE x 100 (59).

Foram considerados como normais para a função sistólica os valores citados na tabela 3.

Tabela 3. Valores de normalidade de função sistólica (59):

Parâmetro	Sexo feminino	Sexo masculino
Fração de ejeção (%)	$\geq 55$	$\geq 55$
Débito Cardíaco (l/min)	3,5-5,5	3,5-5,5
Índice Cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> )	2,5-4,5	2,5-4,5
Percentual de encurtamento (%)	15-23	14-22

#### • Função Diastólica

A análise da função diastólica foi baseada na relação E/A, calculada através da relação entre o pico de velocidade transmitral ao Doppler da onda de enchimento diastólico inicial do VE (onda E) e o pico de velocidade da onda de enchimento do VE durante a contração atrial (onda A). Foi considerada disfunção diastólica quando esta relação foi menor de 1,0 (59).

#### Teste Cardiopulmonar de Exercício (TCPE)

Posteriormente, os pacientes foram encaminhados ao Instituto Nacional de Cardiologia para realização do TCPE, exame que acopla os dados obtidos no tradicional teste ergométrico à análise dos gases expirados durante o exercício, fornecendo diversas informações sobre as respostas dos sistemas cardiovascular, respiratório e muscular esquelético ao estresse físico.



O TCPE foi realizado utilizando analisador de gases VO2000<sup>®</sup> (MedGraphics, EUA), software Elite<sup>®</sup> (Micromed – Brasil) em esteira Inbrasport ATL<sup>®</sup> (Inbramed – Brasil), utilizando o protocolo em rampa nos pacientes que não demonstraram qualquer contra-indicação a sua realização, tais como dificuldade ou incapacidade de deambulação, ECG basal com alterações isquêmicas ou arritmias.

Foram avaliadas a FC basal e FC máxima sob exercício, análise do consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) máximo e limiar anaeróbio, além da análise do pulso de oxigênio e relação VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> (relação RER).

- VO<sub>2</sub> máximo: consumo de oxigênio no pico do exercício, é considerado um dos dados mais importantes obtidos pelo teste; entretanto, é dependente da colaboração do paciente em realizar um esforço máximo.

- Limiar anaeróbio ou 1º limiar ventilatório: momento do exercício em que o consumo de oxigênio supera sua oferta e inicia-se o acúmulo de lactato sanguíneo, com necessidade de hiperventilação para sua excreção.

- Pulso de Oxigênio (Relação VO<sub>2</sub>/FC): possibilita inferir o débito cardíaco. Valores abaixo de 8 ml/bpm inferem disfunção ventricular ou esforço submáximo.

- Déficit cronotrópico: foi considerada a presença de déficit cronotrópico quando a elevação da frequência cardíaca apresentada pelo paciente estava aquém da esperada para a sua idade e para a fase do esforço.

- Relação RER (Relação VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>): também chamada de razão de troca gasosa, é realizada para a determinação se o esforço realizado foi máximo ou não. Atividades máximas possuem uma relação RER maior de 1,15, com a produção de CO<sub>2</sub> superando a de O<sub>2</sub>.

Os exames do TCPE de todos os indivíduos foram realizados pelo mesmo profissional.

Os pacientes tiveram o uso de beta-bloqueador e diuréticos suspenso três dias antes da avaliação, em concordância com o médico responsável pelo seu acompanhamento ambulatorial. O protocolo inteiro foi realizado em um prazo médio de duas semanas.

### Mortalidade

Após 2 anos de inclusão no estudo, foi feita, através de ligações telefônicas, uma reavaliação dos pacientes para análise do desfecho: óbito, transplante hepático ou se persistiam em acompanhamento.

### Variáveis Avaliadas

As seguintes variáveis foram avaliadas: idade, sexo, IMC, etiologia da cirrose, classificação de Child-Pugh, atividade de renina plasmática, aldosterona, BNP, troponina, intervalo QT, FC basal e no estresse, tamanho de cavidades, fração de ejeção,  $VO_2$  máximo e limiar anaeróbio,  $VO_2/FC$  e relação  $VCO_2/VO_2$  (relação RER).

## **4.5 \_ Definições do Estudo**

### Cirrose hepática

Foi considerado como portador de cirrose hepática o paciente que apresentou pelo menos um dos critérios abaixo:

- biópsia hepática com achados histológicos compatíveis com o estágio F6 da classificação de Ishak ou F4 da classificação METAVIR (60, 61):
- associação de achados clínicos sugestivos de insuficiência hepática ou hipertensão portal (como varizes de esôfago, esplenomegalia, ascite, telangiectasias, redução da albumina sérica e aumento do tempo de atividade da protrombina, sem outras causas aparentes). Ultrassonografia sugestiva de hepatopatia crônica também foi levada em consideração para o diagnóstico de cirrose hepática.

### Classificação de Child-Pugh

Para a caracterização da gravidade da doença hepática, foi utilizada a classificação de Child-Pugh, que avalia o prognóstico da cirrose hepática através de cinco variáveis: TAP, bilirrubina total, albumina, grau de ascite e encefalopatia. São atribuídos pontos e os pacientes são classificados como Child A (até 6 pontos), Child B (de 7 a 9 pontos) ou Child C (de 10 a 15 pontos) (62). A tabela 4 mostra detalhes da classificação:

Tabela 4 Classificação de Child-Pugh (62):

VARIÁVEIS	1	2	3
ALBUMINA (mg/dL)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
TAP (s)	< 4	4-6	> 6
BILIRRUBINA (mg/dL)	< 2,0	2-3,0	> 3,0
ASCITE	Ausente	Compensada	Não Compensada
ENCEFALOPATIA	Ausente	Graus 1 e 2	Graus 3 e 4

#### 4.6 \_ Métodos Estatísticos

Os dados estudados foram analisados através do programa SPSS versão 17.0. As variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis numéricas foram expressas por média (desvio-padrão) e mediana (interquartil 25-75%), quando recomendado. Para avaliação da distribuição da variável, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Na análise estatística de variáveis categóricas, foram utilizados os testes de Qui-quadrado e Exato de Fisher, quando indicado. Para comparação de variáveis numéricas entre os grupos foram utilizados o teste “t” de Student, teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, quando indicado.

Foi adotado o nível de significância de 0,05 ( $\alpha=5\%$ ). Níveis descritivos ( $p$ ) iguais ou inferiores a esse valor foram considerados significantes.

## 5 - RESULTADOS

---

### 5.1 \_ Avaliação cardiovascular de pacientes cirróticos

No período de janeiro de 2009 a janeiro de 2011 foi avaliado um total de 200 pacientes do ambulatório de Hepatologia do HUCFF e, após anamnese, exame clínico e avaliação dos exames laboratoriais e dados de prontuário, foram finalmente incluídos 66 pacientes. A principal causa de exclusão dos 134 pacientes foi a presença de hipertensão arterial sistêmica, em 48% dos pacientes, seguida por falta de condições clínicas para completar o protocolo da pesquisa (25%) e dúvida em relação ao diagnóstico de cirrose hepática (10%).

Na análise do grupo de cirrótico, 39 (59%) eram do sexo masculino, com média de idade de  $56 \pm 8$  anos. O MELD foi de  $14 \pm 5$ . Houve predominância do Child B, como demonstrado na figura 1.

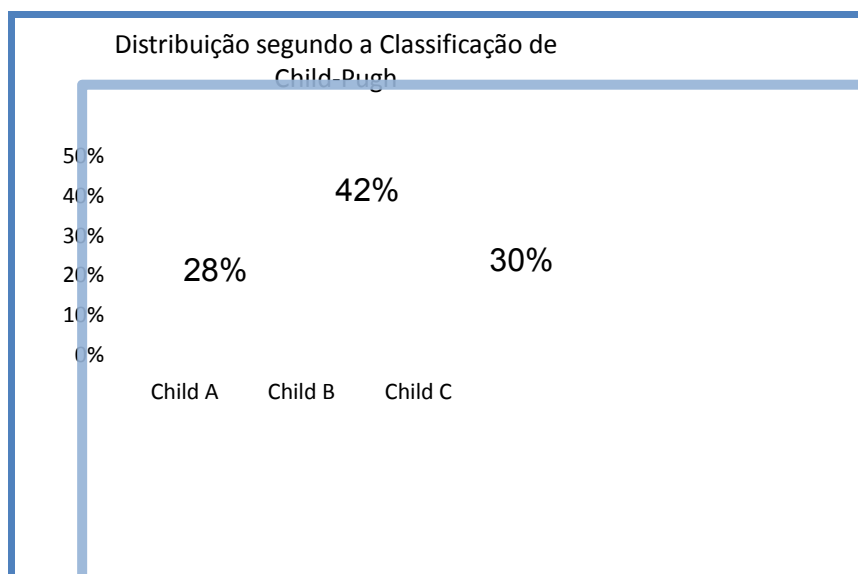


Figura 1. Distribuição segundo a classificação de Child-Pugh

A análise das características clínicas demonstrou uma frequência de ascite de 32%, sendo que 21% dos pacientes apresentavam ascite moderada ou volumosa.

A principal etiologia da cirrose hepática foi o vírus C, com 43 pacientes (65%), seguida por álcool e vírus B, com 7 (11%) e 3 (5%), respectivamente, como demonstrado na figura 2.

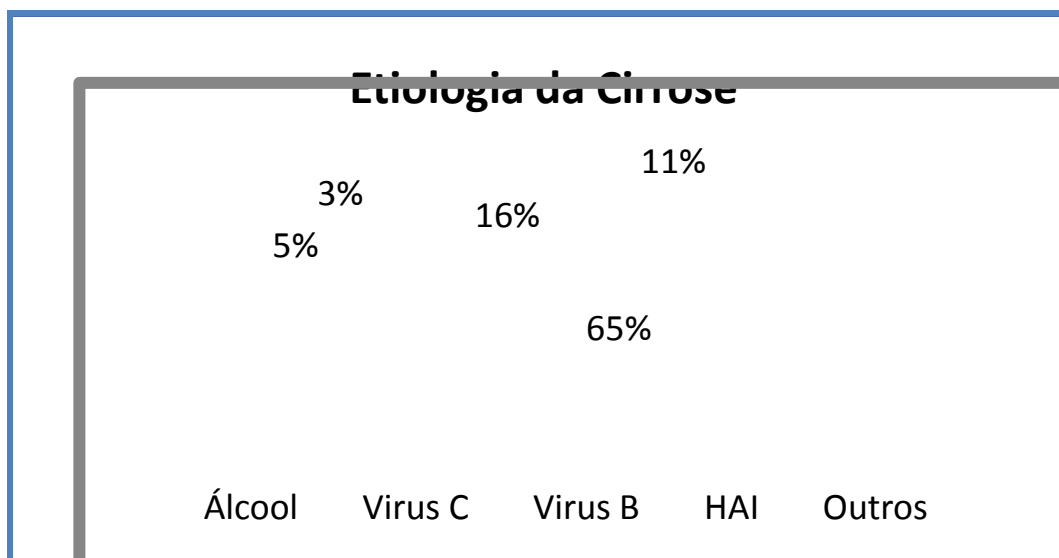


Figura 2. Distribuição segundo a etiologia da cirrose

Ambos os grupos (controle e cirróticos) eram semelhantes nas características demográficas e clínicas, como demonstrado na tabela 5.

Tabela 5. Comparação entre grupo controle e de cirróticos:

Variáveis	Controle (n=20)	Cirróticos (n=66)	<i>p</i>
Idade (média ± desvio padrão)	54 ± 10	56 ± 8	0,3
Gênero masculino (%)	11 (55%)	39 (59%)	0,6
IMC – média ± desvio padrão (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 3	26 ± 4	0,9

#### Variáveis Laboratoriais

A dosagem das variáveis laboratoriais no grupo controle e no grupo de cirróticos está demonstrada na tabela 6. Os pacientes cirróticos apresentaram valores da atividade de renina

plasmática e de aldosterona significativamente superiores aos valores do grupo controle. Adicionalmente, os níveis de troponina mostraram elevados em relação ao grupo controle.

Tabela 6. Análise comparativa da atividade de renina plasmática, aldosterona, BNP e troponina entre o grupo controle e de cirróticos:

	Controle (n=20)	Cirróticos (n=66)	<i>p</i>
Atividade de Renina Plasmática (ng/mL/h)	0,4 (0,3-0,4)	3,3 (1,0-10)	< 0,01
Aldosterona (ng/dl)	4,0 (3-5)	14,5 (5-44)	< 0,01
BNP (pg/ml)	25 (21-30)	25 (9,6-64)	0,7
Troponina (ng/ml)	0 (0-0,01)	0,01 (0,01-0,01)	< 0,01

A avaliação do grupo de cirróticos demonstrou uma elevação significativa da atividade de renina plasmática e aldosterona conforme maior gravidade da doença hepática, estabelecida pela classificação de Child, como pode ser visualizado na tabela 7. Entre os pacientes cirróticos, 20% apresentavam elevados níveis séricos de BNP. Embora tenha sido observada elevação progressiva nos níveis de BNP segundo o grau de disfunção hepática, esta diferença não alcançou significância estatística ( $p=0,7$ ).

Ainda avaliando o grupo de cirróticos, após estratificação destes quanto à presença ou não de ascite, a atividade de renina plasmática ( $p=0,6$ ) e os níveis séricos de aldosterona ( $p=0,3$ ) e BNP ( $p=0,1$ ) não se mostraram diferentes entre estes grupos.

Tabela 7. Análise comparativa da atividade de renina plasmática, aldosterona, BNP e troponina segundo a classificação de Child:

	Child A	Child B	Child C	<i>p</i>
Atividade de Renina Plasmática (ng/mL/h)	1,5 (0,5-6,1)	3,6 (0,85-7,6)	6,4 (3-24,4)	0,026
Aldosterona (ng/dl)	7 (4-15)	23 (4,5-46,5)	40 (14-80)	0,013
BNP (pg/ml)	20 (8,1-43,5)	26,5 (13,9-61,8)	47 (13-137)	0,33
Troponina (ng/ml)	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,015)	0,01 (0,01-0,01)	0,33

#### Avaliação Eletrocardiográfica

Ao comparar o intervalo QT corrigido entre o grupo controle e o de cirróticos, este último apresentou um intervalo QTc significativamente mais prolongado ( $431 \pm 67$  ms *versus*  $394 \pm 51$  ms,  $p=0,013$ ), como pode ser visualizado na figura 3.

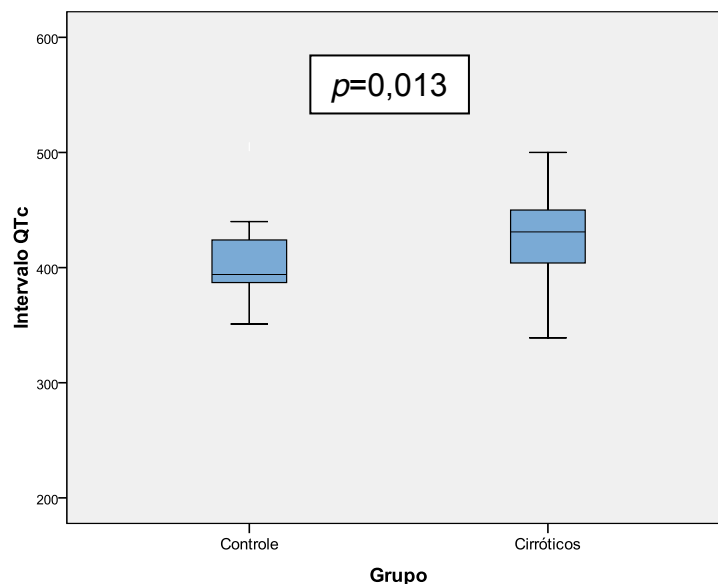


Figura 3. Intervalo QTc no grupo controle e nos cirróticos

Quando considerado como anormal o intervalo QTc maior de 440ms, houve uma tendência a maior prevalência de intervalo QTc anormal conforme maior disfunção hepática ( $p=0,08$ ), como demonstrado na Figura 4.

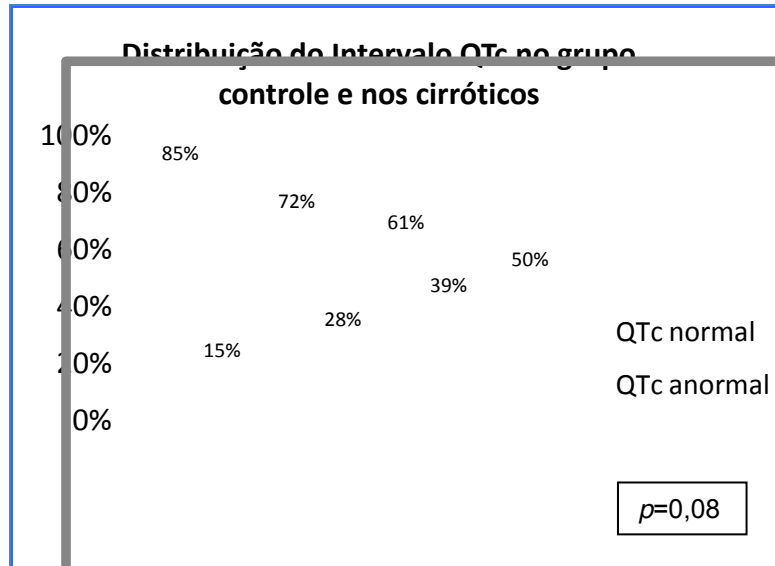


Figura 4. Distribuição do intervalo QTc no grupo controle e nos cirróticos

#### Avaliação Ecocardiográfica

Tabela 8. Comparação das variáveis ecocardiográficas entre o grupo controle e cirróticos:

	Controle (n=20)	Cirróticos (n=66)	<i>p</i>
Tamanho de átrio esquerdo (cm/m <sup>2</sup> )	2,0 ± 0,2	2,2 ± 0,3	0,02
Diâmetro sistólico final de VE (cm/m <sup>2</sup> )	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,4	0,7
Diâmetro diastólico final de VE (cm/m <sup>2</sup> )	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,7	0,3
Índice Cardíaco (l/min/m <sup>2</sup> )	3,2 ± 1,0	3,2 ± 1,0	0,9
Massa de VE (g/m <sup>2</sup> )	100 ± 18,7	105,7 ± 54,8	0,9
Relação E/A	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,2	0,042
Disfunção Diastólica	15%	44%	0,023



Avaliação a presença de disfunção diastólica, os valores da relação E/A foram mais baixos no grupo de cirróticos ( $p=0,042$ ), que apresentavam uma prevalência de disfunção diastólica de 44% ( $n=29$ ), em comparação com uma frequência de 15% ( $n=3$ ) no grupo controle ( $p=0,026$ ). Não houve associação entre relação E/A e o grau de disfunção hepática ( $p=0,4$ ). A presença de disfunção diastólica, avaliada pela relação E/A, não mostrou qualquer relação com a presença de ascite ( $p=0,1$ ).

Na análise da relação entre os níveis de BNP e a presença de disfunção diastólica, 75% dos pacientes com níveis anormais de BNP ( $>100$  pg/ml) apresentavam critérios de disfunção diastólica ao ecocardiograma, em comparação com 38% daqueles que possuíam níveis normais deste marcador, representando uma tendência estatística ( $p=0,06$ ). A dosagem dos níveis de BNP mostrou uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 70% na detecção da disfunção diastólica.

A atividade de renina plasmática ( $p=0,37$ ) e os níveis séricos de aldosterona ( $p=0,16$ ) e troponina ( $p=0,58$ ) não apresentaram qualquer relação com a presença de disfunção diastólica.

Todas as pessoas estudadas (cirróticos e indivíduos saudáveis) apresentaram fração de ejeção  $> 55\%$ . Todavia, ao analisarmos os valores absolutos da fração de ejeção entre os dois grupos, o grupo de pacientes de cirróticos apresentou uma fração de ejeção média superior do que o grupo controle ( $73,6 \pm 5,3\%$  versus  $67,2 \pm 11,1\%$ ,  $p<0,001$ ). Não houve diferença nos valores de fração de ejeção entre os diferentes grupos de Child-Pugh ( $p=0,5$ ). Não houve diferença nos valores de débito e índice cardíacos entre o grupo de cirróticos e o grupo controle ( $p=0,2$  e  $p=0,5$ , respectivamente).

## **5.2 – Avaliação dos pacientes cirróticos no esforço pelo teste cardiopulmonar de exercício (TCPE)**

A avaliação do desempenho durante o esforço foi feita através do TCPE, realizado em um subgrupo de pacientes cirróticos e comparado ao grupo controle. O grupo de pacientes submetidos à TCPE era composto de 47 pacientes cirróticos, sendo 16 (34%) do Child A, 18 (38%) do Child B e 13 (28%) do Child C.

Dentre os pacientes submetidos ao TCPE, 32 (68% do total) pacientes (12 pacientes Child A, 13 Child B e 7 Child C) atingiram o esforço máximo, permitindo uma análise mais

acurada do estresse no exercício, e tiveram seus resultados analisados. O grupo de indivíduos que não atingiu o esforço máximo era composto por 4 pacientes do Child A, 5 do Child B e 6 do Child C, além de 4 pessoas do grupo controle.

As características clínicas e demográficas dos indivíduos (cirróticos e controles) que atingiram o esforço máximo foram comparadas na tabela 9.

Tabela 9. Comparação entre grupo controle e de cirróticos:

	Controle (n=16)	Doentes (n=32)	<i>P</i>
Idade (média ± desvio padrão)	52 ± 11	54 ± 9	0,5
Gênero masculino (%)	9 (56%)	22 (69%)	0,5
IMC – média ± desvio padrão (kg/m <sup>2</sup> )	25 ± 3	26 ± 4	0,9

As variáveis analisadas demonstram maior tolerância e melhor desempenho durante o exercício no grupo de controles, apresentando maior FC máxima, maior VO<sub>2</sub> pico, maior percentual do VO<sub>2</sub> pico previsto e maior limiar anaeróbio atingidos, além de uma maior pressão sistólica máxima (PAS Max) e maior pulso de oxigênio (relação VO<sub>2</sub>/FC), em comparação com o grupo de cirróticos, como demonstrado na tabela 10.

Tabela 10. Análise comparativa do teste cardiopulmonar de exercício entre o grupo controle e o de cirróticos:

Grupos	Controle (n=16)	Cirróticos (n=32)	<i>p</i>
FC máxima (bpm)	160 ± 11,7	138 ± 20,6	0,001
PAS Max (mmHg)	208 ± 27,5	164 ± 23,6	<0,001
VO <sub>2</sub> pico (ml/kg.min)	27,1 ± 5,2	20,5 ± 4,5	<0,001
Percentual do VO <sub>2</sub> pico previsto (%)	82 ± 6,6	62 ± 14,7	<0,001
Limiar anaeróbio (ml/kg.min)	18,6 ± 2,9	14,0 ± 4,5	0,001
VO <sub>2</sub> /FC (ml/bpm)	12,6 ± 3,2	10,6 ± 2,3	0,018

Entre os 4 grupos analisados, observamos uma diferença entre o grupo controle e o grupo de cirróticos ( $p<0,001$ ). Por outro lado, analisando os diferentes grupos de cirróticos, não houve diferença no desempenho no exercício avaliado pelo consumo de oxigênio, como demonstrado na figura 5 ( $p=0,52$ ).

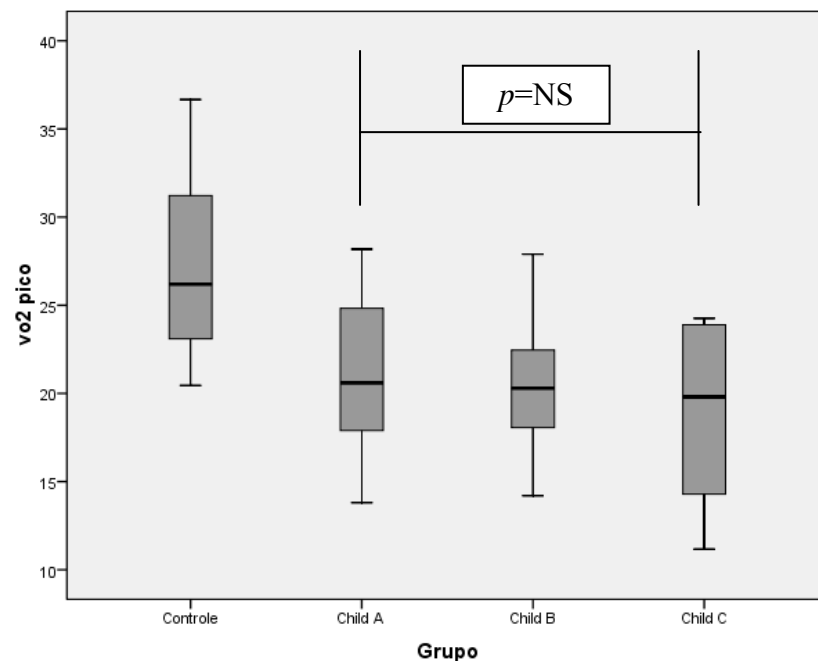


Figura 5. Comparação do VO<sub>2</sub> pico no grupo controle e nos cirróticos, de acordo com o Child

O VO<sub>2</sub> pico foi significativamente mais baixo naqueles pacientes com níveis elevados de BNP – maiores de 100 pg/ml ( $22 \pm 6$  versus  $17 \pm 5$  ml/kg.min,  $p=0,03$ ), como visualizado na figura 6.

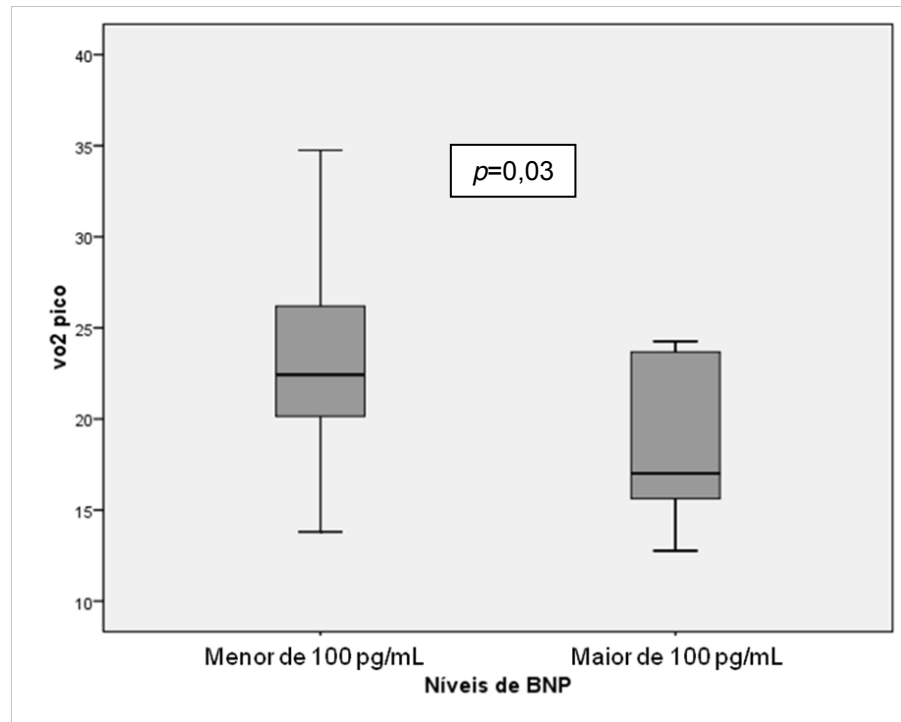


Figura 6. VO<sub>2</sub> pico de acordo com os níveis de BNP

Quando os pacientes cirróticos foram estratificados em relação à presença de ascite, aqueles com ascite apresentaram valores significativamente inferiores de VO<sub>2</sub> pico, quando comparados aos cirróticos sem ascite ( $16,6 \pm 4,5$  versus  $21,3 \pm 4,1$  ml/kg.min,  $p=0,05$ ).

O grupo de pacientes também foi analisado quanto à presença de déficit cronotrópico. A presença de déficit cronotrópico ocorreu em 34% dos pacientes e não foi apresentada por nenhum indivíduo do grupo controle ( $p=0,008$ ), como pode ser notado na tabela 12. Não houve diferença entre a presença de déficit cronotrópico nos diferentes grupos de cirróticos de acordo com o Child-Pugh ( $p=0,5$ ).

Tabela 12. Déficit cronotrópico no controle e nos cirróticos:

	Controle (n=16)	Cirróticos (n=32)
Ausência de déficit cronotrópico	16 (100%)	21 (66%)
Presença de déficit cronotrópico	0	11 (34%)

$p=0,008$

### 5.3 – Avaliação dos pacientes cirróticos após dois anos de inclusão:

Após 2 anos da inclusão no estudo, havia informação do desfecho de 90% dos pacientes, dos quais 34% (n=20) evoluíram para o óbito e 3% (n=2) transplantaram. Entre os pacientes que morreram, 5% eram do Child A, 53% do Child B e 42% do Child C.

Houve associação entre mortalidade e os marcadores hormonais - atividade de renina plasmática ( $p=0,036$ ), aldosterona ( $p=0,02$ ) e troponina ( $p=0,006$ ). Os níveis de BNP não se correlacionaram com maior mortalidade neste grupo estudado ( $p=0,89$ ).

Outros parâmetros avaliados, como o intervalo QTc ( $p=0,5$ ), tamanho de átrio esquerdo ( $p=0,2$ ), massa ventricular ( $p=0,5$ ) e a presença de disfunção diastólica ( $p=0,5$ ), não se associaram a maior mortalidade no nosso estudo. Por outro lado, a presença de déficit cronotrópico associou-se a maior óbito ( $p=0,018$ ). Os parâmetros avaliados e sua relação com a mortalidade estão demonstrados na tabela 13.

Tabela 13. Análise comparativa das variáveis laboratoriais, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e do TCPE segundo a mortalidade em 2 anos

	Não Óbito	Óbito	<i>p</i>
Ativ. de Renina Plasmática (ng/mL/h)	0,9 ± 9	5,8 ± 10	<b>0,036</b>
Aldosterona (ng/dL)	5 ± 33	26 ± 41	<b>0,022</b>
BNP (pg/ml)	30 ± 54	23 ± 73	0,89
Troponina (ng/ml)	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,02	<b>0,006</b>
QTc (ms)	423 ± 43	448 ± 115	0,1
Tamanho de Átrio Esquerdo (cm/m <sup>2</sup> )	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,4	0,3
Massa Ventricular (g)	104,4 ± 53	96,5 ± 23,8	0,52
Disfunção Diastólica (%)	32	50	0,27
Presença de Déficit Cronotrópico (%)	15,8	66,7	<b>0,018</b>
VO <sub>2</sub> pico (ml/kg.min)	23,6 ± 6	19,2 ± 6	0,63
Pulso de Oxigênio VO <sub>2</sub> /FC (ml/bpm)	11,7 ± 3	9,6 ± 3	0,8

## 6 – DISCUSSÃO

---

Nos últimos anos, a disfunção cardíaca foi definitivamente reconhecida como uma comorbidade relacionada à cirrose hepática, independente de sua etiologia, trazendo implicações no manejo e nas complicações de procedimentos, como paracenteses de grandes volumes, implante de TIPS e transplante hepático (15, 51-53). Estudos mais recentes já mostram relação da cardiomiopatia cirrótica com maior mortalidade após implante de TIPS e gênese da síndrome hepato-renal (13, 51, 54, 63).

A realização deste estudo teve objetivo de avaliar as características cardiovasculares em repouso e no esforço dos pacientes com cirrose hepática. Foram incluídos pacientes cirróticos de etiologias variadas do ambulatório de Hepatologia do HUCFF/UFRJ e com diversos graus de disfunção hepática. Para análise comparativa dos parâmetros, laboratoriais, eletrocardiográficos, ecocardiográficos e do teste cardiopulmonar de exercício, foi selecionado um grupo controle, formado por indivíduos saudáveis e pareado para sexo e idade, o que permitiu uma avaliação mais fidedigna da disfunção diastólica. O grupo de cirróticos e o grupo controle eram semelhantes nas características demográficas.

A distribuição da amostra de pacientes cirróticos teve uma predominância do sexo masculino (59%) e da hepatite crônica pelo vírus C (65%) como etiologia, mostrando-se semelhante à maioria dos estudos que avaliam pacientes cirróticos no nosso meio. Houve uma proporção expressiva de cirróticos com disfunção hepática mais proeminente, com 42% de cirróticos Child B e de 28% de Child C, permitindo uma melhor avaliação das alterações cardiovasculares, mais freqüentes conforme a maior disfunção hepática.

As alterações hemodinâmicas, avaliadas pela atividade de renina plasmática e pelos níveis séricos de aldosterona, foram mais expressivas nos cirróticos, quando comparados ao grupo controle. Na análise do grupo de pacientes cirróticos, foram mais acentuadas conforme a maior gravidade da hepatopatia, demonstrando uma maior vasodilatação esplâncnica e maior ativação do SRAA, como observado por Moller e cols (15, 18).

Elevados níveis de troponina I e peptídeos natriuréticos, como peptídeo natriurético atrial e cerebral (ANP e BNP), podem estar presentes em pacientes com cirrose hepática (11, 18, 30). Pateron e cols observaram elevação discreta nos níveis de troponina I em 31% dos

pacientes, sem alteração nos níveis de mioglobina e creatino-quinase fração MB (CK-MB) e sem sinais clínicos, eletrocardiográficos ou ecocardiográficos de isquemia cardíaca. A elevação nos níveis de troponina I correlacionou-se com menor índice cardíaco e menor massa ventricular esquerda, quando comparados a pacientes sem tal alteração (32). No nosso estudo, os níveis de troponina apresentaram níveis discretamente elevados nos pacientes cirróticos, ao serem comparados com o grupo controle, atingindo significância estatística ( $p < 0,001$ ). Não houve associação entre esta alteração e alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas.

A elevação dos níveis de BNP observada nos pacientes cirróticos parece estar relacionada a alterações estruturais cardíacas apresentadas por estes pacientes, como demonstrado por Yildiz e cols (34). Neste estudo, os níveis de BNP relacionaram-se com espessamento septal e de parede posterior de ventrículo esquerdo, podendo ser um marcador diagnóstico da doença cardíaca em fase inicial (34). A elevação dos níveis desta substância não parece ser justificada pela redução de sua metabolização, e sim pela sua maior produção; exibindo associação com a gravidade da doença hepática, analisada através do MELD e da classificação de Child-Pugh (33, 34, 37).

Wong e cols propuseram a utilização dos níveis de BNP como teste diagnóstico da disfunção cardíaca, ao demonstrarem uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 74% no diagnóstico da disfunção diastólica. Os níveis baixos ou normais de BNP, portanto, apresentaram bom valor preditivo negativo (35). No nosso estudo, os níveis de BNP não foram diferentes na comparação entre o grupo controle e o de cirróticos. Embora os pacientes Child C tenham apresentado níveis expressivamente mais elevados de BNP, esta diferença não alcançou significância possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra.

Recentemente, os níveis de BNP foram associados à mortalidade, em estudos de Radvan e cols (37) e Saner e cols (38). No nosso estudo, os níveis de BNP não associaram-se a maior mortalidade ( $p = 0,89$ ).

O intervalo QTc, marcador de disfunção autonômica, é a principal alteração eletrocardiográfica apresentada pelos pacientes cirróticos. Estudo de 1998 demonstrou correlação entre a gravidade da doença hepática e o QTc(29). Ainda, Kempler e cols estabeleceram correlação prognóstica entre o grau de prolongamento do intervalo QT, a



gravidade da neuropatia autonômica e o aumento na incidência de eventos cardiovasculares de risco nos pacientes hepatopatas crônicos (30).

Bernardi e cols estudaram 94 pacientes e 37 indivíduos saudáveis, que serviram como grupo controle. O intervalo QTc foi mais longo nos cirróticos do que nos indivíduos saudáveis, havendo correlação entre a duração do QTc e a classificação de Child-Pugh. No seguimento de 19 meses, o intervalo QTc superior a 440ms associou-se a maior mortalidade (29). Com resultados semelhantes, no nosso estudo, o intervalo QTc foi significativamente mais prolongado no grupo de cirróticos ao ser comparado com o grupo controle ( $p=0,01$ ), como já evidenciado nos trabalhos citados (29, 30). Quando considerado como anormal o intervalo QTc maior de 440ms, houve uma tendência a maior prevalência de intervalo QTc anormal conforme maior disfunção hepática ( $p=0,08$ ).

Na análise dos parâmetros ecocardiográficos, observamos um maior tamanho indexado de átrio esquerdo no grupo de pacientes cirróticos. No nosso estudo, as outras variáveis analisadas (diâmetro sistólico e diastólico final de ventrículo esquerdo, índice cardíaco e massa de ventrículo esquerdo) não foram diferentes ao comparar os dois grupos, contrapondo-se aos estudos de Lee e cols e Moller e cols, que demonstraram maior frequência de hipertrofia ventricular esquerda nos cirróticos (10, 17). Estudos anteriores de Valeriano e cols em 2000, e De e cols, em 2003, também encontraram um maior diâmetro de átrio esquerdo no grupo com hipertensão portal ao comparar com o grupo controle (23, 24).

No presente estudo, não encontramos associação entre aumento de átrio esquerdo e grau de insuficiência hepática, ratificando os dados da literatura, onde as alterações nos diâmetros cavitários não costumam estar relacionados ao grau de disfunção hepática (10, 17).

A função diastólica foi avaliada pela relação entre a velocidade de enchimento diastólico precoce (E) e a velocidade de enchimento após a contração atrial (A) – relação E/A. Os valores da relação E/A foram mais baixos no grupo de cirróticos, demonstrando um menor enchimento ventricular rápido e maior enchimento ventricular dependente da contração atrial. A prevalência de disfunção diastólica foi significativamente maior nos pacientes cirróticos em comparação ao grupo controle (44% *versus* 15%,  $p=0,026$ ), como estudos anteriores já haviam mostrado (22-24). Todavia, apesar de já demonstrado na literatura (22-24), não houve correlação entre a incidência de disfunção diastólica e a classificação de Child-Pugh, o que pode ser justificado pela reduzida casuística (13, 45).

Estudo anterior demonstrou a relação entre a presença de ascite e a maior incidência de disfunção diastólica (22). Apesar de presentes em ambos os grupos de cirróticos, tal achado foi mais intenso nos pacientes com ascite e houve reversão parcial após paracentese, sugerindo uma contribuição da ascite na gênese da alteração diastólica, através de aumento da pressão intratorácica e restrição abdominal (22). No nosso estudo, a presença de ascite não se associou a maior incidência de disfunção diastólica, que deve estar relacionada à disfunção hepática *per se*. Também não foi demonstrada relação entre a disfunção diastólica e a mortalidade. Estudos maiores devem ser realizados para avaliar a correlação da disfunção diastólica com o grau de disfunção hepática e mortalidade.

Os nossos pacientes não apresentaram disfunção sistólica e, ao analisarmos os valores absolutos da fração de ejeção entre os dois grupos, o grupo de pacientes apresentou uma fração de ejeção média superior do que o grupo controle ( $73,6 \pm 5,3\%$  versus  $67,2 \pm 11,1\%$ ,  $p < 0,001$ ). Estes dados são justificados pela maior vasodilatação sistêmica, característica da circulação hiperdinâmica presente nos pacientes cirróticos (4, 15-18).

As alterações cardiovasculares chamadas em conjunto de cardiomiopatia cirrótica têm relevância clínica, trazendo implicações no manejo e nas complicações de procedimentos, como paracenteses de grande volume, implante de TIPS e transplante hepático (15, 51-53). Estudos mais recentes já mostram relação da cardiomiopatia cirrótica com surgimento da síndrome hepato-renal maior mortalidade após implante de TIPS (13, 51, 54, 63).

A avaliação do desfecho dos pacientes, apesar de não constar entre os objetivos principais do estudo, foi realizada ao final dos 2 anos. A atividade de renina plasmática e os níveis de aldosterona associaram-se a maior mortalidade no período estudado. Este fato era esperado na medida em que tais alterações, retratos de maior disfunção hemodinâmica, estão presentes em pacientes com maior grau de disfunção hepática e, portanto, de maior gravidade. A presença de intervalo QTc alargado ( $p=0,2$ ) ou de disfunção diastólica não se associaram a maior mortalidade ( $p=0,3$ ). A ausência destas correlações, já demonstradas na literatura (13, 30, 45, 63), não deve ser encarada com uma verdade absoluta, já que o estudo não foi desenhado para a análise da mortalidade neste grupo. Por outro lado, a associação demonstrada por este estudo entre maior mortalidade e menor resposta cronotrópica no esforço ( $p=0,018$ ) pode ser encarada como um sinal de resposta cardíaca reduzida ao exercício. Esta relação não havia sido demonstrada antes da literatura.

Deve ser salientado que uma segunda limitação do nosso estudo foi o reduzido número de pacientes, principalmente Child C (n=20), grupo em que as alterações laboratoriais e cardiovasculares são mais evidentes. Em geral, estudos clínicos com cirróticos não apresentam grandes casuísticas devido à gravidade destes pacientes e à conseqüente dificuldade de realização de alguns exames ambulatoriais. Além disso, a presença de um protocolo longo, com a presença de um teste de esforço, feito em um segundo hospital (Instituto Nacional de Cardiologia) foram fatores dificultantes, já que este grupo de pacientes na maioria das vezes apresenta ascite volumosa e dificuldade para deambulação.

Por outro lado, a presença de um grupo de indivíduos saudáveis e sem hipertensão arterial sistêmica (principal causa de disfunção diastólica) é extremamente importante e pode ser considerado um ponto vantajoso. Algumas variáveis podem apresentar diferença estatística quando comparadas entre os dois grupos mesmo com valores encontrados estando dentro da faixa de normalidade, assim como aconteceu com o intervalo QT no presente estudo.

A avaliação dos pacientes cirróticos no esforço através do teste cardiopulmonar de exercício foi feita em um subgrupo de 47 pacientes, dos quais 32 (68%) atingiram esforço máximo (avaliado por um RER maior de 1,0). Dentre estes últimos, 36% eram Child A, 42% do Child B e 22% do Child C.

Este subgrupo foi comparado com o mesmo grupo de indivíduos saudáveis. A análise dos dois grupos mostrou que os dois grupos eram semelhantes em relação ao sexo, idade e IMC.

Na comparação entre pacientes cirróticos e grupo controle, os pacientes cirróticos apresentaram um pior desempenho no esforço, representado por uma menor tolerância e um menor  $\text{VO}_2$  pico ( $p < 0,001$ ). As outras variáveis avaliadas, como o percentual de consumo de oxigênio atingido (medida relativa do consumo de oxigênio) e limiar anaeróbio, apresentavam-se reduzidas nos cirróticos ( $p < 0,001$  e  $p = 0,001$ , respectivamente). O limiar anaeróbio representa o ponto onde a demanda de oxigênio excede a sua oferta e começa a haver acúmulo de ácido láctico (25, 26). Portanto, estes achados podem ser um sinal de descondicionamento ou cardiopatia, levando a atingir o limiar anaeróbio mais precocemente (25).

Ao analisarmos isoladamente o grupo de pacientes cirróticos, os pacientes cirróticos Child C mostraram um menor consumo de oxigênio do que o Child A e B ( $p=0,03$ ).

O pulso de oxigênio corresponde ao oxigênio consumido pelos tecidos em relação ao volume de sangue direcionado em cada batimento cardíaco, perfazendo uma predição indireta do débito cardíaco (25). Este índice apresentou valores mais baixos nos pacientes cirróticos ao serem comparados ao grupo controle ( $p=0,071$ ).

Wong e cols obtiveram achados semelhantes em 2001, ao estudar 39 pacientes cirróticos, através de ecocardiograma e ergometria, com análise dos gases respiratórios, e comparar com 12 indivíduos saudáveis. Assim como no presente estudo, os pacientes cirróticos atingiram um menor consumo de oxigênio. As alterações também foram mais freqüentes quanto maior a disfunção hepática, demonstrada pela classificação de Child-Pugh (12). Este foi o único estudo anterior ao nosso com avaliação de pacientes cirróticos utilizando o TCPE (12).

A presença da ascite esteve associada a menores valores de  $\text{VO}_2$  pico, demonstrando um pior desempenho aeróbico deste grupo de pacientes. Tal achado pode ser justificado pela restrição física direta causada pela ascite ou, na medida em que a ascite sinaliza uma pior função hepática, também pode ser interpretado como um prejuízo no desempenho aeróbico secundário à disfunção hepática mais avançada.

O déficit cronotrópico é descrito como uma anormalidade elétrica da cirrose hepática (10, 31). Detectamos a presença de déficit cronotrópico em 34% dos pacientes maximamente estressados, o que não aconteceu em nenhum indivíduo do grupo controle ( $p=0,008$ ), mesmo com a suspensão do beta-bloqueador, em concordância com achados de estudos prévios (12, 15, 43-45).

Algumas explicações são aventadas na literatura para o fraco desempenho no exercício dos cirróticos, como desnutrição, descondicionamento aeróbico, consumo muscular e dificuldade para deambulação (12). No nosso estudo, através do teste cardiopulmonar de exercício, o descondicionamento aeróbico, com redução da captação periférica de oxigênio e baixo consumo muscular de oxigênio, foi evidenciado. Adicionalmente, demonstramos uma resposta cardíaca reduzida no grupo de pacientes cirróticos, com valores mais baixos de pulso de oxigênio que, associado à documentação de pior consumo de oxigênio em pacientes com

níveis mais elevados de BNP, podem indicar um desempenho cardíaco diminuído como justificativa para a pior resposta ao exercício físico. Não houve nenhuma evidência de redução do desempenho pulmonar, pois a reserva ventilatória estava normal e não ocorreu queda da saturação periférica de oxigênio em nenhum momento durante a atividade física. Desta forma, tanto as anormalidades cardíacas quanto as musculares podem ser responsabilizadas.

Os achados do presente estudo são de suma importância, uma vez que o TCPE permite uma avaliação global do paciente, representando uma ferramenta mais fidedigna do que a ergometria tradicional na medida em que, através da análise dos gases respiratórios, quantifica diretamente o consumo de oxigênio e o desempenho no exercício, além de possibilitar a diferenciação entre causas pulmonares, cardíacas e musculares como justificativas para um pior desempenho no esforço desta população.

A análise dos dados deste teste associado às dosagens dos níveis séricos de BNP e à avaliação ecocardiográfica ainda não havia sido descrita na literatura e deve permitir, através de novos trabalhos, um maior entendimento da fisiopatologia das alterações cardiovasculares apresentadas por este grupo de pacientes.

Assim, a cardiomiopatia cirrótica representa uma entidade de importância clínica crescente, com implicações prognósticas cada vez mais evidentes e que necessitam ter maiores investigações. A definição de seus critérios diagnósticos é extremamente importante para a determinação de sua prevalência e da exata relação com determinadas complicações neste grupo de pacientes. O melhor conhecimento da cardiomiopatia cirrótica poderá trazer maiores direcionamentos no manejo clínico dos pacientes cirróticos.

## 7 – CONCLUSÕES

---

Os pacientes com cirrose hepática quando comparados a indivíduos saudáveis, apresentaram alterações hemodinâmicas e cardiovasculares, como maior atividade de renina plasmática e maiores níveis de aldosterona, alargamento do intervalo QTc, aumento do diâmetro de átrio esquerdo e maior frequência de disfunção diastólica.

A análise durante o esforço físico demonstrou um pior desempenho do grupo de pacientes cirróticos ao serem comparados aos indivíduos saudáveis, o que pode ser consequência tanto de uma resposta cardíaca reduzida no esforço quanto de uma pior reserva muscular associada a descondicionamento aeróbico.

## 8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953 Oct;32(10):1025-33.
2. Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996 Apr;110(4):1191-8.
3. Caramelo C, Fernandez-Munoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, Lopez-Novoa JM, et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology* 1986 Jan-Feb;6(1):129-34.
4. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med* 1989 Nov;151(5):530-5.
5. Lee SS, Hadengue A, Moreau R, Sayegh R, Hillon P, Lebrec D. Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988 May-Jun;8(3):647-51.
6. Glauser FL. Systemic hemodynamic and cardiac function changes in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Chest* 1990 Nov;98(5):1210-5.
7. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 1995 Mar;22(3):326-32.
8. Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984 Oct 1;54(7):852-5.
9. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 Oct;26(10):842-7.
10. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):125-40.
11. Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis* 2007 Jun;39(6):507-15.
12. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001 Aug;49(2):268-75.
13. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007 Jun;56(6):869-75.
14. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005 Aug;42(2):439-47.
15. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008 Feb;57(2):268-78.
16. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 14;12(6):837-42.
17. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002 Jan;87(1):9-15.

18. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006 Jan 28;12(4):526-38.
19. Jain D. Cardiovascular involvement in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2005 Jan;42(1):3-4.
20. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974 Apr;49(4):754-60.
21. Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE, Lebrec D. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1983 Jul;34(1):56-9.
22. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997 Nov;26(5):1131-7.
23. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000 Nov;95(11):3200-5.
24. De BK, Majumdar D, Das D, Biswas PK, Mandal SK, Ray S, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol* 2003 Sep;39(3):315-9.
25. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. [Review]. 2006 Dec;81(12):1603-11.
26. Neuberg GW, Friedman SH, Weiss MB, Herman MV. Cardiopulmonary exercise testing. The clinical value of gas exchange data. *Archives of internal medicine* 1988 Oct;148(10):2221-6.
27. Serra S. [Ergospirometry]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 1997 Apr;68(4):301-4.
28. Yazbek Junior P, de Carvalho RT, Sabbag LM, Battistella LR. [Ergospirometry. Cardiopulmonary exercise test, methodology and interpretation]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 1998 Nov;71(5):719-24.
29. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998 Jan;27(1):28-34.
30. Kempler P, Varadi A, Szalay F. Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver disease. *Lancet* 1992 Aug 1;340(8814):318.
31. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002 Apr;36(4):513-20.
32. Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, et al. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999 Mar;29(3):640-3.
33. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003 Oct;52(10):1511-7.



34. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*2005 Jul;20(7):1115-20.
35. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci (Lond)*2001 Dec;101(6):621-8.
36. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*2001 Sep;111(4):274-9.
37. Radvan M, Svoboda P, Radvanova J, Stumar J, Scheer P. Brain natriuretic peptide in decompensation of liver cirrhosis in non-cardiac patients. *Hepatogastroenterology*2009 Jan-Feb;56(89):181-5.
38. Saner FH, Neumann T, Canbay A, Treckmann JW, Hartmann M, Goerlinger K, et al. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients. *Transpl Int*2011 May;24(5):425-32.
39. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, Segura R, Gonzalez A, Evangelista A, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*2005 Jan;42(1):68-74.
40. Fukazawa K, Gologorsky E, Manmohansingh V, Nishida S, Vigoda MM, Pretto EA, Jr. Is the immediate reversal of diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation a sign of the metabolic etiology? *Liver Transpl*2009 Nov;15(11):1417-9.
41. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*1999 Mar;30(3):485-91.
42. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology*1990 Sep;12(3 Pt 1):481-5.
43. Laffi G, Barletta G, La Villa G, Del Bene R, Riccardi D, Ticali P, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*1997 Sep;113(3):891-8.
44. Puthumana L, Chaudhry V, Thuluvath PJ. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol*2001 Dec;35(6):733-8.
45. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol*2009 Oct;104(10):2458-66.
46. Ma Z, Lee SS, Meddings JB. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*1997 Apr;26(4):904-12.
47. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol*2005 Oct;146(3):315-23.
48. Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology*2001 Nov;121(5):1209-18.

49. Liu H, Ma Z, Lee SS. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Gastroenterology* 2000 May;118(5):937-44.
50. van Obbergh L, Vallieres Y, Blaise G. Cardiac modifications occurring in the ascitic rat with biliary cirrhosis are nitric oxide related. *J Hepatol* 1996 Jun;24(6):747-52.
51. Biancofiore G, Mandell MS, Rocca GD. Perioperative considerations in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010 Apr;23(2):128-32.
52. Gadano A, Hadengue A, Widmann JJ, Vachiery F, Moreau R, Yang S, et al. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation: study of associated factors and long-term effects. *Hepatology* 1995 Aug;22(2):458-65.
53. Sampathkumar P, Lerman A, Kim BY, Narr BJ, Poterucha JJ, Torsher LC, et al. Post-liver transplantation myocardial dysfunction. *Liver Transpl Surg* 1998 Sep;4(5):399-403.
54. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003 Nov;38(5):1210-8.
55. Liu H, Lee SS. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? *Hepatology* 2005 Nov;42(5):1203-5.
56. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004 Dec;10(12):1441-53.
57. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996 Apr 27;61(8):1180-8.
58. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010 Jan;59(1):105-10.
59. Jae K. OH JBS, A. Jamil Tajik, editor. *The Echo Manual Third Edition*. Third Edition ed. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2007.
60. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995 Jun;22(6):696-9.
61. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 Mar 22;349(9055):825-32.
62. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 Aug;60(8):646-9.
63. G. Lang SB, T. Van Ha, N. Reau, H. Te, D. Jensen Diastolic Dysfunction Predicts Mortality After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Creation. *Journal of Hepatology* 2011;54:S61-S208.

Title Page

**Cardiovascular Abnormalities in Liver Cirrhosis Unmasked by Cardiopulmonary Exercise Testing**

Fernanda Gonçalves Manhães<sup>1</sup>, Renata de Mello Perez<sup>1</sup>, Juliana Ribeiro de Carvalho<sup>1</sup>, Martha Turano<sup>2</sup>, Ana Luiza Ferreira Sales<sup>2</sup>, Fernando Cesar Castro Souza<sup>3</sup>, Monica Di Calafiori Freire<sup>4</sup>, Henrique Sergio Moraes Coelho<sup>1</sup>, Cristiane Alves Villela Nogueira<sup>1</sup>

1 Hepatology Division, Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil; 2 Cardiology Division, Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil; 3 Ergometry Service, National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; 4 Sergio Franco Medicina Diagnóstica, RJ, Brazil

**Address for Correspondence:**

Fernanda Manhães

Rua Álvaro Neves, 54 Fonseca Niterói-RJ Zip Code: 24130-360

Telephone number: 55 (21) 26271313

e-mail: [nandamanhaes@gmail.com](mailto:nandamanhaes@gmail.com)

**Abbreviations:** TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; CPX, cardiopulmonary exercise; BMI, body mass index; BNP, brain natriuretic peptide; MELD, Model for End Stage Liver Disease; HR, heart rate; VO<sub>2</sub> max, maximal oxygen consumption; AT, anaerobic threshold; MVV, maximum voluntary ventilation; RER, respiratory exchange ratio; VCO<sub>2</sub>, carbon dioxide consumption; SBP, systolic blood pressure.

**Conflict of Interest Disclosure:** Authors declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

**Financial Support:** This study was partially supported by FAPERJ and CNPq.

## ***Abstract***

**Background and Aim:** Liver cirrhosis induces cardiovascular abnormalities, which may be unmasked by physical or pharmacological stress (1-4). Data concerning exercise response of cirrhotic patients is scarce (5). Cardiopulmonary exercise testing makes a comprehensive assessment of the patient, allowing determination of the cause of poor performance (6-8). This test has rarely been applied in cirrhotic patients (5). The aim of this study is to investigate exercise capacity in cirrhotic patients and to compare to a control group.

**Methods:** Exercise performance was assessed in 47 cirrhotic patients using cardiopulmonary exercise testing. Results of individuals that achieved maximal effort were compared with an age and sex matched control group. Peak heart rate, blood pressure, maximal oxygen consumption, anaerobic threshold and oxygen pulse were measured in all subjects. Plasma brain natriuretic peptide was also measured.

**Results:** Cirrhotic patients presented worse performance during exercise than control group, as could be seen by lower peak heart rate ( $138 \pm 21$  vs  $160 \pm 12$ ,  $p < 0.001$ ), systolic arterial pressure ( $164 \pm 24$  vs  $208 \pm 28$ ,  $p < 0.001$ ), maximal oxygen consumption ( $20 \pm 5$  vs  $27 \pm 5$ ,  $p < 0.001$ ) and anaerobic threshold ( $14 \pm 4$  vs  $18 \pm 3$ ,  $p = 0.001$ ). Child C score cirrhotic patients had lower values of maximal oxygen consumption than other groups of Child classification ( $p = 0.001$ ). Maximal oxygen consumption was lower in patients with higher brain natriuretic peptide levels ( $22 \pm 6$  vs  $18 \pm 5$ ,  $p = 0.03$ ). Cirrhotics presented lower values of oxygen pulse ( $11 \pm 2$  vs  $13 \pm 3$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Cirrhotic patients exhibited worse exercise performance than controls. Both cardiac and muscle abnormalities were responsible for poor exercise capacity of cirrhotic patients.

**Key words:** cirrhosis; cirrhotic cardiomyopathy; cardiopulmonary exercise testing; exercise tolerance; oxygen consumption

Electronic word count: 250 words

## ***Introduction***

Liver cirrhosis has been associated with many cardiovascular abnormalities, including increased cardiac output and decreased arterial blood pressure and peripheral resistance (1-4). Even though an increased baseline cardiac output is presented, patients with cirrhosis show an attenuated systolic and diastolic function in face of physical or pharmacological stress, as well as cardiac electrical abnormalities (1).

The entity called cirrhotic cardiomyopathy was first proposed in 1986 (9) and recently it has been recognized as a comorbidity related to liver cirrhosis, regardless of its etiology (10-13). Cirrhotic cardiomyopathy can be characterized by the following clinical features: (1) normal or increased ventricular systolic contractility at rest, (2) reduced systolic contraction

and/or diastolic dysfunction in the face of physiological, pharmacological or surgical stress, and (3) electrical abnormalities, as chronotropic deficit and QT interval prolongation (1, 12, 14).

Recognition of this entity has implications in the outcome of some procedures, such as large volume paracentesis, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) implantation and liver transplantation (10-13).

Since cardiac abnormalities are often masked by rest, the evaluation of these patients during exercise is extremely important. Impaired exercise capacity is common in cirrhosis, even in absence of overt cardiopulmonary disease (5). This way, evaluation of cirrhotic patients during exercise is necessary to identify subtle abnormalities that can be masked by rest (1) (14). In this context, cardiopulmonary exercise (CPX) testing becomes an important tool, giving additional information to that provided by the standard exercise test (7).

We propose that liver cirrhosis associated cardiac abnormalities result in a reduced cardiac response to exercise, which in turn lead to decreased oxygen delivery and impaired performance. Therefore, the aim of this study is to assess exercise performance in cirrhotic patients using CPX testing and to compare it to a control group.

### ***Patients and Methods***

A cross-sectional study was performed from January 2009 to January 2011. Patients with liver cirrhosis of any etiology, from 18 to 75 years, were recruited from Hepatology Clinic of a University Hospital.

Exclusion criteria were: decompensate liver disease, gastrointestinal bleeding in the last month, grades 3 and 4 encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis (current or in the past 30 days), any infectious disease, severe anemia (haemoglobin < 8 mg/dL), coronary artery disease, heart failure, arterial hypertension, arrhythmias, severe malnutrition (body mass index [BMI] < 18 kg/m<sup>2</sup>) and severe obesity (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>). Cirrhosis was diagnosed by liver biopsy or by clinical, laboratory, ultrasonographic and endoscopic findings. Alcohol abstinence for 6 months was required.

Twenty healthy individuals, non-smokers, age and sex matched to cirrhotic patients, with no history of cardiac or pulmonary disease, with a normal electrocardiogram and blood pressure were included in the control group.

Selected patients who met the inclusion criteria were interviewed and informed about the objectives, characteristics and possible risks of the study. An informed consent was obtained of all participants. Procedures were approved by the Ethical Committee of Human Experimentation in their country, and are in accordance with the Helsinki Declaration of 1975.

#### Protocol:

After initial clinical evaluation, all patients underwent cardiac evaluation, performed in the outpatient clinic of Clementino Fraga Filho University Hospital. Then, blood samples were collected for laboratory tests, including determination of brain natriuretic peptide (BNP) circulation levels. For analysis of BNP levels, values greater than 100 pg/ml were considered abnormal. Child and MELD scores were determined.

All subjects underwent CPX testing in a reference cardiologic hospital to assess the response to exercise.  $\beta$ -blockers were suspended for three days before CPX testing. CPX testing was performed using gas analyzer VO2000<sup>®</sup> (MedGraphics, USA), Elite<sup>®</sup> software (Micromed – Brazil) in treadmill Inbrasport ATL<sup>®</sup> (Inbramed – Brazil). Continuous ramp protocol was adopted, with progressive incremental exercise (one step every 1 min). Testing was symptom-limited, with patients strongly encouraged to exercise to their maximal capacity. The test was stopped when it reached exhaustion (Borg scale 20) or in the presence of signs/symptoms of alarm, such as chest pain or arrhythmia. During exercise, patients were continuously monitored with both a 12-lead electrocardiograph and a pulse oximeter. Blood pressure was determined every 1 to 2 minutes using a sphygmomanometer. Peak heart rate (HR), blood pressure, maximal oxygen consumption ( $\text{VO}_2 \text{ max}$ ), anaerobic threshold (AT) and oxygen pulse were measured in all subjects using the gas exchange threshold (V slope) method. Baseline spirometry, including maximum voluntary ventilation (MVV) and breathing reserve, was measured as part of testing procedure before exercise.

The respiratory exchange ratio (RER), calculated by the ratio between carbon dioxide and oxygen consumption ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ), is directly related to muscle lactate accumulation and it was used as an objective means of quantifying effort (7). Respiratory exchange ratio values less than 1.0 indicate submaximal effort and higher than 1.0 indicate maximal effort (7).

AT signals the point when metabolic demands of exercise begin to exceed oxygen delivery (7). Anaerobic metabolism occurs because oxygen supply cannot keep up with the

increasing metabolic requirements of exercising muscle (6, 8). At this time, there is a significant increase in lactic acid production in the muscle and in the blood lactate concentration (6, 8). The  $\text{VO}_2$  at the onset of blood lactate accumulation is called lactate threshold or anaerobic threshold (6, 8). On the other hand, oxygen pulse corresponds to the amount of oxygen consumed from the volume of blood delivered to tissues by each heart beat and depends on the size of the stroke volume and the arteriovenous oxygen difference (7). Oxygen pulse is calculated as  $\text{VO}_2$  divided by HR and it represents an indirect indicator of cardiac output (7).

#### Statistical Analysis:

Statistical analysis was performed using SPSS version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Categorical variables were analyzed by the Chi-square test. The Student t-test and Mann-Whitney test were used for comparison of numerical variables between the two groups. A level of significance of 0.05 ( $\alpha = 5\%$ ) was adopted.

### ***Results***

Forty-seven cirrhotic patients were included, of which 16 were classified as Child score A, 18 as Child score B and 13 as Child score C. The etiology of liver cirrhosis was hepatitis C virus in 29 patients (62%), alcohol abuse in 6 patients (13%), hepatitis B virus in 3 patients (6%) and other etiologies in 9 patients (19%). The control group was composed by 20 healthy volunteers.

Clinical and demographic characteristics of cirrhotic and control groups are shown on Table 1.

#### Comparative analysis of cardiopulmonary exercise testing between cirrhotic and control group:

##### *Aerobic response to exercise:*

Thirty-two (68%) cirrhotic patients (12 patients of Child score A, 13 of Child score B and 7 of Child score C) and sixteen (80%) healthy individuals achieved a maximal effort, characterized by a RER higher than 1.0. The group that did not achieved a maximal effort was

composed by 4 patients of Child score A, 5 of Child score B and 6 of Child score C, besides 4 individuals of the control group.

When only subjects that achieved a maximal effort were analyzed, cirrhotic patients presented a poorer tolerance and a worse performance during exercise than the control group, as could be seen by a lower peak HR ( $138 \pm 21$  vs  $160 \pm 12$ ,  $p < 0.001$ ), a lower systolic arterial pressure ( $164 \pm 24$  vs  $208 \pm 28$ ,  $p < 0.001$ ), a lower  $\text{VO}_2$  max ( $20 \pm 5$  vs  $27 \pm 5$ ,  $p < 0.001$ ) and percentage of  $\text{VO}_2$  max expected ( $62 \pm 15$  vs  $82 \pm 7$ ,  $p < 0.001$ ), and a lower AT ( $14 \pm 4$  vs  $18 \pm 3$ ,  $p = 0.001$ ). These findings are shown on table 2.

When patients with cirrhosis were stratified according to Child score, those classified as Child score C had lower values of  $\text{VO}_2$  max, as shown in Figure 1 ( $p = 0.001$ ).

#### *Haemodynamic parameters:*

Cirrhotic patients also presented a lower oxygen pulse ( $11 \pm 2$  vs  $13 \pm 3$ ,  $p = 0.018$ ) compared to the control group. Additionally,  $\text{VO}_2$  max was lower in patients with high BNP levels than in patients presenting normal values ( $22 \pm 6$  versus  $18 \pm 5$ ,  $p = 0.03$ ), as seen in figure 2.

The presence of chronotropic deficit, characterized by a reduced elevation of heart rate in the face of pharmacologic or physical stress, occurred in 34% of patients and was not presented at all in the control group ( $p = 0.008$ ). There was no difference between the presence of chronotropic deficit according to Child score classification ( $p = 0.5$ ).

#### ***Discussion***

Much has been studied about cirrhotic cardiomyopathy in recent years and the recognition of its clinical importance has been increased. Several studies showed its clinical relevance, demonstrating implications in the outcome of some procedures, such as large volume paracentesis, TIPS implantation and liver transplantation (10-13). The relationship between cirrhotic cardiomyopathy and increased mortality after implantation of TIPS and the development of the hepatorenal syndrome has already been demonstrated (10, 15-17).

However, the prevalence of cirrhotic cardiomyopathy still remains unknown. Although cirrhotic cardiomyopathy presents clinical features already determined, the absence of defined



diagnostic criteria of cirrhotic cardiomyopathy hinders the determination of its prevalence and difficulties the evaluation of cirrhotic patients and the diagnostic of this entity (12).

The main characteristic of cirrhotic cardiomyopathy is its rest masked appearance (1, 14). Despite a rest increased baseline cardiac output, patients with cirrhosis show an attenuated systolic and diastolic function in face of physical or pharmacological stress (1, 14). Because of this, the exercise evaluation of cirrhotic patients becomes essential for its diagnosis. Data concerning the exercise response of cirrhotic patients is scanty.

In this context, CPX testing becomes an important tool, since it makes a complete evaluation of the patients, providing precise determination of aerobic capacity (7). CPX testing gives additional information to that provided by the standard exercise test, allowing the differentiation between pulmonary, cardiac and muscle causes of the poor performance (7). To the best of our knowledge, only one study evaluated this test in cirrhotic patients (5).

The present study evaluated, using CPX testing, the exercise performance of a group of cirrhotic patients and compared it to a control group. Both groups were similar regarding gender, age and BMI. Patients with liver cirrhosis had a worse performance in the effort, when compared to healthy subjects. Maximal  $\text{VO}_2$  was abnormal in cirrhotics. When results were analyzed using the percentage of predicted work based on age and sex, controls achieved a mean of 82% of what was predicted whereas cirrhotic patients achieved a mean of 62% of their predicted value ( $p<0.001$ ). AT was significantly reduced in cirrhotic patients compared to controls, showing an earlier anaerobic metabolism and lactic acid accumulation. These findings were more intense in higher liver dysfunction patients ( $p=0.001$ ).

The study of Wong et al is the unique previous study using this kind of exercise evaluation (5). They evaluated cardiac responses to exercise in 39 cirrhotic patients using radionuclide angiography and graded upright cycle ergometry with oxygen consumption, and compared with 12 healthy subjects. With results similar to ours, patients with cirrhosis achieved lower oxygen consumption; this finding was more intense in ascitic patients. Also similar to our results, the prevalence of these abnormalities was more frequent in patients with higher hepatic dysfunction demonstrated by the Child score (5).

Cirrhotic patients presented lower values of oxygen pulse. Oxygen pulse corresponds to the amount of oxygen consumed from the volume of blood delivered to tissues by each heartbeat, providing an indirect evaluation of cardiac output (7). Therefore, CPX testing provides a more accurate estimation of the cardiac function than other traditional exercise

tests, like treadmill test (6-8). The lower oxygen pulse observed in cirrhotic patients in the present study reinforces with a more reliable tool the impaired cardiac response to exercise previously suggested by traditional exercise test (5).

Oxygen consumption was lower in those patients with higher BNP levels, which may reflect an asymptomatic cardiac dysfunction contributing to the poor cardiovascular performance. Measurements of serum BNP associated with cardiopulmonary exercise testing had not yet been described in the literature and can contribute to a better understanding of the pathophysiology of cardiovascular abnormalities presented by this group of patients.

Chronotropic incompetence is described as part of the electrical abnormalities of liver cirrhosis (1, 18). In our study, the chronotropic deficit occurred in 34% of the maximally stressed patients and was not presented at all in the control group ( $p=0.008$ ), despite beta-blockers withdrawn, in agreement with previous findings in cirrhotic patients (5, 12, 19-21).

There are several explanations for the reduced exercise capacity in cirrhosis. Aerobic deconditioning, muscle weakness, malnutrition and bed rest can impair exercise ability (5). The present study showed, by CPX parameters, that, besides de cardiac impairment, cirrhotic patients also present a reduction of the peripheral extraction of oxygen reflecting an aerobic deconditioning scenario due to lower muscle oxygen consumption. No evidence of worse pulmonary performance was observed in cirrhotic patients, since there was neither breathing reserve impairment nor oxygen desaturation during exercise.

In summary, the evaluation of cirrhotic patients by cardiopulmonary exercise testing allows a non-invasive overall assessment, enabling better comprehension of the causes of poor exercise performance in this population. Very few data are available about this test in cirrhosis and the findings of the present study are of paramount importance, since they demonstrate that both the cardiac and muscle abnormalities are responsible for the poor performance of cirrhotic patients. Clinical and prognostic significance of these results remains to be established.

### ***Acknowledgments***

The researcher would like to thank Carlos Augusto F. Manhães e Altinéa G. Manhães, Cesar R. Pozzobon, Geise A. Martins and Rodrigo P. Luz.

## **References**

1. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*2007;21(1):125-40.
2. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. *West J Med*1989 Nov;151(5):530-5.
3. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*2006 Feb 14;12(6):837-42.
4. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart*2002 Jan;87(1):9-15.
5. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut*2001 Aug;49(2):268-75.
6. Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Medicine and science in sports and exercise*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. 1985 Feb;17(1):22-34.
7. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. [Review]. 2006 Dec;81(12):1603-11.
8. Neuberg GW, Friedman SH, Weiss MB, Herman MV. Cardiopulmonary exercise testing. The clinical value of gas exchange data. *Archives of internal medicine*1988 Oct;148(10):2221-6.
9. Caramelo C, Fernandez-Munoz D, Santos JC, Blanchart A, Rodriguez-Puyol D, Lopez-Novoa JM, et al. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats. *Hepatology*1986 Jan-Feb;6(1):129-34.
10. Biancofiore G, Mandell MS, Rocca GD. Perioperative considerations in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*2010 Apr;23(2):128-32.
11. Gadano A, Hadengue A, Widmann JJ, Vachier F, Moreau R, Yang S, et al. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation: study of associated factors and long-term effects. *Hepatology*1995 Aug;22(2):458-65.
12. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*2008 Feb;57(2):268-78.
13. Sampathkumar P, Lerman A, Kim BY, Narr BJ, Poterucha JJ, Torsher LC, et al. Post-liver transplantation myocardial dysfunction. *Liver Transpl Surg*1998 Sep;4(5):399-403.
14. Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis*2007 Jun;39(6):507-15.
15. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*2007 Jun;56(6):869-75.
16. G. Lang SB, T. Van Ha, N. Reau, H. Te, D. Jensen Diastolic Dysfunction Predicts Mortality After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Creation. *Journal of Hepatology*2011;54:S61-S208.

17. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003 Nov;38(5):1210-8.
18. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002 Apr;36(4):513-20.
19. Laffi G, Barletta G, La Villa G, Del Bene R, Riccardi D, Ticali P, et al. Altered cardiovascular responsiveness to active tilting in nonalcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 Sep;113(3):891-8.
20. Puthumana L, Chaudhry V, Thuluvath PJ. Prolonged QTc interval and its relationship to autonomic cardiovascular reflexes in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001 Dec;35(6):733-8.
21. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009 Oct;104(10):2458-66.

***Tables e Figures:***

Table 1. Comparison between control group and cirrhotic patients:

	Control Group (n=20)	Cirrhotic Patients (n=47)	<i>P</i>
Age - media $\pm$ standard deviation (years)	53 $\pm$ 10	55 $\pm$ 8	0.4
Male (%)	11 (55%)	31 (66%)	0.7
BMI – media $\pm$ standard deviation (kg/m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 3	26 $\pm$ 4	0.8

Tabela 2. Cardiopulmonar Exercise testing variables in control and cirrhotic groups:

	Control Group (n=16)	Cirrhotic Patients (n=32)	<i>p</i>
HR max (bpm)	152 ± 19.3	131 ± 23.0	0.001
SBP max (mmHg)	206 ± 26.1	161 ± 23.6	<0.001
VO <sub>2</sub> max (ml/kg.min)	25.2 ± 6.3	19.6 ± 4.9	<0.001
Percentual of VO <sub>2</sub> max (%)	77.5 ± 12.6	61.1 ± 15.9	<0.001
Anaerobic threshold (ml/kg.min)	17.0 ± 4.7	13.2 ± 13.1	0.006
VO <sub>2</sub> /FC (ml/bpm)	12.1 ± 3.2	10.7 ± 3.0	0.071

Figure 1:

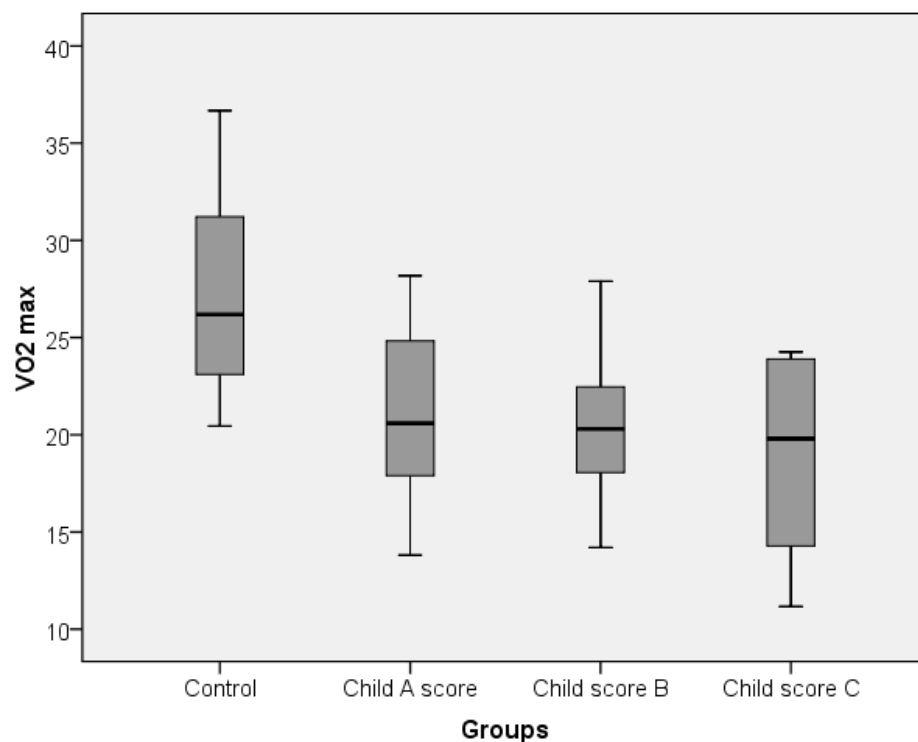


Figure 1. Comparison between control group and cirrhotic patients VO<sub>2</sub> max, according with Child-Pugh score

Figure 2:

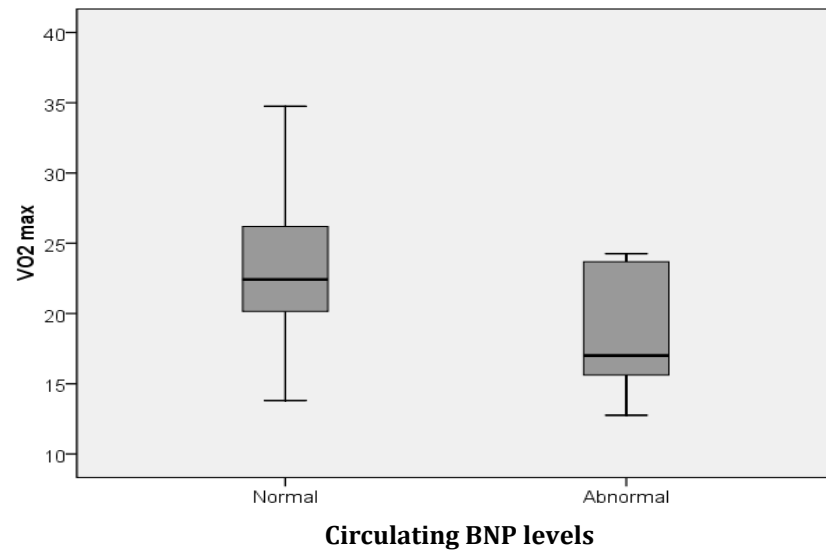


Figure 2. VO<sub>2</sub> max according with circulating BNP levels