

Roberto Minoru Tani Inoue

Alterações Hemodinâmicas e Cardíacas de Pacientes com Cirrose Hepática

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação "Fisiopatologia em Clínica Médica", Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Botucatu
2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Inoue, Roberto Minoru Tani.

Alterações hemodinâmicas e cardíacas de pacientes com cirrose hepática /
Roberto Minoru Tani Inoue. – Botucatu: [s.n.], 2008.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual
Paulista, 2008.

Orientador: Luiz Shiguero Matsubara

Assunto CAPES: 40105008

1. Cirrose hepática 2. Coração

CDD 616.3624

Palavras chave: Disfunção ventricular; Ecocardiografia Doppler; Estado
hiperdinâmico; Função cardíaca; Remodelação cardíaca

Orientador

Prof. Dr. *Luiz Shiguero Matsubara*

Estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina de Botucatu, Unesp, com o auxílio
financeiro da FAPESP (processo nº 2004/09460-5)

A minha FAMÍLIA, em memória aos MEUS PAIS.

SATIE TANI INOUE e KASUO INOUE, que na diversidade da vida o destino partiram, hoje, caminho com passos firmes a frente o grande enigma da vida

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Mestre e Amigo Professor Adjunto Doutor LUIZ SHIGUIERO MATSUBARA, pelos Ensinos Fisiopatologia e Prática da Clínica Médica Geral e meu orientador, trabalhador árduo incansável, as dádivas deste trabalho são por mérito saber do meu mestre e os desafios a vida a à que terei que trilhar a partir deste início.

A família MATSUBARA que contribui a minha formação a Professora Adjunta BEATRIZ BONJIKIAN MATSUBARA na paixão pelo ensino da Cardiologia.

Aos Mestres Pilares de nossa Instituição JOEL SPADARO - sempre aberto a minha solicitação, ANTONIO CARLOS CICOGNA - seriedade e justiça, Marina Politi Okoshi - firmeza na diversidade, LEONARDO ANTONIO MAMED ZORNOFF - amor à fisiopatologia, ANA DOS ANJOS FERREIRA - humanidade com o paciente, SERGIO ALBERTO RUPP DE PAIVA - amor e ao São Paulo.

Em especial a Prof. Dr. KATASHI OKOSHI e a Prof. Dra. BEATRIZ B. MATSUBARA, pela dedicação e tempo gasto na realização dos Ecocardiografia dos pacientes do estudo.

Ao Prof. GIOVANNI FARIA SILVA e Prof. CARLOS ANTONIO CARAMORI pela contribuição crescimento do Ambulatório de Hepatologia e Transplante na pesquisa cedendo os dados a este trabalho.

Aos meus irmãos, CARLOS, SILVIO, LURDES, sempre presentes em vários momentos da vida, da alegria e tristeza compartilham a nossa vivência neste mundo.

Aos meus tios TADAZUMI, MASSAO e OLINDA e primos TANNI, apoio, coragem, força e conselhos durante a vida sem os quais não estaria neste momento.

Aos amigos e família PORTELLA, VILLANASSI, BETTA, Palhares, ALMEIDA e MONTAGNA, são as Famílias que tive apoio nas diversidades da vida os alicerces em São Paulo e Botucatu nestes 20 anos.

Aos amigos em Bauru CURCELLI, MACHARELLI, TRIGO e GONÇALVES, nos novos desafios da vida nestes 5 anos de crescimento.

Aos novos componentes da nossa disciplina de Clínica Médica Geral e Emergência Clínica, sangue novo e reforço, Prof. Dra. PAULA A. SCHIMDT GAIOLLA,

Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI, Prof. Dra. DANIELLA REZENDE DUARTE, Dra. Bertha, Dra. Amanda e Dr. Luis Augusto, que abraçaram a causa saúde e educação publica na Medicina Humana da nossa Faculdade de Medicina de Botucatu

Ao MARIO AUGUSTO DALLAQUA, pela presteza e dedicação a editoração do trabalho e a membros da secretaria do Departamento de Clinica Medica.

Ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clinica Medica a Prof. CAMPANA professor fundador da nossa pós, Prof. PADOVANI pela dedicação aos números biológicos, Profa. Dra. CÉLIA REGINA NOGUEIRA impulso novo na nossa instituição, e ao atual Prof. Dr. LUIS SHIGUIERO MATSUBARA em colaboração ao intercambio entre a nossa instituição e Universidade de Washington, EUA junto a minha irmã Prof. LURDES INOUE a secretaria ANA MARIA MENGUE pelos alertas e dedicação para com os alunos durante o curso.

A VIDA com humildade e seriedade e compreensão dos ensinamentos dos nossos mestres transformando a cada dia uma dádiva do nosso Universo que a força do Universo esteja com todos.

SUMÁRIO

1. Introdução	01
2. Objetivos	10
3. Casuística e Métodos	12
4. Resultados	20
5. Discussão	38
6. Conclusões	47
7. Resumo	49
8. Summary	53
9. Referências Bibliográficas	56
10. Anexos	66

LEGENDAS DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Médias e desvios-padrão das variáveis demográficas e hemodinâmicas dos pacientes com cirrose hepática (CH) e controles sadios (CONT)	23
Tabela 2. Variáveis morfométricas do ventrículo esquerdo obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT)	25
Tabela 3. Variáveis morfométricas dos átrios e ventrículo direito obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT)	28
Tabela 4. Variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT)	30
Tabela 5. Variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT)	33
Tabela 6. Variáveis de função do ventrículo esquerdo obtidas por meio de doppler-ecocardiografia tissular de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT)	35
Tabela 7. Variáveis de função sistólica e diastólica do ventrículo direito em pacientes com cirrose hepática (CH) e controles sadios (CONT)	36

Figura 1.	Gráfico de barras ilustrando a média da pressão arterial sistólica (A), diastólica (B), frequência cardíaca (C) e resistência vascular periférica total (D), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	24
Figura 2.	Gráfico de barras ilustrando a média da espessura diastólica do septo interventricular (A), parede posterior (B) e diâmetro diastólico do VE (C), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	26
Figura 3.	Gráfico de barras ilustrando a média da massa miocárdica do VE (A), massa relativa do VE (B) e razão HD/VED (C), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	27
Figura 4.	Gráfico de barras ilustrando a média dos diâmetros do AE (A), volume do AE (B), área diastólica de VD (C) e diâmetro transversal do AD (D), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	29
Figura 5.	Gráfico de barras ilustrando a média dos valores de estresse sistólico final do VE (A) e do índice de contratilidade ESF/VED (B), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	31
Figura 6.	Gráfico de barras ilustrando a média dos valores de volume sistólico (A), débito cardíaco (B) e fração de ejeção (C), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	32
Figura 7.	Gráfico de barras ilustrando a média dos valores do tempo de relaxamento isovolumétrico (A), tempo de desaceleração da onda E (B) e razão E/A (C), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	34
Figura 8.	Gráfico de barras ilustrando a média dos valores da velocidade máxima de deslocamento sistólico do anel mitral S´m (A) e do anel tricuspídeo S´t (B), em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo	37

LISTA DE ABREVIATURAS

%ΔD	Porcentagem de Variação do Diâmetro Ventricular
A´	Anel Mitral e da Porção Lateral do Anel Tricuspídeo
AD	Átrio Direito
AE	Atrio Esquerdo
AEd	Diâmetro Diastólico
AEs	Diâmetro Sistólico
CH	Cirrose Hepática
Cont	Controle
DC	Débito cardíaco
E	Onda E
E/A	Razão: Pico Velocidade Inicial e Tardia
E/E´m	Indicadores Adicionais de Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo
E´	Diastólica Inicial
E´m/A´m	Indicadores Adicionais de Função Diastólica do Ventrículo Esquerdo
ESF	Estresse Sistólico Final
FC	Frequência Cardíaca
h	Espessura Média da Parede Ventricular, durante a Sístole
IP	Índice de Performance Miocárdica ou Índice de Tei
MVE	Massa do VE
MVEr	Massa relativa do Ventrículo Esquerdo
Onda A	Velocidade Máxima de Enchimento Tardio, após a Contração Atrial
Onda E	Velocidade Máxima de Enchimento Ventricular Rápido
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média da Aorta
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PP	Espessura Diastólica da Parede Posterior
RVPt	Resistência Vascular Periférica total
S´m	Indicadores de Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo
S´t	Indicadores de Função Sistólica do Ventrículo Direito
SIV	Espessura Diastólica do Septo Interventricular
TCIV	Tempos de Contração Isovolumétrica
TDE	Tempo de Desaceleração da Onda E
TDI	Registro de Velocidade de Movimentação do Tecido Miocárdico ou Doppler Tissular
Tej	Tempos Ejeção Ventricular
TRI	Tempo de Relaxamento Isovolumétrico do Ventrículo Esquerdo
Var AE	Variação do Diâmetro do AE
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VED	Diâmetro Diastólico Final
VES	Diâmetro Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo
VS	Volume Sistólico ou Volume Ejetado
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo

INTRODUÇÃO

O fígado é o maior órgão do corpo humano, pesando cerca de 1200 a 1500 gramas, o que corresponde aproximadamente cerca de 1/50 do peso corporal do adulto¹. Possui duas circulações formadas pela veia porta e pela artéria hepática. Ambas contribuem para a eficiência das funções metabólicas e para a captação de aminoácidos, carboidratos, lipídeos e vitaminas. Também têm importância nas funções exócrina e endócrina e na proteção do organismo contra macromoléculas e bactérias².

Devido às suas funções vitais, o fígado é susceptível a constantes e variadas agressões, como a sobrecarga de xenobióticos, álcool, agentes bacterianos e vírus, que contribuem para a lesão hepática. A lesão hepática, na maioria dos casos, é autolimitada. Entretanto, quando a agressão celular é prolongada e generalizada, há o risco de evoluir para a cirrose hepática como consequência da necrose hepatocelular extensa e substituição do tecido pela fibrose³. Portanto, a cirrose hepática é definida, sob o ponto de vista anatomopatológico, como processo difuso de fibrose intersticial associado à formação de nódulos parenquimatosos regenerativos e à modificação da arquitetura na circulação intra-hepática⁴.

Cirrose Hepática (CH) pode ser entendida como uma síndrome e representa um grande problema de saúde pública mundial. Por exemplo, no Reino Unido é descrito que mais de dois terços das 4000 mortes anuais atribuídas à CH ocorrem em indivíduos com menos de 65 anos de idade, portanto, numa fase produtiva da vida⁵. Dados epidemiológicos nacionais estimam a prevalência de 819.190 casos de CH no Brasil, sendo que 65% deles seriam secundários à hepatite viral, 30% causados pelo alcoolismo crônico e 5% de origem criptogênica⁶.

Do ponto de vista didático, existem dois sistemas para a classificação da CH. O primeiro utiliza características histológicas e o segundo considera a etiologia como critério classificatório. Histologicamente, a CH pode ser classificada como micronodular ou macronodular. Na cirrose micronodular há visualização de septos fibrosos regulares e espessos, acompanhados de formação de pequenos nódulos de regeneração hepática, que envolve todos os lóbulos hepáticos¹. Na cirrose macronodular ocorre septação e formação de nódulos de tamanhos variados e lóbulos normais, dentro de grandes nódulos. Observa-se regeneração hepática com presença de células largas com grandes núcleos e placas de células de diferentes espessuras¹.

A classificação etiológica da CH é clinicamente mais relevante. As principais etiologias conhecidas são: alcoolismo crônico; infecções virais crônicas por vírus das hepatites B, C e D; drogas, como o paracetamol; toxinas, como o tetracloro etileno; doenças autoimunes; doença biliar crônica; doenças metabólicas e obstrução venosa do sistema porto-cava^{3,7}.

A cirrose hepática, independentemente de sua etiologia, apresenta mecanismo fisiopatológico comum que tem como evento central a necrose de hepatócitos e a fibrose periportal. A principal consequência dessa lesão é a presença de hipertensão do sistema porto-cava devida ao aumento da resistência portal. O aumento da resistência portal é acompanhado de aumento na pressão intravascular em todo o sistema venoso, o que favorece o desenvolvimento de circulação colateral do sistema ázigo. Há surgimento de varizes esofágicas e hipertensão da veia esplênica, causando esplenomegalia e ascite. A cirrose hepática manifesta-se com comprometimento de outros sistemas e órgãos como os

sistemas cardiovascular, renal⁸, digestório⁹ e cérebro¹⁰, dando origem a várias outras síndromes clínicas como a hepato-renal¹¹ e hepatopulmonar^{12, 13}.

Comprometimento cardiovascular na cirrose hepática

As alterações hemodinâmicas e cardíacas na cirrose hepática foram descritas no século passado. Em 1953, Kowalski e Abelmann¹⁴ publicaram um estudo que avaliou pacientes com cirrose alcoólica. Os autores descreveram que os pacientes com a cirrose de Laennec apresentavam estado hiperdinâmico, caracterizado por aumento do débito cardíaco, diminuição da pressão arterial sistêmica e menor resistência vascular periférica. Posteriormente, estes achados foram confirmados por outros pesquisadores, que acrescentaram outras observações, como aumento da frequência cardíaca¹⁵ e manutenção da pressão arterial em níveis normais^{16, 17}.

Essas alterações hemodinâmicas poderiam estar associadas a diversos fatores já conhecidos nessa condição clínica. Por exemplo, são descritos o aumento da atividade nervosa simpática, o aumento do volume sanguíneo, com elevação da pré-carga, a vasodilatação periférica e o desenvolvimento de “shunts” arterio-venosos¹⁸⁻²¹.

Outro aspecto relevante e ainda não bem esclarecido é a suspeita de anormalidades da função contrátil cardíaca associada a essa entidade clínica²². Em condições de repouso, o débito cardíaco está aumentado no paciente com CH. Entretanto, quando estes pacientes são submetidos a estresse farmacológico ou fisiológico, foi identificado prejuízo da função cardíaca^{23, 24}. Em decorrência desses

achados, cresceu na literatura, a hipótese de que haveria uma doença cardíaca específica associada à síndrome e denominada Cardiomiopatia Cirrótica^{20, 22, 25}.

A Cardiomiopatia Cirrótica é caracterizada por deficiência de contratilidade miocárdica e redução do desempenho cardíaco. No entanto, esse conceito permanece controverso e a entidade não é totalmente reconhecida²⁶. Uma das causas dessa incerteza reside no fato de que os mecanismos subjacentes não são bem entendidos. Por exemplo, enquanto alguns estudos clínicos mostraram ausência de hipertrofia miocárdica²⁷, outros estudos evidenciaram aumento da massa e do volume do ventrículo esquerdo^{28, 29}. Outro ponto de controvérsia seria o fato da lesão cardíaca ser causada por agentes agressores comuns ao fígado e ao coração. De fato, a cirrose de etiologia alcoólica é bastante freqüente e está bem estabelecido que o abuso no consumo de álcool causa lesão cardíaca^{30, 31}.

A circulação de pacientes cirróticos é considerada hiperdinâmica, apresentando alto débito cardíaco, o qual é secundário ao aumento da freqüência cardíaca e do volume plasmático, mas também depende da menor pressão arterial e menor resistência periférica^{32, 33}. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse estado hiperdinâmico não estão totalmente esclarecidos. O evento inicial poderia ser a redução do volume circulante^{21, 34} que, secundariamente, levaria ao da atividade simpática. Os efeitos dessa ativação incluiriam taquicardia, retenção de sódio e água e, finalmente, o estado hiperdinâmico.

Um aspecto interessante dessa adaptação foi identificado por Moller e colaboradores³⁵. Os autores avaliaram as alterações hemodinâmicas de pacientes com CH e identificaram comportamentos distintos entre homens e mulheres. No

geral os pacientes cirróticos apresentaram maiores débitos cardíacos que os não cirróticos e em ambos os grupos, o débito cardíaco e o volume sistólico foram maiores nos homens em relação às mulheres. Esse aspecto relacionado com a diferença entre os sexos na CH não foi explorado na literatura e permanece sem esclarecimento. Embora as características clínicas e epidemiológicas mostrem diferenças na incidência e prognóstico da cirrose hepática entre os sexos, não se conhece até o momento se pacientes do sexo masculino e feminino apresentam diferenças na adaptação hemodinâmica e cardíaca à condição de cirrose hepática.

As alterações hemodinâmicas sistêmicas e morfológicas do coração são dependentes do estágio da doença, bem como da presença de ascite no momento da avaliação cardiológica³⁶⁻³⁹. As principais alterações observadas nos pacientes cirróticos estão mostradas no quadro 1.

Quadro 1. Alterações hemodinâmicas e morfológicas cardíacas em pacientes com cirrose hepática

Circulação sistêmica	Coração
<ul style="list-style-type: none"> • Volume plasmático ↑ • Volume sanguíneo total ↑ • Volume sanguíneo periférico ↑ • Volume sanguíneo central ↓↔ • Débito cardíaco ↔↑ • Resistência arterial periférica ↓ • Freqüência cardíaca ↑ • Pressão arterial ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • Volume AE ↑ • Volume VE ↔↑ • Volume AD ↑↓↔ • Volume VD ↑↓↔ • Pressão AD ↔↑ • Pressão diastólica final do VD ↔ • Pressão artéria pulmonar ↑ • Pressão capilar pulmonar ↔ • Pressão diastólica final do VE ↔
Circulação pulmonar	
<ul style="list-style-type: none"> • Fluxo sanguíneo pulmonar ↑ • Resistência vascular pulmonar ↑↓ 	

↔: inalterado; ↑: aumentado; ↓: diminuído; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito. (Adaptado de Moller e Henriksen)²⁰

Função cardíaca na cirrose hepática

As informações da literatura sugerem que na cirrose hepática a função sistólica está preservada ou melhorada. Essa caracterização da função sistólica é realizada por meio da avaliação do débito cardíaco, da frequência cardíaca, da pressão arterial e da resistência periférica^{20, 40}. Não há dados que comprovem a participação da contratilidade miocárdica como fator preponderante ou coadjuvante no estado hiperdinâmico, embora seja observado aumento dos níveis circulantes de catecolaminas¹⁶. Nos pacientes com CH, a resposta cardíaca ao estresse está prejudicada e manifesta-se por menor pico de frequência cardíaca, sem disfunção cardíaca aparente⁴¹. Uma possível explicação para essa alteração poderia ser a menor resposta cronotrópica, mediada pelos receptores beta-adrenérgicos, assim como a menor densidade desses receptores no músculo cardíaco⁴². Conclui-se que até o presente momento, não existe consenso sobre o comprometimento da função cardíaca sistólica em pacientes com cirrose hepática.

A disfunção diastólica também pode estar presente em pacientes com CH em decorrência de remodelação miocárdica e pela sobrecarga crônica de volume. A fibrose intersticial e a hipertrofia cardíaca⁴³, ambas secundárias à ativação neuro-humoral e à sobrecarga hemodinâmica, podem modificar as propriedades mecânicas das câmaras cardíacas e resultar no comprometimento da função diastólica⁴⁴.

Alguns autores avaliaram a função diastólica de pacientes com CH por meio da análise do fluxo diastólico transmitral, obtido com o Doppler-

ecocardiograma convencional. Foram descritas redução do pico de velocidade do fluxo diastólico inicial (onda E) e da razão entre os pico de velocidade inicial e tardia (razão E/A). Também foi descrito prolongamento do tempo de desaceleração do fluxo diastólico inicial. Todas essas alterações em conjunto sugerem disfunção diastólica do ventrículo esquerdo⁴⁵⁻⁴⁷.

Apesar de todas essas evidências, não há subsídios para concluir sobre a existência de uma cardiomiopatia específica associada à Cirrose Hepática, uma vez que esses achados são comuns na situação de sobrecarga de volume e de aumento da massa ventricular⁴⁸ e podem reverter após o transplante hepático⁴⁹.

O debate sobre a questão da existência da Cardiomiopatia Cirrótica poderia ser entendido como irrelevante, tendo em vista que os pacientes em estágio avançado de CH têm risco muito maior de morte pela insuficiência hepática e não por causa cardiovascular. No entanto, a opção cada vez mais acessível ao tratamento por meio do transplante hepático tornou essa discussão relevante. Há relatos de casos de pacientes que apresentaram complicações cardíacas no pós-operatório de transplante hepático. Essas complicações foram atribuídas ao comprometimento cardíaco associado à doença, o qual não teria sido diagnosticado no período pré-operatório. Podemos citar a presença da síndrome do Qt longo observado em paciente cirrótico e associado a arritmias graves. Esta alteração é corrigida com o transplante hepático⁵⁰. A hipertensão porto-pulmonar presente no pré-operatório é fator de mau prognóstico no perioperatório e o controle adequado da hipertensão melhora o prognóstico no pós-transplante⁵¹.

A hipótese do presente estudo é que as alterações hemodinâmicas e estruturais cardíacas associadas à Cirrose Hepática não caracterizam a presença de cardiomiopatia específica.

OBJETIVOS

1. Caracterizar as alterações hemodinâmicas e cardíacas em pacientes do sexo masculino e feminino com cirrose hepática;
2. Verificar se existem evidências cardiomiopatia própria da cirrose hepática.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo prospectivo, transversal incluindo pacientes com Cirrose Hepática. Como controles, foram avaliados indivíduos sadios de mesmo sexo e idade. Todos os participantes deste estudo foram esclarecidos sobre os procedimentos e concordaram por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP e aprovado de acordo com o parecer nº 474/2003-CEP.

Critérios de inclusão e composição dos grupos

Foram estudados pacientes estáveis, portadores de cirrose hepática, independentemente da etiologia, de ambos os sexos, em acompanhamento ambulatorial pelo serviço de Hepatologia da disciplina de Gastroenterologia, estando ou não na lista de transplante hepático (grupo CH).

Foram selecionados indivíduos saudáveis de mesmo sexo e idade para compor o grupo controle (CONT)

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com cirrose hepática descompensada ou com distúrbios hemodinâmicos decorrentes de eventos agudos como hemorragia digestiva alta, secundária à varizes esofágicas. Foram excluídos pacientes com quadro de anemia aguda ou crônica, com níveis de hemoglobina menores que 12 g/dl.

Em ambos os grupos foram excluídos indivíduos com arritmias cardíacas, hipertensão arterial, doença coronariana, portador de diabetes melito, pacientes com valvulopatias e cardiomiopatias de etiologia definida. Foram excluídos os pacientes com exames Doppler-ecocardiográficos de má qualidade técnica.

Variáveis estudadas

Os dados foram coletados a partir de consulta aos prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de cirrose hepática atendidos no serviço de Hepatologia da disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, no período de 2003 a 2006.

Durante a avaliação clínica de todos os participantes foram registradas as seguintes variáveis: idade, sexo, peso, altura, frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica.

Avaliação ecocardiográfica

O estudo doppler-ecocardiográfico foi realizado por dois examinadores que não tiveram conhecimento do grupo que pertencia o paciente. Os exames foram efetuados com o equipamento HDI 5000 (Phillips, USA), dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-3,5 MHz e sistema de registro de imagens em videocassete e video-printer. Durante o procedimento, o paciente permaneceu em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente registrada. Ao final do exame, estando o paciente na mesma

posição, foi aferida a pressão arterial no membro superior esquerdo, por três vezes consecutivas. As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram consideradas como a média aritmética das três medidas.

As imagens ecocardiográficas foram obtidas segundo as recomendações da American Society of Echocardiography⁵², a partir de cortes ecocardiográficos convencionais e posicionando-se o transdutor conforme a descrição abaixo:

- a) na borda paraesternal esquerda, para obter-se o plano eixo longo, onde foi medida a dimensão sistólica final da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), logo abaixo das cúspides aórticas
- b) na mesma posição descrita e após rotação de 90°, obteve-se o plano de eixo curto. O cursor foi posicionado no centro da aorta, ao nível das cúspides valvares, para obtenção do registro monodimensional da artéria e do átrio esquerdo (AE). Foram medidos os diâmetros diastólico (AEd) e sistólico (AEs) do AE e o diâmetro diastólico final da aorta. O índice de variação do diâmetro do AE (Var AE) foi calculado:

● $Var\ AE = (AEd - AEs) / AEd.$

A partir de corte transversal no nível dos músculos papilares e posicionando-se o cursor no centro da cavidade do VE, perpendicularmente à superfície endocárdica do septo interventricular (SIV), foi registrada a imagem unidimensional da cavidade ventricular. Nessa posição, obtiveram-se as seguintes medidas: diâmetro diastólico final (VED), diâmetro sistólico final (VES), espessuras

diastólicas do septo interventricular (SIV) e da parede posterior do VE (PP). Essas dimensões foram utilizadas para o cálculo de:

- ◆ massa do VE; MVE (g) = $\{[(SIV + PP + VED)^3 - VED^3] \times 1,04\} - 13,6$
- ◆ Massa relativa do VE; MVEr (g/m^{2,7}) = MVE/alt^{2,7}
- ◆ porcentagem de variação do diâmetro ventricular; % $\Delta D = [(VED - VES) / VED] \times 100$
- ◆ estresse sistólico final⁵³; ESF (g/cm²) = $(PAS \times VES) / \{4h(1+h/VES)\}$
- ◆ índice de contratilidade; ESF/VEs (g/cm²/cm)
- ◆ onde, SIV = espessura diastólica do septo interventricular; PP = espessura diastólica da parede posterior; VED e VES = diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, respectivamente; PAS = pressão arterial sistólica; h = espessura média da parede ventricular, durante a sístole.

c) na região do impulso apical obteve-se o plano apical das quatro câmaras, utilizado para a análise dos fluxos intracardíacos. O indicador da amostra de volume do Doppler pulsado foi posicionado ao nível dos folhetos da valva mitral, durante a diástole, com a linha do cursor na direção do ápex do VE e valva mitral. Buscou-se a posição com ângulo mais próximo possível a zero grau em relação ao fluxo transmitral. As avaliações dos fluxos seguiram as orientações do Consenso Canadense para as medidas doppler-ecocardiográficas, obtendo-se as seguintes variáveis de função diastólica:

- ◆ velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E);
- ◆ velocidade máxima de enchimento tardio, após a contração atrial (pico da onda A);

- ◆ razão E/A;
- ◆ tempo de desaceleração da onda E (TDE, ms), correspondente ao intervalo de tempo entre o pico da onda E e sua extrapolação para a linha de base.

Este plano apical foi utilizado para o cálculo da fração de ejeção, de acordo com o método de Simpson biplano modificado (FEsp).

No plano apical quatro câmaras foram obtidos os diâmetros transversal e longitudinal dos átrios direito (AD transv e AD longit, cm) e esquerdo (AE transv e AE longit, cm). Também foram obtidas as áreas (cm²) do ventrículo direito VD na sístole (área VDs) e na diástole (área VDd).

O volume do AE (Vol AE, ml) foi calculado utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Vol AE} = \frac{\frac{4\pi}{3} \left(\frac{L}{2}\right) (D_1)}{2 \left(\frac{D_2}{2}\right)}$$

onde L é o diâmetro longitudinal e D₁ e D₂ são as dimensões ortogonais, no eixo menor⁵²

d) colocando-se o indicador da amostra de volume mais medialmente, entre a valva mitral e a valva aórtica, foram obtidas as curvas simultâneas de fluxo nas vias de saída e de entrada do VE. O intervalo de tempo entre o final do fluxo sistólico e o início do fluxo transmitral correspondia ao tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (TRI, ms).

Também foi calculado o índice de performance miocárdica (IP) ou índice de Tei⁵⁴:

- ◆ $IP = (TCIV+TRI)/Tej$, onde TCIV e Tej corresponderam aos tempos (ms) de contração isovolumétrica e de ejeção ventricular.
- e) com o indicador da amostra de volume colocado na via de saída do VE (VSVE), logo abaixo da valva aórtica foi obtido o registro do fluxo sistólico para o cálculo do volume sistólico ou volume ejetado (VS, ml) e débito cardíaco (DC, L/min):
- ◆ $VS = VTI \times AVSVE$, onde VTI é integral tempo-velocidade do fluxo e AVSVE é a área da VSVE;
 - ◆ $DC = VS \times FC$, onde FC é a frequência cardíaca (bpm).
- f) Ajustando-se o equipamento para registro de velocidade de movimentação do tecido miocárdico ou Doppler tissular (TDI), obteve-se os registros da velocidade máxima de excursão sistólica (S' , cm) e diastólica inicial (E' , cm) e tardia (A' , cm) da porção medial do anel mitral (m) e da porção lateral do anel tricuspídeo (t). As velocidades $S'm$ e $S't$ foram utilizadas como indicadores de função sistólica dos ventrículos esquerdo e direito, respectivamente. As razões $E'm/A'm$ e $E/E'm$ foram utilizadas como indicadores adicionais de função diastólica do VE.

Medida de resistência vascular periférica total

A resistência vascular total foi mensurada, considerando-se a seguinte equação:

- $RVPt \text{ (dina.s.cm}^5\text{)} = 80 \text{ PAM Ao/DC}$, onde

PAM Ao (pressão arterial média da aorta) = PAD + (PAS-PAD/3), sendo PAS e PAD as pressões sistólica e diastólica, respectivamente (mmHg)

DC = Débito cardíaco (l/m)

80 = fator de conversão de unidades (mmHg/l/min para dina.s.cm⁵).

Análise Estatística

As variáveis de cada grupo foram apresentadas como médias e respectivos desvios padrão. A análise estatística foi efetuada por pacote estatístico SYSTAT 10.0 (SPSS. Inc, Chicago, Il, USA). As variáveis de distribuição normal foram comparadas pela análise de variância de duas vias, considerando-se os fatores cirrose e sexo. As comparações entre os grupos foram efetuadas pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Para a análise de proporções foi utilizado o teste de qui-quadrado (χ^2). O nível de significância foi estabelecido para $p < 0,05^{55}$.

RESULTADOS

Foram estudados 66 pacientes com cirrose hepática, sendo 54 (82%) homens e 12 (18%) mulheres. A maioria destes pacientes apresentava-se em estágio avançado da doença, em fila de espera de transplante hepático. No grupo controle, foram estudados 32 indivíduos sadios, sendo 21 (66%) homens e 11 (34%) mulheres. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à distribuição dos sexos ($\chi^2 = 2,309$; $p = 0,129$).

Nesta casuística, 68% dos casos apresentavam etiologia alcoólica para a CH, 15% eram devidos às hepatites virais, 12 % de causa criptogênica, auto-imune ou esquistossomose e em 2% dos casos não se obteve informação sobre a etiologia.

A tabela 1 mostra os dados demográficos e hemodinâmicos dos grupos CH e CONT. O peso e a altura foram significativamente maiores nos homens em relação às mulheres. Não foram observadas diferenças na pressão arterial sistólica ou diastólica e na frequência cardíaca em relação ao sexo, assim como em relação à cirrose hepática (Figuras 1A, 1B e 1C). As resistências periféricas totais foram significativamente menores no grupo CH e nos homens (figura 1D). Não foi observada interação entre cirrose e sexo para essas variáveis.

A tabela 2 mostra que as dimensões da câmara ventricular esquerda foram menores nas mulheres (VED, VES, PPd e MVE). A massa do ventrículo esquerdo normalizada para a altura elevada à potência de 2,7 foi semelhante entre homens e mulheres. Nos pacientes com CH houve aumento significativo na cavidade ventricular esquerda da espessura do septo e na massa do VE (figura 2 e 3). Essa diferença persistiu, mesmo após indexação da variável, sugerindo hipertrofia miocárdica associada à cirrose hepática. A medida da relação espessura

da parede ventricular e cavidade do VE (HD/VED) não foi diferente entre os grupos, indicando ausência de modificação da geometria da câmara e hipertrofia do tipo excêntrica, compensada nos pacientes com cirrose hepática (figura 3C).

A tabela 3 mostra as dimensões atriais e do ventrículo direito. Houve aumento dessas câmaras nos pacientes CH (figura 4). Observou-se menor área do VD nas mulheres em relação aos homens. Não foi observada interação entre cirrose e sexo nestas variáveis.

A tabela 4 mostra as variáveis de função sistólica, obtidas pelo ecocardiograma. Não foram observadas diferenças nas variáveis estresse sistólico máximo e índice de contratilidade (ESF/VEs) entre os grupos CH e CONT ou entre os sexos (Figura 5). Observou-se estado hiperdinâmico nos pacientes CH, caracterizado pelo aumento no volume sistólico (VS) e do débito cardíaco (DC). Estas variáveis também foram significativamente maiores nos homens em relação às mulheres (Figura 6). Não houve interação entre os fatores nestas variáveis analisadas.

Os índices de função diastólica do ventrículo esquerdo estão ilustrados na tabela 5 e figura 7. Na casuística estudada não foi observada disfunção atribuível à presença de cirrose hepática ou ao sexo.

A tabela 6 apresenta variáveis adicionais de função do ventrículo esquerdo. Não houve alteração do índice de performance cardíaca (índice de Tei). Observou-se maior $S'm$ (figura 8A) e $E'm$ mostrando o estado hiperdinâmico do ventrículo esquerdo. Resultados semelhantes foram evidenciados com relação ao ventrículo direito (tabela 7 e Figura 8B).

Foi interessante a observação de interação estatisticamente significativa entre presença de CH e sexo feminino na variável $S'm$, sugerindo maior movimentação sistólica do anel mitral nas mulheres doentes.

Tabela 1. Médias e desvios-padrão das variáveis demográficas e hemodinâmicas dos pacientes com cirrose hepática (CH) e controles sadios (CONT).

	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (b/m)	RVPt (dinas.s.cm ⁵)
CH_masc (54)	49±10	75±18	1,69±0,07	117±12	74±09	69±15	1238±446
CH_fem (12)	47±14	69±16	1,63±0,08	123±09	78±10	71±12	1516±443
CONT_masc (21)	52±09	80±11	1,73±0,08	122±09	80±06	69±14	1637±238
CONT_fem (11)	53±08	67±11	1,60±0,08	121±10	77±08	67±09	1829±268
Fator	p	p	p	p	p	p	P
Grupo	0,091	0,764	0,717	0,615	0,348	0,665	0,001
Sexo	0,943	0,020	<0,001	0,460	0,643	0,933	0,020
Grupo*Sexo	0,486	0,363	0,058	0,208	0,920	0,588	0,666

PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente; FC: frequência cardíaca; RVPt: resistência vascular periférica total

Análise de variância de duas vias, considerando-se os fatores grupo (CH e CONT) e sexo (masc e fem) e a interação entre os fatores. Número de casos entre parênteses.

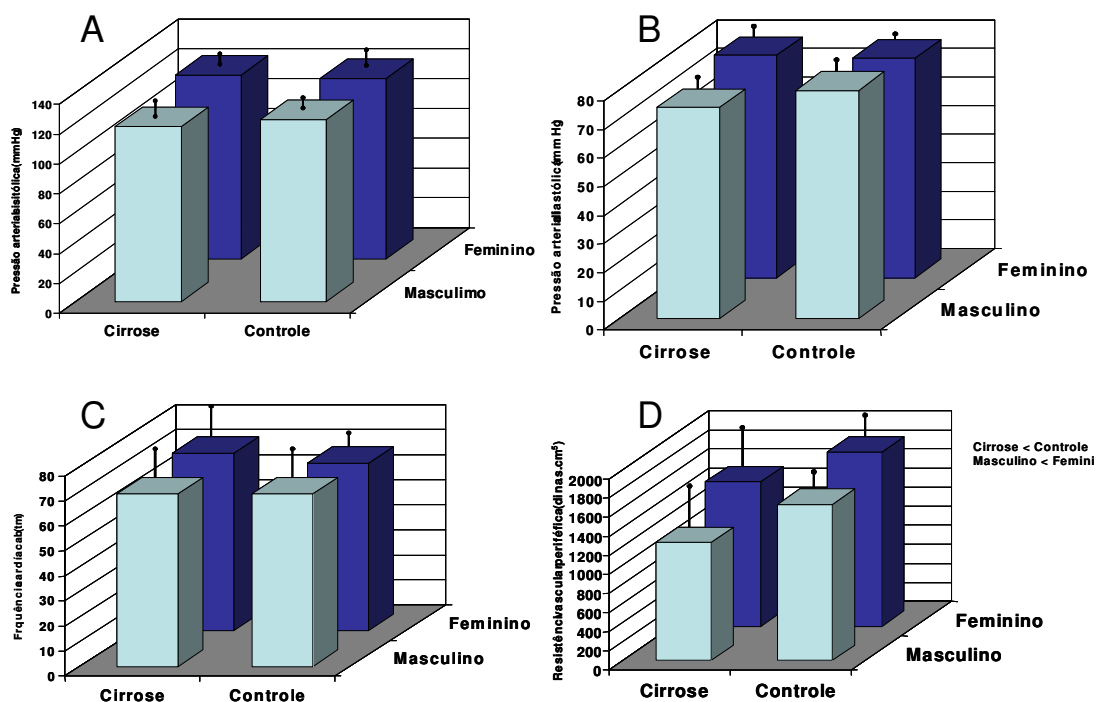


Figura 1. Gráfico de barras ilustrando a média da pressão arterial sistólica (A), diastólica (B), frequência cardíaca (C) e resistência vascular periférica total (D) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo.

Tabela 2. Variáveis morfométricas do ventrículo esquerdo obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT).

	VED (cm)	VES (cm)	SIVd (cm)	PPd (cm)	MVE (g)	MVEr (g/cm ^{2,7})	HD/VED
CH_masc (54)	5,27±0,46	3,04±0,42	0,93±0,11	0,91±0,10	181±44	43,9±8,7	0,18±0,02
CH_fem (12)	4,88±0,62	2,83±0,38	0,91±0,08	0,89±0,07	154±32	41,3±8,5	0,18±0,03
CONT_masc (21)	4,82±0,35	2,80±0,32	0,87±0,11	0,86±0,11	143±31	32,6±6,6	0,19±0,02
CONT_fem (11)	4,57±0,39	2,60±0,45	0,81±0,08	0,79±0,10	118±24	33,4±8,0	0,18±0,02
Fator	p	p	p	p	p	p	p
Grupo	0,001	0,021	0,004	0,001	<0,001	<0,001	0,559
Sexo	0,005	0,044	0,174	0,070	0,006	0,681	0,387
Grupo*Sexo	0,550	0,969	0,370	0,369	0,927	0,405	0,175

VED e VEs: diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole e sístole respectivamente; SIVd: septo interventricular na diástole, PPd: parede posterior na diástole; MVE: massa do VE; MVEr- massa do VE normalizada pela altura^{2,7}, HD/VED:- relação espessura do ventrículo e diâmetro do VE.

ANOVA duas vias considerando-se os fatores grupo (CH e CONT), sexo (masc e fem) e a interação entre os fatores. Número de casos entre parênteses.

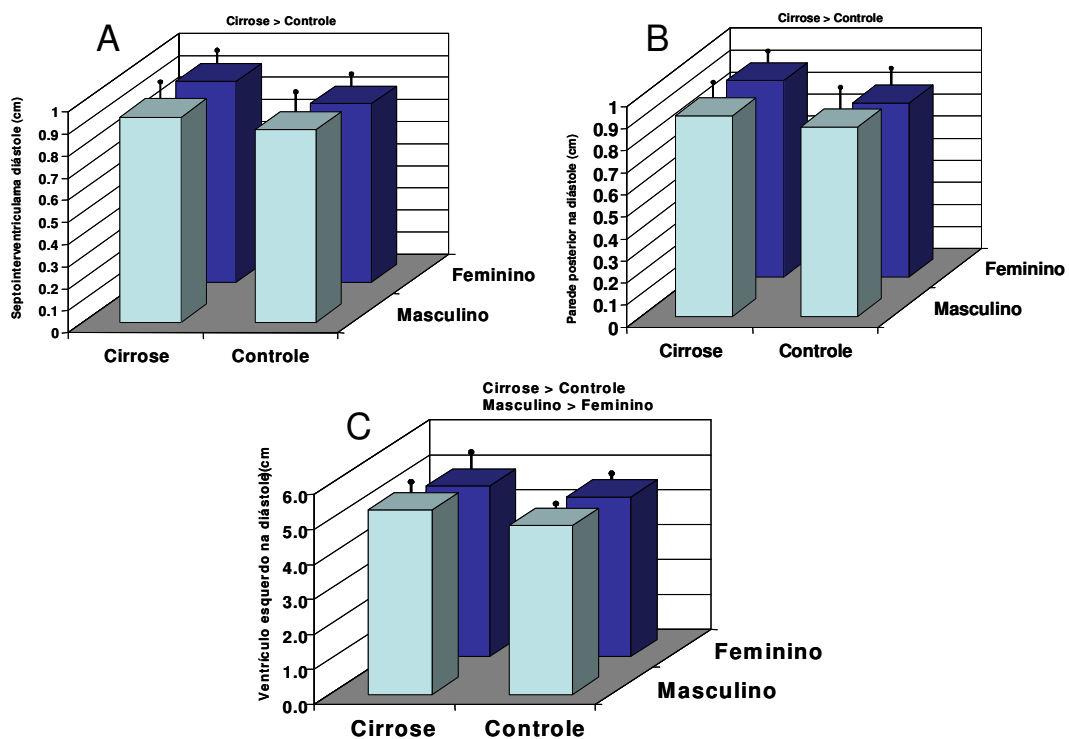


Figura 2. Gráfico de barras ilustrando a média da espessura diastólica do septo interventricular (A), parede posterior (B) e diâmetro diastólico do VE (C) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão.

Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo.

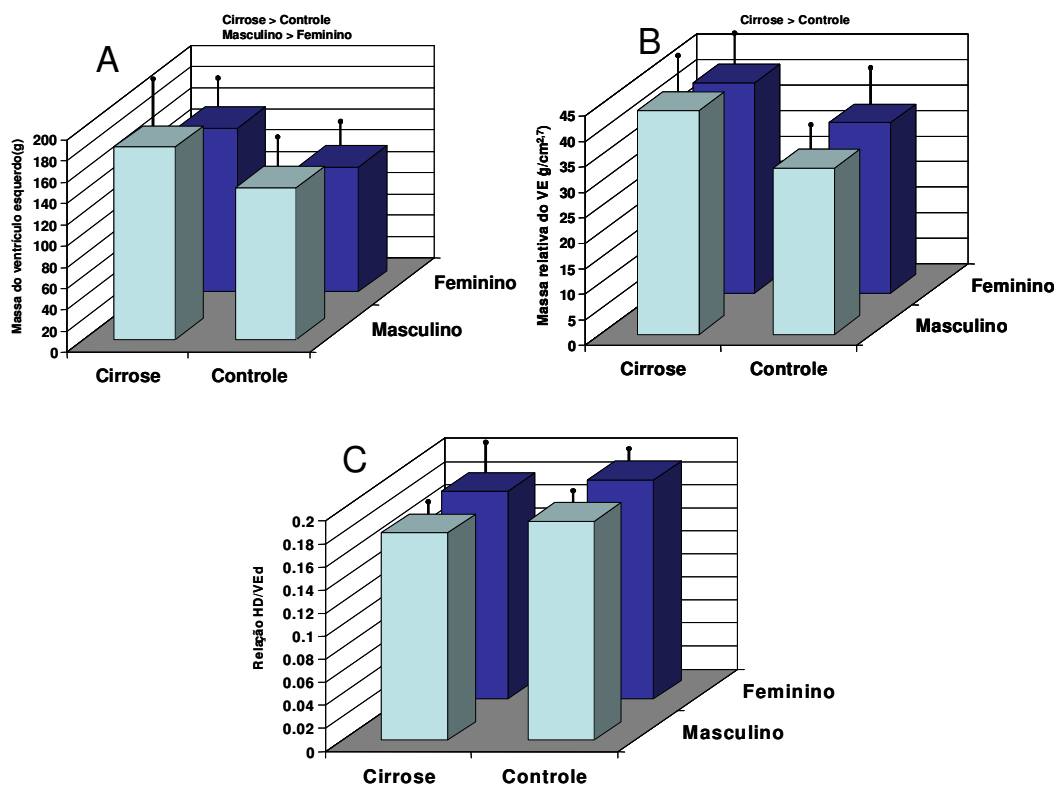


Figura 3. Gráfico de barras ilustrando a média da massa miocárdica do VE (A), massa relativa do VE (B) e razão HD/VED (C) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão.

Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo

Tabela 3. Variáveis morfométricas dos átrios e ventrículo direito obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT).

	AE M (cm)	Vol AE (ml)	Área VDd (cm ²)	Área VDs (cm ²)	AD longit (cm)	AD transv (cm)
CH_masc (54)	3,33±0,41	61,86±15,75	22,11±5,08	11,96±7,24	5,21±0,61	4,45±0,51
CH_fem (12)	3,24±0,56	58,93±19,71	18,96±2,93	9,29±2,04	5,21±0,47	4,31±0,52
CONT_masc (21)	2,95±0,52	42,13±12,61	20,46±4,67	10,77±2,96	4,85±0,52	4,00±0,48
CONT_fem (11)	2,74±0,34	33,84±08,62	14,09±4,08	7,32±1,85	4,46±0,53	3,89±0,61
Fator	p	p	p	p	p	p
Grupo	0,001	<0,001	0,007	0,027	<0,001	<0,001
Sexo	0,175	0,132	<0,001	0,033	0,177	0,827
Grupo*Sexo	0,581	0,470	0,172	0,781	0,183	0,993

AE M: diâmetro do átrio esquerdo obtido pelo módulo M; Vol AE: volume do átrio esquerdo; Área do VDd e VDs: área diastólica e sistólica do ventrículo direito, respectivamente; AD longit e transv: eixo do átrio direito em corte longitudinal e transversal.

ANOVA duas vias considerando-se os fatores grupo (CH e CONT), sexo (masc e fem) e a interação entre grupo e sexo. Número de casos entre parênteses.

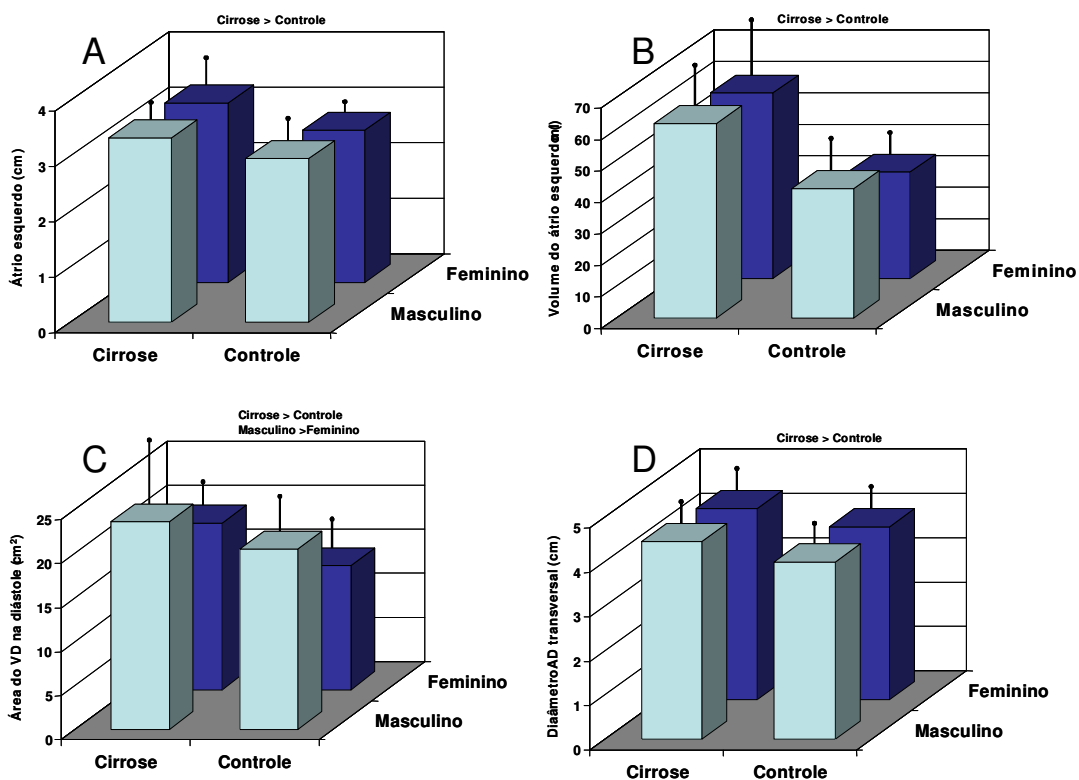


Figura 4. Gráfico de barras ilustrando a média dos diâmetros do AE (A), volume do AE (B), área diastólica de VD (C) e diâmetro transversal do AD (D) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão.
Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo.

Tabela 4. Variáveis de função sistólica do ventrículo esquerdo obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT).

	ESF (g/cm ²)	ESF/VES (g/cm ² /cm)	VS (ml)	DC (l/min)	%DVE (%)	FEsp (%)
CH_masc (54)	57,0±24,5	18,4±5,6	93,3±26,4	6,3±1,9	42,5±5,6	0,66±0,08
CH_fem (12)	53,0±11,9	18,4±2,9	74,9±17,6	5,2±1,0	42,0±2,2	0,68±0,08
CONT_masc (21)	52,5±10,7	18,7±2,7	69,7±13,6	4,6±0,6	42,0±4,0	0,59±0,08
CONT_fem (11)	51,2±15,3	19,5±3,1	59,3±7,2	4,1±0,6	43,2±6,4	0,67±0,06
Fator	p	p	p	p	p	p
Grupo	0,541	0,561	<0,001	<0,001	0,792	0,052
Sexo	0,613	0,754	0,008	0,029	0,770	0,011
Grupo*Sexo	0,792	0,770	0,450	0,444	0,512	0,147

ESF: estresse sistólico final; ESF/VES: razão estresse sistólico e volume sistólico do VE (índice de contratilidade); VS: volumes sistólico; DC: débito cardíaco; %: % variação do volume ventricular; FE: fração de ejeção (método de Simpson biplano modificado).

Análise de variância de duas vias considerando-se os fatores grupo (CH e CONT), sexo (masc e fem) e a interação entre grupo e sexo. Número de casos entre parênteses.

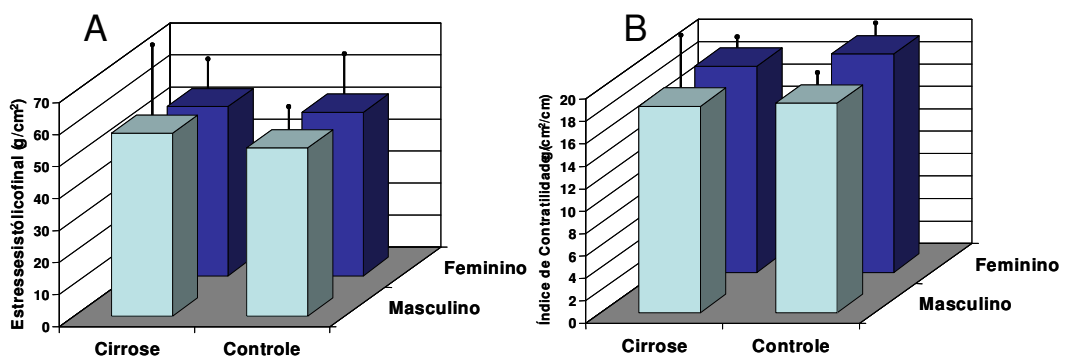


Figura 5. Gráfico de barras ilustrando a média dos valores de estresse sistólico final do VE (A) e do índice de contratilidade ESF/VED (B) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão.

Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo.

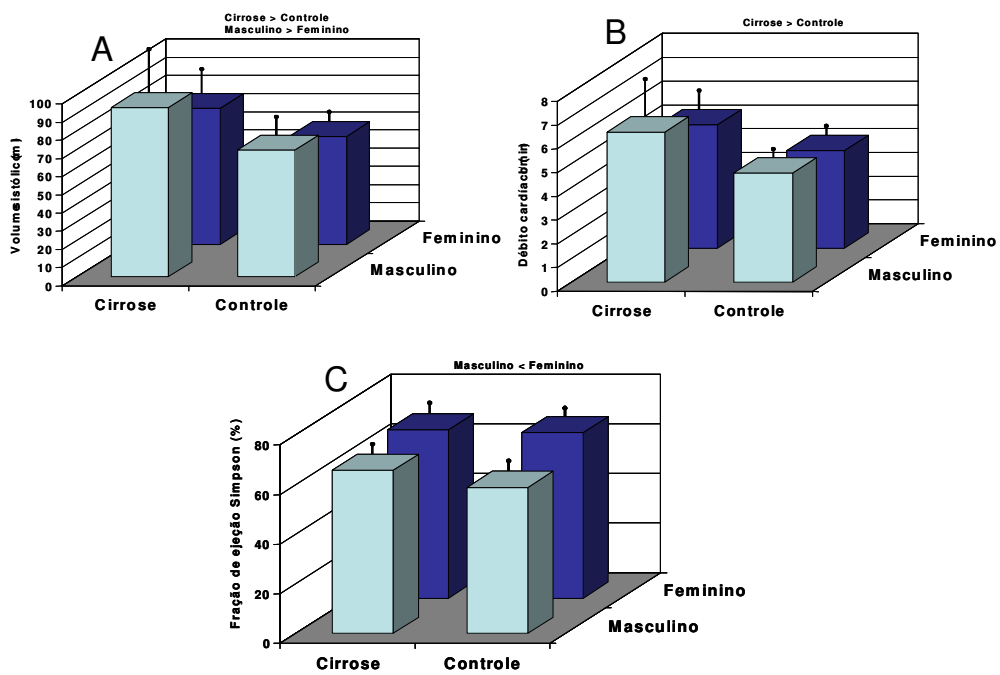


Figura 6. Gráfico de barras ilustrando a média dos valores de volume sistólico (A), débito cardíaco (B) e fração de ejeção (C) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo.

Tabela 5. Variáveis de função diastólica do ventrículo esquerdo obtidas por meio de ecocardiografia mono e bidimensional de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT).

	TRI (ms)	TDE (ms)	%Var AE (%)	E (cm/s)	A (cm/s)	E/A
CH_masc (54)	89,8±18,4	217,2±61,1	0,25±0,05	82,3±20,8	66,7±19,4	1,29±0,36
CH_fem (12)	91,8±23,2	216,0±38,4	0,24±0,06	85,2±20,2	66,7±16,4	1,39±0,61
CONT_masc (21)	97,7±18,5	204,1±34,9	0,24±0,05	72,2±17,4	62,0±15,3	1,22±0,40
CONT_fem (11)	100,6±16,2	184,7±36,8	0,23±0,06	77,7±10,8	69,3±13,5	1,20±0,33
Fator	p	p	p	p	p	p
Grupo	0,075	0,083	0,517	0,065	0,806	0,194
Sexo	0,591	0,419	0,471	0,374	0,408	0,705
Grupo*Sexo	0,919	0,475	0,818	0,777	0,399	0,525

TRI: tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE: tempo de desaceleração da onda E; % Var AE: variação do diâmetro do átrio esquerdo; E: pico de velocidade de fluxo transmitral durante fase de enchimento rápido; A: pico de velocidade de fluxo transmitral durante a contração atrial. Análise de variância de duas vias considerando-se os fatores grupo (CH e CONT), sexo (masc e fem) e a interação entre grupo e sexo. Número de casos entre parênteses.

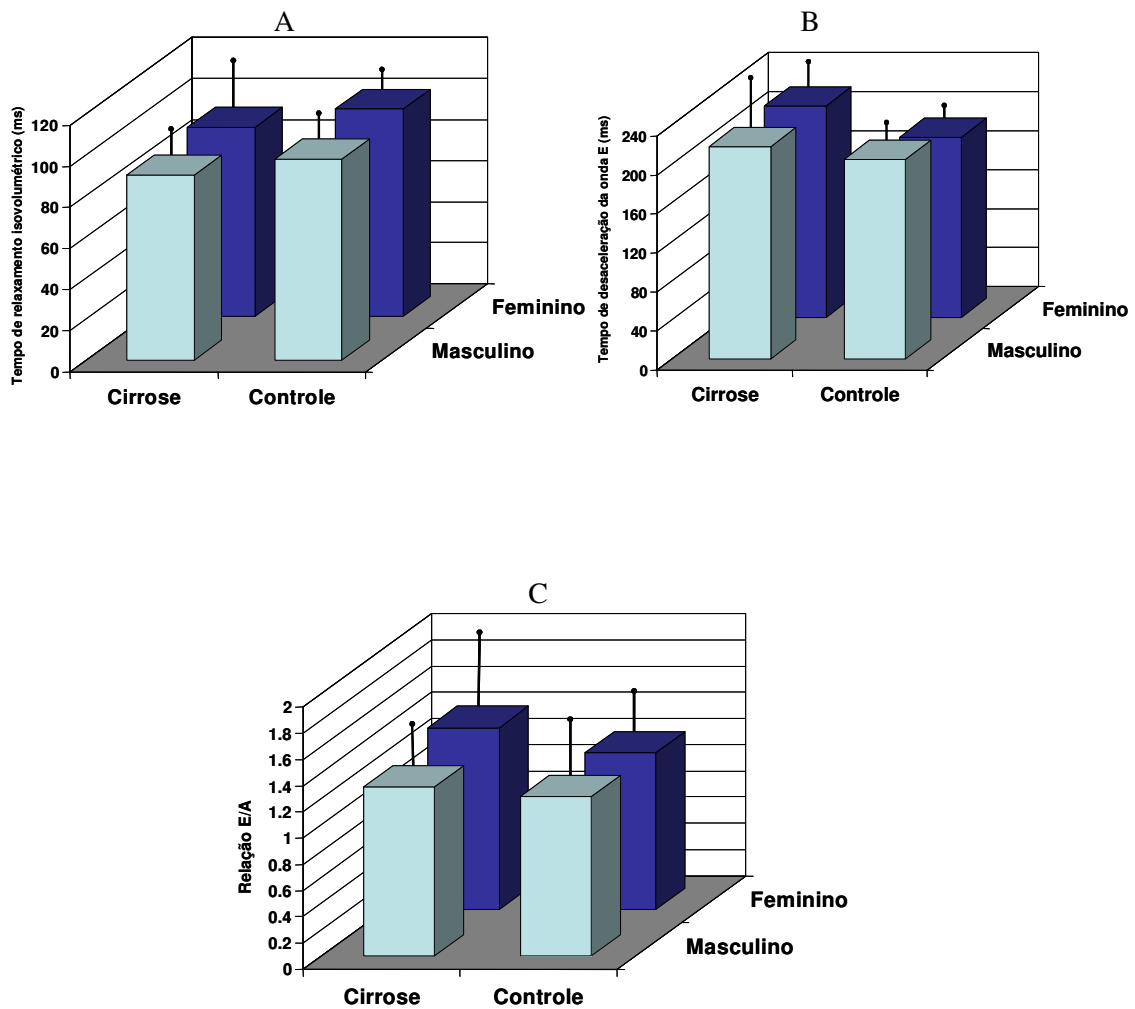


Figura 7. Gráfico de barras ilustrando a média dos valores do tempo de relaxamento isovolumétrico (A), tempo de desaceleração da onda E (B) e razão E/A (C) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão.

Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo.

Tabela 6. Variáveis de função do ventrículo esquerdo obtidas por meio de dopplerecografiatissular de pacientes com cirrose hepática (CH) e controles (CONT).

	IP	S'm (cm/s)	E'm (cm/s)	A'm (cm/s)	E'm/A'm	E/E'
CH_masc (54)	0,40±0,14	11,6±2,9	15,1±4,0	13,4±3,6	1,18±0,37	5,78±1,84
CH_fem (12)	0,39±0,09	13,1±3,5	15,6±4,0	13,2±4,0	1,27±0,46	5,60±1,16
CONT_masc (21)	0,41±0,08	9,6±2,7	11,5±4,2	12,5±2,9	0,93±0,29	6,82±2,37
CONT_fem (11)	0,46±0,12	8,1±2,1	10,3±4,2	10,5±1,9	1,03±0,53	8,50±3,29
Fator	p	p	p	p	p	p
Grupo	0,173	<0,001	<0,001	0,029	0,012	<0,001
Sexo	0,500	0,997	0,747	0,205	0,332	0,148
Grupo*Sexo	0,327	0,041	0,391	0,262	0,99	0,074

IP: índice de performance miocárdica (Índice de Tei); S'm: pico da velocidade de deslocamento do anel mitral durante a sístole ventricular; E'm e A'm: picos de velocidade de deslocamento do anel mitral durante o enchimento ventricular rápido e contração atrial, respectivamente. Análise de variância de duas vias considerando-se os fatores grupo (CH e CONT), sexo (masc e fem) e a interação entre grupo e sexo. Número de casos entre parênteses.

Tabela 7. Varáveis de função sistólica e diastólica do ventrículo direito em pacientes com cirrose hepática (CH) e controles sadios (CONT).

	% A VD (%)	S't (cm/s)	E't (cm/s)	A't (cm/s)	E't/A't	Et (cm/s)	At (cm/s)	Et/At
CH_masc (54)	50,4±11,2	18,4±4,2	19,9±4,8	20,4±5,7	1,02±0,29	58,5±13,9	44,5±15,1	1,39±0,39
CH_fem (12)	51,2±6,5	18,4±3,1	20,8±4,7	18,8±5,2	1,18±0,41	57,2±16,2	42,7±11,3	1,40±0,47
CONT_masc (21)	47,5±7,6	13,4±3,8	14,6±5,2	15,7±4,1	0,97±0,39	49,6±10,4	40,4±8,9	1,26±0,27
CONT_fem (11)	49,5 ±8,1	12,4±2,9	13,3±3,1	15,5±4,6	0,91±0,23	46,3±6,2	37,6±4,6	1,25±0,25
Fator	p	p	p	p	p	p	p	p
Grupo	0,344	<0,001	<0,001	0,003	0,048	0,003	0,144	0,131
Sexo	0,562	0,612	0,866	0,47	0,562	0,477	0,469	0,983
Grupo*Sexo	0,795	0,59	0,352	0,598	0,172	0,752	0,88	0,935

% A VD- variação da área do ventrículo direito; S't- pico da velocidade de deslocamento do anel tricúspide durante a sístole ventricular; E't e A't- pico de velocidade de deslocamento do anel tricúspide durante o enchimento ventricular rápido e contração atrial respectivamente; Et e At- velocidade máxima de fluxo pela válvula tricúspide, durante a fase de enchimento rápido e contração atrial respectivamente. Análise de variância de duas vias considerando-se os fatores grupo (CH e CONT), sexo (masc e fem) e a interação entre grupo e sexo. Número de casos entre parênteses.

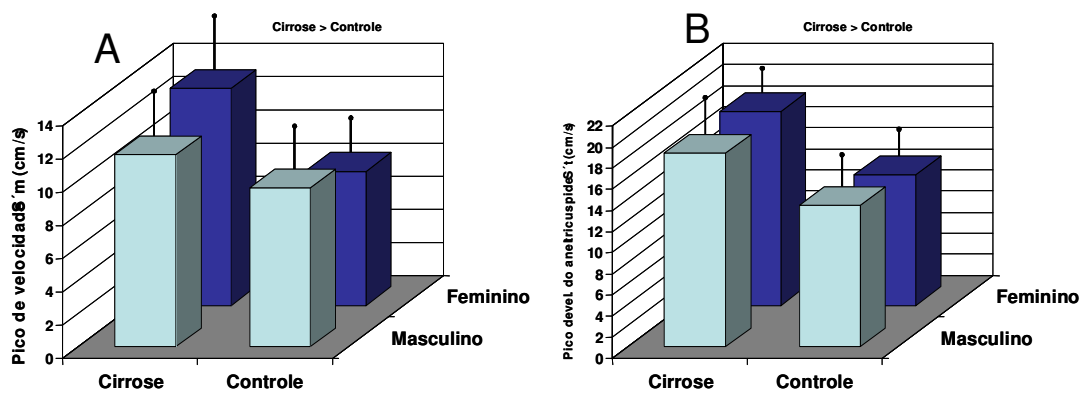


Figura 8. Gráfico de barras ilustrando a média dos valores da velocidade máxima de deslocamento sistólico do anel mitral S_m (A) e do anel tricuspídeo S_t (B) em pacientes CH e controles, de acordo com o sexo. As linhas verticais representam os desvios padrão. Teste ANOVA, de duas vias, para os fatores grupo e sexo.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivos analisar as alterações cardíacas relacionadas com os distúrbios hemodinâmicos característicos da cirrose hepática e identificar se esses pacientes apresentaram sinais indicativos da presença de cardiomiopatia associado à cirrose hepática.

A avaliação inicial não pretendia investigar as diferenças dependentes do gênero dos pacientes ou dos controles. No entanto, após a primeira abordagem exploratória dos dados, ficou evidente que as diferenças entre os dois sexos, quanto às dimensões cardíacas representavam um potencial viés de interpretação. Tipicamente, nos estudos da literatura que avaliaram alterações morfométricas cardíacas, esse viés pôde ser corrigido por meio da utilização de variáveis normalizadas pela superfície corporal. No entanto, na presente casuística foi muito freqüente a presença de pacientes com ascite de volumes bastante variáveis. Essa característica impossibilitou o uso da superfície corporal como o indexador das inúmeras variáveis morfométricas analisadas. A utilização da altura como indexador é bem conhecida e padronizada, quando a variável em foco é a massa miocárdica do VE⁵². No entanto, essa padronização não foi definida para outras dimensões cardíacas. Para descartar o efeito do fator sexo, no presente estudo, adotou-se a análise de duas vias, onde se assumiu o sexo como um fator e a presença de CH como outro fator. Os estudos publicados e que analisaram as alterações cardíacas e pacientes com CH^{24, 56, 57} não discutiram essa questão, tornando difícil a comparação de nossos resultados com os de outros autores.

Os pacientes com cirrose hepática, incluídos neste estudo, apresentaram idade inferior a 60 anos. Esse dado é semelhante à informações apresentadas por outros autores^{5, 58}, que avaliaram pacientes com essa doença no estágio crônico. Esse resultado pode ser interpretado de duas formas, isto é, ou a

agressão hepática ocorre em indivíduos jovens ou a progressão da doença até a sua forma de CH terminal é rápida. De fato, um número expressivo de pacientes apresentaram o diagnóstico de hepatite viral ou de alcoolismo. Essas etiologias são referidas em outras casuísticas⁵⁸ e usualmente acometem indivíduos ainda jovens⁵⁹.

Apesar da presença de sinais de ascite, o peso corporal dos pacientes estudados não foi maior que o observado nos controles. É possível que esses pacientes tivessem perda de outros componentes, como gordura e massa muscular, já que se encontravam em fase avançada da doença, com sinais evidentes de emagrecimento na avaliação clínica. No entanto, a avaliação do estado nutricional não foi incluída no protocolo de estudo, prevenindo a conclusão definitiva sobre esse tópico.

Em nossa casuística observou-se que as mulheres apresentaram maior resistência vascular total, em relação aos homens. Não encontramos na literatura observações que analisassem esse aspecto. No entanto, essa foi uma observação interessante, se considerarmos que um número expressivo de mulheres encontrava-se em idade pré-menopausa. Nesse período da vida da mulher, os fatores hormonais, como o estrógeno e óxido nítrico teriam efeito benéfico na função cardíaca e conseqüente proteção cardiovascular^{60, 61}.

Assim, o aumento da resistência vascular dependente de sexo foi, de certa forma, surpreendente. Moller e cols. observaram, embora sem significância estatística, maior resistência periférica em mulheres em relação aos homens. A explicação, para este dado, seria em parte decorrente de menor volume sanguíneo central, uma vez que os autores encontraram uma relação inversa entre estas duas variáveis³⁵. No entanto, a resistência periférica, em cirrótico foi menor que

os não cirróticos em ambos os sexos. A redução dessa variável nos pacientes com CH era esperada. A fibrose progressiva do fígado está associada à abertura de fistulas arteriovenosas intra-hepáticas, explicando o resultado observado. Esse mecanismo, ao mesmo tempo, explicaria a sobrecarga crônica de volume freqüentemente relatada nesses pacientes. Vários estudos documentaram esse estado hipervolêmico e hiperdinâmico em pacientes com cirrose hepática^{29,33,34}. A manutenção dos níveis de pressão arterial, apesar da menor resistência, pode ser explicada pelo aumento da volemia³³ e atividade neuro-hormonal⁶². Assumindo-se a cirrose como indutora de estado hiperdinâmico, seria esperado aumento da FC nos pacientes do grupo CH, o que não foi observado. Essa manutenção da freqüência cardíaca poderia ser explicada pelo grande número de indivíduos em uso crônico de droga betabloqueadora. Esse tratamento preveniria a elevação da freqüência cardíaca. A relevância dessa questão deve ser bem entendida. A FC é uma variável que interfere de forma importante nos indicadores de função ventricular. Caso houvesse diferenças relevantes entre os grupos, as conclusões sobre a função cardíaca teriam que ser condicionadas a esse aspecto. Por outro lado, os betabloqueadores têm efeito cronotrópico e inotrópico negativos. Assim, é possível que esses pacientes, na ausência da medicação apresentassem valores de FC mais elevados e índices de função ventricular ainda mais elevados. Esse aspecto será discutido com maior detalhe mais adiante.

As modificações morfométricas cardíacas, observadas por meio da ecocardiografia, foram compatíveis com o diagnóstico de sobrecarga crônica de volume, sendo registrado o aumento das quatro câmaras. Particularmente, o ventrículo esquerdo apresentou aumento da espessura da parede e da cavidade. Essas dimensões cresceram de forma proporcional, resultando em hipertrofia

miocárdica do tipo excêntrica compensada. Essa caracterização pode ser apreciada com o resultado que mostrou valores de espessura relativa da parede comparáveis aos dos controles.

A hipertrofia miocárdica é considerada um indicador de mau prognóstico nas doenças que cursam com sobrecarga crônica, notadamente a sobrecarga de pressão^{63, 64}. Em relação às sobrecargas de volume, a associação entre o aumento de massa e eventos desfavoráveis não é tão bem estudada. No entanto, parece que independentemente do tipo de sobrecarga hemodinâmica, volume ou pressão, ocorre aumento do estresse na parede, o qual se traduz em modificações da expressão gênica do miócito. Como consequência, há ativação de genes fetais, incluindo genes que modificam a composição e a regulação dos elementos contráteis, genes que modificam o metabolismo energético e genes que codificam os componentes das vias hormonais^{65, 66}. Algumas dessas modificações são favoráveis como, por exemplo, o aumento da isoforma lenta da miosina ATPase (V3), porque torna a contração mais econômica, do ponto de vista energético⁶⁷. Em longo prazo, porém, essas mudanças na expressão gênica de miócitos e de outras células do miocárdio levam à perda da função contrátil intrínseca do órgão e podem levar à disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.

No caso da sobrecarga crônica de volume, a redução do desempenho ventricular e, portanto, do débito cardíaco levaria ao aumento do diâmetro da cavidade, sem o crescimento proporcional da espessura da parede, uma vez esgotada a capacidade do tecido de gerar hipertrofia adicional. Nessa situação se instalaria a hipertrofia excêntrica descompensada, cuja principal característica é a dilatação ventricular com insuficiência cardíaca progressiva^{48, 68}.

No presente estudo não se observou qualquer redução de valores dentre os diversos índices de função sistólica analisados. Ao contrário, o DC e VS estavam aumentados nos pacientes com CH e a FEsp do VE foi marginalmente superior, compatível com o diagnóstico de estado hipervolêmico e função sistólica preservada. Esse resultado foi consistente com a observação de maiores valores de deslocamento sistólico do anel mitral nos pacientes do grupo CH, obtidos com método de Doppler tissular. Especificamente, com relação a esse índice foi observada interação estatisticamente significativa entre sexo e cirrose hepática. Esse resultado indicaria que as alterações hemodinâmicas ou humorais associadas à cirrose hepática tiveram maior impacto nas mulheres, quando comparadas aos homens, no sentido de causar hiperdinamia do VE. Esse achado é particularmente interessante tendo-se em mente que as mulheres, independente da condição de doença, apresentaram valores mais elevados de resistência vascular periférica. Enquanto não há dados suficientes para concluir sobre essa questão, fica registrada a possibilidade desse indicador ser mais sensível para detectar diferenças de comportamento mecânico dos ventrículos. A literatura ainda não mostra resultados definitivos sobre esse método, mas vários estudos relataram que se trata de uma abordagem útil na avaliação da função cardíaca^{69, 70}.

O fato da variável $\% \Delta DVE$ ser comparável nos dois grupos, em contraposição com os demais índices não causou surpresa. Os pacientes com CH apresentavam, tipicamente, abdome volumoso e horizontalização do eixo cardíaco. Vários autores têm atribuído a essa variação anatômica à falta de sensibilidade dos índices de função ventricular derivados do ecocardiograma modo M para detectar mudanças do desempenho do VE em situações como a gestação⁷¹. Talvez isso tenha ocorrido também em nossa casuística.

Foi importante a observação de que a pós-carga encontrava-se preservada, isto é, comparável a dos controles nos pacientes com CH, apesar dos indícios de sobrecarga hemodinâmica e do aumento do coração. Esse resultado reforça a conclusão de que, nesses indivíduos, ainda que gravemente doentes do ponto de vista hepático, ainda apresentavam hipertrofia miocárdica compensada.

A observação de valores comparáveis entre os grupos CH e CONT para a variável ESF/VES indicou contratilidade miocárdica preservada nos pacientes com cirrose, apesar da sobrecarga hemodinâmica e hipertrofia miocárdica. A contratilidade é uma propriedade intrínseca do músculo bastante complexa e multifatorial, muito difícil de se avaliar. Apesar disso, em que pese todas as limitações do índice obtido de forma simples e não invasiva, consideramos pertinente assumir que na casuística estudada não foi observada qualquer indicação de prejuízo da função contrátil, mesmo estando os pacientes sob efeito de droga betabloqueadora. Dois argumentos poderiam derivar desse resultado. Primeiro, os pacientes teriam função contrátil supranormal, não identificada devido à ação inotrópica negativa da medicação. Ou, ao contrário, poderia ser assumido que o uso crônico do betabloqueador preveniu as alterações deletérias decorrentes da ativação neuro-humoral combinada com a sobrecarga crônica de volume e preservou a contratilidade. É preciso, ainda, ressaltar o fato de que as avaliações foram efetuadas com o paciente em repouso, dificultando o diagnóstico de prejuízo pouco expressivos da contratilidade. Essa é uma questão bastante complexa e nossos dados não permitem conclusão definitiva.

A função sistólica do VD poderia ser entendida como melhorada nos pacientes CH, sem associação com o sexo, levando-se em conta a maior velocidade de deslocamento sistólico do anel tricúspide, medida por meio da técnica de

doppler tissular. Tendo em vista a dificuldade de avaliação da massa e das condições de carga em que opera o VD, torna-se difícil concluir sobre esse achado. Assumir que esta câmara estaria sob as mesmas condições hemodinâmicas do VE não seria apropriado, uma vez que a circulação pulmonar é bastante distinta da circulação sistêmica e a diferença de massa miocárdica entre as duas câmaras é muito relevante.

O estado hipervolêmico associado à hipertrofia excêntrica compensada do ventrículo esquerdo e ao aumento de todas câmaras cardíacas não prejudicou a função diastólica dos ventrículos direito e esquerdo. Ao contrário, os índices com diferenças estatisticamente significantes entre os grupos CH e controles apresentaram desvios consistentes no sentido de mostrar maior fluxo diastólico transmitral e transtricuspídeo e de deslocamento diastólico dos anéis atrioventriculares. Esses resultados são compatíveis com o diagnóstico de estado hiperdinâmico da circulação nos pacientes com cirrose hepática.

Na avaliação da função diastólica algumas considerações devem ser feitas. Sabe-se que a diástole envolve processo bastante complexo e multifatorial com um componente ativo e outro passivo. O componente ativo engloba o relaxamento isovolumétrico e o início da fase de enchimento ventricular rápido, com grande consumo de energia. O componente passivo depende mais de características elásticas do miocárdio e mecânicas das câmaras, definindo a complacência ventricular. O ventrículo mais complacente é aquele que acomoda maiores volumes, sem variação expressiva da pressão.

O efeito deletério da hipertrofia concêntrica na função diastólica tem sido extensamente estudado⁷²⁻⁷⁴. Parece estar associado à alterações estruturais do músculo: fibrose intersticial, alterações bioquímicas e metabólicas, redução da

reserva coronariana e mudança da geometria da câmara, que se torna menos distensível. Ao contrário, as conseqüências da hipertrofia excêntrica na diástole são menos estudadas. No entanto, modelos experimentais de sobrecarga de volume e estudos clínicos mostraram que esse tipo de hipertrofia não causa redução da reserva coronariana, a fibrose miocárdica é menos evidente e a câmara assume uma forma geométrica mais propícia à distensão passiva^{48, 68}. Portanto, seria razoável afirmar que a ausência de disfunção diastólica era esperada nesses pacientes com hipertrofia excêntrica compensada e função sistólica preservada. Porém, a avaliação da função diastólica não é fácil e requer a obtenção de indicadores por meio de técnicas invasivas. A avaliação não invasiva, por meio do doppler-ecocardiograma, embora amplamente utilizada nos estudos clínicos, apresenta limitações. Uma forma de contornar essas limitações seria avaliar a diástole por meio de diversos índices, derivados de diferentes técnicas, como o ecocardiograma bidimensional (volume do AE), doppler do fluxo diastólico e doppler tissular. O diagnóstico final da função diastólica foi elaborado caso a caso, levando-se em conta todos os índices. Assim, consideramos que o diagnóstico de função diastólica preservada, no presente estudo, foi o mais acurado possível. Finalmente, aceitando essa premissa, concluímos que o aumento do volume do átrio esquerdo, nos pacientes com cirrose e função ventricular preservada, pode ser interpretado como evidência de estado hipervolêmico.

CONCLUSÕES

1. A cirrose hepática está associada à hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo e ao aumento das quatro câmaras cardíacas.
2. Essas alterações estruturais ocorrem com função diastólica e índices de contratilidade preservadas e ejeção ventricular melhorada.
3. Há interação entre a cirrose hepática e sexo feminino quanto ao estado hiperdinâmico.
4. Na amostra estudada não foi evidenciada doença miocárdica que possa caracterizar a cardiomiopatia cirrótica.

RESUMO

A cirrose hepática é definida como um processo difuso de fibrose intersticial associada à formação de nódulos regenerativos e à modificação na circulação intra-hepática. Embora a lesão anatômica seja primariamente do fígado, a repercussão da cirrose hepática é sistêmica. Assim, na fase avançada da doença são descritas alterações cerebrais como a encefalopatia hepática, renais como a síndrome hepato-renal, pulmonares como a síndrome porto-pulmonar e cardíacas como a cardiomiopatia cirrótica.

Os objetivos do trabalho são caracterizar as alterações hemodinâmicas e cardíacas de pacientes com cirrose hepática e verificar se houve evidência de cardiomiopatia própria da cirrose hepática.

Foram estudados 66 pacientes portadores de cirrose hepática (CH), sendo 54 (82 %) homens e 12 (18 %) mulheres. O grupo controle (CONT) foi constituído de 32 indivíduos sadios, sendo 21 (66 %) homens e 11 (34 %) mulheres.

Os indivíduos foram submetidos a exames clínicos e cardíacos por meio de doppler-ecocardiograma. As variáveis estudadas foram analisadas pelo teste ANOVA de duas vias considerando-se os fatores sexo (Masc e Fem) e grupo (CH e CONT) seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey ao nível de significância de 0,05.

As médias e desvios padrões das idades (anos) foram: CH Masc = 49 ± 10 ; CH Fem = 47 ± 14 ; CONT Masc = 52 ± 9 ; CONT Fem = 53 ± 8 . Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, quanto a idade. As variáveis pressões arteriais sistólica e diastólica e frequência cardíaca não foram diferentes entre os grupos. A resistência vascular periférica

(dinas.s.cm⁵) foi significativamente menor nos cirróticos em relação aos controles (CH Masc=1238 ± 446; CH Fem = 1516 ± 443; CONT Masc = 1637 ± 238 e CONT Fem = 1829 ± 238) e as mulheres apresentaram maior resistência periférica em relação aos homens (p=0,02).

As câmaras cardíacas esquerda e direita, bem como as espessuras dos septos ventriculares e da parede posterior dos ventrículos foram significativamente maiores nos indivíduos cirróticos em relação aos controles. Estes dados resultaram em maiores massas ventriculares nos pacientes cirróticos quando comparados aos indivíduos controles (CH Masc = 181 ± 44 g; CH Fem = 154 ± 32g; CONT Masc = 143 ± 31g e CONT Fem = 118 ± 24 g). A relação espessura de parede e diâmetro ventricular esquerda não foi estatisticamente diferente entre os grupos (CH Masc = 0,18 ± 0,02; CH Fem = 0,18 ± 0,03; CONT Masc = 0,19 ± 0,02 e CONT Fem = 0,18 ± 0,02). Estes dados mostraram que os pacientes cirróticos apresentaram padrão de hipertrofia excêntrica compensada.

A função sistólica do ventrículo esquerdo, mensurada pelo volume sistólico (CH Masc = 93,3 ± 26 ml; CH Fem = 74,8 ± 17,6 ml; CONT Masc = 69,7 ± 13,6 ml e CONT Fem = 59,3 ± 7,2) e pelo débito cardíaco (CH Masc = 6,3 ± 1,9 l/m; CH Fem = 5,2 ± 1,0 l/m; CONT Masc = 4,6 ± 0,6 l/m e CONT Fem = 4,12 ± 0,6 l/m) foi significativamente maior nos cirróticos em relação aos controles e foi maior nos homens do que em mulheres. No entanto, o pico de velocidade de deslocamento do anel mitral durante a sístole (S´m; cm/seg) foi significativamente maior no grupo CH Fem (13,1 ± 3,5) em relação ao CONT Fem (8,1 ± 2,1). Nesta variável houve interação entre sexo e grupo, demonstrando que as mulheres

cirróticas apresentavam maior estado hiperdinâmico em comparação as mulheres controle.

A função diastólica, bem como a contratilidade mensurada pelas variáveis relação estresse-volume sistólico final e pelo índice de performance (Índice de Tei) não foi comprometida pela cirrose hepática, independentemente do sexo. Portanto, na amostra estudada, não houve evidência de alteração na função cardíaca que caracterize a presença de doença miocárdica secundária a cirrose hepática.

O trabalho permitiu as seguintes conclusões: 1) a cirrose hepática promove aumento das câmaras cardíacas com padrão de hipertrofia excêntrica compensada. 2) a função diastólica e os índices de contratilidade estão preservadas. 3) há interação entre a cirrose hepática e sexo feminino quanto ao estado hiperdinâmico. 4) não foi evidenciada doença miocárdica que caracterize a cardiomiopatia cirrótica.

SUMMARY

Cirrhosis is a liver disease characterized by diffuse interstitial fibrosis associated with , regenerative nodules and with intra-hepatic circulation changes. Although the primary damage occurs in the liver, cirrhosis is associated with systemic repercussions. For instance, in the advanced stages of the disease, it has been are described hepatic encephalopathy syndrome, renal failure such as that accompany the hepato-renal syndrome, pulmonary hypertension observed in portopulmonary syndrome and cardiac alterations. The presence of a specific cardiomyopathy related to the cirrhosis is a matter of controversy.

The present study was undertaken to evaluate the cardiac and hemodynamic alterations in patients suffering from hepatic cirrhosis to analyze the evidences of cirrhotic cardiomyopathy.

Fifty-four males and 12 females with hepatic cirrhosis (CH group) and 32 healthy subjects (CONT group, 21 males and 11 females) were included in the protocol.

After standard clinical evaluation, a transthoracic doppler-echocardiogram was performed. Considering groups (CH and CONT) and gender (Masc and Fem) as factors, the data set was analyzed by Two Way ANOVA followed by multiple comparisons with the Tukey test. The sSignificance level was set at 0.05.

Mean age (years) and standard deviation were CH Masc = 49 ± 10 ; CH Fem = 47 ± 14 ; CONT Masc = 52 ± 9 ; CONT Fem = 53 ± 8 . There was no statistically difference among the groups. Systolic and diastolic blood pressure and heart rate were not different among the groups. Total vascular resistance (dinas.s.cm^5) decreased in cirrhotic when compared to the control group and

female shows higher vascular resistance than male. (CH Masc=1238 \pm 446; CH Fem = 1516 \pm 443; CONT Masc = 1637 \pm 238 ande CONT Fem = 1829 \pm 238). There wereas cardiac four chambers and myocardial wall thickness increase in cirrhotic patients when compared to the control group. These data translate into greater ventricular mass in cirrhotic subjects when compared to the control (CH Masc = 181 \pm 44 g; CH Fem = 154 \pm 32g; CONT Masc = 143 \pm 31g ande CONT Fem = 118 \pm 24 g). However, relative wall thickness of the left ventricle was not different among the groups (CH Masc = 0.18 \pm 0.02; CH Fem = 0.18 \pm 0.03; CONT Masc = 0.19 \pm 0.02 and CONT Fem = 0.18 \pm 0.02), indicating a compensated eccentric hypertrophy.

Systolic function measured as systolic volume (CH Masc = 93.3 \pm 26 ml; CH Fem = 74.8 \pm 17.6 ml; CONT Masc = 69.7 \pm 13.6 ml ande CONT Fem = 59.3 \pm 7.2) and cardiac output (CH Masc = 6.3 \pm 1.9 l/m; CH Fem = 5.2 \pm 1.0 l/m; CONT Masc = 4.6 \pm 0.6 l/m ande CONT Fem = 4.12 \pm 0.6 l/m) were higher in cirrhotic and in males. However, peak systolic velocity of mitral annulus (S´ m; cm/seg) was significantly higher in CH Fem (13.1 \pm 3.5) compared to CONT Fem (8.1 \pm 2.1). As this variable is concerned, there was an interaction between group and genders, indicating that female with cirrhosis presented a hyperdynamic state compared to control female.

Neither cirrhosis nor gender influenced ventricular diastolic function or myocardial contractility (end systolic stress-volume relationship and performance index). Therefore, in the present study it was not found any evidence of cardiac dysfunction that might support the concept of myocardial disease secondary to hepatic cirrhosis.

In conclusion, cirrhosis promotes cardiac chambers augmentation with compensated left ventricular eccentric hypertrophy and preserved diastolic function and myocardial contractility. There is an interaction between cirrhosis and female gender leading to hyperdynamic state. No cardiac alteration would be attributable to cirrhotic cardiomyopathy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherlock S, Dooley J. Disease of Liver and Biliary System. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993:649.
2. Desmet VJ. Introduction. Organizational Principles. In: Arias JL, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, eds. The Liver: Biology and Pathobiology. New York: Raven Press, 1994:3-14.
3. Mc Intyre N, Burroughs AK. Cirrhosis, Portal Hypertension and ascites. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrel DA, eds. Oxford Textbook of Medicine. Vol. 2. London: Oxford Medical Publication, 1996:2085-2100.
4. Hillaire S, Voitot H. Cirrhosis. Pathol Biol 1999; 47:895-902.
5. Iredale JP. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and target treatments. Br Med J 2003; 327:143-147.
6. Leite IC, Schramm JMA, Gadelha AMJ, et al. Comparação das informações sobre as prevalências de doenças crônicas obtidas pelo suplemento saúde da PNAD/98 e as estimativas pelo estudo Cargas de Doenças no Brasil. Cienc Saúde Coletiva 2002; 7:733-741.
7. Eckel F, Huber W, Heidecke CD, et al. Fulminate intracardiac thrombosis associated with Budd-Chiari- syndrome and inferior vena cava thrombosis. J Vasc Dis 2002; 31:62-65.
8. Gentilini P, Romanelli RG, Laffi G, et al. Cardiovascular and renal function in normotensive and hypertensive patients with compensated cirrhosis: effects of posture. J Hepatol 1999; 30:632-638.

9. Ramachandran A, Balasubramanian KA. Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:607-612.
10. Amodio P, Pellegrini A, Amista P, et al. Neuropsychological-neurophysiological alterations and brain atrophy in cirrhotic patients. *Metabol Brain Dis* 2003; 18:63-78.
11. Briglia AE, Anania FA. Hepatorenal syndrome - Definition, pathophysiology, and intervention. *Crit Care Clin* 2002; 18:345-+.
12. De Coninck S, Van Vlierberghe H, De Vos M, Elewaut A. Review: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Acta Gastro-Enterol Belg* 2001; 64:286-294.
13. Chabot F, Gomez E, Boyer L, et al. Portopulmonary hypertension. *Rev Mal Resp* 2006; 23:629-641.
14. Kowalski HJ, Abelmann WH. The Cardiac Output at Rest in Laennec's Cirrhosis. *J Clin Invest* 1953; 32:1025-1033.
15. Moller S, Wiinberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-Hour Ambulatory Arterial Blood-Pressure Monitoring in Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22:88-95.
16. Bernardi M, Rubboli A, Trevisani F, et al. Reduced Cardiovascular Responsiveness to Exercise-Induced Sympathoadrenergic Stimulation in Patients With Cirrhosis. *J Hepatol* 1991; 12:207-216.
17. Bernardi M, Dimarco C, Trevisani F, et al. The Hemodynamic Status of Preascitic Cirrhosis - an Evaluation Under Steady-State Conditions and After Postural Change. *Hepatology* 1992; 16:341-346.

18. Wong F, Liu P, Tobe S, Morali G, Blendis L. Central Blood-Volume in Cirrhosis - Measurement With Radionuclide Angiography. *Hepatology* 1994; 19:312-321.
19. Hartleb M, Rudzki K, Karpel E, et al. Cardiovascular status after postural change in compensated cirrhosis: An argument for vasodilatory concept. *Liver* 1997; 17:1-6.
20. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87:9-15.
21. Henriksen JH. Volume adaptation in chronic liver disease: on the static and dynamic location of water, salt, protein and red cells in cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64:523-533.
22. Ma ZH, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24:451-459.
23. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001; 49:268-275.
24. Lee RF, Glenn TK, Lee SS. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007; 21:125-140.
25. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transplant* 2000; 6:S44-S52.
26. Blendis L, Wong F. Is there a cirrhotic cardiomyopathy? *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3026-3028.
27. Ahmed SS, Howard M, Tenhove W, Leevy CM, Regan TJ. Cardiac-Function in Alcoholics With Cirrhosis - Absence of Overt Cardiomyopathy - Myth or Fact. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:696-702.

28. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci* 1999; 97:259-267.
29. Keller H, Bezjak V, Stegaru B, Buss J, Holm E, Heene DL. Ventricular-Function in Cirrhosis and Portasystemic Shunt - a Two-Dimensional Echocardiographic Study. *Hepatology* 1988; 8:658-662.
30. Fauvel JM. Alcohol and the Heart. *Ann Cardiol Angeiol* 1981; 30:517-528.
31. Estruch R, Fernandezsola J, Sacanella E, Pare C, Rubin E, Urbanomarquez A. Relationship Between Cardiomyopathy and Liver-Disease in Chronic-Alcoholism. *Hepatology* 1995; 22:532-538.
32. Moller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol* 1997; 17:505-519.
33. Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther* 2001; 89:221-231.
34. Henriksen JH, Moller S. Haemodynamics and fluid retention in liver disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:320-332.
35. Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and noncentral blood volumes in cirrhosis: relationship to anthropometrics and gender. *Am J Physiol-Gastroint Liver Physiol* 2003; 284:G970-G979.
36. Friedman HS, Fernando H. Ascites As a Marker For the Hyperdynamic Heart of Laennec Cirrhosis. *Alcoholism (NY)* 1992; 16:968-970.
37. Iwao T, Oho K, Sakai T, et al. Splanchnic and extrasplanchnic arterial hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27:817-823.

38. Moller S, Norgaard A, Henriksen JH, Frandsen E, Bendtsen F. Effects of tilting on central hemodynamics and homeostatic mechanisms in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 40:811-819.
39. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42:439-447.
40. Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: cirrhotic cardiomyopathy. *Nature Clinical Practice Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:329-337.
41. Kaya D, Kockar MC, Bavbek N, Dagli M, Kosar A. Cardiac dysfunction in cirrhosis. *Hepatol Res* 2003; 26:181-185.
42. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of Myocardial Beta-Adrenergic Receptors in Cirrhotic Rats. *Hepatology* 1990; 12:481-485.
43. Inserte J, Perello A, Agullo L, et al. Left ventricular hypertrophy in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38:589-598.
44. Alexander J, Mishra P, Desai N, Ambadekar S, Gala B, Sawant P. Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:395-399.
45. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:279-284.
46. Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997; 26:1131-1137.
47. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis? *Clin Sci* 2001; 101:621-628.

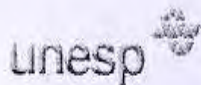
48. Stefano LMD, Matsubara LS, Matsubara BB. Myocardial dysfunction with increased ventricular compliance in volume overload hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:784-789.
49. Torregrosa M, Aguade S, Dos L, et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 42:68-74.
50. Finucci G, Lunardi F, Sacerdoti D, et al. Q-T interval prolongation in liver cirrhosis - Reversibility after orthotopic liver transplantation. *Jpn Heart J* 1998; 39:321-329.
51. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transpl* 2007; 7:1258-1264.
52. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.
53. Colan SD, Borow KM, Neumann A. Left-Ventricular End-Systolic Wall Stress-Velocity of Fiber Shortening Relation - a Load-Independent Index of Myocardial-Contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:715-724.
54. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Evaluation of Systolic and Diastolic Function of the Left Ventricle. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. *Feigenbaum's Echocardiography*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:138-180.

55. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*. Vol. 1. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1989:503.
56. Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F, Christensen E, Moller S. Arterial compliance in patients with cirrhosis: stroke volume- pulse pressure ratio as simplified index. *Am J Physiol-Gastroint Liver Physiol* 2001; 280:G584-G594.
57. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut* 2008; 57:268-278.
58. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-851.
59. Ray Kim W. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes Infect* 2002; 4:1219-1225.
60. Chancey AL, Gardner JD, Murray DB, Brower GL, Janicki JS. Modulation of cardiac mast cell-mediated extracellular matrix degradation by estrogen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H316-321.
61. Gardner JD, Brower GL, Voloshenyuk TG, Janicki JS. Cardioprotection in female rats subjected to chronic volume overload: synergistic interaction of estrogen and phytoestrogens. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H198-204.
62. Rector WG, Robertson AD. Prevalence and Determinants of Elevated Plasma Norepinephrine Concentration in Compensated Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2049-2053.
63. Tavi P, Laine M, Weckstrom M, Ruskoaho H. Cardiac mechanotransduction: from sensing to disease and treatment. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:254-260.

64. Bella JN. Indexation of Left Ventricular Mass to Identify Blood Pressure-Related Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Hypertens* 2005; 18:1263-1265.
65. Crozatier B, Delcayre C. Cardiac myocyte stretch: an adaptative factor of myocardial function. *M S-Med Sci* 1999; 15:345-351.
66. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:569-582.
67. Anversa P, Li P, Malhotra A, Zhang X, Herman MV, Capasso JM. Effects of Hypertension and Coronary Constriction On Cardiac- Function, Morphology, and Contractile Proteins in Rats. *Am J Physiol* 1993; 265:H713-H724.
68. Brower GL, Henegar JR, Janicki JS. Temporal evaluation of left ventricular remodeling and function in rats with chronic volume overload. *Am J Physiol-Heart Circul Physiol* 1996; 40:H2071-H2078.
69. Polat TB, Urganci N, Yalcin Y, et al. Evaluation of cardiac function by tissue Doppler imaging in children with chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:222-227.
70. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Performance of Conventional Echocardiographic Parameters and Myocardial Measurements in the Sequential Evaluation of Left Ventricular Function. *Am J Cardiol* 2008; 101:706-711.
71. Matia NC, Barbin RL, Borges VTM, Peraçoli JC, Matsubara BB. Avaliação Doppler-ecocardiográfica de gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79:573-577.

72. Matsubara BB, Matsubara LS, Zornoff LAM, Franco M, Janicki JS. Left ventricular adaptation to chronic pressure overload induced by inhibition of nitric oxide synthase in rats. *Basic Res Cardiol* 1998; 93:173-181.
73. Akers WS, Cross A, Speth R, Dwoskin LP, Cassis LA. Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy. *Am J Physiol-Heart Circul Physiol* 2000; 279:H2797-H2806.
74. Deschepper CF, Llamas B. Hypertensive Cardiac Remodeling in Males and Females: From the Bench to the Bedside. *Hypertension* 2007; 49:401-407.

ANEXOS



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 6802-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail Presidência: mibvianna@uol.com.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 03 de novembro de 2.003

OF. 474/2003-CEP
MACAH/asc

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Luiz Shiguero Matsubara
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina do Campus de Botucatu.

Prezado Prof. Matsubara,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "**Comprometimento do sistema cardiovascular na cirrose hepática de origem alcoólica e não alcoólica**", de autoria de Roberto Minoru Inoue", orientado por Vossa Senhoria com a colaboração da Profª Drª Beatriz Bojikian Matsubara, recebeu do relator parecer aprovado em reunião do CEP de 03/11/2003

Situação do Projeto: Aprovado

Sendo só para o momento, aproveito o ensejo para renovar os protestos de elevada estima e distinta consideração.

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

BOTUCATU, SP - RUBIÃO JÚNIOR - CEP 18.618-970 - PABX (0xx14) 3811-8022

JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

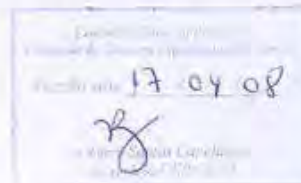
Declaramos que o Projeto de Pesquisa "Comprometimento
Cardiovascular na Cirrose hepática de origem
alcoólica e não alcoólica

aprovado pelo CEP em 03/11/03, teve seu título alterado para "Alterações
hemodinâmicas e cardíacas de pacientes
com cirrose hepática

", sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Tese de Doutorado.

Botucatu, 17 / 04 / 08



Nome/Assinatura do(a) aluno(a) Roberto de Jesus da Silva

Nome/Assinatura do(a) orientador (a) Luiz S. Malubava

Programa de Pós Graduação em Fisopatologia em Clínica Médica

OBS.: Preencher formulário em 2 vias e protocolar no respectivo CEP