

**Artigo Original****MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM PACIENTES COM CIRROSE HEPÁTICA**
CARDIAC AUTONOMIC MODULATION IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS

Tuany M. Limongi¹, Pedro A. C. Mira^{1,2}, Diane M. N. Henrique¹, Natalia P. Pereira^{1,4},
Leonardo A. Barbosa^{1,4}, Thompson Machado³, Kátia V. D. B. Barbosa^{1,3}, Tarsila C. R.
Ribeiro^{1,3}, Fabio H. L. Pace^{1,3}, Daniel G. Martinez¹, Mateus Camaroti Laterza¹

Resumo

Introdução: Pessoas com cirrose hepática podem apresentar circulação hiperdinâmica, fato que pode alterar a modulação autonômica cardíaca. **Objetivo:** Avaliar e comparar a modulação autonômica cardíaca, pela variabilidade da frequência cardíaca, entre pessoas com e sem cirrose hepática. **Métodos:** Foram avaliados 20 pacientes com cirrose hepática (Grupo CH) e 14 voluntários sem cirrose (Grupo Controle) pareados por idade (52±11 vs. 44±10 anos, p=0,06, respectivamente), em estudo de corte transversal. O eletrocardiograma (Biopac®) foi registrado durante 10 minutos. A modulação autonômica cardíaca foi avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) considerando medidas nos domínios do tempo (MNN, SDNN, RMSSD e pNN50) e da frequência [baixa (LF), alta frequência (HF) e razão LF/HF]. Foi realizado o teste t de *Student para amostras independentes* e considerado diferença significativa p<0,05. **Resultado:** O grupo CH apresentou, em comparação ao grupo Controle, valores significativamente menores para as medidas MNN (861±91 vs. 973±147 ms; p=0,01), SDNN (32±20 vs. 48±20 ms; p=0,02), RMSSD (21±12 vs. 39±24 ms; p=0,01), pNN50 (4,9±9,0 vs. 19,2±21,4%; p=0,01) e HF (237±335 vs. 602±541 ms²; p=0,02). Os grupos CH e Controle foram semelhantes para as medidas LF em unidades absolutas (297±531 vs. 669±710 ms²; p=0,09) e em unidades normalizadas (50,9±25,2 vs. 57,1±19,8 un; p=0,45), HF em unidades normalizadas (48,9±25,2 vs. 42,8±19,8 un; p=0,45) e razão LF/HF (1,8±2,0 vs. 1,8±1,2; p=0,87). **Conclusão:** Pessoas com cirrose hepática parecem apresentar prejuízo na modulação autonômica cardíaca, caracterizado por redução da modulação vagal e da variabilidade total da frequência cardíaca.

Palavras-chave: Cirrose Hepática; Sistema Nervoso Autônomo; Variabilidade da Frequência Cardíaca.



Abstract

Introduction: People with liver cirrhosis may have hyperdynamic circulation, which can alter cardiac autonomic modulation. **Objective:** to evaluate and compare cardiac autonomic modulation, through heart rate variability, between people with and without liver cirrhosis. **Methods:** 20 patients with liver cirrhosis (CH Group) and 14 volunteers without cirrhosis (Control Group) matched by age (52 ± 11 vs. 44 ± 10 years, $p=0.06$, respectively) were evaluated in a cross-sectional study. The electrocardiogram (Biopac®) was recorded for 10 minutes. Cardiac autonomic modulation was assessed by heart rate variability (HRV) considering measurements in the time domains (MNN, SDNN, RMSSD, and pNN50) and frequency [low (LF), high frequency (HF), and LF/HF ratio]. The Student's t-test was performed for independent samples and a significant difference was considered $p < 0.05$. **Result:** The CH group presented, compared to the Control group, significantly lower values for the MNN (861 ± 91 vs. 973 ± 147 ms; $p=0.01$), SDNN (32 ± 20 vs. 48 ± 20 ms; $p=0.02$), RMSSD (21 ± 12 vs. 39 ± 24 ms; $p=0.01$), pNN50 (4.9 ± 9.0 vs. $19.2 \pm 21.4\%$; $p=0.01$) and HF (237 ± 335 vs. 602 ± 541 ms²; $p=0.02$). The CH and Control groups were similar for LF measurements in absolute units (297 ± 531 vs. 669 ± 710 ms²; $p=0.09$) and in normalized units (50.9 ± 25.2 vs. 57.1 ± 19.8 un; $p=0.45$), HF in normalized units (48.9 ± 25.2 vs. 42.8 ± 19.8 un; $p=0.45$) and LF/HF ratio (1.8 ± 2.0 vs. 1.8 ± 1.2 ; $p=0.87$). **Conclusion:** People with liver cirrhosis appear to have impaired cardiac autonomic modulation, characterized by reduced vagal modulation and total heart rate variability.

Keywords: Liver Cirrhosis; Autonomic Nervous System; Heart Rate Variability,

¹ Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (InCFEx), Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

² Centro Universitário Estácio Juiz de Fora - Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

³ Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora, Minas Gerais – Brasil.

⁴ Centro Universitário FAMINAS – Muriaé, Minas Gerais – Brasil.

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática envolve condição histopatológica difusa, caracterizada por extensa formação de nódulos de regeneração e de tecido fibroso e consequente desorganização da arquitetura lobular¹. Esta patologia é o desfecho final de praticamente todos os insultos crônicos ao fígado, como alcoolismo, hepatites virais e doença hepática gordurosa não alcóolica, sendo que no Brasil as de maior prevalência são as etiologias virais e consumo de álcool². Uma das consequências



fisiopatológicas da cirrose hepática é a diminuição da resistência vascular periférica e aumento do débito cardíaco³. Essas alterações hemodinâmicas, por sua vez, estão relacionadas à ocorrência de hipertensão portal e suas complicações como ascite, varizes gastroesofágicas e encefalopatia hepática, alterações que determinam pior prognóstico ao paciente³⁻⁴.

A maioria das pessoas com cirrose hepática apresenta anormalidades sutis na função miocárdica. A disfunção sistólica cardíaca precoce é, por vezes, mascarada pela vasodilatação periférica extra-hepática¹. No entanto, quando essas pessoas são expostas ao estresse, físico ou farmacológico, é possível observar sinais desta disfunção denominada de “cardiomiopatia cirrótica”. Embora a apresentação clínica do comprometimento cardíaco possa ser variável, o débito cardíaco aumentado, o comprometimento da contratilidade e do relaxamento diastólico, as anormalidades eletrofisiológicas e a resposta reduzida do coração à estimulação beta-adrenérgica⁵⁻⁸ são características comuns. Portanto, considerando que o sistema cardiovascular é regulado por diversos mecanismos neurais, os quais modulam o nível de ativação das alças simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo, é possível que pacientes com cirrose hepática apresentem alterações neste mecanismo modulador.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), definida como a diferença nos intervalos de tempo entre os batimentos cardíacos sucessivos¹⁰, é um método não invasivo e indireto de avaliação da modulação autonômica cardíaca, amplamente utilizada na literatura científica¹¹. Segundo o Task Force, a variabilidade da frequência cardíaca é importante ferramenta de estratificação de risco em diversas populações¹⁰. Desta forma, é possível hipotetizar que pessoas com cirrose hepática apresentam prejuízo no controle autonômico cardíaco. Sendo assim, o objetivo do estudo foi avaliar e comparar a modulação autonômica cardíaca, pela variabilidade da frequência cardíaca, entre pessoas com e sem cirrose hepática.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

Este é um estudo de corte transversal e foi realizado no ambulatório de hepatologia do serviço de Gastroenterologia e na Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF). Foram avaliados 20 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico de cirrose hepática atendidos no referido ambulatório



(grupo Cirrose). O diagnóstico de cirrose hepática foi realizado de acordo com evidências clínico-laboratoriais, de imagem e/ou histológicas. Os pacientes foram estratificados de acordo com a classificação de Child-Pugh¹⁶. Estas informações foram obtidas pela avaliação clínica realizada previamente aos procedimentos do estudo. Adicionalmente, foram incluídas 14 pessoas sem doença hepática, pareadas por idade, como grupo Controle.

Como critérios de inclusão todos os voluntários deveriam ter idade entre 18 e 70 anos. Foram excluídos voluntários com diagnóstico de insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, doença renal crônica, carcinoma hepatocelular, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana ou em uso de betabloqueador. Pacientes em vigência de terapia antirretroviral e apresentando encefalopatia hepática também foram excluídos.

Para participar da pesquisa todos os voluntários leram, concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário da UFJF.

Protocolo experimental

As avaliações foram realizadas no período da manhã, em única visita à Unidade de Investigação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do HU-UFJF. Inicialmente, o voluntário recebeu informações a respeito da pesquisa e, estando de acordo, assinou o termo de consentimento livre esclarecido. Então, foi realizada anamnese e a avaliação antropométrica²⁵. Posteriormente, o paciente foi posicionado em supino e permaneceu em repouso por cinco minutos antes do registro eletrocardiográfico. Em seguida, as frequências cardíaca e respiratória foram registradas continuamente (Biopac®) utilizando eletrocardiograma na derivação II e cinta piezoelétrica torácica, respectivamente¹³. As variáveis foram registradas durante dez minutos com o voluntário em respiração espontânea.

Avaliação Antropométrica

Estatura e massa corporal foram mensuradas por meio da balança e estadiômetro (Líder®) para o cálculo do índice de massa corporal (IMC)²⁵.



Análise da modulação autonômica cardíaca

Para o registro dos batimentos cardíacos foi utilizado o sistema de aquisição de sinais biológicos (Biopac®) que, posteriormente, foi utilizado para a determinação da variabilidade da frequência cardíaca. Os batimentos cardíacos, considerando o intervalo entre batimentos sucessivos (iRR), foram extraídos do Biopac® e analisados no software Kubios versão 2.2. Foi feita inspeção visual dos dez minutos coletados e observada a presença de batimentos prematuros ou de origem não sinusal. Os cinco minutos finais do registro foram utilizados para análise das medidas e utilizado o filtro médio. As medidas da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo foram: média dos iRR (MNN), desvio-padrão dos iRR sucessivos (SDNN), média da FC, raiz quadrada das diferenças médias de batimentos sucessivos (RMSSD), número de batimentos sucessivos com diferença maior que 50 ms (nn50) e proporção de batimentos sucessivos com diferença superior a 50 ms (pnn50). Para a análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência foram calculadas as densidades espectrais de potência utilizando a Transformada Rápida de Fourier. Previamente à essa análise, os componentes de tendência no sinal foram removidos pelo método de suavização *a priori* e os dados foram interpolados a 4 Hz. Posteriormente, foram calculadas as potências espectrais em baixa frequência (LF; 0,04-0,15 Hz), relacionadas a mecanismos barorreflexos e com indicativo de predominância simpática; e em alta frequência (HF; 0,15 – 0,4 Hz), relacionada à respiração e modulação vagal cardíaca. Esses resultados foram reportados em valores absolutos (ms²) e unidades normalizadas (un). Além disso, foi analisada a relação LF/HF, que caracteriza o balanço simpato-vagal.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão da média, porcentagem e valores absolutos. A comparação entre os grupos com relação às variáveis demográficas, antropométricas e da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada pelo teste “t” de *Student* para amostras independentes. Foi utilizado o teste qui-quadrado para verificar a possível diferença quanto às proporções dos sexos entre os grupos. Foi adotado como significância estatística $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico IBM SPSS Statistics, versão 24.0.



RESULTADOS

Os grupos Cirrose e Controle foram semelhantes quanto à idade, distribuição do sexo, peso, altura e IMC (Tabela 1). Além disso, o grupo Cirrose apresentou valor significativamente maior de frequência cardíaca em repouso quando comparado ao grupo Controle (Tabela 2).

Em relação à variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, o grupo Cirrose apresentou valores significativamente menores das medidas MNN, SDNN, RMSSD, NN50 e pNN50 em relação ao grupo Controle (Tabela 2). No que se refere ao domínio da frequência, foi observado valor significativamente menor da medida HF (ms²) no grupo com Cirrose quando comparado ao grupo Controle. As demais medidas foram semelhantes entre os grupos Cirrose e Controle (Tabela 3).

Tabela 1 – Características demográficas, antropométricas e de estratificação patológica dos grupos Cirrose e Controle

Variáveis	Grupo Cirrose (n=20)	Grupo Controle (n=14)	<i>p</i>
Idade (anos)	51 ± 11	44 ± 10	0,06
Child Pugh Score (A/B/C)	7/7/6	NA	NA
Sexo masculino (%)	13 (65%)	5 (50%)	0,09
Peso (kg)	73,5 ± 12,2	68,2 ± 13,5	0,24
Estatutura (m)	1,64 ± 0,08	1,63 ± 0,06	0,67
IMC (kg/m ²)	27,3 ± 4,6	25,5 ± 4,3	0,27

Valores apresentados em média com desvio padrão da média, valor relativo ou valor absoluto (porcentagem); IMC: índice de massa corporal. NA = não se aplica.



Tabela 2 – Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e no domínio da frequência dos grupos Cirrose e Controle

Medidas	Grupo Cirrose (n=20)	Grupo Controle (n=14)	p
Domínio do Tempo			
FC (bpm)	70 ± 7	63 ± 8	0,01
MNN (ms)	861,3 ± 91,0	973,3 ± 147,2	0,01
SDNN (ms)	32,2 ± 20,1	48,9 ± 20,3	0,02
RMSSD (ms)	21,7 ± 12,6	39,1 ± 24,3	0,01
nn50 (número)	15,8 ± 28,4	54,8 ± 58,9	0,01
pNN50 (%)	4,9 ± 9,0	9,0 ± 21,4	0,01
Domínio da Frequência			
LF (ms ²)	297,4 ± 531,1	669,0 ± 710,6	0,09
HF (ms ²)	237,6 ± 335,8	602,3 ± 541,6	0,02
LF (u.n.)	50,9 ± 25,2	57,1 ± 19,8	0,45
HF (u.n.)	48,9 ± 25,2	42,8 ± 19,8	0,45
LF/HF	1,8 ± 2,0	1,8 ± 1,2	0,87

Valores apresentados em média com desvio padrão da média. MNN: média dos intervalos entre batimentos sucessivos; SDNN: desvio padrão dos intervalos entre batimentos sucessivos; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada das diferenças médias de batimentos sucessivos; nn50: número de batimentos sucessivos com diferença maior que 50 milissegundos; pNN50: proporção de batimentos sucessivos com diferença superior a 50 milissegundos. LF (ms²): Banda de baixa frequência em milissegundos; HF (ms²): banda de alta frequência em milissegundos; LF (u.n.): Banda de baixa frequência em unidades normalizadas; HF (u.n.): Banda de alta frequência em unidades normalizadas; LF/HF: balanço simpato-vagal.



DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo é que pacientes com cirrose hepática parecem ter prejuízo da modulação autonômica cardíaca quando comparados a indivíduos sem cirrose hepática. Foi demonstrada redução de medidas da variabilidade da frequência cardíaca, especificamente as que representam a modulação autonômica cardíaca vagal (RMSSD, pNN50, HF) e modulação autonômica cardíaca total (SDNN) no grupo Cirrose.

No presente estudo não foi observada maior modulação autonômica cardíaca simpática nos pacientes com cirrose hepática em relação as pessoas sem cirrose hepática, tal qual Mani e colaboradores reportaram previamente¹⁹. Em relação à diferença do estudo de Mani e colaboradores com nossos achados, ressalta-se que não foi adotado em nosso estudo a exclusão pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus e/ou hipertensão arterial. Nesse contexto, foram observados menores valores no índice LF da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos hipertensos com alteração da função cardíaca²⁶. E ainda, meta-análise incluindo 25 estudos caso controle, o que totalizou 1.356 pacientes com diabetes mellitus e 1.576 indivíduos controle, mostrou diminuição da banda LF nas pessoas com diabetes²⁷. Logo, a possível presença destes fatores de risco cardiovascular em nosso estudo pode estar associada à divergência encontrada entre os estudos.

Os resultados observados de redução da modulação vagal estão de acordo com os apresentados por KO e colaboradores¹². Uma possível justificativa pode estar associada à fisiopatologia da doença. Com o aumento da pressão portal, decorrente da fibrose no fígado, ocorre produção aumentada do óxido nítrico, refletindo na vasodilatação periférica e na redução da resistência vascular³. Com a diminuição da resistência vascular ocorre declínio da pressão arterial, estimulando o sistema nervoso simpático. Este processo estimula o sistema de regulação da pressão arterial renina-angiotensina-aldosterona, o qual aumenta a frequência cardíaca para manutenção do débito cardíaco²¹⁻²². Um trabalho em modelo animal demonstrou que a produção excessiva de angiotensina II, reduz a atividade do nervo vago, diminuindo, conseqüentemente, a modulação vagal²³. Por outro lado, em uma revisão sobre a atuação da angiotensina em indivíduos com hipertensão arterial, condição onde encontramos níveis de angiotensina elevados, demonstrou que a angiotensina pode diminuir a ativação parassimpática decorrente da existência de receptores de angiotensina no nervo vago e por diminuição da liberação de acetilcolina.

Nossos achados mostraram menor modulação autonômica cardíaca total em pacientes com cirrose hepática e, dessa forma, corroboram o trabalho de Dillon e colaboradores¹⁴. Esse resultado



é especialmente importante, visto que essa disfunção observada é progressiva de acordo com o escore de gravidade da cirrose hepática^{12,16}. Por outro lado, não foi observada diferença para o balanço autonômico cardíaco (LF/HF) entre os diferentes grupos. Coelho e colaboradores demonstraram resultados semelhantes nessa população de pacientes com cirrose hepática, em que a variabilidade total e as medidas de análise espectral estavam reduzidas, porém o balanço simpato-vagal estava semelhante aos indivíduos do grupo controle¹⁷.

Nossos resultados são relevantes para a prática clínica, uma vez que a disfunção autonômica observada em pacientes com cirrose hepática apresenta associação com a gravidade da doença¹⁵, fazendo com que a medida possa ser potencialmente utilizada para estratificar o risco dos pacientes. Ates e colaboradores compararam os índices da VFC entre pacientes que sobreviveram e que não sobreviveram em segmento de 2 anos de acompanhamento, onde os pacientes sobreviventes apresentaram melhor índice de MNN do que os pacientes que não sobreviveram ao final do segmento¹⁵. Por fim, a variabilidade da frequência cardíaca pode ser utilizada amplamente na prática clínica, uma vez que é uma ferramenta não-invasiva para avaliação autonômica cardíaca.

Avaliar os efeitos do exercício físico na população com hepatopatias parece ser perspectiva interessante de intervenção para aprimoramento do controle autonômico. Em artigo científico publicado pelo nosso grupo de pesquisa, demonstramos em pessoas com cirrose hepática que única sessão de exercício físico aeróbio, de intensidade moderada, foi capaz de melhorar a função barorreflexa arterial²⁸. A função barorreflexa arterial é o principal mecanismo autonômico da regulação batimento a batimento da pressão arterial. E ainda, que o treinamento físico pode prevenir o surgimento de fatores de risco para o desenvolvimento da cirrose hepática e melhora a capacidade funcional destes pacientes²⁹.

Limitações

O presente estudo não controlou variáveis, como consumo de cafeína previamente à avaliação, realização de exercícios físicos vigorosos e tempo de sono. No entanto, não foram incluídos pacientes que haviam consumido bebidas cafeinadas a menos de 3 horas e atividade física vigorosa por 12 horas antes do período da coleta. Isso ocorreu porque as avaliações foram feitas conforme a rotina do ambulatório de atendimento do serviço de hepatologia, onde os pacientes foram captados para participar desta pesquisa após sua consulta de rotina. No entanto, a medida sendo realizada desta forma relata a vida diária dessas pessoas.



CONCLUSÃO

Pessoas com cirrose hepática parecem apresentar prejuízo na modulação autonômica cardíaca, caracterizado por redução da modulação vagal e da variabilidade total da frequência cardíaca.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

1. Moller, S., Henriksen, J. H., Bendtsen, F. (2014). Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(42), 15499.
2. Carvalho, J. R. D., Portugal, F. B., Flor, L. S., Campos, M. R., Schramm, J. M. D. A. (2014). Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática-Brasil, 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23, 691-700.
3. Moller, S., Hobolth, L., Winkler, C., Bendtsen, F., Christensen, E. (2011). Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut*, 60(9), 1254-1259.
4. Ge, P. S., Runyon, B. A. (2016). Treatment of patients with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 767-777.
5. Moller, S., Henriksen, J. H. (2010). Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology*, 53(1), 179-190.
6. Iwakiri, Y., Groszmann, R. J. (2006). The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*, 43(S1), S121-S131.
7. Valeriano, V., Funaro, S., Lionetti, R., Riggio, O., Pulcinelli, G., Fiore, P., et al. (2000). Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *The American journal of gastroenterology*, 95(11), 3200-3205.
8. Ma, Z., Lee, S. S. (1996). Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*, 24(2), 451-459.
9. Liu, H., Song, D., & Lee, S. S. (2002). Cirrhotic cardiomyopathy.
10. Malik, M., Bigger, J. T., Camm, A. J., Kleiger, R. E., Malliani, A., Moss, A. J., et al. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European heart journal*, 17(3), 354-381.
11. Bhogal, A. S., De Rui, M., Pavanello, D., El-Azizi, I., Rowshan, S., Amodio, P., et al. (2019). Which heart rate variability index is an independent predictor of mortality in cirrhosis? *Digestive and Liver Disease*, 51(5), 695-702.
12. Ko, F. Y., Yang, A. C., Tsai, S. J., Zhou, Y., Xu, L. M. (2013). Physiologic and laboratory correlates of depression, anxiety, and poor sleep in liver cirrhosis. *BMC gastroenterology*, 13(1), 18.



13. Amaral, J. F., Borsato, D. D. M. A., Freitas, I. M. G., Toschi-Dias, E., Martinez, D. G. Laterza, M. C. (2018). Controle Autonômico e Vascular em Pré-Hipertensos com Histórico Familiar de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*, 110(2), 166-174.
14. Dillon, J. F., Plevris, J. N., Nolan, J., Ewing, D. J., Neilson, J. M. M., Bouchier, I. A. D., et al. (1994). Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. *American Journal of Gastroenterology*, 89(9).
15. Ates, F., Topal, E., Kosar, F., Karıncaoglu, M., Yildirim, B., Aksoy, Y., et al. (2006). The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*, 51(9), 1614-1618.
16. Pugh, R., Murray-Lyon, I. M., Dawson, J. L., Pietroni, M. C., Williams, R. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British journal of surgery*, 60(8), 646-649.
17. Trevisani, F., Sica, G., Mainquà, P., Santese, G., De Notariis, S., Caraceni, P., et al. (1999). Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology*, 30(6), 1387-1392.
18. Coelho, L., Saraiva, S., Guimarães, H., Freitas, D., & Providencia, L. A. (2001). Autonomic function in chronic liver disease assessed by Heart Rate Variability Study. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 20(1), 25-36.
19. Mani, A. R., Montagnese, S., Jackson, C. D., Jenkins, C. W., Head, I. M., Stephens, R. C., et al. (2009). Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. *American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296(2), G330-G338.
20. Hendrickse, M. T., Thuluvath, P. J., & Triger, D. R. (1992). Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *The Lancet*, 339(8807), 1462-1464.
21. Arroyo, V.; Ginès, P. *Journal of Hepatology*, v. 17 Suppl 2, p. S24-8, 1993. ISSN 0168-8278.
22. Bansal, S., Lindenfeld, J., & Schrier, R. W. (2009). Sodium retention in heart failure and cirrhosis: potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circulation: Heart Failure*, 2(4), 370-376.
23. Potter, E. K. (1982). Angiotensin inhibits action of vagus nerve at the heart. *British journal of pharmacology*, 75(1), 9-11.
24. Vilas-Boas, W. W., Ribeiro-Oliveira Jr, A., Pereira, R. M., da Cunha Ribeiro, R., Almeida, J., Nadu, A. P., et al. (2009). Relationship between angiotensin-(1-7) and angiotensin II correlates with hemodynamic changes in human liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(20), 2512.
25. Portela, N., Amaral, J. F., Mira, P. A. D. C., Souza, L. V. D., Martinez, D. G., & Laterza, M. C. (2017). Prejuízo da Resistência Vascular Periférica durante o Exercício Físico Isométrico em Indivíduos Normotensos Filhos de Hipertensos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(2), 110-116.
26. Tadic, M., Cuspidi, C., Pencic, B., Jozika, L., Celic, V. (2015). Relationship between right ventricular remodeling and heart rate variability in arterial hypertension. *Journal of hypertension*, 33(5), 1090-1097.
27. Benichou, T., Pereira, B., Mermillod, M., Tauveron, I., Pfabigan, D., Maqdasy, S., et al. (2018). Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 13(4).
28. Mira P. A. de C., Henrique D. M. N., Loschi R. Q., Falci M. F. A., Guerrero R.V.D., Machado Júnior T. B., et al. (2020) Cardiac baroreflex function and vascular reactivity recovery after aerobic exercise in patients with early cirrhosis. *Blood Pressure Monitoring*, 25(6):324–31.



29. Henrique, D. M. N., Malaguti, C., Mourao-Junior, C. A., Martinez, D. G., Pace, F. H. L., Rocha, G. P. N. B., et al. Hepatic Cirrhosis and Physical Activity: A Guide for the Clinical Practice. (2022) 21; 11(1): 3652-3657

Endereço para correspondência:

Mateus Camaroti Laterza

Faculdade de Educação Física e Desportos, Universidade Federal de Juiz de Fora, 36036-900, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Tel: (32)2102-3281. mateus.laterza@uff.br