



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

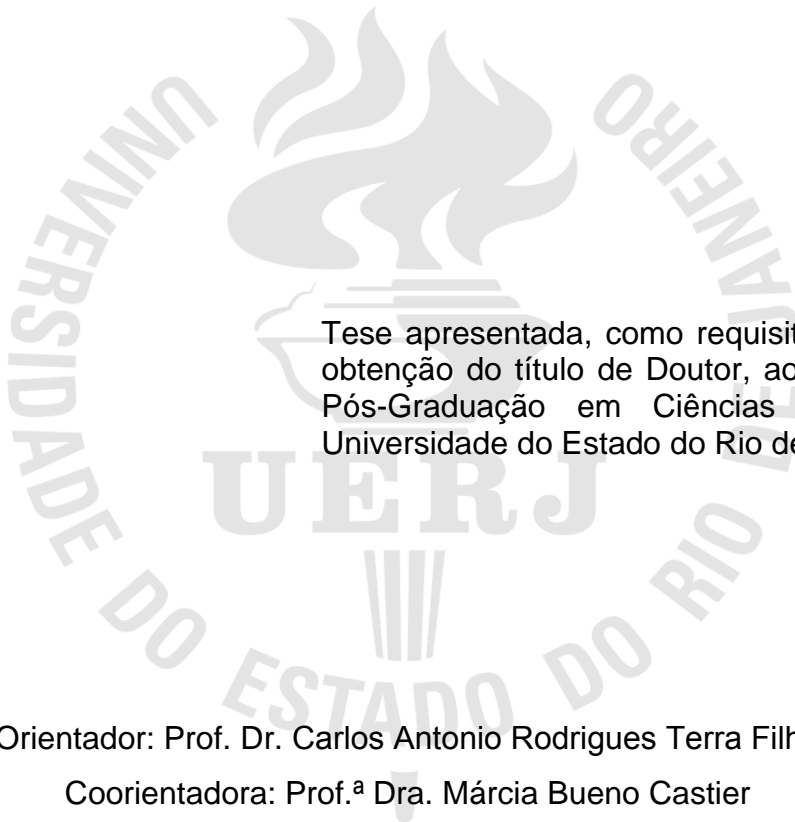
Angelo Antunes Salgado

**O papel do *speckle tracking* na detecção ecocardiográfica da
disfunção cardíaca subclínica em pacientes com cirrose**

Rio de Janeiro
2016

Angelo Antunes Salgado

**O papel do *speckle tracking* na detecção ecocardiográfica da disfunção
cardíaca subclínica em pacientes com cirrose**



Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Rodrigues Terra Filho

Coorientadora: Prof.^a Dra. Márcia Bueno Castier

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

S164 Salgado, Angelo Antunes.

O papel do *speckle tracking* na detecção ecocardiográfica da disfunção cardíaca subclínica em pacientes com cirrose / Angelo Antunes Salgado. – 2016.

89 f.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Rodrigues Terra Filho.

Coorientadora: Márcia Bueno Castier.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Ecocardiografia - Teses. 2. Cirrose hepática - Teses. 3. Coração – Doenças - Teses. I. Terra Filho, Carlos Antonio Rodrigues. II. Castier, Márcia Bueno. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.12-073.43

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Angelo Antunes Salgado

O papel do *speckle tracking* na detecção ecocardiográfica da disfunção cardíaca subclínica em pacientes com cirrose

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 20 de julho de 2016.

Coorientadora: Márcia Bueno Castier

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Antonio Rodrigues Terra Filho (Orientador)

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Denilson Campos de Albuquerque

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Alfredo de Souza Bomfim

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Henrique Sérgio Moraes Coelho

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Ana Paula dos Reis Velloso Siciliano

Instituto Nacional de Cardiologia

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a minha esposa Nádia e aos meus filhos Caio e Arthur, por serem meus pilares de sustentação, me apoiando sempre e me dando motivos para acreditar que tudo vale a pena. Amo vocês demais!

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a meus pais, que ajudaram a formar meu caráter e sempre me fez ver que o estudo o complementa.

Agradeço ao meu orientador, Carlos Terra, por ter-me apresentado a ideia desse doutorado e por ser uma pessoa sempre presente e alcançável, mesmo nos momentos mais desestimulantes.

Agradeço a minha co-orientadora, Márcia Castier, pelos estímulos nos passos primordiais da ecocardiografia, a qual faz parte agora do meu dia-dia, e que sempre, com seus conselhos úteis, me fez ver as coisas de forma clara e objetiva.

Agradeço, de forma especial, ao Dr. Paulo Benchimol, que me auxiliou com conselhos na elaboração desse projeto e na elaboração de artigos para que o doutorado pudesse chegar a sua conclusão.

Agradeço a minha residente e amiga Camila Segrégio. Sem a sua participação no contato inicial dos pacientes não teria nem iniciado esse projeto. Você não imagina sua importância nisso tudo.

Agradeço a Simone Onofre, sempre disposta para as minhas coletas de sangue.

Vá tão longe quando possa ver. Quando você chegar lá verá ainda mais longe.

Carlyle

RESUMO

SALGADO, Angelo Antunes. **O papel do *speckle tracking* na detecção ecocardiográfica da disfunção cardíaca subclínica em pacientes com cirrose.** 2016. 64f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas), Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

A cirrose é uma doença de alta prevalência relacionada a alterações hemodinâmicas que podem levar à disfunção cardíaca. O *speckle tracking*, um novo método ecocardiográfico para avaliação da função cardíaca, tem-se revelado altamente sensível na detecção de disfunção sistólica subclínica através da determinação do *strain* cardíaco. O objetivo deste estudo transversal foi determinar o papel do *strain* bidimensional para a detecção de disfunção ventricular subclínica pelo ecocardiograma em pacientes com cirrose. Os dados ecocardiográficos foram adquiridos em 78 pacientes com cirrose de gravidade variável (Child-Pugh-Turcotte classe A: 30, B: 30, C: 18) e 46 indivíduos controle pareados por idade e sexo. Parâmetros clássicos da função cardíaca sistólica e diastólica; *strain* radial, circunferencial e longitudinal; e torção / *twist* do ventrículo esquerdo foram comparados através do *speckle tracking*. Em relação aos parâmetros sistólicos clássicos não houve diferença nos valores do débito cardíaco (cirrose: 8,7 L / min, controle: 7,8 L / min, $p = 0,7$), índice cardíaco (cirrose: 5,01 L / min / m², controle: 4,44 L / min / m², $p = 0,65$), velocidade da onda s do Doppler tecidual septal (cirrose: 8,06 centímetros / s, controle: 8,06 centímetros / s, $p = 0,99$), e fração de ejeção determinada pelo método de Simpson (cirrose: 63,42%, controle: 63,91% , $p = 0,82$). Entre os parâmetros diastólicos não houve diferença na relação E / A (cirrose: 1,16, B: controle: 1,2, $p = 0,72$) e M-Doppler colorido (cirrose: 74,67 centímetros / s, controle: 73,75 centímetros / s; $p = 0,85$), enquanto que a relação E / Em da parede lateral (cirrose: 9,47, controle: 7,0, $p = 0,009$), tempo de desaceleração da onda E (cirrose: 239,7ms, controle: 191,3 ms, $p < 0,001$), volume atrial esquerdo indexado (cirrose: 31,76 mL / m², controle: 24,37 mL / m², $p < 0,001$), e volume diastólico do VE indexado (cirrose: 47,59 mL / m², controle: 40 mL / m²; $p = 0,004$) diferiram significativamente entre os grupos, com maiores valores nos cirróticos. Análise de deformação do VE não demonstrou diferença no *strain* longitudinal global (cirrose: -20,43%, controle: -20,39%, $p = 0,83$), *strain* circunferencial global (cirrose: -19,69, controle: -19%, $p = 0,32$) , *strain rate* (cirrose: -1,20, controle: -1,15, $p = 0,10$), ou no *strain* longitudinal global do VD (cirrose: -20,6%, controle: -20,83%, $p = 0,94$), porém houve diferença significativa no *strain* radial (cirrose: 52,17%, controle: 44,94%, $p = 0,03$), *twist* do VE (cirrose: 10,44°, controle: 13,02 °, $p = 0,008$) e torção do VE (cirrose: 1,38 ° / cm , controle: 1,82 ° / cm, $p = 0,008$). Conclui-se que os pacientes com cirrose tiveram aumento nos valores da deformação radial, porém com queda no *twist*/torção do VE em relação ao grupo controle. Este achado sugere a presença de disfunção sistólica subclínica em pacientes com cirrose e que o *speckle tracking* pode desempenhar um papel importante na sua detecção (Clinical Trial: NCT01433848).

Palavras-chave: Ecocardiografia. Cirrose. *Speckle tracking*.

ABSTRACT

SALGADO, Angelo Antunes. **The role of speckle tracking for the echocardiographic detection of subclinical cardiac dysfunction in cirrhosis patients.** 2016. 64f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Cirrhosis is a disease with high prevalence related to hemodynamic changes that can lead to cardiac dysfunction. The speckle tracking, a new echocardiographic method for assessment of cardiac function, has proved to be highly sensitive in detecting subclinical systolic dysfunction. The aim of this cross-sectional study was to determine the role of echocardiographic evaluation of bidimensional *strain* for detecting subclinical ventricular dysfunction in cirrhosis patients. Echocardiographic data were acquired in 78 patients with cirrhosis of varying severity (Child-Pugh-Turcotte class A: 30, B: 30, C: 18) and 46 age- and sex-matched control subjects. Classic parameters of systolic and diastolic cardiac function; radial, circumferential, and longitudinal *strain*; and left ventricular (LV) myocardial torsion/*twist* were compared using speckle tracking. Classic systolic parameters demonstrated no differences in cardiac output (cirrhosis: 8.7 L/min, control: 7.8 L/min, $p = 0.7$), cardiac index (cirrhosis: 5.01 L/min/m², control: 4.44 L/min/m², $p = 0.65$), septal S wave tissue Doppler velocity (cirrhosis: 8.06 cm/s, control: 8.06 cm/s, $p = 0.99$), and ejection fraction determined by Simpson method (cirrhosis: 63.42%, control: 63.91%, $p = 0.82$). Among diastolic parameters, E/A ratio (cirrhosis: 1.16, B: 1.19, $p = 0.72$) and M-color Doppler (cirrhosis: 74.67 cm/s, control: 73.75 cm/s; $p = 0.85$) did not differ, while E/Em lateral wall (cirrhosis: 9.47, control: 7.0, $p = 0.009$), E wave deceleration time (cirrhosis: 239,7 ms, control: 191.30 ms, $p < 0.001$), indexed left atrial volume (cirrhosis: 31.67 mL/m², control: 24.37 mL/m², $p < 0.001$), and indexed LV diastolic volume (cirrhosis: 47.59 mL/m², control: 40.0 mL/m²; $p = 0.004$) significantly differed between groups with higher values in cirrhotic. Analysis of deformation of the LV indicated no difference in global longitudinal *strain* (cirrhosis: -20.43%, control: -20.39%, $p = 0.83$), global circumferential *strain* (cirrhosis: -19.69, control: -19%, $p = 0.32$), *strain* rate (cirrhosis: -1.20, control: -1.15, $p = 0.10$), or global longitudinal RV *strain* (cirrhosis: -20.6%, control: -20.83%, $p = 0.94$), but a significant difference in radial *strain* (cirrhosis: 52,17%, control: 44.94%, $p = 0.03$), LV *twist* (cirrhosis: 10.44°, control: 13.02°, $p = 0.008$), and LV myocardial torsion (cirrhosis: 1.38°/cm, control: 1.82°/cm, $p = 0.008$). In conclusion, patients with cirrhosis have increased radial deformation, but poorer *twist*/LV torsion in relation to control subjects. This finding suggests the presence of subclinical systolic dysfunction in patients with cirrhosis and that *speckle tracking* can play an important role in its detection (Clinical Trial: NCT01433848).

Keywords: Echocardiography. Cirrhosis. Speckle tracking.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Potenciais mecanismos envolvidos na disfunção cardíaca na cardiomiopatia cirrótica.....	20
Figura 2 –	<i>Twist</i> do VE em paciente do grupo controle.....	39
Figura 3 –	<i>Twist</i> do VE em paciente do grupo cirrótico.....	39
Gráfico 1 –	Etiologia da doença hepática do grupo cirrótico.....	34
Gráfico 2 –	Gravidade da doença hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh-Turcotte do grupo cirrótico.....	34
Gráfico 3 –	Valor médio do <i>strain</i> radial global no grupo normal e nos cirróticos.	40
Gráfico 4 –	Valor médio do <i>twist</i> miocárdico no grupo normal e nos cirróticos.....	40
Gráfico 5 –	Valor médio da torção miocárdica no grupo normal e nos cirróticos.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de Child-Pugh-Turcotte.....	29
Tabela 2 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes.....	33
Tabela 3 – Dados ecocardiográficos da função diastólica nos grupos cirróticos e controle.....	35
Tabela 4 – Dados ecocardiográficos da função sistólica nos grupos cirróticos e controle.....	37
Tabela 5 – Demais variáveis ecocardiográficas nos grupos cirróticos e controle.....	37
Tabela 6 – Parâmetros do strain nos grupos cirróticos e controle.....	38
Tabela 7 – Parâmetros ecocardiográficos no grupo cirrótico de acordo com a classificação de Child-Pugh-Turcotte.....	42
Tabela 8 – Valores do <i>twist</i> e da torção do VE no grupo cirrótico por grupo etário de acordo com a classificação de Child-Pugh-Turcotte.....	43
Tabela 9 – Valores do <i>strain</i> 2D no grupo cirrótico de acordo com o uso de beta bloqueador.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
A	Velocidade diastólica da onda A
ALT	Alanina aminotransferase
AMP	Monofosfato de adenosina
ANP	Peptídeo natriurético atrial
AST	Aspartato aminotransferase
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
CO	Monóxido de carbono
E	Velocidade diastólica da onda E
ECG	Eletrocardiograma
Em	Velocidade diastólica precoce do anel mitral
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IL	Interleucina
INR	<i>International normalized ratio</i>
NO	óxido nítrico
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PBE	Peritonite bacteriana espontânea
QT	Intervalo QT
QTc	Intervalo QT corrigido
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Sm	Velocidade sistólica do anel mitral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDE	Tempo de desaceleração diastólica da onda E
TIPS	<i>Transjugular intrahepatic porta-systemic shunt</i>
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

ms	Milisegundo
\geq	Maior ou igual a
mmHg	Milímetros de mercúrio
<	Menor que
>	Maior que
\pm	Mais ou menos
%	Porcentagem
mg	Miligramma
dL	Decilitro
g	Gramma
ng	Nanogramma
mL	Mililitro
h	Hora
pg	Picogramma
=	Igual
m ²	Metro quadrado
bpm	Batimento por minuto
L	Litro
cm	Centímetro
mm	Milímetro
°	Grau
s ⁻¹	Segundo recíproco

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	REVISÃO DA LITERATURA	15
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivo geral	25
2.2	Objetivos específicos	25
3	ABORDAGEM METODOLÓGICA	26
3.1	Sujeitos da pesquisa e métodos	26
3.1.1	<u>Sujeitos da pesquisa</u>	26
3.1.1.1	Critérios de inclusão.....	26
3.1.1.2	Critérios de exclusão	27
3.1.2	<u>Desenho e protocolo de estudo</u>	28
3.1.3	<u>Ecocardiografia</u>	29
3.1.3.1	<i>Strain</i> do miocárdio	30
3.2	Análise estatística	31
3.3	Aspectos éticos em pesquisa	31
4	RESULTADOS	32
4.1	Caracterização dos sujeitos estudados	32
4.2	Dados da função diastólica	35
4.3	Dados da função sistólica	36
4.4	Dados do <i>Strain</i> 2D	38
4.5	Avaliação dos dados ecocardiográficos no grupo cirrótico de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh	41
4.6	Avaliação dos dados ecocardiográficos no Grupo Cirrótico de acordo com a faixa etária	43
4.7	Avaliação do <i>Strain</i> 2D no Grupo Cirrótico de acordo com o uso de beta bloqueador	44
4.8	Reprodutibilidade	45
5	DISCUSSÃO	46
5.1	Implicações clínicas	52
5.2	Limitações do estudo	52

CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS	55
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
APÊNDICE B – Ficha do ecocardiograma	62

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos métodos para a avaliação da contração e função miocárdica permitiu a análise do coração através de tecnologia tridimensional e do *strain* bidimensional. O *speckle tracking*, através da análise da deformação longitudinal, radial e circunferencial¹, permite a quantificação da contratilidade segmentar e global além dos métodos habituais, o que pode auxiliar na detecção subclínica de doenças cardíacas². Ele também permite a avaliação da função ventricular através da análise da torção da região apical do VE, que se movimenta em sentido antihorário (quando visto pela região apical) e dos segmentos basais do VE que se contraem em sentido horário, resultando em movimento de *twist* ou *torção* miocárdica, quando indexado para o diâmetro total do VE durante a sístole³. Este método permite a identificação de alterações incipientes na função cardíaca que são indetectáveis pela ecocardiografia convencional⁴. Diferentes estudos^{5,6} têm demonstrado o papel da rotação e do *twist* na contratilidade cardíaca e na disfunção cardíaca subclínica, já que estas alterações podem preceder as alterações observadas na deformação longitudinal, radial e circunferencial.

A cirrose, doença na qual o parênquima hepático é substituído por fibrose com progressiva distorção da arquitetura habitual do fígado, determina uma série de alterações hemodinâmicas que podem impactar na função cardíaca sistólica e diastólica, uma condição conhecida como cardiomiopatia cirrótica^{7,8}. O reconhecimento da disfunção cardíaca em pacientes com cirrose é de grande importância clínica já que o coração pode não responder adequadamente a alguns estímulos relativamente frequentes nessa população como após o transplante hepático, o implante de derivações porto-sistêmicas, como o shunt transjugular portosistêmico intrahepático (*TIPS*), e a expansão volêmica com albumina, que está indicada após paracenteses terapêuticas, e também em vigência de quadros infecciosos^{9,10}.

O objetivo deste estudo foi avaliar o papel de deformação longitudinal, circunferencial e radial na detecção da disfunção cardíaca subclínica em pacientes com cirrose e também para investigar, pela primeira vez, a torção e *twist* nesta população de doentes.

1 REVISÃO DA LITERATURA

A associação entre cirrose e alterações do sistema cardiovascular foi evidenciada desde a década de 50, quando Kowalsi e Abelman relataram que pacientes com cirrose de etiologia alcoólica apresentavam aumento do débito cardíaco e importante diminuição da resistência vascular periférica, causando uma circulação hiperdinâmica¹¹. Quando estes pacientes eram submetidos a um estresse fisiológico ou farmacológico, observou-se resposta atenuada do débito cardíaco quando comparados à grupos controle não cirróticos, sugerindo um efeito cardiotoxico direto causado pelo álcool. Desta maneira, os pacientes com cirrose alcoólica poderiam apresentar função cardíaca normal em repouso, com disfunção demonstrada apenas após estímulos para o aumento de contratilidade.

Em estudos na década de 60, Gould *et al* confirmaram esses achados, demonstrando que pacientes cirróticos de qualquer etiologia submetidos à infusão venosa de angiotensina apresentavam aumento da resistência vascular periférica e menor elevação do débito cardíaco quando comparado a controles não cirróticos, sugerindo comprometimento miocárdico sistólico intrínseco relacionado a cirrose. Gould *et al* também demonstraram que quando pacientes com cirrose de etiologia alcoólica eram submetidos à estresse fisiológico, havia elevação da pressão pulmonar média e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo enquanto o índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo não se modificava ou diminuía, comparativamente à valores normais¹².

Posteriormente, outros estudos confirmaram que a resposta ventricular é anormal em pacientes com cirrose submetidos a estresse fisiológico ou farmacológico^{13,14}. Provavelmente em razão de que os estudos realizados tinham avaliado predominantemente pacientes cirróticos de etiologia etílica, estas alterações na função cardíaca foram atribuídas a uma suposta doença do músculo cardíaco causada pelo álcool. De fato, a cardiomiopatia alcoólica é uma conhecida causa de disfunção cardíaca em pacientes com cirrose alcoólica. Seu principal mecanismo patogênico parece ser uma diminuição da contratilidade cardíaca determinada por danos mitocondriais, a partir de efeitos tóxicos diretos do álcool ou do seu metabólito, o acetaldeído¹⁵.

Entretanto, a concepção da lesão cardíaca causada pelo álcool como único fator desencadeante de disfunção cardíaca em pacientes cirróticos foi questionada ainda na década de 90. Nessa época, diferentes estudos relataram uma variedade de alterações da função cardíaca em pacientes cirróticos com função cardíaca prévia aparentemente normal, independentemente da etiologia da cirrose. O implante de *TIPS* ou mesmo o transplante hepático, por causarem importante aumento da pré-carga, fazem com que um percentual expressivo de pacientes evolua com disfunção ventricular. Além disso, a cardiopatia alcoólica causa diminuição da fração de ejeção e aumento dos volumes sistólico e diastólico cardíacos¹⁶, enquanto as alterações cardiológicas da assim chamada cardiomiopatia cirrótica, se caracterizam por aumento do volume diastólico, diminuição do volume sistólico e aumento da fração de ejeção, comparativamente à grupos controle¹⁷.

Estudo realizado por Alexander *et al* não demonstrou diferenças significativas entre os achados ecocardiográficos dos pacientes cirróticos de origem alcoólica e não alcoólica. Neste estudo, comparativamente ao grupo controle, a fração de ejeção e os volumes sistólicos e diastólicos estavam aumentados, porém sem diferença dentro do grupo dos cirróticos, inferindo que as alterações cardíacas encontradas eram causadas pela cirrose e não pelo álcool¹⁸.

O termo “cardiomiopatia cirrótica” traduz uma disfunção cardíaca crônica em pacientes com cirrose que se caracteriza por resposta inapropriada da função cardíaca quando submetidos à estresse (fisiológico, farmacológico ou por sobrecarga de volume) e por alterações eletrofisiológicas associadas, na ausência de uma doença cardíaca evidente e independente da causa da cirrose.

As informações acerca da incidência da cardiopatia cirrótica ainda são muito limitadas, visto que os pacientes geralmente apresentam função ventricular sistólica normal em repouso, baseando-se nos métodos atuais de análise. Entre os eventos que causam sobrecarga cardíaca em pacientes com cirrose se destaca o implante de *TIPS* que, ao causar aumento do retorno venoso, provoca aumento da pré-carga. Se o paciente já apresenta algum grau de disfunção diastólica, o ventrículo, pelo déficit de relaxamento, pode não conseguir acomodar este volume extra de forma satisfatória, gerando aumento da pressão diastólica final do VE e aumento da pressão capilar pulmonar significativa¹⁹. Estes fenômenos podem manifestar-se clinicamente por congestão e/ou edema agudo pulmonar. A sobrecarga volumétrica

pode tornar evidente o déficit sistólico, caracterizado pela incapacidade de aumento da fração de ejeção comparativamente ao volume extra acomodado, como seria esperado pela lei de Frank-Starling.

Nos últimos anos vários estudos tentaram definir as alterações estruturais, funcionais e eletrofisiológicas da cardiomiopatia na cirrose²⁰⁻²². No entanto, os resultados destes estudos são controversos, provavelmente devido à grande heterogeneidade da metodologia utilizada. Apesar dessas limitações, a maior parte dos trabalhos encontrou alterações na função diastólica desses pacientes^{23,24}. Por outro lado, a função sistólica costuma ser normal em repouso, mas com resposta atenuada ante a presença de diferentes estímulos²⁵. Até agora, contudo, se desconhece o mecanismo pelo qual os pacientes apresentam essas alterações. Vários mecanismos patogênicos, não necessariamente excludentes entre si, foram propostos tais como a disfunção dos receptores β -adrenérgicos²⁶, aumento da fluidez da membrana plasmática de células determinada por variações nos teores lipídicos da membrana, exposição de cardiomiócitos a substâncias com propriedades cardiodepressoras²⁷ e alterações na dinâmica do cálcio intracelular²⁸.

Entre estes tipos de mecanismos se destacam (figura 1):

- a) Alterações nos receptores β -adrenérgicos: a disfunção dos receptores β -adrenérgicos está envolvida diretamente na disfunção cardíaca na cirrose. Não só há diminuição da sua densidade nas membranas dos cardiomiócitos (*down regulation*) como também diminuição da sua capacidade de ligação com o agente agonista (dessensibilização), e internalização destes receptores da superfície celular. Estas alterações parecem ser resultado de dois fatores principais: a elevação dos níveis de norepinefrina, causada pelo aumento do tônus simpático²⁹ e pelo aumento da fluidez da membrana do cardiomiócito. O aumento do tônus simpático é causado pelo estímulo dos barorreceptores pela vasodilatação periférica e pelo maior seqüestro do sangue para o leito vascular esplâncnico, gerando uma hipovolemia relativa no eixo vascular central, o que, por sua vez, estimula os barorreceptores. Já o aumento

da fluidez da membrana é causada pelo aumento da relação membranosa de colesterol/fosfolípidios.

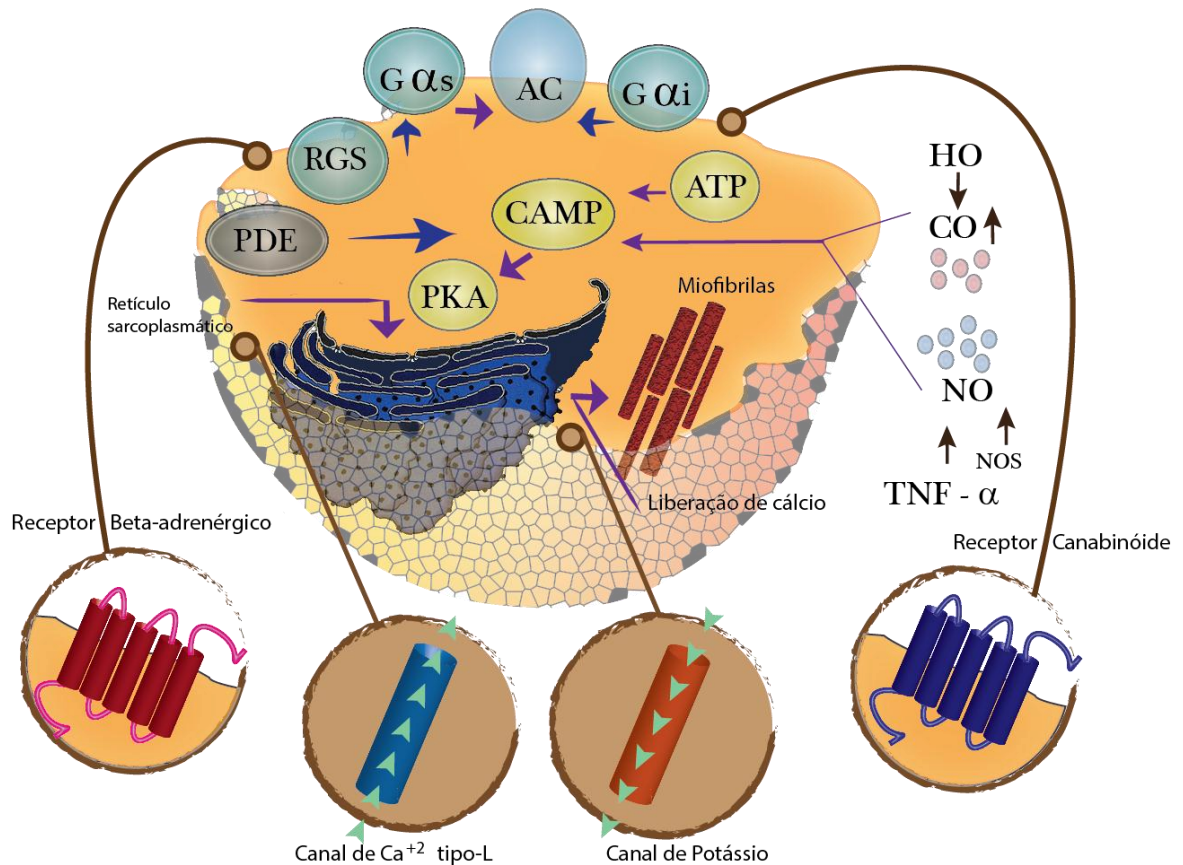
A hiperestimulação do sistema simpático pode causar dano direto ao miocárdio, com aumento da troponina I e aumento dos níveis séricos de BNP e ANP.

- b) Alteração na interação ligante/receptores β -adrenérgicos com a proteína G^{30} : a estimulação do receptor β -adrenérgico pela noradrenalina faz com que este complexo interaja com outra proteína da membrana (proteína G), responsável, em última instância, pela formação do AMP cíclico via adenil ciclase. O AMP cíclico é encarregado do influxo intracitoplasmático de cálcio através da sua liberação via retículo sarcoplasmático, estimulando a contração das miofibrilas cardíacas. A diminuição da fluidez da membrana dificulta este processo, gerando *déficit* da função cardíaca. A deficiência nestas interações contribui para a incompetência cronotrópica e inotrópica, além da dissociação eletromecânica observados em pacientes cirróticos avançados.
- c) Acúmulo de óxido nítrico (NO), monóxido de carbono (CO) e de endocanabinóides: o acúmulo de óxido nítrico nos pacientes cirróticos ocorre devido a um aumento da pressão no sistema porta, enquanto o aumento do CO é dado pela hiperativação do tônus simpático³¹. Ambos causam diminuição do AMP cíclico intracelular por inibição dos canais de cálcio do tipo L, com diminuição do influxo de cálcio transmembrana ou da sua liberação do retículo sarcoplasmático. Já a ação dos endocanabinóides ocorre periféricamente por vasodilatação arterial e por indução da apoptose das células estreladas hepáticas, gerando hipertensão portal e maior aumento do NO. A produção aumentada de endocanabinóides (em especial, da anandamida) também causa diminuição direta da contratilidade cardíaca por ativação de receptores específicos localizados nos miócitos³⁰.

Em estudos com animais e pacientes cirróticos, o uso de bloqueadores do óxido nítrico causou aumento da resistência vascular no leito esplâncnico, com aumento da pressão arterial sistêmica e diminuição da retenção de sódio e do volume plasmático, demonstrando que o óxido nítrico atua como um predecessor no desenvolvimento da circulação hiperdinâmica nos pacientes cirróticos³².

- d) Aumento dos níveis séricos de endotelinas, citocinas, endotoxinas e ácidos biliares²⁹: estas substâncias se acumulam por efeito direto da disfunção hepática, hipertensão porta e pela formação de vasos colaterais porto-sistêmicos. Por intermédio destes vasos, elas atingem a circulação sistêmica e causam depressão miocárdica por mecanismos ainda não completamente compreendidos.
- e) Aumento de fatores humorais, como interleucina (IL) 1b, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral: também aumentados em casos de cardiomiopatia dilatada de origem não cirrótica. A presença substancialmente aumentada do fator β de crescimento, uma citocina de características pró-apoptótica, nos pacientes com cirrose, pode estar relacionada à disfunção miocárdica³¹.
- f) Diminuição da densidade dos canais de K: a sua diminuição, de forma semelhante aos receptores β -adrenérgicos, está relacionada com o aumento da fluidez da membrana e aumento da relação colesterol/fosfolipídios. A sua diminuição está diretamente relacionada ao aumento do intervalo QT observado nos pacientes cirróticos com algum grau de hipertensão do sistema porta³³.

Figura 1 - Potenciais mecanismos envolvidos na disfunção cardíaca na cardiomiopatia cirrótica



Legenda: *Down regulation* dos receptores β -adrenérgicos com diminuição da ação da proteína G; aumento da estimulação dos receptores canabinoídeos; aumento do efeito inibitório miocárdico de substâncias como HO, CO, NO e TNF- α . Alterações nos canais de potássio e aumento da fluidez da membrana diminuem a concentração de cálcio intracelular e portanto a função cardíaca. PDE: fosfodiesterase, G α_s : complexo da proteína G estimulatória, G α_i : complexo da proteína G inibitória, AC: adenil ciclase; PKA: proteína quinase A, CAMP: adenosina monofosfato cíclica, ATP: adenosina trifosfato, RGS: proteína reguladora do complexo da proteína G, TNF- α : fator de necrose tumoral do tipo alfa, NO: óxido nítrico, HO: hemoxigenase, CO: monóxido de carbono, NOS: óxido nítrico sintetase

Fonte: O autor, 2016.

As alterações cardiovasculares em pacientes com cirrose se devem tanto a disfunção cardíaca como a alterações vasculares caracterizadas por vasodilatação arterial esplâncnica³⁴. A vasodilatação arterial se deve a intensa liberação local de substâncias vasodilatadoras no território esplâncnico. Esta vasodilatação determina aumento compensatório da frequência cardíaca que visa elevar o débito cardíaco,

em um quadro conhecido como síndrome hiperdinâmica. A redistribuição do volume sanguíneo circulante, com fluxo seqüestrado no leito esplâncnico, causa hipovolemia relativa, por diminuição do fluxo sanguíneo central, apesar do aumento total do volume sanguíneo circulante característico dos pacientes com cirrose avançada³¹. Esta baixa volemia central, associada à hipotensão arterial, causa ativação de dois potentes reguladores pressóricos: o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)³⁵. O sistema nervoso simpático, ao ser hiperativado, causa aumento dos níveis séricos de noradrenalina, agravando a síndrome hiperdinâmica da cirrose e o estresse cardíaco, causando, entre outros efeitos, o *down regulation* dos β -receptores miocárdicos. Já o SRAA atua aumentando o volume circulante, com aumento associado da retenção de sódio. Esta atuação do SRAA torna-se mais intensa quanto maior for o grau de disfunção hepática e parece estar associada a piora da função diastólica cardíaca.

Nestes pacientes a pressão arterial sistêmica é mantida principalmente pela vasoconstrição renal, cerebral e hepática, locais em que a liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais parece estar comprometida³⁶.

Uma das explicações do porque a disfunção sistólica não é evidenciada nos pacientes cirróticos seria pela vasodilatação esplâncnica observada, que determinaria importante redução da pós-carga. O coração, trabalhando com uma carga “reduzida” não demonstraria sinais de disfunção, até que fosse submetido a sobrecarga volêmica ou após os testes provocativos.

Em resumo, apesar de clinicamente a cardiopatia cirrótica poder se manifestar nos seus mais variados graus de intensidade, os pacientes costumam apresentar as seguintes características básicas: aumento do débito cardíaco; redução da resistência periférica; função sistólica e diastólica comprometida, sendo a disfunção sistólica habitualmente evidenciada apenas após estresse físico/farmacológico ou após aumento da pós-carga; e alterações eletrofisiológicas.

A disfunção sistólica em pacientes cirróticos, independente da sua etiologia, é caracterizada pela incapacidade do coração de gerar um débito cardíaco adequado mediante a um estímulo, quer seja ele fisiológico, farmacológico ou causado por sobrecarga volumétrica. Moller e Henriksen demonstraram que o estresse físico em pacientes cirróticos causava um aumento inadequado do débito cardíaco e da fração de ejeção do VE, apesar do aumento fisiológico normal da pressão diastólica final do

VE, na ausência de doença cardíaca evidente. Nesse estudo, a presença de fração de ejeção do ventrículo esquerdo <55% em repouso, sem causa aparente nos pacientes cirróticos também sugere a presença de disfunção. Além disso, foi observado déficit cronotrópico nos cirróticos, comparativamente à população controle³⁷.

Em repouso, a função sistólica do paciente cirrótico pode aparentar estar normal. Porém, os mecanismos da contração sistólica podem estar alterados, com aumento do período de ejeção, o que causa diminuição do tempo de pré-ejeção. Com isso a disfunção sistólica começa a ser evidenciada durante o estresse, na qual a fração de ejeção não irá aumentar conforme o esperado, para um dado aumento das pressões de enchimento ventricular³⁸. Assim, o implante de *TIPS*, confecção de shunt porto-cava, em que há aumento do retorno venoso, ou qualquer estresse físico, farmacológico ou mesmo infeccioso, podem demonstrar esta disfunção sistólica latente.

A queda da função sistólica pode ser um fator determinante para o desenvolvimento da síndrome hepato-renal. Em um estudo realizado em pacientes com cirrose e peritonite bacteriana espontânea (PBE), Ruiz del Arbol *et al*³⁹ demonstraram que os pacientes que desenvolvem insuficiência renal induzida pela PBE têm pior reserva cardíaca que os que não desenvolvem insuficiência renal. A insuficiência renal ocorreu em um contexto de redução do débito cardíaco e da pressão arterial sem alteração na pressão capilar pulmonar ou da frequência cardíaca. Os autores concluem não só que a redução do débito cardíaco desempenha um papel importante na disfunção circulatória que acomete esses pacientes, mas também que, provavelmente, se deve a uma diminuição do retorno venoso.

O desenvolvimento da disfunção diastólica na cirrose patologicamente está relacionado ao aumento da espessura da parede miocárdica, em parte devido ao edema subendocárdico, e ao desenvolvimento de áreas com fibrose⁴⁰. Com este espessamento miocárdico ocorre uma restrição ao relaxamento diastólico, por “endurecimento” do interstício cardíaco.

A disfunção diastólica cria uma curva volume-pressão em que a pressão ventricular é maior do que o normal para qualquer volume ventricular adicionado. Com isso há aumento atrial esquerdo, visto que átrio funciona como câmara de

acomodação do volume que não consegue ser adicionado ao ventrículo pelo relaxamento inadequado miocárdico. Com isso, cria-se uma resistência ao esvaziamento atrial, fazendo com que ele se dilate. Aumentos agudos da pressão ventricular, mesmo em pacientes cirróticos com função sistólica normal, podem gerar congestão pulmonar e mesmo edema agudo de pulmão.

O ecocardiograma transtorácico é um método muito eficaz para a detecção da disfunção diastólica. Os critérios adotados pelo Congresso Mundial de Gastroenterologia realizado em Montreal em 2005⁴¹ para a definição de disfunção diastólica na cardiomiopatia cirrótica consistem na redução da relação E/A, tempo de desaceleração da onda E prolongada (> 200ms) e tempo do relaxamento isovolumétrico do VE aumentado (> 80ms).

Entretanto temos que ter cuidado em aplicar estes parâmetros de disfunção diastólica em pacientes cirróticos, visto que a maioria dos pacientes com idade acima de 60 anos apresentam as alterações aqui demonstradas, já que naturalmente, com a idade, ocorre uma substituição das fibras colágenas cardíacas, tornando o coração naturalmente mais endurecido. Estas alterações devem ser consideradas em pacientes cirróticos, com evidência de história clínica que demonstre disfunção cardíaca diastólica, sobretudo quando ocorre após procedimento em que haja aumento substancial da pré-carga⁴² (implante de TIPS, pós transplante hepático).

Novos métodos ecocardiográficos atualmente estão disponíveis para melhor avaliação da função cardíaca. Uma forma de melhor estimar a função miocárdica consiste na detecção da deformação miocárdica pelo *speckle tracking*, uma técnica recente não derivada do Doppler bidimensional, que permite estimar o percentual de deformação do tecido miocárdico baseando-se na presença de marcadores acústicos naturais dentro do tecido miocárdico. Estes marcadores acústicos são estatisticamente distribuídos de forma proporcional por todo o miocárdio, apresentando tamanho de 20 a 40 pixels. Estes marcadores têm o seu deslocamento acompanhado ao longo do ciclo cardíaco, de forma que, quando a taxa de quadros por segundos é conhecido, a mudança de posição do *speckle* permite a determinação da sua velocidade. Comparando-se o deslocamento entre 2 marcadores podemos dizer se o tecido miocárdico está encurtando ou estirando, deformando-se dessa forma negativamente ou positivamente. Desta maneira

podemos definir o percentual de deformação do coração longitudinalmente, radialmente e circunferencialmente. Podemos também, através do cálculo do ângulo de movimentação desses speckles ao nível do anel mitral (rotação horária) e ao nível da região apical do VE (rotação antihorária), estimar a torção do VE, em um movimento semelhante à de uma toalha torcida. Desta maneira, o comprometimento da contratilidade ventricular é inferido através da queda nos valores da deformação⁴³.

A medição do *strain* é um indicador bastante sensível para detecção de comprometimento miocárdico de doenças, como esclerose sistêmica⁴⁴, amiloidose⁴⁵, isquemia miocárdica, hipertensão arterial, doenças valvares^{46,47} e cardiomiopatias não isquêmicas. Além disso, a queda do *strain* longitudinal está relacionada a cardiotoxicidade por quimioterápicos, podendo, inclusive, indicar a diminuição da dosagem ou substituição da terapia quimioterápica⁴⁸.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar as alterações ecocardiográficas nos pacientes cirróticos de diversas etiologias e variada gravidade em relação a um grupo controle.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar as alterações da deformação miocárdica longitudinal, radial e circunferencial através do *speckle tracking* na detecção da disfunção cardíaca subclínica em pacientes com cirrose.

Avaliar o papel da torção e o *twist* miocárdico na disfunção subclínica nos pacientes com cirrose.

3 ABORDAGEM METODOLÓGICA

3.1 Sujeitos da pesquisa e métodos

3.1.1 Sujeitos da pesquisa

O estudo incluiu 78 pacientes com cirrose classe Child-Pugh-Turcotte A, B, ou C, com idade entre 18 e 80 anos de idade. O uso de beta-bloqueadores não foi interrompido, devido ao risco de sangramento pela hipertensão portal em caso de suspensão. Devido aos potenciais efeitos dos beta-bloqueadores na função cardíaca, foi realizada uma subanálise entre os pacientes que estavam fazendo ou não uso dessa medicação. Para efeito de comparação, 39 controles saudáveis, recrutados entre conhecidos dos próprios pacientes ou funcionários do hospital, pareados por idade e sexo, foram também submetidos à avaliação clínica e ecocardiográfica.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Investigação e Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto, da UERJ. O consentimento informado livre e esclarecido foi obtido de cada participante da tese. Este estudo está registrado no Clinical Trials no número NCT01433848.

3.1.1.1 Critérios de Inclusão

Para a inclusão dos pacientes no grupo cirrótico, era necessário que os mesmos apresentassem todos os critérios abaixo:

- a) Diagnóstico prévio de cirrose, com confirmação por método de imagem (ultrassonografia/ressonância), laboratório, endoscopia digestiva alta e/ou biópsia hepática;

- b) Pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 80 anos;
- c) Acompanhamento regular no serviço ambulatorial do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Hospital Federal de Bonsucesso ou Hospital Federal da Lagoa;
- d) Ritmo sinusal ao eletrocardiograma (ECG);
- e) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O grupo controle foi constituído por indivíduos hígidos, com ritmo sinusal ao ECG sem evidência de hepatopatia ou qualquer dos critérios de exclusão.

3.1.1.2 Critérios de Exclusão

Os critérios abaixo foram utilizados para a exclusão dos pacientes de ambos os grupos:

- a) Hipertensão arterial sistêmica (HAS): foram considerados hipertensos aqueles pacientes já em uso de medicações antihipertensivas, ou caso apresentassem PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg em 3 aferições distintas;
- b) História pregressa de doença cardíaca isquêmica: angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, angioplastia coronariana percutânea, cintilografia miocárdica ou teste de esforço positivos para isquemia miocárdica, ou revascularização miocárdica cirúrgica;
- c) História de doença cardíaca congestiva: paciente em tratamento para insuficiência cardíaca conhecida ou fração de ejeção estimada por Simpson $< 55\%$ em exames prévios ou atuais;
- d) Doença cardíaca valvar significativa: presença de regurgitação ou estenose valvar maior do que leve, conforme estipulado pela diretriz atual⁴⁹;
- e) Outra doença cardíaca dilatada, restritiva ou constrictiva conhecida ou evidenciada no exame ecocardiográfico inicial;
- f) Presença de doença pulmonar obstrutiva crônica;

- g) Presença de doença vascular periférica significativa: definido pela presença de claudicação intermitente e/ou exames vasculares que demonstrasse lesão arterial maior que 50%;
- h) História de qualquer processo infeccioso ou hemorrágico nas últimas 2 semanas;
- i) Anemia, definido por hemoglobina sérica < 9 g / dL em exame laboratorial.
- j) Diabetes mellitus insulino-dependente;
- k) Insuficiência renal crônica em tratamento dialítico;
- l) Implante de TIPS;
- m) Gravidez suspeita ou confirmada.

3.1.2 Desenho e protocolo de estudo

Ensaio clínico transversal, composto por fase única, em que os pacientes e o grupo controle foi submetido à exames laboratoriais, eletrocardiográficos e ecocardiográficos.

Após seleção em seus respectivos ambulatórios e em dia e horário previamente estipulados todos pacientes foram submetidos a exames laboratoriais, eletrocardiograma, e ecocardiograma durante um intervalo máximo de 4 horas. As amostras de sangue foram coletadas após um período de repouso de 60 minutos para determinação do hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, bilirrubina, proteínas séricas, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase, tempo de ativação da protrombina, peptídeo natriurético do tipo B (BNP), noradrenalina, e atividade de renina plasmática. O eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado para confirmar o ritmo sinusal . Todos os pacientes foram classificados segundo a classificação de Child-Turcotte-Pugh (tabela 1).

Tabela 1 - Classificação de Child-Turcotte-Pugh

Dados clínicos e laboratoriais	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Encefalopatia (grau)	Ausente	1-2	3-4
Ascite	Ausente	Discreta (ou controlada por diuréticos)	Ao menos moderada apesar do uso de diuréticos
Tempo de protrombina (segundos além do controle) Ou INR Ou atividade de protrombina	<4 <1.7 >50%	4-6 1.7-2.3 40-50%	>6 >2.3 <40%
Albumina (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirrubina total (mg/dL)	<2	2-3	>3
(A): 5-6, (B): 7-9, (C): 10-15			

Legenda: mg/dL : miligrama por decilitro; g/dL : grama por decilitro; %: porcentual.

3.1.3 Ecocardiografia

O ecocardiograma transtorácico foi realizado com um sistema comercialmente disponível (S6, General Electric, Milwaukee, EUA), e as imagens foram digitalmente armazenados para posterior análise off-line e os dados anotados em questionário próprio (APÊNDICE B). Os exames foram realizados por 2 ecocardiografistas, sendo o primeiro para obtenção dos dados da pesquisa e o segundo para obtenção dos dados para comparação inter-examinador. As dimensões e fração de ejeção (método biplanar de Simpson) do ventrículo esquerdo (VE) foram obtidas a partir do modo-M e bidimensional (2D) de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵⁰. A função sistó-diastólica foi determinada pelo índice de Tei usando o Doppler pulsátil tecidual. A função diastólica do VE foi determinada pela velocidade do fluxo diastólico mitral e pela velocidade de movimentação do anel mitral lateral e medial. As velocidades das ondas dos enchimentos do VE passivo (E) e ativo (A) foram determinadas pelo Doppler pulsado

com o volume da amostra posicionado na ponta da válvula mitral; a razão E / A foi então calculada. O tempo de desaceleração da onda E (TDE) também foi medido. O pico de velocidade diastólica precoce do anel mitral (Em) foi determinada utilizando Doppler tecidual pulsátil, colocando-se o volume da amostra nos segmentos lateral e medial do VE.^{51,52} O tamanho do átrio esquerdo foi avaliada através do diâmetro ântero-posterior (eixo longitudinal paraesternal) e o volume máximo no eixo apical quatro câmaras no final da sístole através do método de disco.

3.1.3.1 *Strain* do miocárdio

O *strain* 2D do VE foi medido de forma não invasiva através da técnica do speckle tracking⁵³. O *strain* 2D longitudinal global e segmentar do VE foram determinados a partir dos eixos apicais de 4, 3 e 2 câmaras. O *strain* 2D circunferenciais e radiais foram obtidos a partir do corte paraesternal eixo curto ao nível da válvula mitral. Para avaliar a torção do miocárdio, o *strain* circunferencial apical foi medido. Para avaliar o *twist* miocárdico ao nível basal do VE, imagens do eixo curto paraesternal foram obtidas em uma secção tão circular quanto possível e com as pontas dos folhetos mitrais no centro do VE. No nível apical, o transdutor foi posicionado caudalmente em um ou dois espaços intercostais (próximo ao nível da oclusão do VE no final da sístole, como recomendado por Van Dalen et⁵⁴. Em seguida, o *twist* miocárdico, definida pela soma de rotação do miocárdio apical e basal, foi calculada, assim como a torção do miocárdio, definido como o valor de torção dividido pela distância longitudinal do VE na sístole. Os valores médios do *strain* 2D longitudinal, circunferencial e radial foram determinados dividindo a soma de todos os *strains* segmentares ao número de segmentos analisados. Caso mais de um segmento não fosse visualizado, o exame seria desconsiderado. O *strain* do ventrículo direito (VD) também foi medido a partir do corte apical quatro câmaras, considerando-se tanto a parede lateral quanto a septal. Durante a aquisição, as imagens foram otimizados para uma taxa de quadros > 50 fps. As análises foram realizadas off-line com o software disponível comercialmente (*strain* 2D, EchoPAC, General Electric, Milwaukee, EUA)

3.2 Análise estatística

Todos os dados numéricos foram descritos com média \pm e desvio padrão. Variáveis discretas foram descritas com número e porcentagem. Para avaliar diferenças de médias foi usado teste *t* de Student ou Mann-Whitney. Para avaliar diferença entre variáveis discretas foi usado o método do cálculo de proporções. Para estudar a correlação entre medidas contínuas foi utilizado *r* de Pearson. Todos os testes foram bicaudados, com confiança de 95% (significância estatística se $p < 0,05$) e poder de 80%. Para comparação de múltiplas variáveis foram realizadas teste ANOVA.

3.3 Aspectos éticos em pesquisa

O projeto de pesquisa desta tese foi recebido no Comitê de Ética e Pesquisa da UERJ em 08.02.2011, sob registro na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) nº 401583 (folha de rosto). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UERJ em 14.04.2011 pelo parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UERJ (COEP) nº 2857/2010, protocolo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 0009.0.228.000-11.

O projeto seguiu critérios exigidos pela instituição selecionada para o estudo. Foram cumpridas as exigências da Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (1996) do Ministério da Saúde. Todos os sujeitos participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual foi concedida garantia de sigilo das informações, anonimato, direito de desistir da pesquisa e ciência do resultado final do trabalho desenvolvido (APÊNDICE A).

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos indivíduos estudados

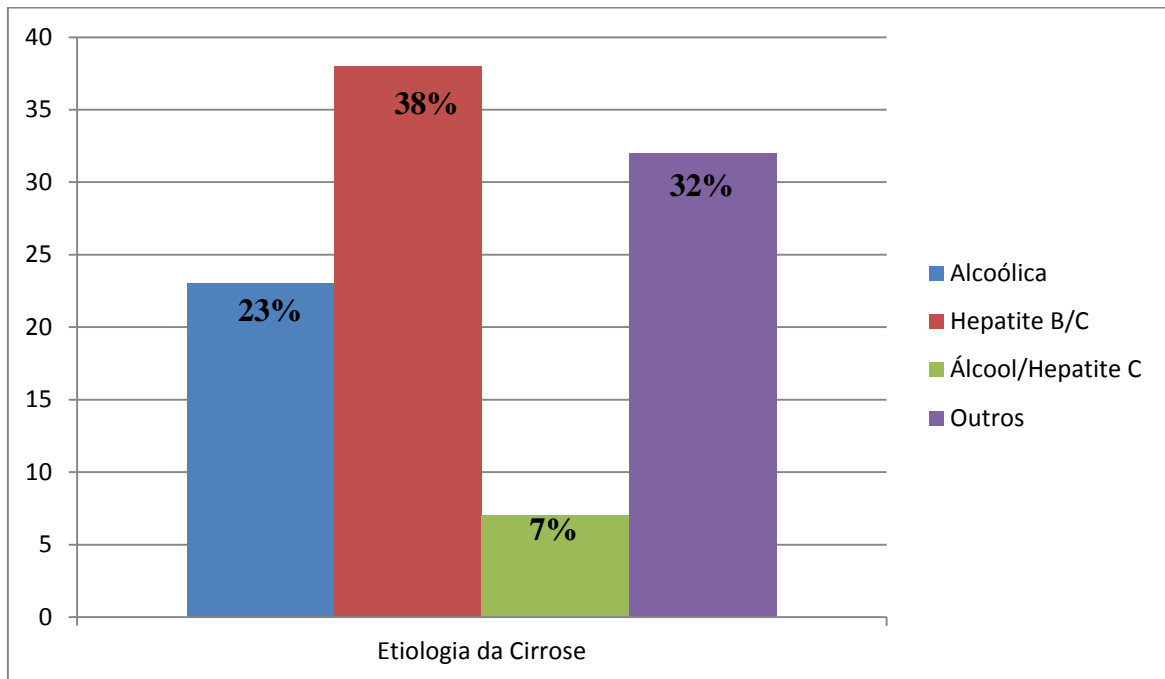
Duzentos e trinta e um pacientes de três diferentes instituições foram inicialmente analisados: 135 pacientes do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ), 72 pacientes do Hospital Federal de Bonsucesso, e 24 pacientes do Hospital da Lagoa. Os seguintes pacientes foram excluídos: 49 pacientes com hipertensão arterial sistêmica, 15 com diabetes insulino-dependente, 12 em ritmo não sinusal, 10 com janela acústica inadequada, , não permitindo análise pelo *speckle tracking* ,12 com doença pulmonar obstrutiva crônica, 16 com doença arterial coronariana, 19 com doença valvar maior do que leve, 10 com doença vascular, 4 com doença renal crônica e 6 com *TIPS*. Em última análise, 78 pacientes foram incluídos no estudo. A tabela 2 mostra as principais características dos pacientes incluídos no estudo. A maioria era do sexo masculino (54%), com idade média de 54 ± 12 anos. Cirrose de etiologia alcoólica foi evidenciado em 23%, devido a hepatite viral em 38%, álcool + hepatite viral em 7%, e outras etiologias em 32% (gráfico 1). Trinta pacientes foram definidos como classe A (38,5%), 30 classe B (38,5%), e 18 de classe C (23%) de acordo com a classificação de Child-Pugh-Turcotte (gráfico 2). Beta bloqueador foi usado por 43% dos pacientes.

Tabela 2 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

VARIÁVEL	CIRROSE N=78
Idade (anos)	54.03 ± 12.90 (18–75)
Sexo masculino (n, %)	43 (54.43%)
Etiologia	
Alcólica (%)	A: 18 (22.78%)
Viral (%)	I: 30 (37.97%)
Alcólica e viral (%)	M: 6 (7.59%)
Outros(%)	O: 24 (31.66%)
Beta bloqueador (%)	34 (43.03%)
Ascite (%)	38 (48.1%)
Bilirrubina total sérica (mg/dL)	2.05 ± 2 (0.23–11.66)
Albumina sérica (g/dL)	3.31 ± 0.72 (1.8–6.0)
INR	1.30 ± 0.29 (0.89–2.23)
Creatinina sérica (mg/dL)	0.90 ± 0.44 (0.42–3.89)
Hematócrito (%)	35.63 ± 5.14 (28–46.10)
Atividade de renina plasmática ^a (ng/mL/h)	7 ± 9.71 (0.30–41.60)
Norepinefrina plasmática ^b (pg/mL)	196.2 ± 134.87 (18–618)
Troponina ^c (ng/mL)	0.05 ± 0 (0.05–0.05)
BNP ^d (pg/mL)	38.14 ± 42.26 (5–181)
Media ± SD	

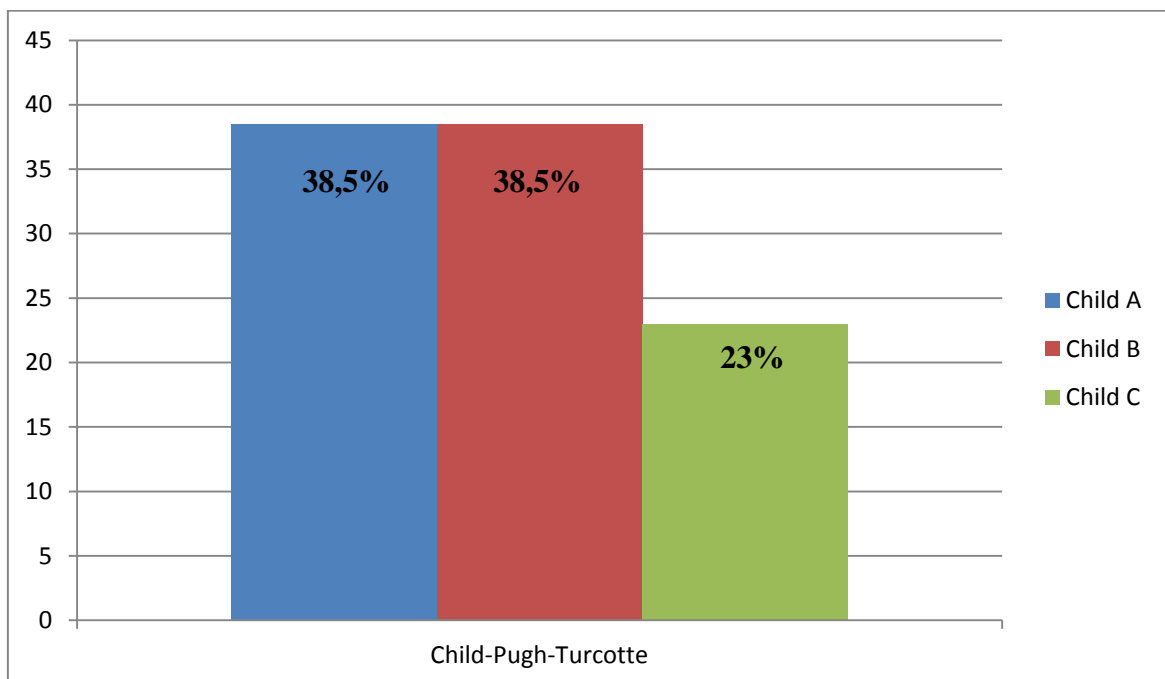
Legenda: mg/dL : miligrama por decilitro; g/dL : grama por decilitro; ng/mL/h: nanograma por mililitro por hora; pg/mL: picograma por mililitro, %: porcentual. Valores de referência: ^aatividade de renina plasmática: 0.2–3.3 ng/mL/h; ^bnorepinefrina plasmática: < 420 pg/mL; ^ctroponina: < 0.4 ng/mL; ^dBNP: < 100 pg/mL.

Gráfico 1 - Etiologia da doença hepática do grupo cirrótico



Fonte: O autor, 2016.

Gráfico 2 - Gravidade da doença hepática de acordo com a classificação de Child-Pugh-Turcotte do grupo cirrótico



Fonte: O autor, 2016.

4. 2 Dados da função diastólica

Não houve diferença entre os grupos cirróticos e controle na relação E / A ($1,16 \pm 0,40$ vs. $1,20 \pm 0,33$; $p = 0,72$), na propagação do fluxo mitral pelo M color Doppler ($74,67 \pm 38,58$ centímetros / s vs. $73,75 \pm 39,51$ centímetros / s ; $p = 0,85$), ou no tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) ($83,16 \pm 31,17$ ms vs. $76,93 \pm 15,5$ ms; $p = 0,16$). No entanto, o TDE ($239,7 \pm 64,42$ ms vs. $191,3 \pm 45,39$ ms; $p < 0,001$) e o volume atrial esquerdo indexado ($31,76 \pm 11,04$ ml / m² vs. $24,37 \pm 8,21$ mL / m²; $p < 0,001$) foram significativamente maiores no grupo cirrótico, indicando disfunção diastólica. A relação E / Em do anel lateral e septal também foi maior em pacientes com cirrose ($7,0 \pm 2,07$ vs. $9,47 \pm 2,14$; $p = 0,009$). Os dados diastólicos ecocardiográficos são demonstrados na tabela 3.

Tabela 3 - Dados ecocardiográficos da função diastólica nos grupos cirróticos e controle

VARIÁVEL	CONTROLE N=47	CIRROSE N=78	p
Relação E/A	1.20 ± 0.33	1.16 ± 0.40	0.72
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	191.3 ± 45.39	239.7 ± 64.42	<0.001
Tempo de relaxamento isovolumétrico (ms)	76.93 ± 16.50	83.16 ± 31.17	0.16
Relação E/Em	7 ± 2.07	$9,47 \pm 2.14$	0.009
Velocidade da propagação do fluxo mitral (cm/s)	73.75 ± 39.51	74.67 ± 38.58	0.85
Volume atrial esquerdo indexado (mL/m ²)	24.37 ± 8.21	31.76 ± 11.04	<0.001

Legenda: Média \pm SDms: milissegundo; cm/s: centímetro por segundo; mm: milímetro; VE: ventrículo esquerdo.

4. 3 Dados da função sistólica

O cálculo da fração de ejeção pelo método de Simpson não diferiu significativamente entre os grupos ($63,42 \pm 10,27\%$ versus $63,91 \pm 10,37\%$; $p = 0,82$). No entanto, os volumes sistólicos e diastólicos indexados mais elevados foram registradas no grupo cirrótico ($17,76 \pm 7,50$ mL / m² vs. $13,77 \pm 5,25$ mL / m²; $p = 0,002$ e $47,59 \pm 16,0$ mL / m² vs $40,0 \pm 11,68$ mL / m²; $p = 0,004$, respectivamente). Não foram observados diferenças entre os grupos em relação à velocidade sistólica do anel mitral lateral e septal determinado por Doppler tissular (Sm) ($8,06 \pm 1,8$ cm / s vs $8,06 \pm 2,1$ cm / s; $p = 0,99$) ou o índice de desempenho do miocárdio (Índice de Tei) tanto do VE ($0,54 \pm 0,9$ vs $0,54 \pm 0,11$; $p = 0,96$) quanto do VD ($0,51 \pm 0,06$ vs. $0,52 \pm 0,09$; $p = 0,80$). No entanto foi detectada por Doppler tecidual, em pacientes com cirrose, aumento da contratilidade longitudinal do VD através da velocidade Sm do anel tricúspide ($14,25 \pm 2,72$ centímetros / s vs. $13,04 \pm 2,02$ centímetros / s; $p = 0,004$), indicando maior eficiência contrátil do VD. Os dados ecocardiográficos da função sistólica são demonstrados na tabela 4. Os demais dados ecocardiográficos são demonstrados na tabela 5.

Tabela 4 - Dados ecocardiográficos da função sistólica nos grupos cirróticos e controle

VARIÁVEL	CONTROLE	CIRROSE	p
	N=47	N=78	
Índice cardíaco (L/min/m ²)	4.44 ± 0.51	5.01 ± 0.85	0.65
Média das ondas Sm septal e lateral (cm/s)	8.06 ± 2.1	8.06 ± 1.8	0.99
Volume sistólico final do VE indexado (mL/m ²)	13.77 ± 5.25	17.76 ± 7.50	0.002
Volume diastólico final do VE indexado (mL/m ²)	40 ± 11.68	47.59 ± 16	0.004
Fração de ejeção do VE (%)	63.91 ± 10.37	63.42 ± 10.27	0.82
Percentual de encurtamento do VE (%D)	39.54 ± 8.25	41.68 ± 7.32	0.13
Índice de Tei do VE	0.54 ± 0.11	0.54 ± 0.9	0.96
Índice de Tei do VD	0.52 ± 0.09	0.51 ± 0.06	0.80
Onda Sm do anel tricúspide lateral (cm/s)	13.04 ± 2.02	14.25 ± 2.72	0.004

Legenda: Média ± SD L/min/m²: litro por minuto por metro quadrado; cm/s: centímetro por segundo; mL/m²: mililitro por metro quadrado; %: percentual; VE: ventrículo esquerdo.

Tabela 5 - Demais variáveis ecocardiográficas nos grupos cirróticos e controle

VARIÁVEL	CONTROLE	CIRROSE	p
	N=47	N=78	
Frequência cardíaca (bpm)	71.42 ± 11.01	73.13 ± 9.92	0.48
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	4.63 ± 0.49	5.7 ± 6.32	0.14
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	2.81 ± 0.37	2.9 ± 0.47	0.36
Espessura do septo interventricular (mm)	0.90 ± 0.16	0.9 ± 0.12	0.64
Espessura da parede posterior do VE (mm)	0.89 ± 0.11	0.91 ± 0.22	0.54
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	27 ± 2.82 (N = 24)	27.25 ± 9.75 (N = 52)	0.90
Tempo de pré-ejeção (ms)	75.35 ± 19.43	74.72 ± 17.48	0.85

Legenda: Média ± SD Bpm: batimento por minuto; mm: milímetro; mmHg: milímetro de mercúrio ms: milissegundo; VE: ventrículo esquerdo.

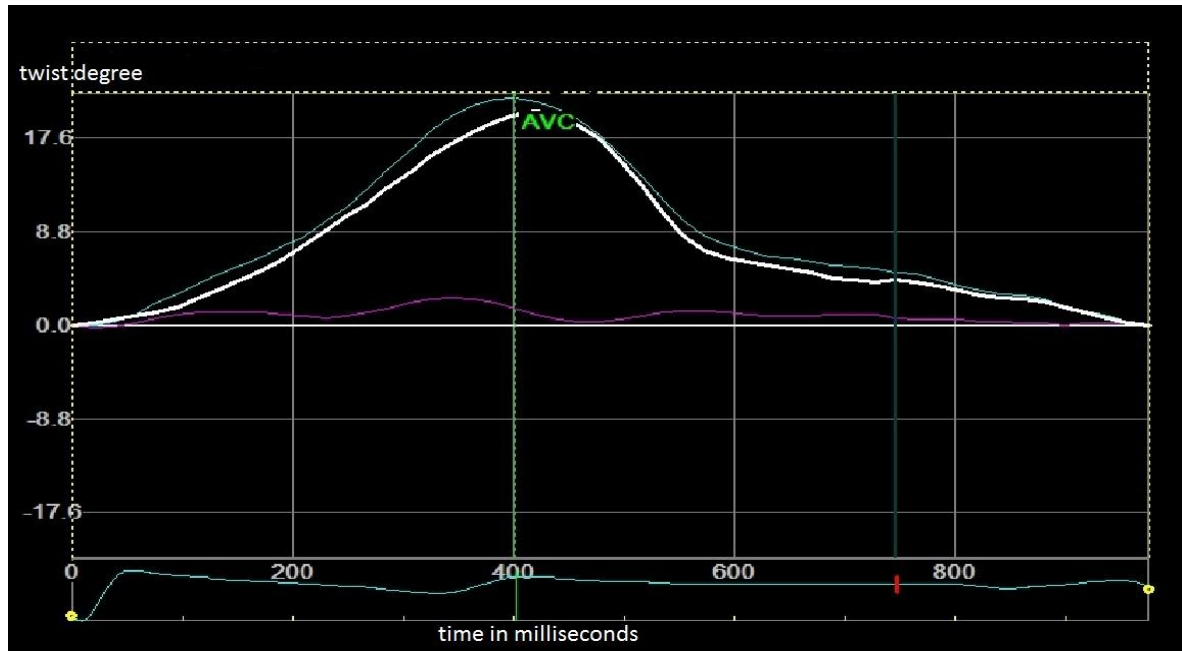
4. 4 Dados do *Strain* 2D

O valor do *strain* 2D global médio longitudinal e circunferencial foi semelhante em ambos os grupos. Os dados ecocardiográficos do *strain* são demonstrados na tabela 6. A deformação miocárdica longitudinal ($-20,39 \pm 2,71\%$ vs. $-20,43 \pm 3,76\%$; $p = 0,83$) e a deformação circunferencial ($-19,0 \pm 4,05\%$ vs. $-19,69 \pm 3,93\%$; $p = 0,32$) não diferiram estatisticamente. Entretanto, os pacientes apresentaram, de forma significativa, maior deformação radial ($52,17 \pm 19,38\%$ vs $44,94 \pm 16,15\%$; $p = 0,03$), (gráfico 3) bem como diminuição do *twist* miocárdio ($10,44 \pm 5,35^\circ$ vs. $13,02 \pm 5^\circ$; $p = 0,008$) (gráfico 4), e da torção do VE ($1,38 \pm 0,75^\circ / \text{cm}$ vs. $1,82 \pm 0,78^\circ / \text{cm}$; $p = 0,008$) (gráfico 5), quando comparados ao grupo controle, indicando disfunção cardíaca subclínica (Figuras 1 e 2).

Tabela 6 - Parâmetros do *strain* nos grupos cirróticos e controle

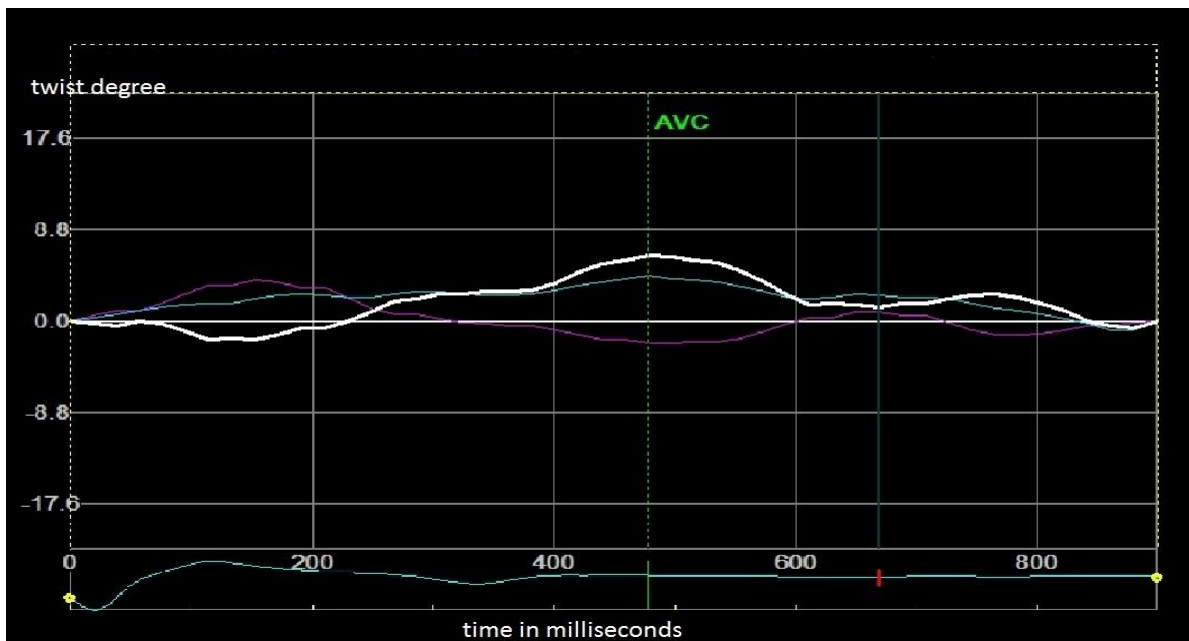
VARIÁVEL	CONTROLE N=47	CIRROSE N=78	p
<i>Strain</i> longitudinal global do VE (%)	-20.39 ± 2.71	-20.43 ± 3.76	0.83
<i>Strain</i> circunferencial global do VE (%)	-19 ± 4.05	-19.69 ± 3.93	0.32
<i>Strain</i> radial global do VE (%)	44.94 ± 16.15	52.17 ± 19.38	0.03
<i>Strain</i> rate longitudinal global do VE (s^{-1})	-1.15 ± 0.15	-1.2 ± 0.20	0.10
<i>Strain</i> longitudinal global do VD (%)	-20.83 ± 4.83	-20.6 ± 7.66	0.94
<i>Twist</i> do VE ($^\circ$)	13.02 ± 5	10.44 ± 5.35	0.008
Torção do VE ($^\circ/\text{cm}$)	1.82 ± 0.78	1.38 ± 0.75	0.008

Legenda: Média \pm SD VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; %; porcentual; s^{-1} : segundo recíproco; $^\circ$: grau; $^\circ/\text{cm}$; grau por centímetro.

Figura 2 - *Twist* do VE em paciente do grupo controle

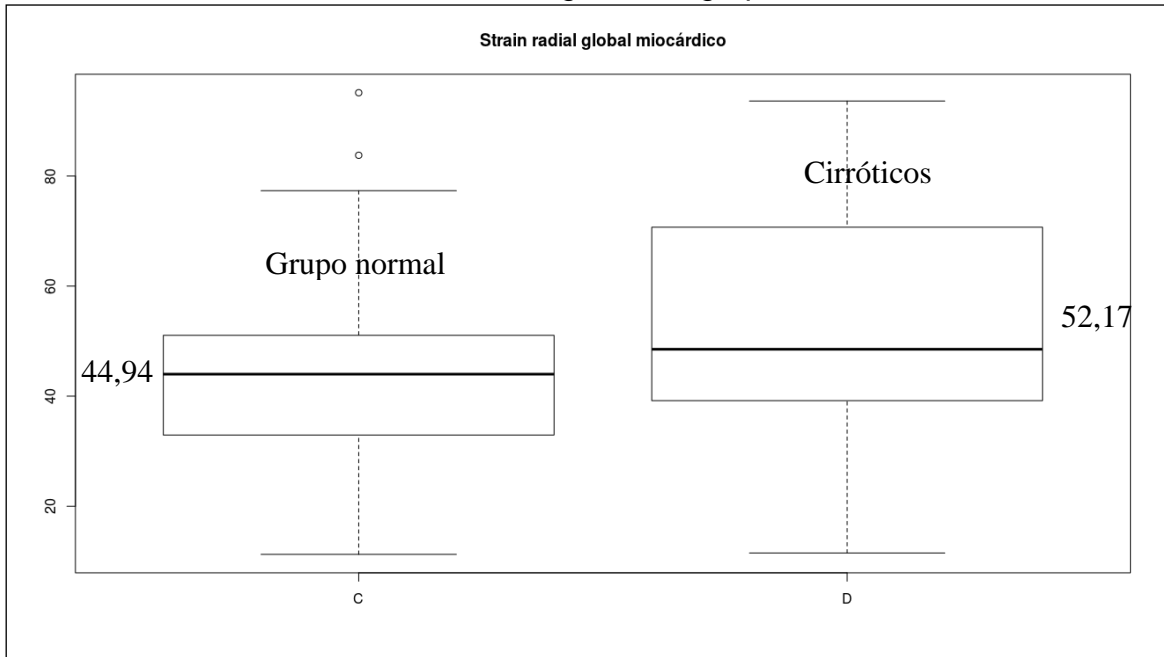
Twist: 17.9°.

Fonte: O autor, 2016.

Figura 3 - *Twist* do VE em paciente do grupo cirrótico

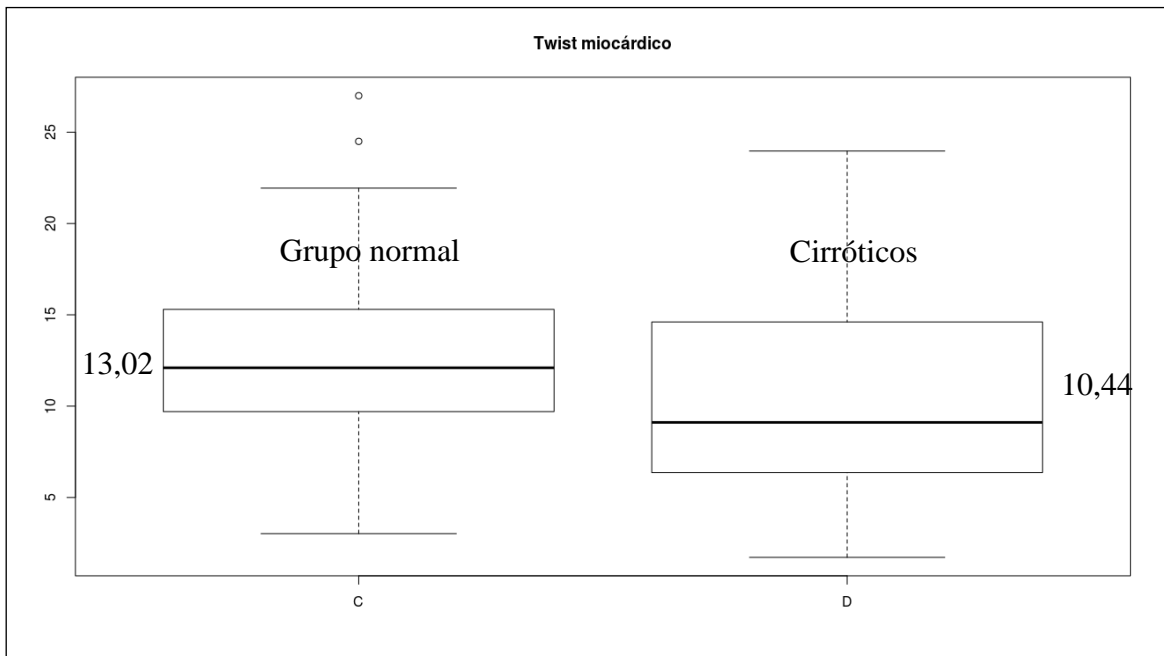
Twist: 6.9°.

Fonte: O autor, 2016.

Gráfico 3 - Valor médio do *strain* radial global no grupo normal e nos cirróticos

Valor dado em porcentual.

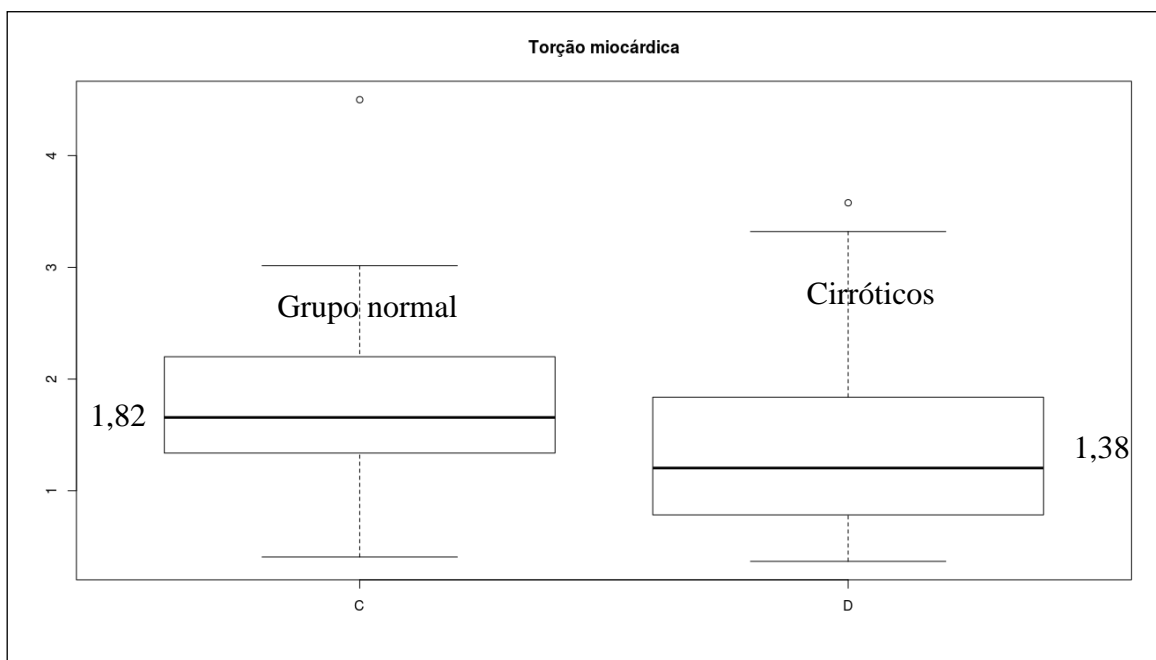
Fonte: O autor, 2016.

Gráfico 4 - Valor médio do *twist* miocárdico no grupo normal e nos cirróticos

Valor dado em graus.

Fonte: O autor, 2016.

Gráfico 5 - Valor médio da torção miocárdica no grupo normal e nos cirróticos



Valor dado em graus por centímetros.

Fonte: O autor, 2016.

4. 5 Avaliação dos Dados Ecocardiográficos no Grupo Cirrótico de Acordo com a Classificação de Child-Turcotte-Pugh

Na avaliação dos dados ecocardiográficos nos pacientes em diferentes estágios da doença hepática não foram observadas mudanças nos parâmetros sistólicos com a piora da doença. Houve piora de alguns parâmetros diastólicos, como aumento da velocidade de propagação do fluxo mitral com a piora da classe funcional (65.17 ± 32.22 cm/s Child A; 76.94 ± 40.76 cm/s Child B; 87.29 ± 42.63 cm/s Child C; $p = <0.0005$) e aumento do volume atrial esquerdo indexado (30.14 ± 9.41 mL/m² Child A; 32.18 ± 10.93 mL/m² Child B; 34 ± 14.02 mL/m² Child C; $p = <0.0005$). Observou-se também aumento do volume diastólico final indexado (43.58 ± 15.02 mL/m² Child A; 48.87 ± 12.90 mL/m² Child B; 52.07 ± 21.06 mL/m² Child C; $p = <0.0005$). Não houve diferença nos valores do strain longitudinal ($-18.87 \pm 3.92\%$ Child A; $-21.75 \pm 3.30\%$ Child B; $-20.84 \pm 3.41\%$ Child C; $p = \text{NS}$), radial ($52.70 \pm 19.43\%$ Child A; $55.64 \pm 19.81\%$ Child B; $45.52 \pm 17.85\%$ Child C; $p = \text{NS}$) e circunferencial ($-19.83 \pm 4.78\%$ Child A; $-19.02 \pm 3.47\%$ Child B; $-20.56 \pm 2.95\%$

Child C; $p = NS$), bem como da torção ($9.58 \pm 5^\circ/cm$ Child A; $11 \pm 5.36^\circ/cm$ Child B; $11 \pm 6^\circ/cm$ Child C; $p = NS$) e do twist do VE ($1.40 \pm 0.8^\circ$ Child A; $1.38 \pm 0.52^\circ$ Child B; $1.36 \pm 0.76^\circ$ Child C; $p = NS$). Esses dados ecocardiográficos são demonstrados na tabela 7.

Tabela 7 - Parâmetros ecocardiográficos no grupo cirrótico de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh

VARIÁVEL	Child A	Child B	Child C	ANOVA p
	N= 30	N= 30	N= 18	
Frequência cardíaca (bpm)	74.23± 12.79	68.39 ± 8.34	71.94 ± 11.12	NS
Índice cardíaco (L/min/m ²)	1950.9±772.76	2056.2 ± 701.62	2493.2 ± 1129.88	NS
Relação E/A	1.16 ± 0.35	1.23 ± 0.41	1.21 ± 0.45	NS
Tempo de desaceleração da onda E (ms)	242.1 ± 67.12	234.3 ± 66.51	245 ± 58.77	NS
Tempo de relaxamento isovolumétrico (ms)	88.03 ± 26.82	82.42 ± 39.90	76.33 ± 18.16	NS
Relação E/Em	8 ± 2.23	7.16 ± 2	8 ± 2.23	NS
Velocidade da propagação do fluxo mitral (cm/s)	65.17 ± 32.22	76.94 ± 40.76	87.29 ± 42.63	<0.0005*†‡
Média das ondas Sm septal e lateral (cm/s)	10.87 ± 3.14	9.74 ± 1.63	9.61 ± 1.53	NS
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	5 ± 0.41	5.77 ± 0.08	5.02 ± 0.60	NS
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	2.91 ± 0.39	2.90 ± 0.43	2.87 ± 0.66	NS
Espessura do septo interventricular (mm)	0.9 ± 0.12	0.90 ± 0.16	0.9 ± 0.13	NS
Espessura da parede posterior do VE (mm)	0.93 ± 0.33	0.9 ± 0.10	0.91 ± 0.10	NS
Volume diastólico final do VE indexado (mL/m ²)	43.58 ± 15.02	48.87 ± 12.90	52.07 ± 21.06	0.003*†‡
Volume sistólico final do VE indexado	16.75 ± 7.58	18.76 ± 5.84	17.74 ± 9.81	NS
Fração de ejeção do VE (%)	62.93 ± 10.79	61.74 ± 9.50	67.11 ± 10.29	NS
Percentual de encurtamento do VE (%D)	42.27 ± 9.10	41.60 ± 6.72	40.89 ± 4.88	NS
Volume atrial esquerdo indexado (mL/m ²)	30.14 ± 9.41	32.18 ± 10.93	34 ± 14.02	0.004*†‡
Pressão sistólica da artéria pulmonar (mmHg)	24.50 ± 6.60 (N: 16)	27.54 ± 9.27 (N: 23)	29.90 ± 13.15 (N:13)	NS
Índice de Tei do VE	0.54 ± 0.11	0.52 ± 0.14	0.55 ± 0.8	NS

Índice de Tei do VD	0.49 ± 0.09	0.52 ± 0.1	0.51 ± 0.09	NS
Onda Sm do anel tricúspide lateral (cm/s)	13.90 ± 2.75	14.65 ± 2.61	14.17 ± 2.91	NS
Tempo de pré-ejeção (ms)	75.03 ± 21.88	74.73 ± 15.24	74.17 ± 3.07	NS
Strain longitudinal global do VE (%)	-18.87 ± 3.92	-21.75 ± 3.30	-20.84 ± 3.41	NS
Strain radial global do VE (%)	52.70 ± 19.43	55.64 ± 19.81	45.52 ± 17.85	NS
Strain circunferencial global do VE (%)	-19.83 ± 4.78	-19.02 ± 3.47	-20.56 ± 2.95	NS
Twist do VE (°)	1.40 ± 0.8	1.38 ± 0.52	1.36 ± 0.76	NS
Torção do VE (°/cm)	9.58 ± 5	11 ± 5.36	11 ± 6	NS

Média ± SD

Bpm: batimento por minuto; L/min/m²: litro por minuto por metro quadrado; ms: milissegundo; cm/s: centímetro por segundo; mm: milímetro; mL/m²: mililitro por metro quadrado; %: porcentual; ° : grau; °/cm; grau por centímetro; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.

*P < 0.05 entre Child–Pugh classes A e B; †P < 0.05 entre Child–Pugh classes A e C; ‡P < 0.05 entre Child–Pugh classes B e C.

4. 6 Avaliação dos Dados Ecocardiográficos no Grupo Cirrótico de Acordo com a faixa etária

Na análise dos valores de torção e twist entre os grupos etários não foram observadas diferenças significativas entre os cirróticos menores que 50 anos, entre 51e 60 anos e nos maiores que 61 anos (tabela 8)

Tabela 8 - Valores do *twist* e da torção do VE no grupo cirrótico por grupo etário de acordo com a classificação de Child-Turcotte-Pugh

Faixa etária	<50 anos	51-60 anos	>61 anos	ANOVA p*
	N= 20	N= 36	N= 22	
Twist do VE (°)	1.37 ± 0.51	1.41 ± 0.50	1.39 ± 0.72	NS
Torção do VE (°/cm)	10.7 ± 5	11 ± 6.1	10.2 ± 6.2	NS

° : grau; °/cm; grau por centímetro; VE: ventrículo esquerdo.

4. 7 Avaliação do *Strain* 2D no Grupo Cirrótico de Acordo com o Uso de Beta Bloqueador

Na análise dos pacientes cirróticos que faziam uso regular de betabloqueador, não foram observadas alteração nos valores do strain 2D comparativamente ao grupo que não utilizavam o beta bloqueador. O valor do strain 2D global médio longitudinal, radial e circunferencial foi semelhante em ambos os grupos. Os dados ecocardiográficos do strain são demonstrados na tabela 9. A deformação miocárdica longitudinal (-19.9 ± 3.8 % vs. -21.2 ± 3.6 %; $p = 0.13$), circunferencial (-19.7 ± 3.4 % vs. -19.7 ± 4.3 %; $p = 0.97$) e radial (47.5 ± 19.1 % vs. 55.6 ± 19.1 %; $p = 0.07$), não diferiram estatisticamente entre os grupos sem e com beta bloqueador respectivamente. Também não foram observadas alterações no strain longitudinal do VD (-20.6 ± 5.7 % vs. -20.6 ± 9.3 %; $p = 0.98$), do twist miocárdio ($10.2 \pm 5.1^\circ$ vs. $10.8 \pm 5.7^\circ$; $p = 0.65$) e da torção do VE ($1.4 \pm 0.7^\circ / \text{cm}$ vs. $1.4 \pm 0.8^\circ / \text{cm}$; $p = 0.66$), na comparação entre os grupos.

Tabela 9 - Valores do *strain* 2D no grupo cirrótico de acordo com o uso de beta bloqueador

VARIÁVEL	Sem Beta-Bloqueador N=44	Com Beta-Bloqueador N=34	p
<i>Strain</i> longitudinal global do VE (%)	-19.9 ± 3.8	-21.2 ± 3.6	0.13
<i>Strain</i> circunferencial global do VE (%)	-19.7 ± 3.4	-19.7 ± 4.3	0.97
<i>Strain</i> radial global do VE (%)	47.5 ± 19.1	55.6 ± 19.1	0.07
<i>Strain</i> rate longitudinal global do VE (s^{-1})	-1.2 ± 0.2	-1.2 ± 0.2	0.38
<i>Strain</i> longitudinal global do VD (%)	-20.6 ± 5.7	-20.6 ± 9.3	0.98
Twist do VE ($^\circ$)	10.2 ± 5.1	10.8 ± 5.7	0.65
Torção do VE ($^\circ/\text{cm}$)	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.8	0.66

Média \pm SD

VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; %; porcentual; s^{-1} : segundo recíproco; $^\circ$: grau; $^\circ/\text{cm}$; grau por centímetro.

4. 8 Reprodutibilidade

Foram obtidos valores excepcionalmente altos de reprodutibilidade intra e interobservador para as medidas ecocardiográficas do *strain*. Em relação a análise intraobservador, a diferença média do *strain* longitudinal global foi de 0,2 com o intervalo interquartil de -0,6 a 1,6. Em relação ao *strain* radial global, a diferença média foi de -2,5 com o intervalo interquartil de -4,0 a -1,2; e em relação ao *strain* circunferencial global, a diferença média foi de -1,7 com o intervalo interquartil de -2,2 a -0,3. Na análise da torção, a diferença média foi de -0,9 com o intervalo interquartil de -2,1 a -0,4.

Na análise interobservador, a diferença média do *strain* longitudinal global foi de 0,7 com o intervalo interquartil de -0,8 a 1,6. Em relação ao *strain* radial global, a diferença média foi de 3,4 com o intervalo interquartil de -5,8 a -0,9; e em relação ao *strain* circunferencial global, a diferença média foi de -1,5 com o intervalo interquartil de -2,4 a -0,4. Na análise da torção, a diferença média foi de -1,2 com o intervalo interquartil de -2,2 a -0.

As diferenças encontradas tanto na análise intra como interobservador não apresentaram significância estatística.

5 DISCUSSÃO

Pacientes com cardiopatia cirrótica de qualquer etiologia podem apresentar condições clínicas associadas à disfunção cardíaca crônica subclínica, e são caracterizados por presença de função cardíaca sistólica inapropriada quando confrontados a situações de estresse (físico, farmacológico ou por sobrecarga volumétrica) e/ou disfunções diastólicas associadas a alterações eletrofisiológicas na ausência de disfunção cardíaca evidente^{6,21}. Por outro lado, a função sistólica tipicamente é normal em repouso⁴⁰. Alterações cardiovasculares, tais como aumento da frequência cardíaca, aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular periférica e, em muitos casos, aumento dos parâmetros da contratilidade ventricular estão presentes em pacientes com doença hepática avançada. Entretanto, o risco dos pacientes cirróticos desenvolverem disfunção cardíaca aumenta em vigência de estresse hemodinâmico mais agudos, como após implante de *shunts* portocava em fases mais avançadas da cirrose. Isso ocorre porque o volume sanguíneo represado no leito esplâncnico é redirecionado ao leito pulmonar, ocasionando sobrecarga cardíaca. Estudo realizado em 50 pacientes cirróticos, sendo 30 pacientes não tratados com *shunts* porto-sistêmicos e 20 pacientes com *shunts* em fase precoce da doença, para prevenção de sangramento de varizes esofageanas, demonstrou que os pacientes com *shunt* apresentavam mudança no padrão hemodinâmico. Houve aumento significativo do volume diastólico final do VE indexado e leve aumento do volume sistólico final do VE indexado, com manutenção do volume sistólico e com os parâmetros de avaliação da função sistólica do VE preservados. Em pacientes em que ocorre o implante tardio de *shunt* porto-sistêmicos, isto é, em fase mais avançada da doença, ocorre sobrecarga cardíaca e possível disfunção sistólica clínica, o que não ocorre em implantes mais precoces do *shunt*, visto que a sobrecarga volumétrica que ocorre no miocárdio após o seu implante estabelece-se de forma gradativa, sem gerar disfunção sistólica⁵⁵

Vários estudos já demonstraram que na cardiopatia cirrótica há várias alterações estruturais, funcionais e eletrofisiológicas¹⁹. Apesar de alguns estudos inconsistentes, possivelmente por diferenças metodológicas, vários trabalhos têm

demonstrado a presença de disfunção diastólica nos pacientes com cardiomiopatia cirrótica⁴².

Os critérios atualmente utilizados para definir disfunção diastólica na cardiomiopatia cirrótica foram adaptados do Congresso Mundial de Gastroenterologia de 2005: redução da relação E/A, aumento do tempo da desaceleração da onda E (>200ms), e aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE (>80ms). Já a disfunção sistólica em pacientes com cirrose é definido como a inabilidade do coração de aumentar o seu débito cardíaco em resposta a um estímulo fisiológico ou farmacológico²¹. Moller and Henriksen demonstraram que o estresse físico em pacientes com cirrose, porém sem evidência de doença cardíaca, estava associado a baixo aumento da fração de ejeção e do débito cardíaco, apesar do aumento da pressão diastólica final do VE⁷.

Atualmente temos diversos critérios para a avaliação da disfunção diastólica⁵⁶. São critérios mais específicos e que não são mais os utilizados pelo Congresso Mundial de Gastroenterologia para a definição de disfunção diastólica. Atualmente, em pacientes com função cardíaca normal, são utilizados uma série de critérios como a definir a existência da disfunção diastólica, tal como a relação E/E´ média, valor da onda E´ do anel septal e lateral, velocidade da regurgitação tricúspide e volume atrial esquerdo indexados. São critérios estabelecidos por consenso, apesar de ainda não efetivamente definidos, mas que, de uma forma geral, estabelece que os redução da relação E/A, aumento do tempo da desaceleração da onda, e aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico do VE são critérios já obsoletos e secundários. Neste trabalho também utilizamos alguns desses critérios, tais como o volume atrial esquerdo e relação E/E´, visando aumentar a especificidade na detecção da disfunção diastólica.

Nosso estudo demonstrou que pacientes com cirrose apresentam volume atrial esquerdo indexado, TDE, e volume diastólico do VE indexado elevados em comparação com o grupo normal, apesar de estarem ainda dentro da faixa de normalidade, indicando uma maior tendência para a disfunção diastólica. Função diastólica anormal na cirrose tem sido demonstrada nos dados recentemente relatados^{19,24}. Estudo realizado por Finucci *et al*⁵⁷ comparou a função diastólica em 42 pacientes cirróticos e em 16 controles e demonstrou aumento do volume diastólico final do VE e do volume atrial esquerdo, aumento do débito cardíaco,

aumento do TDE e diminuição da relação E/A, caracterizando a disfunção diastólica nos cirróticos. No entanto, ao contrário de estudos anteriores não evidenciamos nenhuma diferença na relação E/A. O valor da relação E/A, que até pouco tempo era considerado importante para a detecção e definição da gravidade da disfunção diastólica, atualmente não é mais indicado para a avaliação da diástole em pacientes com função ventricular normal. Isso ocorre porque, frequentemente, enquanto vários parâmetros de avaliação diastólica encontram-se alterados, indicando disfunção diastólica, a relação E/A pode ser completamente normal. Portanto, como os pacientes do nosso estudo apresentavam função cardíaca normal, a utilização deste índice como indicador de disfunção não é indicado. O valor E/Em entre os grupos demonstrou diferença estatisticamente significativa, porém sem valores que atingisse significância clínica.

A disfunção diastólica em pacientes cirróticos geralmente está relacionado ao aumento da espessura da parede miocárdica, em parte, devido ao edema subendocárdica e o desenvolvimento de áreas de fibrose⁵⁸. A anormalidade diastólica cria uma curva de volume-pressão na qual a pressão ventricular é maior do que o normal com qualquer sobrecarga volumétrica adicional. Com o aumento da pressão ventricular, ocorre o aumento do volume atrial esquerdo, visando acomodar o volume sanguíneo que não pode ser adequadamente acomodado no ventrículo esquerdo devido a alteração do relaxamento. Por conseguinte, ocorre resistência ao esvaziamento atrial e com consequente dilatação. Desta maneira, aumento agudo na pressão ventricular em pacientes com cirrose e função sistólica normal pode levar à congestão pulmonar e edema pulmonar agudo.

Em nosso estudo, os marcadores da função cardíaca sistólica (isto é, a fração de ejeção, índice cardíaco e fração de encurtamento) não diferiram estatisticamente entre os grupos. Sampaio *et al.* também não encontraram alterações da fração de ejeção em 109 pacientes com cirrose, em comparação com 18 indivíduos normais (64% vs 61%, $p=0.42$)⁵⁹. Uma possível explicação para a infrequente detecção de disfunção sistólica em pacientes com cirrose é que a vasodilatação esplâncnica existente pode diminuir significativamente a pós-carga. Assim, o coração por trabalhar com uma pós carga reduzida não mostra sinais de disfunção até que seja submetido a sobrecarga volumétrica ou outros testes provocativos.

A função sistólica é usualmente normal em pacientes com cirrose em repouso, mas alguns mecanismos de contratilidade miocárdica podem estar alterados, como, por exemplo, aumento do tempo de ejeção, o que provocaria redução do tempo de pré-ejeção. Devido a esta alteração nos mecanismos de contração, a insuficiência sistólica pode tornar-se evidente durante situações de estresse, quando a fração de ejeção não aumenta conforme esperado apesar do aumento da pressão de enchimento ventricular. A implantação de *TIPS*, que se associa a um aumento do retorno venoso, ou qualquer outro estresse físico, farmacológico, ou até mesmo infeccioso podem demonstrar esta disfunção sistólica latente nos pacientes cirróticos.

Poucos estudos fizeram uso do *speckle tracking* para a avaliação da disfunção cardíaca subclínica em pacientes com cirrose. Nazar *et al*⁶⁰ utilizaram o *speckle tracking* para a avaliação da função cardíaca em 50 pacientes com cirrose, divididos em dois grupos: aqueles com ou sem disfunção diastólica. Eles não encontraram nenhuma diferença significativa nos valores do *strain* radial, circunferencial ou longitudinal entre os grupos. Os valores em ambos os grupos estavam dentro da faixa normal, exceto para o *strain* circunferencial, que foi levemente reduzido em pacientes com disfunção diastólica. Infelizmente esse estudo não teve um grupo controle contra os quais os dados obtidos nos pacientes com cirrose pudessem ser comparados. Sampaio *et al*.⁵⁹ demonstraram redução da deformação longitudinal global em pacientes com cirrose em comparação com o grupo controle (-19,99% vs -22,02; p = 0,003), mas eles não encontraram nenhuma relação entre os valores do *strain* e gravidade da doença hepática. Mais recentemente, Pagourelas *et al*⁶¹ demonstraram que não havia aumento da deformação longitudinal do VE em cirróticos comparativamente a um grupo controle (19 ±1.9% no grupo controle vs 20.1 ±5.3% ,21.3±2.6% e 21±3.4% em Child–Pugh classes A, B, e C, respectivamente, P = NS), havendo porém aumento do twist miocárdico (13.0±3° nos controles vs. 14.9±5°, 16.5±2.8° e 18.2 ± 2.9° em Child–Pugh classes A, B, e C, respectivamente,, P < 0.0005). Nesse estudo foram incluídos 77 homens com cirrose em vários estágios, comparando-os a um grupo controle. Foi observado aumento da fração de ejeção nos pacientes cirróticos (64.6±5.7 % no grupo controle vs 71±9.5%, 71.2±7.1%, e 73±7% em Child–Pugh classes A, B, e C, respectivamente, com P=0.002).

No nosso estudo também não foram observadas diferenças significativas no *strain* longitudinal ou circunferencial, mas o valor do *strain* radial foi maior no grupo com cirrose e parâmetro não avaliado no estudo de Pagourelas *et al*⁶¹. No entanto, os valores do *twist* e da torção do miocárdio foram significativamente reduzidas no grupo cirrose, indicando que, embora os outros índices da função sistólica sejam normais, a disfunção sistólica subclínica já estava presente com base nos parâmetros de deformação. Este aumento na deformação radial pode ser um fator de compensação da queda dos valores da torção e do *twist* miocárdico e, portanto, fator importante na manutenção da contratilidade cardíaca global eficaz.

Avanços recentes na ecocardiografia, especialmente o *speckle tracking*, permitiu um melhor entendimento da fisiologia contrátil cardíaca com o surgimento de novos parâmetros, como a deformação radial, circunferencial e longitudinal⁶². A torção ventricular é outro fator responsável para uma dinâmica cardíaca eficaz e adequada, desempenhando importante papel na sucção e ejeção sanguínea do ventrículo esquerdo. As fibras miocárdicas subepicárdicas estão relacionadas à torção, causando rotação sistólica basal no sentido horário e rotação apical no sentido anti-horário, enquanto as fibras subendocárdicas estão relacionadas à deformação longitudinal⁵³. Em pacientes com cardiomiopatia dilatada, a torção miocárdica ocorre em um padrão não sincronizado, de forma heterogêneo e com menos força de torque. Com isso há a diminuição do relaxamento na fase inicial da diástole, contribuindo para a disfunção sistólica e diastólica⁶¹. O uso de *speckle tracking* para avaliar a rotação do VE fornece valores da torção e do *twist* do miocárdio, e demonstra a dinâmica ventricular esquerda em diferentes cenários clínicos e em muitas doenças cardíacas, permitindo uma melhor conduta terapêutica.

Ao contrário de estudos^{63,64} que mostraram uma mudança na torção e do *twist* com a idade, não houve aumento nos seus valores entre os grupos etários no presente estudo, havendo inclusive redução do *twist* e da torção no grupo cirrótico em relação aos controles. Estudos com voluntários saudáveis têm demonstrado aumento do *twist* com a idade, mais acentuadamente a partir da 5.^a década⁶⁴. Não observamos aumento do *twist* de acordo com o grupo etário, demonstrando que a presença de cirrose, e possível acúmulo de metabólitos, possam ter influência importante na redução da torção e do *twist* ventricular.

A associação com gravidade da doença e disfunção cardíaca sistólica também não foi observada no nosso trabalho, estando esse dado de acordo com estudo prévio⁶⁴. Nesse estudo houve aumento da massa cardíaca, bem como do volume atrial esquerdo indexado, volume diastólico final indexado e da velocidade sistólica de pico do Doppler tissular quando comparados a um grupo controle. Porém, na análise intragrupo, em que só os pacientes cirróticos foram analisados (grupo Child A vs grupo Child B/C) não foram observadas alterações nos parâmetros sistólicos e diastólicos. Já na nossa avaliação, observamos apenas leve aumento nos valores absolutos do volume atrial esquerdo indexado e do volume diastólico do VE indexado com a piora da classe funcional. O principal marcador observado na disfunção diastólica foi a velocidade de propagação do fluxo mitral, parâmetro este não analisado por Merli *et al*⁶⁵. Além disso a nossa análise foi feita por grupo (Child A, Child B e Child C) e não por fusão de grupos, o que pode explicar a os demais parâmetros diastólicos alterados.

Não houve diferença no valor do *twist* miocárdico entre os pacientes que utilizaram ou não beta bloqueadores. Também não houve alterações nos *strains* longitudinal, radial e circunferencial entre os grupos. Esse dado demonstra que o uso do beta bloqueador não apresentou efeito direto na deformidade miocárdica ou da torção/*twist* cardíaco, não sendo, portanto, a sua utilização fator confusional na análise dos dados, não havendo a sua influência na aquisição e determinação dos valores do *speckle tracking*.

Uma possível explicação para os valores de fração de ejeção normal observado no presente estudo é que, apesar da diminuição da contratilidade ventricular devido à diminuição dos valores da torção / *twist* miocárdio no grupo cirrótico, a compensação na contratilidade ocorre através do aumento do *strain* radial e, portanto, nenhuma alteração em parâmetros clássicos de função sistólica é aparente.

Portanto, a presente tese demonstrou, em um estudo transversal consecutivo de pacientes cirróticos, que o *strain* radial cardíaco medido pelo método do *speckle tracking* encontra-se aumentado, enquanto a torção e o *twist* miocárdico encontram-se diminuído, podendo indicar disfunção cardíaca incipiente. Esses achados podem ter significativa relevância clínica porque, uma vez demonstrada a disfunção cardíaca pelo *strain* nos pacientes cirróticos, as condições de estresse

hemodinâmico ou fisiológica (implante de *TIPS*, infecção, transplante hepático) podem impactar negativamente na função cardíaca desses indivíduos.

5. 1 Implicações clínicas

O diagnóstico precoce da disfunção cardíaca subclínica pode ser importante para pacientes cirróticos candidatos a transplante hepático ou implante de *TIPS*, já que a sobrecarga volumétrica que ocorre após esses eventos pode tornar esta disfunção subclínica em um quadro clínico relevante, podendo ocasionar aumento das complicações pós procedimento, com aumento da morbidade e mortalidade.

5. 2 Limitações do estudo

O *strain* 2D foi analisado utilizando um pacote de software offline a partir de um único fornecedor (GE Healthcare) desenvolvido para análise do VE, e, portanto, pode não ser comparável com os valores obtidos por outros fornecedores devido a uma falta de padronização de valores e por detalhes técnicos . Existe um certo grau de variabilidade nas medições de deformação, como relatado com o ventrículo esquerdo, e esta continua a ser uma limitação inerente da técnica. A ressonância magnética, considerada o padrão ouro para confirmar o grau de deformação do miocárdio e de *twist* / torção do miocárdio, não foi utilizado. No entanto, uma vez que a análise da mesma técnica de *speckle tracking* foi realizada em ambos os grupos, pensamos que a realização de ressonância magnética para a comparação inter-grupos não seria necessária.

Para pacientes no grupo da cirrose, a interrupção dos betabloqueadores não foi possível, uma vez que poderia aumentar a incidência de hemorragia digestiva por varizes de esôfago. Assim, de forma ética, optou-se por manter a medicação. Beta-bloqueadores têm uma variedade de potenciais efeitos cardíacos, incluindo desaceleração da frequência cardíaca e melhora da função diastólica. No entanto, a

sua utilização não pareceu causar modificações dos parâmetros diastólicos, uma vez que a diferença na frequência cardíaca entre os grupos não foi significativa.

CONCLUSÕES

No presente grupo de pacientes cirróticos analisados foi evidenciado a tendência à disfunção diastólica comparativamente ao grupo controle, com aumento atrial esquerdo indexado, do volume diastólico ventricular esquerdo indexado e do TDE.

Não houve diferença nos parâmetros clássicos de avaliação da função sistólica entre os grupos analisados.

Na análise do *speckle tracking* houve diminuição significativa do valor da torção e do *twist* miocárdico nos pacientes cirróticos, com aumento do valor do *strain* radial. Não houve alteração nos valores do *strain* longitudinal e circunferencial.

REFERÊNCIAS

1. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, *et al.* Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351–69.
2. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, Krejci J, Poloczko H, Podrouzkova H, *et al.* Left ventricular mechanics in idiopathic dilated cardiomyopathy: systolic-diastolic coupling and torsion. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(5):486–93.
3. Ballester M, Ferreira A, Carreras F. The myocardial band. *Heart failure clin.* 2008;4(3):261–72.
4. Opdahl A, Valle TH, Remme EW, Vartdal T, Pettersen E, Lunde K, *et al.* Apical rotation by speckle tracking echocardiography: a simplified bedside index of left ventricular twist.. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21(10):1121–28.
5. Rüssel LK, Götte MJW, Bronzwaer JG, Knaapen P, Paulus WJ, van Rossum AC. Left ventricular torsion: an expanding role in the analysis of myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img.*2009;2(5):648–55.
6. Sengupta PP, Khandheria BK, Narula J. Twist and untwist mechanics of the left ventricle. *Heart Failure Clin.* 2008;4(3):315–24.
7. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis: pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(8):785–94.
8. Møller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut.* 2008;57(2):268–78.
9. Møller S, Dumcke CW, Krag A. The heart and the liver. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3:51–64.
10. Myers RP, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6(4):44–52.
11. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953;32(10):1025-33.
12. Gould L, Zahir M, Shariff M, DiLieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic heart disease. *Ann Intern Med.* 1969;71(3):543-54.
13. Regan TJ, Levinson GE, Oldewurtel HA, Frank MJ, Weisse AB, Moschos CB. Ventricular function in noncardiacs with alcoholic fatty liver: role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 1969;48(2):397-407.
14. Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 1974;49(4):754-60.

- 15 Fernandez-Sola J, Estruch R, Grau JM, Pare JC, Rubin E, Urbano-Marquez A. The relation of alcoholic myopathy to cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1994;120(7):529-36.
- 16 Guillo P, Mansourati J, Maheu B, Etienne Y, Provost K, Simon O, *et al.* Long-term prognosis in patients with alcoholic cardiomyopathy and severe heart failure after total abstinence. *Am. J. Cardiol.* 1997;79:1276-8.
- 17 Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J. Gastro. Hepatol.* 1999;14:600-8.
- 18 Alexander J, Mishra P, Desai N, Ambadekar S, Gala B, Sawant P. Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(3): 395-9.
- 19 Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, *et al.* Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 2007; 26(5):1131-7.
- 20 Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 2001;49(2):268-75.
- 21 Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, *et al.* Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3200-5.
- 22 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(3):658-62.
- 23 Braverman AC, Steiner MA, Picus D, White H. High-Output Congestive-Heart-Failure Following Transjugular Intrahepatic Portal-Systemic Shunting. *Chest.* 1995;107(5):1467-9.
- 24 Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hanna WJ, Bouchier IA, *et al.* Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 1995;22(3):326-32.
- 25 Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28:59–69.
- 26 Ma Z, Miyamoto A, Lee SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1191-8.
- 27 Garcia-Estan J, Ortiz MC, Lee SS. Nitric oxide and renal and cardiac dysfunction in cirrhosis. *Clin Sci (Lond).* 2002;102(2):213-22.
- 28 Ward CA, Liu H, Lee SS. Altered cellular calcium regulatory systems in a rat model of cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1209-18.

- 29 Kelbaek H, Eriksen J, Brynjolf I, Raboel A, Lund JO, Munck O, *et al.* Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. *Am J Cardiol* 1984;54:852–855.
- 30 Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6): 837-42.
- 31 Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, van Tassell BW, *et al.* Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(7): 539-49.
- 32 Gaskari SA, Honar H, Lee SS. Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3(6): 329-37.
- 33 Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol*. 1997; 273: 537-44.
- 34 Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Central and noncentral blood volumes in cirrhosis: relationship to anthropometrics and gender. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284: 970-9.
- 35 Henriksen JH, Moller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43(4): 218-25.
- 36 Langer DA, Shah VH. Nitric oxide and portal hypertension: interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J Hepatol*. 2006;44: 209-16.
- 37 Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(4): 526-38.
- 38 Møller S, Henriksen JH. The systemic circulation in cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Malden: Blackwell; 2005. p. 139–155.
- 39- Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, González M, Navasa M, Monescillo A, *et al.* Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003;38(5):1210-18.
- 40 Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology*. 1996;24(2): 451-9.
- 41 TimohT, Protano MA, Wagman G, Bloom M, Vittorio TJ. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1649-53.
- 42 Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, Dionigi E, Visentin S, Cirello I, *et al.* Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2007;56:869-75.

- 43 Dandel H, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. *Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability*. *Current Cardiology Reviews*, 2009, 5, 133-148.
- 44 D'Andrea A, Stisi S, Caso P, Uccio FS, Bellissimo S, Salerno G, *et al*. Associations between left ventricular myocardial involvement and endothelial dysfunction in systemic sclerosis: noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Echocardiography* 2007; 24(6): 587-97.
- 45 Bellavia D, Abraham TP, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK, *et al*. Detection of left ventricular systolic dysfunction in cardiac amyloidosis with *strain* rate echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(10): 1194- 202.
- 46 Smedsrud MK, Pettersen E, Gjesdal O, Svennevig JL, Andersen K, Ihlen H, *et al*. Detection of left ventricular dysfunction by global longitudinal systolic *strain* in patients with chronic aortic regurgitation. *JASE*, 2011; 24 (11):1253-1259.
- 47 Wang B, Chen H, Shu X, Hong T, Laia H, Wang C, *et al*. Emerging role of echocardiographic *strain/strain* rate imaging and twist in systolic function evaluation and operative procedure in patients with aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Aug;17(2):384-91.
- 48 Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial *strain* imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–68.
- 49 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, *et al*. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular Heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22)e57-e185.
50. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, *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(12):1440–63.
51. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*. 2003;89(suplemento 3), p.iii18–iii23.
52. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, *et al*. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2)165–93.
53. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, *et al*: Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications

endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:167–205.

54 - van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OI, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Importance of transducer position in the assessment of apical rotation by speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:895–8.

55. Keller H, Bezjak V, Stegaru B, Buss J, Holm E, Heene DL. Ventricular function in cirrhosis and portosystemic shunt: a two-dimensional echocardiographic study. *Hepatology* 1988;8:658–62.

56. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, *et al*. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.

57. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, *et al*. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(3):279–84.

58. Buckberg G, Hoffman JIE, Nanda NC, Coghlan C, Saleh S, Athanasuleas C. Ventricular torsion and untwisting: further insights into mechanics and timing interdependence: a viewpoint. *Echocardiography*. 2011;28(7):782–804.

59. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Carvalho RF, Silva AP, Valente J, *et al*. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int* 2013;33(8):1158–65.

60. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Solà E, Guigou C, *et al*. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. 2012;58(1):51-57.

61. Pagourelias ED, Sotiriou P, Papadopoulos CE, Cholongitas E, Giouleme O, Vassilikos V. Left ventricular myocardial mechanics in cirrhosis: a speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography* 2016;33:223–32.

62 Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popović ZB, Miklović MGM, *et al*: Measurement of ventricular torsion by two dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034–41.

63 Takahashi K, Naami GA, Thompson R, Inage A, Mackie AS, Smallhorn JF. Normal rotational, torsion and untwisting data in children, adolescents and young adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:286-93.

64. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, *et al*. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(8):651–58.

65 Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, *et al.* Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med.* 2013;24:172–6.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Como já informou o seu médico, você é portador de cirrose hepática. Esta doença pode causar alterações significativas na função de outros órgãos, incluindo o coração, dando origem a assim chamada, doença do coração da cirrose. Em função da grande heterogeneidade de dados nos diferentes estudos já realizados, ainda não foram definidas com precisão as possíveis complicações que esse tipo de alterações no coração pode levar. Estudos recentes mostram que pode haver uma relação entre a presença de alterações no coração pela cirrose e o desenvolvimento de complicações tais como a insuficiência renal, que é um importante marcador de gravidade nos pacientes com cirrose. Portanto, o principal objetivo deste projeto é caracterizar as alterações cardíacas que podem ocorrer em pacientes com cirrose e avaliar o impacto dessas alterações na função renal e na sobrevida desses pacientes.

O estudo prevê a realização de um ecocardiograma e coleta de sangue para análise no dia da inclusão no estudo e um seguimento a nível ambulatorial por doze meses após a inclusão (acompanhamento de 3 em 3 meses), com a realização dos exames habituais que seu médico costuma solicitar. O ecocardiograma é a visualização por ultra-som do coração, o que permite estudar as suas características e, pelo menos em parte, a função do coração. O estudo dura aproximadamente 15 minutos e não tem efeitos colaterais. O estudo também inclui a extração de aproximadamente 40 ml de sangue venoso para determinações hormonais. Esta é realizada após um período de repouso de pelo menos uma hora. Esses exames (ecocardiograma e exames de sangue) deverão ser repetidos ao final do estudo (12 meses após a inclusão). Portanto, pedimos sua colaboração neste estudo para que possamos avançar no conhecimento das alterações cardíacas que ocorrem em pacientes com cirrose hepática.

Será garantido o seu anonimato e em caso de sua desistência na participação da pesquisa, haverá a possibilidade fazê-la em qualquer uma das fases do trabalho. Asseguro ainda que não haverá riscos para o(a) senhor(a) e que os benefícios estarão voltados para a finalização e publicação do presente trabalho. Aceitando o (a) senhor (a) permitirá que eu realize o exame e possa utilizar estes dados para a realização de pesquisa científica. Durante a pesquisa, caso o (a) senhor (a) tenha alguns problemas de saúde decorrentes ou não da cirrose, poderá ser excluído da pesquisa, com as devidas orientações.

Você é livre para decidir se aceita participar neste estudo, tem todo o direito de fazer qualquer pergunta sobre a sua doença e solicitar esclarecimentos sobre suas dúvidas antes de decidir se aceita ou não. Além disso, você deve saber que sua aceitação não implica qualquer obrigação da sua parte e que pode retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que haja qualquer desvantagem para você ou no seu tratamento ou no seu relacionamento com seu médico e pessoal hospitalar. Para outras dúvidas contactar Dr. Angelo Antunes Salgado tel 99549763 - Comitê de Ética em Pesquisa/HUPE : 2868-8253

Li a ficha de informações sobre o estudo que me foi entregue. Pude fazer perguntas sobre o estudo. Recebi suficientes informações sobre o estudo. Fui informado adequadamente pelo Dr. Angelo Salgado, ou por um de seus colaboradores. Entendo que minha participação é voluntária. Entendo que posso deixar o estudo a qualquer momento, sem ter que dar explicações e sem impacto no meu tratamento. Presto livremente minha concordância em participar do estudo.

_____	_____	_____
Nome	Assinatura	Data
Dr. Angelo Antunes Salgado	_____	_____
Pesquisador	Assinatura	Data

APÊNDICE B - Ecocardiograma de inclusão dos pacientes cirróticos

Ecocardiograma de inclusão dos pacientes cirróticos

Nome: _____ **Data:** _____ **Altura:** _____

Data de nascimento: _____ **Peso:** _____

AO: _____ AE: _____ VE diast: _____ VE sist: _____
 VD: _____ SIV: _____ PP: _____ TSVE: _____
 Fração de ejeção: Cubo: _____ Teichholtz: _____ Simpson: _____
 Vol. Diastólico: _____ Vol. Sistólico: _____
 Vol. Diast.(index): _____ %D: _____ Vol. Sist.(index): _____

			Médias
E			
A			
TDE			
TRIV			
TCI			
M color Doppler			
Intervalo A/E mitral (A Tei)			
Tempo de Ejeção aórtico (B Tei)			
Intervalo A/E tricúspide (A Tei)			
Tempo de Ejeção tricúspide (B Tei)			
Onda S:			
<i>lateral</i>			
<i>septal</i>			
VD			

Onda E:			
<i>lateral</i>			

<i>septal</i>			
<i>VD</i>			
Onda A:			
<i>lateral</i>			
<i>septal</i>			
<i>VD</i>			
TVI Ao			
Volume AE			

TRICÚSPIDE: INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE

PSAP			
-------------	--	--	--

STRAIN 2D

Longitudinal (global)		<i>Strain rate</i>	
<i>anterior (basal)</i>			
<i>antero-septal (basal)</i>			
<i>infero-septal (basal)</i>			
<i>Inferior (basal)</i>			
<i>infero-lateral (basal)</i>			
<i>antero-lateral (basal)</i>			
<i>anterior (médio)</i>			
<i>antero-septal (médio)</i>			
<i>infero-septal (médio)</i>			
<i>Inferior (médio)</i>			
<i>infero-lateral (médio)</i>			
<i>antero-lateral (médio)</i>			
<i>apical</i>			

Radial (global)			
<i>anterior</i>			
<i>antero-septal</i>			

<i>infero-septal</i>			
<i>inferior</i>			
<i>infero-lateral</i>			
<i>antero-lateral</i>			

Circunferencial (global)			
<i>anterior</i>			
<i>antero-septal</i>			
<i>infero-septal</i>			
<i>inferior</i>			
<i>infero-lateral</i>			
<i>antero-lateral</i>			

Torção			
---------------	--	--	--

DISSINCRONISMO

Time do peak			
<i>anterior/inferior</i>			
<i>antero-septal/infero-lateral</i>			
<i>infero-septal/antero-lateral</i>			

Tempo de pré-ejeção			
----------------------------	--	--	--