

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEPATOLOGIA**

Lucas Homercher Galant

**A Capacidade Funcional, Força
Muscular Inspiratória e o Consumo de
Oxigênio Predizem a Mortalidade em
Pacientes Cirróticos.**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2016

Lucas Homercher Galant

A Capacidade Funcional, Força Muscular Inspiratória e o Consumo de Oxigênio Predizem a Mortalidade em Pacientes Cirróticos.

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Hepatologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Dr.Cláudio Augusto Marroni

Porto Alegre

2016

Catalogação na Publicação

Homercher Galant, Lucas

A Capacidade Funcional, Força Muscular Inspiratória e o Consumo de Oxigênio Predizem a Mortalidade em Pacientes Cirróticos. / Lucas Homercher Galant. -- 2016.

123 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia, 2016.

Orientador(a): Cláudio Augusto Marroni.

1. Condição funcional, força muscular e consumo de oxigênio no cirrótico.. I. Título.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho só foi possível com a colaboração de algumas pessoas e instituições que contribuíram nas diferentes etapas do mesmo. Sobre os seguintes, manifesto um agradecimento especial:

Minha família, particularmente a minha mãe Sirlei Homercher Martins pelo apoio constante.

Ao professor Dr. Cláudio Augusto Marroni, que orientou o desenvolvimento deste trabalho.

Às secretárias da Pós-Graduação, em especial, Luciane Spencer, por ser tão paciente e competente nas questões práticas relacionadas a este doutorado.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pelos conhecimentos e vivências transmitidos.

RESUMO

Introdução: As doenças hepáticas repercutem nas funções músculo esqueléticas, que interferem negativamente na capacidade de exercício dos pacientes cirróticos. **Objetivo:** Verificar o Teste da Caminhada dos Seis Minutos (TC6min), Força Muscular Inspiratória (PI_{máx}) e Consumo de Pico de oxigênio (VO_{2pico}) na sobrevida de pacientes cirróticos. **Métodos:** estudo de coorte prospectivo, composto por 158 pacientes com o diagnóstico de cirrose com as respectivas etiologias: vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (HBV) e cirrose alcoólica (CA). Todos os pacientes realizaram o TC6min, manovacuometria, teste ergométrico (VO_{2pico}) e foram acompanhados por um período de 3 anos. **Resultados:** participaram do estudo 114 pacientes do sexo masculino e 44 sexo feminino, 94 pacientes do grupo HCV, 52 pacientes do grupo CA e 12 pacientes do grupo HBV. Na análise da sobrevida, os indivíduos que obtiveram a distância percorrida do TC6min <410m apresentaram sobrevida de 55% vs 97% quando comparados com aqueles >410m, p=0,0001. Em relação à PI_{máx}, os indivíduos que ficaram abaixo de - 70 cmH₂O apresentaram sobrevida de 62% vs 93%, quando comparados com aqueles acima - 70 cmH₂O, p=0,0001. Na comparação do VO_{2pico} aqueles que obtiveram valores abaixo de 17 ml/Kg apresentaram sobrevida de 55% vs 94% quando comparados com valores > 17 ml/Kg, p=0,0001. **Conclusão:** A distância percorrida no TC6min, PI_{máx} e o consumo de oxigênio são variáveis preditoras de mortalidade em pacientes cirróticos.

Palavras-chave: cirrose; consumo de oxigênio; condição funcional; força muscular.

Abstract

Introduction: Liver diseases influence musculoskeletal functions and may negatively affect the exercise capacity of patients with cirrhosis. **Aim:** To test the relationship between the Six-Minute Walk Test (6MWT), maximal inspiratory pressure (MIP), and exercise capacity (VO_{2peak}) measures and the survival rate of patients with cirrhosis. **Methods:** This prospective cohort study consisted of 158 patients diagnosed with cirrhosis with the following aetiology: hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), and/or alcoholic cirrhosis (AC). All patients were followed for three years and submitted to the 6MWT, pressure measurements with a compound gauge, and an exercise test (VO_{2peak}). **Results:** The study included 114 males and 44 females, with 94 patients in the HCV group, 52 patients in the AC group, and 12 patients in the HBV group. The survival rate analysis showed that the individuals who covered a distance shorter than 410 m during the 6MWT had a survival rate of 55% compared with a rate of 97% for the individuals who walked more than 410 m ($p=0.0001$). Individuals with MIPs below -70 cmH₂O had a survival rate of 62% compared with a rate of 93% for those with MIPs above -70 cmH₂O ($p=0.0001$). The patients with VO_{2peak} values below 17 mL/kg had a survival rate of 55% compared with a rate of 94% for those with VO_{2peak} values above 17 mL/kg ($p=0.0001$). **Conclusion:** The 6MWT distance, MIP, and oxygen consumption are predictors of mortality in patients with cirrhosis.

Keywords: cirrhosis, oxygen consumption, functional status, muscle strength.

Lista de Abreviaturas

Adenosina Trifosfato	ATP
Alanina Aminotransferase	ALT
Albumina	Alb
American Thoracic Society	ATS
Antígeno da Hepatite B	AgHB
Aspartato Aminotransferase	AST
Atividades de Vida Diárias	AVD's
Carcinoma hepatocelular	CHC
Centímetro	cm
Child-Turcotte-Pugh	CTP
Child-Turcotte-Pugh A	CTP - A
Child-Turcotte-Pugh B	CTP - B
Child-Turcotte-Pugh C	CTP - C
Chronic Liver Disease Questionnaire	CLDQ
Cirrose Alcoólica	CA
Consumo de pico de Oxigênio	VO _{2pico}
Consumo máximo de Oxigênio	VO _{2máx}
Creatinina	Creat
Desnutrição Protéico- Calórica	DPC
Diabetes Mellitus Tipo 2	DM2
Dilatação Vascular Intrapulmonar	DVIP
Doença Hepática Alcoólica	DHA
Endotelina1	ET-1
Endotelina B	ETB
Escala de esforço modificada de Borg	Borg
Fator de Necrose Tumoral α	TNF α
Fosfocreatina	PCr
Frequência Respiratória	FR
Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio	(P(Aa)O ₂)
Hidrogênio	H+
Índice de Músculo Esquelético	IME
Magnésio total	Mg ²⁺
Medical Outcome Study Form Questionnaire Short Form -36	SF-36

Metros	M
Model for End Stage Liver Disease	MELD
Organização Mundial da Saúde	OMS
Oxído Nítrico	ON
Pressão Expiratória Máxima	PE _{máx}
Pressão Inspiratória Máxima	PI _{máx}
Pressão Parcial de Oxigênio	PaO ₂
Proteína Ligadora do Retinol	RBP
Relação Normalizada Internacional	RNI
Saturação periférica de Oxigênio	SpO ₂
Síndrome Hepatopulmonar	SHP
Teste da Caminhada dos Seis Minutos	TC6min
Teste Ergométrico	TE
Transtiretina	TTR
<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>	TIPS
Transplante	Tx
Unidade Hounsfield	UH
Ventilação/Perfusão	VA/Q
Vírus da Hepatite B	VHB
Vírus da Hepatite C	VHC

Lista de Figuras

Figura 1 (Referencial Teórico) -. Fluxograma demonstrando a consequência da doença hepática no mecanismo de adaptação muscular e repercussões na condição funcional	16
Figura 2 (Referencial Teórico) – Circuito do Manovacuômetro digital MVD 300 da Globalmed®.	28
Figura 3 (Referencial Teórico) - Estudo realizado por Montano-Loza <i>at al.</i>	34
Figura 1 (Artigo principal) – Fluxograma. Distribuição da amostra ao longo de três anos de acompanhamento.	74
Figura 2 (Artigo principal) - Sobrevida através do Teste da Caminhada dos Seis Minutos	75
Figura 3 (Artigo principal) Sobrevida através da Força Muscular Respiratório	76
Figura 4 (Artigo principal) - Sobrevida através do consumo máximo de oxigênio	77
Figura 5 (Artigo principal) – Curva ROC	78

Lista de Tabela

Tabela 1 (Artigo principal) – Características antropométricas e clínicas dos pacientes.	68
Tabela 2 (Artigo principal) – Comparação das variáveis clínicas e do Teste da caminhada dos seis minutos, consumo de oxigênio e força muscular respiratória dos sobreviventes e dos não sobreviventes.	69
Tabela 3 (Artigo principal) – Análise uni e multivariada dos pacientes submetidos ao estudo	70
Tabela 4 (Artigo principal) - Características dos pacientes que foram a óbitos.	71
Tabela 5 (Artigo principal) - Características dos pacientes transplantados	72
Tabela 6 (Artigo principal) - Desempenho do Teste da caminhada dos seis minutos, força muscular e consumo de oxigênio dos pacientes transplantados que foram óbito.	73

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Revisão De Literatura	12
1.2	Cirrose	14
1.3	Vírus da Hepatite C (VHC)	16
1.4	Cirrose Alcoólica (CA)	17
1.5	Vírus da hepatite B (VHB)	19
1.6	Síndrome Hepatopulmonar	20
1.7	Escore MELD (Model for End-stage Liver Disease)	22
1.8	Escore Child-Turcotte-Pugh (CTP).....	24
1.9	Mensuração do Consumo de Oxigênio	26
2	MENSURAÇÃO DA CONDIÇÃO FUNCIONAL	28
2.1	Mensuração da Força Muscular Respiratória.....	29
2.2	Alterações do metabolismo energético.....	32
2.3	Alterações do metabolismo protéico	33
2.4	Sarcopenia	34
3	JUSTIFICATIVA.....	37
4	OBJETIVOS.....	38
4.1	Objetivos Gerais	38
4.2	Objetivos Específicos	38
5	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA (Referencial Teórico)	39
6	ANEXO 1	56
7	ARTIGO PRINCIPAL – Nas normas do Journal of Hepatology	57
8	Artigos Publicados e encaminhados para publicação	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 Revisão De Literatura

A cirrose hepática é caracterizada pela substituição difusa da estrutura hepática normal por nódulos de estrutura anormal, circundados por fibrose, e está presente no estado final de uma série de processos patológicos hepáticos decorrentes de diversas causas¹. Entre suas complicações estão as alterações metabólicas associadas à desnutrição dos pacientes com perda de massa muscular e alterações na funcionalidade associado a um quadro de inatividade física. A associação de todos estes fatores influencia negativamente nas Atividades de Vida Diária (AVD's) e na qualidade de vida dessa população^{2,3,4,5}.

A ascite, complicação prevalente em 50% a 60% dos casos também contribui para uma piora na funcionalidade e qualidade de vida desta população. Acredita-se que ocorra uma desvantagem mecânica na contratilidade do diafragma, o que poderá interferir no comprimento-tensão do músculo e, conseqüentemente, na força muscular respiratória, fator que influencia na relação ventilação perfusão, ocasionando limitação na oferta de oxigênio aos órgãos e tecidos⁶.

Por atingir o paciente de uma forma muito global, tratar a doença hepática tornou-se complicado. O transplante hepático (TxH) comprovadamente possibilita uma maior sobrevida desses indivíduos, e ainda um menor gasto com o tratamento^{7,8,9,10}. Tais dados fizeram com que a procura pelo procedimento cirúrgico para a solução da doença hepática aumentasse significativamente. Dessa forma muitos candidatos passam um longo período na lista de espera, o que favorece o aparecimento de novas complicações, que por sua vez pioram a funcionalidade destes indivíduos

Os cirróticos desenvolvem no percurso da sua doença, independentemente da etiologia, uma evolução progressiva de piora, que pode ser estadiada por parâmetros clínicos e/ou matemáticos (*Child-Turcotte Pugh* ou *Model for End Stage Liver Disease*), que se correlacionam, de maneira linear, com os desfechos de morbi-mortalidade da doença¹¹.

Nas formas compensada da cirrose, pode haver similaridade da sua condição funcional com indivíduos saudáveis, não se observando diferenças marcantes¹².

Nas formas evoluídas ou descompensadas da doença, há comprometimento mais acentuado da capacidade funcional relacionada ao desempenho físico, cárdio-respiratório, muscular, nutricional e de bem estar individual e social, que modificam significativamente estes parâmetros em relação aos indivíduos saudáveis, o que torna incapazes de uma vida saudável e compromete o seu bem-estar e sua vida de relação¹³.

A avaliação da qualidade de vida tem um significado importante na avaliação das doenças hepáticas crônicas. Estudos mencionam a diminuição da relação da qualidade de vida dos pacientes com hepatopatias irreversíveis, quando comparados com indivíduos saudáveis¹⁴. Estas mensurações são realizadas de forma específica, através do questionário *Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)*¹⁵ ou por meio do instrumento genérico *Medical Outcome Study Form Questionnaire (SF-36)*¹⁶.

A mensuração da capacidade cardiorrespiratória e músculo-esquelética ainda é pouco explorada nessa população. Suas alterações decorrem da limitação do parênquima hepático em sintetizar componentes metabólicos importantes que servem de substrato energético para a realização das AVDs¹⁷.

Em situações específicas como nas Síndromes Hépato-Pulmonar e Porto-Pulmonar que são complicações reconhecidas na evolução da cirrose, independente da sua etiologia, que ocorrem em percentuais variados de 15 a 20% na primeira e 1 a 2% na segunda, com gravidade diversa, a segunda mais grave que a primeira¹⁸. As alterações da oxigenação e da capacidade funcional são mais acentuadas, limitando-os no dia a dia. Os portadores dessas síndromes são sedentários, oxigenam mal e apresentam dispnéia que pode ser incapacitante aos exercícios, e o seu prognóstico de sobrevida é abreviado¹⁹.

Uma possível explicação para a redução da sua condição funcional pode estar relacionada com a perda de massa muscular apresentada por este tipo de população, mas também pode ser em decorrência da diminuição na capacidade oxidativa mitocondrial e/ou no número de mitocôndrias presentes no tecido muscular. O índice de Adenosina Trifosfato (ATP), Fosfocreatina (PCr) e Magnésio total (Mg^{2+}) está diminuído no músculo esquelético de pacientes cirróticos. Este conceito foi demonstrado por Jacobsen et al., pois as maiores taxas de PCr e ATP mitocondrial foram apresentadas pelos indivíduos classificados como Child-Turcotte-

Pugh (CTP) A em comparação aos pacientes que apresentavam os escores CTP -B e CTP-C²⁰.

1.2 Cirrose

A cirrose é o estágio final comum de uma série de processos patológicos hepáticos de diversas causas, sendo que a infecção crônica pelos Vírus da Hepatite B e C e o consumo do álcool são os agentes etiológicos mais prevalentes. Cirrose por álcool ou por VHC são as causas mais comuns no mundo ocidental, enquanto que VHB prevalece em muitas partes da Ásia e da África²¹.

Considerada uma das principais causas de doença hepática, a cirrose é responsável por aproximadamente 1,1% das mortes anuais. Em 2001, foi considerada a 14^a causa de morte no mundo e, acredita-se que até 2020, alcançará a 12^a posição, entre as causas de óbito²².

Apesar de haver muitas pesquisas em relação ao desenvolvimento da fibrose hepática, o entendimento de sua etiopatogênese continua controverso. Vários estudos têm demonstrado que a célula-chave na produção da fibrose no fígado é a célula estrelada de Ito, situada no espaço de Disse. Essa é uma célula armazenadora de gordura e de vitamina A que, sob a ação de citocinas fibrogênicas, diferencia-se em miofibroblastos e fibroblastos, engajando-se na ativa síntese dos elementos da matriz hepática (colágenos, elastina, proteoglicanos e proteínas de constituição). A deposição de colágeno no espaço de Disse interfere nas funções metabólicas dos hepatócitos, ocasionando disfunção e diminuição da atividade da síntese protéica²³.

As principais consequências clínicas da cirrose são insuficiência hepática, hipertensão portal (aumento da resistência intra-hepática) e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC). As alterações circulatórias, geralmente verificadas em casos de cirrose (vasodilatação esplâncnica, vasoconstrição extra-esplâncnica, hipoperfusão dos rins, retenção de água e sal, aumento do débito cardíaco), estão intimamente relacionadas com as alterações hepáticas e vasculares decorrentes da hipertensão portal²⁴.

A cirrose apresenta-se sob a forma compensada ou descompensada, sendo que a mortalidade aumenta drasticamente quando os pacientes descompensam. A taxa anual de mortalidade dos pacientes compensados, geralmente assintomáticos,

varia de 1 a 3,4%, já nos descompensados (presença de sangramento visceral, ascite, encefalopatia e síndrome hépato-renal) é de 20 a 57%²⁵.

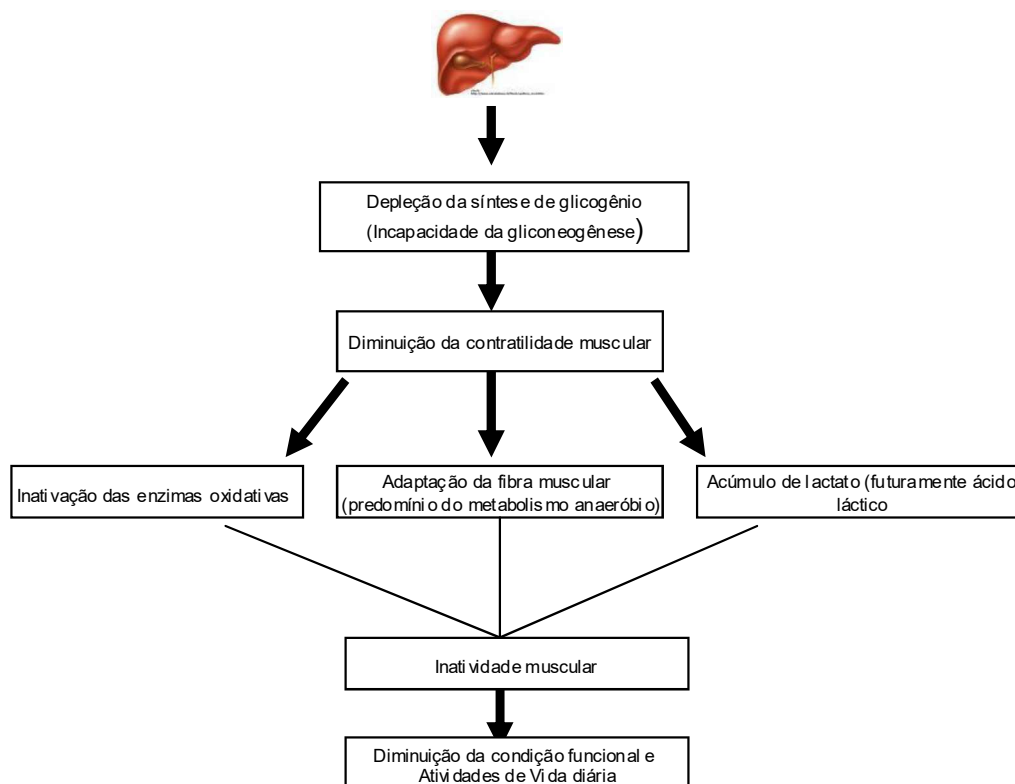
No Brasil, no ano de 2007, 1,75% dos registros de óbitos foram em decorrência de doença Hepática (doença alcoólica – 0,85% e cirrose – 0,90%)²⁶. No Rio Grande do Sul, em 2006, o percentual de óbitos foi de 1,6% (N= 1193). Na Região Metropolitana de Porto Alegre, no ano de 2006, 435 pessoas morreram em decorrência de doença alcoólica hepática e cirrose²⁷.

O prognóstico da cirrose depende da etiologia, da gravidade da hepatopatia, da presença de doenças associadas e das suas complicações. Várias outras pesquisas têm sido feitas com o intuito de encontrar o melhor instrumento, não invasivo e de fácil utilização, para avaliar o grau de comprometimento hepático, bem como o prognóstico dos pacientes²⁸. Dentre os mais utilizados estão os escores CTP e *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD)²⁹. O escore MELD resulta num valor numérico obtido através de uma fórmula logarítmica em que as variáveis são os níveis séricos de creatinina e bilirrubina e o valor do RNI (Relação Normalizada Internacional)³⁰. É utilizado, atualmente, como um dos preditores de mortalidade em pacientes cirróticos, particularmente nos três primeiros meses, além de ser um marcador de prioridade para pacientes em lista de transplante hepático³¹.

Os pacientes cirróticos poderão ter co-morbidades, mais ou menos acentuadas e outras relacionadas com a etiologia da sua doença. Assim, os pacientes com Vírus da Hepatite C (VHC) podem apresentar com maior frequência Diabetes Mellitus, insuficiência renal, doenças de pele e associação com hemoglobinopatias. Os dependentes do álcool, miocardiopatia, neuropatia central ou periférica e alterações musculares. Na sua evolução progressiva, os cirróticos poderão apresentar queixas clínicas mais ou menos acentuadas e frequentes, relacionadas com estas particularidades³².

A capacidade de influência da gravidade da doença hepática em pacientes cirróticos interfere diretamente na sua condição funcional. A deficiência na síntese protéica e a diminuição da capacidade de sustentação hepática de substratos energéticos proporcionam um processo de caquexia persistente nesta população. Tais processos acabam limitando o trabalho de integridade fisiológica do sistema músculo-esquelético, ocasionando consequências prejudiciais na condição funcional, força muscular e na qualidade de vida desses pacientes ³³.

Figura 1 - Fluxograma demonstrando a consequência da doença hepática no mecanismo de adaptação muscular e repercussões na condição funcional.



Fonte: Galant, et al, 2011.

1.3 Vírus da Hepatite C (VHC)

A infecção pelo VHC é, atualmente, uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo ^{34, 35}. Os dados disponíveis sugerem que a prevalência mundial da infecção pelo VHC é de cerca de 2,2-3,0%, ou seja, 130 – 170 milhões de indivíduos infectados ³⁶. Estima-se que, anualmente, surjam, em âmbito mundial, de 3 a 4 milhões de novos casos ³⁷.

No Brasil, ainda não existem estudos capazes de estabelecer sua real prevalência, estima-se que 1% a 2% da população em geral esteja infectada com o Vírus C ³⁸. Dados do Ministério da Saúde (2007) contabilizam 93.238 casos confirmados de hepatite C no Brasil, entre 1996 e 2006, com prevalência de distribuição de 52,5% na Região Sudeste, 31,9% na Região Sul, 6,5% na Região Centro-Oeste, 6,2% na Região Nordeste e 2,9% na Região Norte. A distribuição dos casos de hepatite C, segundo a faixa etária, apresenta uma concentração de casos em adultos com idade entre 40 a 59 anos. Essa distribuição pode ser explicada pela característica clínica da doença, que praticamente tem curso assintomático e padrão de evolução longo ³⁹.

Estudos sugerem que de 3 a 25% dos pacientes cronicamente infectados irão desenvolver cirrose num período de 20 anos e uma proporção significativa (0,2 a 2,5%) vai desenvolver hepatocarcinoma ^{40,41}.

O VHC afeta principalmente o fígado, mas diversos tecidos podem estar envolvidos, resultando num amplo espectro de manifestações extra-hepáticas, entre elas alterações no metabolismo lipídico e Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) ⁴². Entre 20-40% dos pacientes cirróticos desenvolvem DM2, condição que agrega um aumento da mortalidade ⁴³.

Alterações do tecido hepático, em decorrência da fibrose, vão proporcionar um déficit de substratos energéticos e conteúdo protéico para o tecido muscular. Os filamentos protéicos de actina e miosina irão sofrer processos adaptativos e perderão seus componentes contráteis, acarretando na hipotrofia muscular. Concomitantemente, ocorre a alteração no metabolismo lipídico. Acredita-se que o VHC possa influenciar na composição bioquímica das lipoproteínas e, em alguns casos, até mesmo modificar o metabolismo lipídico. Tais aspectos acabam limitando o funcionamento muscular, repercutindo negativamente na realização das atividades de vida diária dos pacientes cirróticos com VHC ⁴⁴.

1.4 Cirrose Alcoólica (CA)

O consumo excessivo de bebidas alcoólicas representa um grave problema à saúde pública mundial, fato que tem despertado interesse de vários pesquisadores. A ingestão abusiva de álcool é uma das causas mais frequentes de cirrose nos países desenvolvidos ⁴⁵. Estudo realizado em 16 Países Europeus, durante 25 anos

(1970 – 2006), evidenciou a associação entre o consumo de álcool e os índices de mortalidade por cirrose ⁴⁶. No Brasil, os dados publicados no Iº Levantamento Nacional sobre padrões de consumo de álcool na população brasileira (2007) constataram que a faixa etária entre 18-24 anos apresentou o maior percentual de dependência (15%), seguida pelas faixas 24-34 anos (9%), 35-44 anos (7%), 45-59 anos (7%) e 60 ou mais (3%)⁴⁷.

A Doença Hepática Alcoólica (DHA), ou seja, hepatopatia induzida pelo etanol e/ou seus metabólitos, pode ser dividida em três formas: esteatose, hepatite alcoólica e cirrose. Tais formas representam etapas evolutivas de um mesmo processo patogênico. Na fase inicial, o aspecto histológico característico é a esteatose (deposição excessiva de gorduras nas células hepáticas), depois predominam a necrose e a inflamação, com surgimento de fibrose, caracterizando a hepatite alcoólica. Com a progressão da fibrose, há a modificação da arquitetura normal do fígado, com formação nodular (cirrose) e com posterior desenvolvimento de hipertensão portal e insuficiência hepática ⁴⁸.

A hepatotoxicidade do etanol está intimamente relacionada com o seu metabolismo, que ocorre, principalmente, no fígado. A metabolização depende das enzimas álcool desidrogenase, aldeído desidrogenase e sistema microssômico de oxidação do etanol. A oxidação do etanol ocorre em duas fases: na primeira, ele é transformado em aldeído acético (substância vasoativa mais tóxica que o próprio etanol); na segunda, o aldeído acético é transformado em acetato. Essas alterações determinam modificações bioquímicas, especialmente o aumento da relação nicotinamida adenina dinucleotídeo hidreto, além da formação de aldeído acético, proliferação microssômica que integram o conjunto de mecanismos responsáveis pela lesão hepática ⁴⁹.

É difícil definir formalmente “um limiar tóxico” de consumo de álcool sobre o fígado. Credita-se que o risco de desenvolver cirrose existe para um consumo superior a 80g/dia de etanol para homens e 60g/dia para mulheres, após período médio de 5 a 10 anos. As mulheres são mais suscetíveis à lesão hepática alcoólica, quando comparadas aos homens. A maior suscetibilidade deve-se principalmente à reduzida atividade da álcool desidrogenase gástrica, o que leva a uma diminuição do metabolismo gástrico do etanol com posterior sobrecarga hepática ⁵⁰.

O mecanismo de ação direta do álcool e/ou seus metabólitos sobre o tecido muscular é atualmente conhecido e elucidado. Ekbom et al., foram os primeiros a

chamar a atenção para uma síndrome muscular crônica, caracterizada por fraqueza e atrofia proximais que surgia como complicação do uso prolongado de etanol ⁵¹. Um significativo quadro histológico é visto no estágio crônico da miopatia alcoólica humana. Uma grande variação no diâmetro das fibras é observada, alguns fascículos são reduzidos e apresentam-se como fibras atrofiadas. São verificados aumento no número dos núcleos subsarcolemais, aumento do tecido conjuntivo intersticial e substituição de fibras destruídas por tecido adiposo. Nas formas subclínicas da doença, o exame histológico mostra alterações muito modestas como aumento dos núcleos subsarcolemais e ocasional atrofia de fibras musculares. A principal alteração histológica observada é a necrose maciça das fibras musculares, com frequentes imagens de degeneração na área de Zencker ⁵².

1.5 Vírus da hepatite B (VHB)

A hepatite B é uma doença infecciosa causada pelo vírus B. Representa um problema de saúde pública mundial, podendo ser prevenida com vacinação. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, mais de 2 bilhões de indivíduos encontram-se infectados pelo VHB, dos quais 350 milhões apresentam infecção crônica ⁵³.

Essa virose mostra-se amplamente distribuída em todos os continentes, predominando no Sudeste Asiático e na África subsaariana. A infecção traz, em longo prazo, a seus hospedeiros, graves consequências ao fígado, podendo levar à cirrose e ao carcinoma hepatocelular. Nos últimos anos, tem-se observado um avanço considerável no diagnóstico e tratamento dessa entidade ⁵⁴.

Os principais grupos de risco para a infecção pelo VHB incluem recém-nascidos de mães infectadas, usuários de drogas ilícitas, pessoas com múltiplos parceiros sexuais, homens que fazem sexo com homens, hemodialisados, profissionais da saúde e indivíduos pertencentes às classes socioeconômicas menos favorecidas ⁵⁵.

Os genótipos do VHB (em número de 8, A-H), parecem ter uma importância crucial no seu manejo, embora não estejam ainda disponíveis para uso clínico. No Brasil, predominam os genótipos A e F, no Sudeste Asiático, B e C, no Sul da Europa; o genótipo D e na América do Norte e na Europa Setentrional o A. As variantes pré-core do VHB são mais comuns nos genótipos B, C e principalmente no

D, o que explica o maior número desses doentes portadores dessas variantes no Sudeste Asiático e nos países mediterrâneos. O genótipo C está associado à doença hepática mais grave e maior frequência ao carcinoma hepatocelular do que o genótipo B; por outro lado, os genótipos A e B respondem melhor ao tratamento com interferon, quando comparados aos C e D e o B mostra índice de soroconversão AgHb e anti-Hbe mais precoce que o C. Portanto, a genotipagem do VHB parece ser útil no manuseio dos pacientes infectados podendo ser incorporada à prática clínica ⁵⁶.

Após a infecção aguda, aproximadamente 3 a 5% dos adultos e até 95% das crianças se tornam portadoras crônicas do VHB. A hepatite B crônica é um processo dinâmico com uma fase replicativa precoce com doença hepática ativa e uma fase tardia com baixa replicação viral e remissão histológica da doença. No entanto, em decorrência do processo de cronicidade do vírus no parênquima hepático, pode evoluir para cirrose e as consequentes alterações da síntese protéica e menor oferta de metabólitos energéticos que acabam limitando a capacidade funcional dos pacientes, acarretando em piora na realização das AVD's⁵⁷.

1.6 Síndrome Hepatopulmonar

A Síndrome Hepatopulmonar (SHP) é caracterizada por uma tríade que envolve doença hepática e/ou hipertensão portal, Dilatações Vasculares Intrapulmonares (DVIP) e anormalidades da oxigenação arterial (pressão parcial do oxigênio (PaO₂)) menor que 70 milímetros de mercúrio (mm Hg) ou gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (P(Aa)O₂) maior que 20 mm Hg em ar ambiente ^{58,59}.

A prevalência da SHP varia de acordo com a população estudada e com os critérios usados para definir a desoxigenação arterial às DVIP. Alguns estudos demonstram que a SHP está presente em 10% a 30% dos pacientes que aguardam na lista de espera para o transplante hepático (TxH), mas somente em 1% dos cirróticos que não estão na lista de espera para esse procedimento^{60,61,62,63,64}. No que diz respeito à população brasileira, Lima et al. demonstrou frequência de 13% em seus pacientes que aguardavam o TxH, valor este que corrobora com os demais encontrados na literatura ⁶⁵. A SHP pode ocorrer tanto na doença hepática crônica como na aguda, mas está mais associada à primeira, e a etiologia não parece estar diretamente ligada com a sua prevalência, tendo em vista que esta já foi descrita em

casos de hipertensão portal não decorrente de cirrose. Este dado sugere que a hipertensão portal é o mecanismo fundamental ligado à patogenia da síndrome ^{66,67}. A presença de shunts intrapulmonares e/ou anormalidades na oxigenação são as alterações mais comuns, ocorrendo em 25%-65% dos pacientes que aguardam o TxH e em 5% dos que não o aguardam ⁶⁸.

Todos os estudos evidenciam um desarranjo estrutural na microcirculação pulmonar que permite a passagem de sangue venoso misto para as veias pulmonares. Desta forma, o principal marcador da SHP é a vasodilatação intrapulmonar, e a principal anormalidade anatômica presente é a dilatação capilar e pré-capilar da circulação pulmonar, local de trocas gasosas. Os capilares pulmonares que geralmente apresentam diâmetro de 8 a 15 µm podem chegar a 500 µm nos pacientes com SHP ^{69,70}. A consequência dessa vasodilatação intrapulmonar é a desoxigenação arterial por três mecanismos: shunt intrapulmonar, desproporção da relação ventilação/perfusão (VA/Q) e limitação da difusão de oxigênio, nomeada por alguns autores como distúrbio difusão-perfusão. O principal mecanismo parece estar relacionado com a menor VA/Q, visto que há um aumento da PaO₂ quando os pacientes respiram uma concentração de 100% de oxigênio, na maioria dos casos ⁷¹. Sugere-se que baixas relações VA/Q (ventilações com excesso de perfusão), sejam mais frequentes em casos leves, enquanto que a presença de shunts intrapulmonares anatômicos, ou seja, perfusão sem ventilação, associados ao desequilíbrio na difusão do oxigênio, ocorram em casos mais graves ⁷². A combinação da dilatação do leito vascular e o alto débito cardíaco, frequente na cirrose, causa o que se chama de defeito difusão-perfusão. Dessa forma a distância que dever ser percorrida pelo oxigênio entre o alvéolo e a região central do capilar fica aumentada, e o tempo de trânsito do fluxo sanguíneo através da vasculatura pulmonar, bem como o tempo disponível para a difusão do oxigênio acaba reduzido. A consequência disso é o decréscimo da oxigenação das hemácias ⁷³.

A etiologia das DVIP, está relacionada com o aumento do Oxído Nítrico (ON) pulmonar através da enzima ON Sintase, mais especificamente pelas suas isoformas induzida (iNOS) e endotelial (eNOS). Ainda não é totalmente compreendida a ligação entre a insuficiência hepática e a hipertensão portal com aumento na produção de ON, aparentemente, isso ocorre por um aumento na produção do vasoconstritor Endotelina1 (ET-1), que por sua vez estimula a produção do receptor Endotelina B (ETB) na microcirculação pulmonar, com consequente

aumento da atividade da eNOS. Além disso, o aumento de mediadores pró-inflamatórios, somado à redução de macrófagos, gera aumento da atividade da iNOS ⁷⁴. Isso pode ser ocasionado por translocação bacteriana e endotoxemia sistêmica, muito provavelmente mediada pelo Fator de Necrose Tumoral α (TNF α) ⁷⁵. Outros mecanismos identificados até agora, seja por estudos clínicos ou experimentais, demonstram um aumento da angiogênese pelo aumento da regulação do fator de crescimento endotelial vascular, o aumento da produção de monóxido de carbono e dos níveis de estrogênio e progesterona ⁷⁶.

As características clínicas da SHP são muito variadas e na maioria dos casos não são sua exclusividade. A maioria dos pacientes apresenta complicações hepáticas antes das pulmonares, mas existem casos em que sintomas respiratórios surgem anos antes da doença hepática ⁷⁷. A dispneia geralmente é insidiosa, e pode ser agravada pelo exercício. A dispneia e a dessaturação na posição de ortostase (Platipnéia e Ortodeoxia) são bastante comuns ⁷⁸. A justificativa para esse fato, é que existe um predomínio de DVIP nos terços inferiores dos pulmões, que por ação da gravidade tornam-se mais perfundidos e com menos trocas gasosas, comprometendo os mecanismos normais de oxigenação ⁷⁹. No exame físico, destacam-se o hipocratismo digital e a cianose. Embora não seja uma exclusividade da SHP, estudos demonstraram haver uma correlação entre a existência de hipocratismo digital e DVIP. Outro achado que tem sido associado à SHP são as aranhas vasculares ^{80,81}. Aparentemente, não existe relação entre a frequência da SHP com fatores clínicos demográficos. Isto sugere que outros métodos diagnósticos, não clínicos, sejam usados para o rastreamento da síndrome.

1.7 Escore MELD (Model for End-stage Liver Disease)

O MELD foi descrito no ano 2.000 para prever a sobrevivência de pacientes cirróticos submetidos à anastomose portossistêmica intra-hepática transjugular ou TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*). O escore foi desenvolvido com base em informações de 231 pacientes submetidos de forma eletiva ao procedimento em diferentes centros dos Estados Unidos ⁸². No seguimento destes pacientes, 110 deles morreram por doença hepática, 70 dos quais em até 3 meses depois do TIPS. Nesse estudo, utilizando o modelo de regressão de azares

proporcionais de Cox, com dados clínicos e laboratoriais, foram identificadas quatro variáveis preditoras de sobrevida: RNI do tempo de protrombina, creatinina sérica, etiologia da doença hepática e bilirrubina total. Para minimizar a influência de valores extremos na análise estatística, as variáveis quantitativas foram transformadas em seus logaritmos naturais e foi atribuído um coeficiente de regressão a cada uma, refletindo seu valor prognóstico para mortalidade ^{83,84}.

Para cada paciente, o escore foi calculado pela equação: $0,957 \log(\text{creatinina [mg/dl]}) + 0,378 \log(\text{bilirrubina [mg/dl]}) + 1,120 \log(\text{RNI}) + 0,643 (\text{causa da cirrose})$.

A etiologia da cirrose recebeu a seguinte pontuação: zero se a origem da doença fosse álcool ou colestase e um para as demais causas. Pacientes com escores acima de 1,8 apresentaram alto risco de mortalidade, com mediana de sobrevida inferior a três meses. Pacientes com cirrose por álcool ou por doença colestática apresentavam discreta maior sobrevida comparados aos com doença secundária a vírus ou a outras etiologias. Como resultado, o escore MELD foi inicialmente designado para refletir esta diferença de mortalidade ⁸⁵.

O MELD foi desenvolvido e testado em pacientes com cirrose avançada, assim, o próximo passo seria investigar sua utilidade em prever a sobrevida de pacientes em lista de espera para TxH. A mortalidade em lista foi proporcional ao escore MELD, com mortalidade de 1,9% para pacientes com MELD < 9 e de 71% para pacientes com MELD > 40. A acurácia do MELD foi de 0,83 para prever mortalidade em 3 meses para pacientes em lista de espera para TxH, superior ao escore CTP (com acurácia de 0,76) ⁸⁶.

Na Santa Casa de Porto Alegre, um estudo avaliou 271 pacientes em lista de espera para TxH. No momento de inclusão em lista, a média de escores MELD foi de 14,8 e, aproximadamente, 61% dos pacientes eram CTP B. Também não foram observadas diferenças na acurácia dos escores MELD e CTP em prever mortalidade em 3 meses: estatística-c 0,79 e 0,70, respectivamente ($p=0,46$) ⁸⁷.

Caracterizada a utilidade do MELD para prever a mortalidade de pacientes com cirrose em lista de espera para TxH e sua maior reprodutibilidade em relação ao Child-Turcotte-Pugh nesta situação, por não incluir variáveis passíveis de classificação subjetiva, como ascite ou encefalopatia hepática, além de ser um escore contínuo que pode ser atualizado de acordo com a evolução do paciente e que enfatiza a prioridade de acordo com a necessidade clínica, de modo que o

paciente com o maior escore MELD (portanto com o maior risco de morte) tem prioridade para a alocação do órgão ⁸⁸.

O MELD também é criticado por limitações relacionadas às características do escore em si e ao seu uso como critério para alocação de órgãos ^{89,90}. O escore MELD em aproximadamente 15% a 20% dos pacientes apresenta limitação na sua acurácia ⁹¹. O modelo foi criado através de análise multivariada, a partir de variáveis escolhidas empiricamente. Embora as variáveis incluídas sejam objetivas, o que representa um avanço em relação a outros modelos, na prática, todas elas podem ser alteradas por intervenções terapêuticas ou por outras condições clínicas, como hemólise ou infecções. Os níveis séricos de creatinina são influenciados pela idade, pela massa corporal e pelo sexo, e seus resultados podem ser alterados em determinadas ocasiões e apresentar variações significativas, de acordo com o método de análise utilizado, capazes de influenciar alterações no MELD com relevância clínica ⁹².

Também é motivo de debate a utilização da RNI, que é uma versão normatizada do tempo de protrombina. A RNI foi desenvolvida para pacientes que recebiam antagonistas da vitamina K e não desenhada ou validada para doentes com hepatopatias. Um fato relevante e com possíveis repercussões clínicas é a variabilidade de resultados da RNI entre laboratórios ^{93,94}. Uma das opções seria modificar a equação para o cálculo do MELD, excluindo RNI. Assim, foi criado e validado outro escore, o MELD-XI ⁹⁵. Sua acurácia como preditor de mortalidade, em curto prazo, de pacientes com cirrose seria comparável à do MELD. Contudo, o assunto ainda é motivo de estudos e está sendo revisado por um grupo de especialistas ⁹⁶.

Em relação à bilirrubina, especula-se que a fração direta possa ser um marcador mais adequado de doença hepática, sendo, então, seu uso mais indicado do que o da bilirrubina total, mas há uma carência de estudos que corroborem este achado ⁹⁷. Por outro lado, em pacientes com doenças colestáticas, os níveis séricos de bilirrubina representam mais o grau de comprometimento da árvore biliar do que o da gravidade da hepatopatia. Assim, o MELD pode superestimar o risco de morte de pacientes com doença colestática ⁹⁸.

1.8 Escore Child-Turcotte-Pugh (CTP)

O escore Child-Turcotte-Pugh é uma modificação do escore Child ou Child-Turcotte. É composto por três variáveis contínuas (bilirrubina total, albumina e tempo de protrombina) e duas variáveis discretas (ascite e encefalopatia hepática). Às variáveis foi atribuída uma pontuação (1, 2 e 3) de acordo com seus respectivos pontos de corte, escolhidos aleatoriamente. O escore é a soma desses pontos, variando de 5 a 15. Os valores obtidos foram organizados de modo a categorizar os cirróticos em três grupos de pacientes com gravidade crescente, identificados pelas letras A, B e C. É habitualmente aceito que pacientes com escore entre 5 e 6 pertençam ao grupo A, entre 7 a 9, ao B e entre 10 a 15, ao grupo C⁹⁹.

O escore CTP foi proposto inicialmente para avaliar o risco cirúrgico para tratamento da hipertensão portal de pacientes cirróticos. Com o passar do tempo, demonstrou ser útil em inúmeras situações envolvendo cirróticos, sendo muito utilizado na clínica diária como fator prognóstico em diferentes cenários, como sangramento por varizes esofágicas, ascite ou descompensação da cirrose causada pelo VHC. Além disso, é útil para estimar sobrevida em cirróticos submetidos a cirurgia não hepática ou a ressecção de CHC¹⁰⁰. No Brasil, também é empregado para caracterizar os critérios mínimos para inclusão de pacientes em lista de espera para TxH¹⁰¹.

Apesar de sofrer algumas críticas – discutidas a seguir –, na clínica diária o escore CTP tem muita utilidade pela sua simplicidade e boa acurácia em diferentes situações; assim, estima-se que permaneça sendo amplamente utilizado¹⁰².

Estudos comparativos mostraram que a acurácia do CTP em prever mortalidade para pacientes cirróticos pode ser igual ou até mesmo discretamente superior à do MELD. Como resultado, não há uma evidência clara de que aplicar o escore MELD a um paciente individual seja melhor e possa fornecer uma informação de prognóstico mais acurada do que utilizar o escore CTP. Para muitos médicos, o escore CTP permanece mais conveniente e prático, pois pode ser calculado à beira do leito¹⁰³.

As limitações do escore CTP foram revisadas e criticadas em relação à seleção empírica das variáveis, à atribuição de pontos de corte arbitrários, aos pesos idênticos para condições heterogêneas e à ausência de outros fatores prognósticos (como função renal). O escore CTP possui um limite na sua pontuação causando um efeito teto, ou seja, ele pode não ser capaz de diferenciar a gravidade da doença em um subgrupo de pacientes. Por exemplo, um paciente com bilirrubina total de 5

mg/dl recebe a mesma pontuação que um paciente com bilirrubina total de 15 mg/dl. Além disso, emprega variáveis subjetivas, como ascite e encefalopatia, que apresentam uma graduação imprecisa e podem ser influenciadas por interpretações subjetivas e por diferentes tipos de tratamentos¹⁰⁴.

Com o objetivo de melhorar a acurácia do escore CTP foi proposta a adição de 1 ponto para a presença de bilirrubina total > 8 mg/dl, prolongamento do tempo de protrombina > 11 s ou albumina < 2,3 g/dl (Huo, Lin et al. 2006). Haveria então uma nova categoria do escore CTP, identificada pela letra D, correspondendo a 16 a 18 pontos. Nesse estudo com 436 pacientes cirróticos, utilizando a estatística-c e mortalidade em 3 meses como desfecho, a área sob a curva para o CTP modificado foi 0,895 comparada a 0,872 para o MELD (p=0,450) e a 0,809 para o CTP original (p <0,001). Portanto, o escore CTP modificado foi melhor preditor de morte que o escore original e praticamente igual ao MELD para predizer morte no período de tempo considerado¹⁰⁵. Entretanto, os achados não foram validados no Ocidente.

1.9 Mensuração do Consumo de Oxigênio

O teste ergométrico (TE) é universalmente aceito como útil na determinação prognóstica, na avaliação da resposta terapêutica e de tolerância ao esforço, especialmente em pacientes cardíacos e pulmonares. O termo “teste de exercício” tem sido descrito por alguns especialistas da área para substituir o termo “teste ergométrico”, que é entendido como limitado para descrever o exame¹⁰⁶.

Utilizando um cicloergômetro como ferramenta, o TE foi introduzido pela primeira vez no Brasil em 1960, tendo como população alvo pacientes cardiopatas. No entanto, apenas em 1972 ele passou a ser utilizado na prática clínica como rotina de diversos serviços. Em 1978 foi publicado o primeiro livro sobre Ergometria no país¹⁰⁶.

Nas últimas décadas houve um grande avanço no conhecimento da fisiopatogenia do exercício, não só em pacientes cardiopatas, mas também em outras populações, e a realização do TE mostrou-se útil na avaliação objetiva da capacidade de exercício e na avaliação de sintomas como dispneia e fadiga, sendo de fundamental importância na aceitação de pacientes para lista de espera de transplantes de coração e pulmão. A Sociedade Internacional de Transplante de

Coração e Pulmão recomenda que pacientes com consumo de pico de oxigênio (VO_{2pico}) menor do que 14 ml/kg sejam aceitos em lista de transplante¹⁰⁷.

Classicamente, o Consumo de Oxigênio (VO_2) tem sido expresso em unidades de volume (ml ou L) em relação à massa corpórea (Kg). O máximo de consumo de oxigênio ($VO_{2máx}$) é considerado apenas quando não há aumento ou ocorre um acréscimo inferior a 150 ml/min ou 2,1ml/kg em decorrência do aumento na intensidade do exercício, no entanto, é possível que esse conceito de valores não se aplique quando é utilizado um protocolo de rampa com pequenos e sucessivos incrementos de carga ou intensidade de esforço. O alcance de $VO_{2máx}$ é dependente do protocolo e/ou ergômetro utilizado, e muitas vezes também de uma capacidade de adaptação do paciente. Estudos relatam que apenas metade dos indivíduos consegue atingir esse valor, e dessa forma, muitos especialistas utilizam o termo VO_{2pico} para o maior valor observado no teste, onde os critérios do $VO_{2máx}$ não são preenchidos^{108,109}.

Os protocolos utilizados para a realização do teste são variados. O protocolo de Bruce é o mais utilizado, e apresenta aumentos progressivos da velocidade e inclinação. O incremento do trabalho não é linear, com grandes e súbitos aumentos entre os estádios, o que o faz, preferencialmente, ser indicado para o estabelecimento do diagnóstico e avaliação física de indivíduos que tenham algum grau de condicionamento. Para pessoas com menor capacidade ou mais idosas, sugere-se o protocolo de Bruce modificado, sugerido por Scheffield, que estabelece no primeiro estágio uma mesma velocidade de 2,7 km/h, mas sem inclinação nos três primeiros minutos. No segundo estágio mantém-se a velocidade, com inclinação de 5%, e a partir do terceiro estágio os protocolos se equivalem¹¹⁰.

2 MENSURAÇÃO DA CONDIÇÃO FUNCIONAL

A corrida de doze minutos foi inicialmente padronizada por Cooper, para avaliar a capacidade física em indivíduos saudáveis, e modificada para caminhada de doze minutos para avaliar a capacidade física de pacientes com bronquite crônica¹¹¹. Posteriormente, Butland et al., exploraram com sucesso a utilização dos testes de caminhada com duração de dois, seis e doze minutos na aferição da capacidade física de portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica¹¹². Desde então, os testes de caminhada vêm sendo utilizados de forma crescente, para avaliar a efetividade de diferentes modalidades de tratamento nas áreas clínica e cirúrgica¹¹³.

Em 1976, McGavin et al., introduziram o TC6min como medida da capacidade funcional em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica¹¹⁴. Recentemente, Troosters et al., mostraram a utilização desse teste ainda para esse fim¹¹⁵. A partir da década de 1980, houve um crescimento da utilização do TC6min na prática clínica, sobretudo na insuficiência cardíaca e nas doenças pulmonares crônicas. No *Studies Of Left Ventricular Dysfunction*, a distância caminhada durante seis minutos foi identificada como variável independente indicadora de mortalidade e de morbidade, em pacientes com insuficiência cardíaca em classes funcionais II e III¹¹⁶.

Foi sugerido que o tipo de esforço, durante o TC6min na insuficiência cardíaca, assemelhava-se à atividade diária, podendo ser considerado um exame submáximo. Carreira et al., concluíram que o TC6min determina importante estresse hemodinâmico e um elevado número de arritmias graves, apesar de refletir melhor as atividades cotidianas do que um teste de consumo máximo¹¹⁷.

Recentemente, tem-se reconhecido que o TC6min pode ser um indicador da capacidade física global e da mobilidade em idosos e não apenas uma medida específica da capacidade cardiovascular¹¹⁸. Duncan et al., relataram que o desempenho no TC6min difere significativamente entre homens idosos com diferentes níveis de prejuízo à mobilidade¹¹⁹, e Harada et al., relataram correlações moderadas entre o TC6min e as medidas de mobilidade, incluindo equilíbrio em pé, velocidade da marcha e força muscular de membros inferiores em pessoas de 65 anos ou mais, podendo ser usado como indicador de quedas¹²⁰.

O TC6min é realizado num corredor reto, plano, com trinta metros de comprimento, sem nenhum tipo de obstáculo. Antes de iniciar o teste, os pacientes são orientados pelo avaliador, que o mesmo não corre nenhum risco na sua

realização, e, durante o teste, é utilizado estímulo verbal padronizado a cada minuto de caminhada, e os pacientes são incentivados a percorrer a maior distância possível. No final do teste, é mensurada a distância percorrida. Os pacientes são monitorados através da frequência respiratória, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio e a sensação de dispnéia e de fadiga nos membros inferiores através da escala de Borg modificada (escala 0-10). O teste é realizado de acordo com a *American Thoracic Society (ATS)* ¹²¹.

No entanto, a análise funcional mensurada através do TC6min nos pacientes hepáticos ainda é pouco explorada, visto que os pacientes mais graves apresentam limitações importantes para a realização das atividades de vida diária em decorrência das manifestações sistêmicas das doenças hepáticas. Os fatores como ascite, encefalopatia hepática e a perda de massa muscular influenciam negativamente na condição funcional e afetam diretamente na qualidade de vida dos hepatopatas ¹²².

2.1 Mensuração da Força Muscular Respiratória

Em 1969, Black et al., introduziram uma forma simples de se medir pressões respiratórias máximas com um manômetro/manovacuômetro graduado em cmH₂O, demonstrando que essa era uma medida quantitativa da função e da força dos músculos respiratórios ¹²³. Desde então, a força muscular respiratória é medida universalmente através da determinação das pressões respiratórias máximas.

Figura 2 - Circuito do Manovacúmetro digital MVD 300 da Globalmed®, para mensurações da Pressão Inspiratória máxima (PImáx) e Pressão Expiratória máxima (PEmáx).



Fonte: Google, 2011.

A força muscular respiratória é medida avaliando-se a pressão respiratória estática máxima que é gerada na boca após inspiração e expiração completas, caracterizando, respectivamente, a PImáx e a PEmáx, que indicam a força dos grupos musculares inspiratórios e expiratórios. De acordo com um estudo, a PImáx é uma medida da força muscular inspiratória, ao passo que a PEmáx mede a força dos músculos abdominais e intercostais. A determinação de PImáx e PEmáx é um método simples, prático e eficaz ¹²⁴.

De acordo com a literatura revisada, Camelo Jr et al., em 1985, foram os primeiros a descrever valores de PImáx e PEmáx de uma amostra da população brasileira, na cidade de Ribeirão Preto, no estado de São Paulo ¹²⁵. Eles avaliaram 60 indivíduos saudáveis de ambos os sexos, com idade entre 20 e 49 anos. Neder et al., em 1999, avaliaram 100 indivíduos saudáveis de ambos os sexos, com idade entre 20 e 80 anos, no estado de São Paulo. Esses autores, por meio da análise de regressão múltipla, foram os primeiros a desenvolverem equações preditivas sexo e idade dependentes para PImáx e PEmáx, a partir de uma amostra da população brasileira ¹²⁶.

Os valores preditos de PImáx e PEmáx, pelas equações de Neder et al ¹²⁶, estão descritos abaixo:

PI_{máx} - Mulheres: $y = -0,49 (\text{idade}) + 110,4$; erro-padrão da estimativa = 9,1

- Homens: $y = -0,80 (\text{idade}) + 155,3$; erro-padrão da estimativa = 17,3

PE_{máx} - Mulheres: $y = -0,61 (\text{idade}) + 115,6$; erro-padrão da estimativa = 11,2

- Homens: $y = -0,81 (\text{idade}) + 165,3$; erro-padrão da estimativa = 15,6

Para avaliação da força muscular inspiratória (PI_{máx}), é solicitado ao indivíduo que realize uma expiração máxima, até o volume residual, e após o posicionamento adequado do equipamento na boca do paciente e realizado uma inspiração forçada máxima. Para avaliação da força muscular expiratória (PE_{máx}), é solicitado ao indivíduo que inicie a manobra a partir da capacidade pulmonar total, que é seguida por uma expiração forçada máxima. Para a realização das manobras, o equipamento deve estar adequadamente posicionado na boca do paciente para não existir falha no teste. Utiliza-se uma presilha nasal para evitar o escape aéreo. A manobra deve ser sustentada pelo menos um segundo, e um tempo total da mesma de no mínimo dois segundos, quando é verificada a pressão de pico. Os resultados são obtidos após a realização de cinco manobras, com intervalo de no mínimo um minuto entre elas, obtendo-se no mínimo três manobras aceitáveis, ou seja, os valores não diferiram entre si por mais de 10%. É registrada a pressão mais elevada em centímetros de água (cmH₂O), e utilizado os valores de normalidade preconizados por Neder ¹²⁶.

A análise da força muscular respiratória é utilizada como preditor de mortalidade em diversas populações, como por exemplo, pacientes cardiopatas e pulmonares crônicos, no entanto em pacientes hepáticos ainda é pouco explorada. Sabe-se que os pacientes com doenças hepáticas apresentam limitações musculares importantes, relacionadas com a hipotrofia e perda de massa muscular. Por vez, acreditamos que a limitação do tecido músculo-esquelético também ocorra

na musculatura respiratória, prejudicando dessa forma a mecânica do sistema respiratório dos pacientes hepatopatas ¹²⁷.

2.2 Alterações do metabolismo energético

A doença hepática crônica resulta em grande impacto nutricional, independente de sua etiologia, pelo fato do fígado responsabilizar-se por inúmeras vias bioquímicas na produção, modificação e utilização de nutrientes e de outras substâncias metabolicamente importantes ¹²⁸. A presença do álcool constitui por si só agravante por promover desvios de vias metabólicas aumentando o consumo energético, a produção de Hidrogênio (H⁺) e das formas ativas do oxigênio ¹⁰⁶. Mesmo sem o álcool, a presença de desnutrição é elevada nessa doença e pode ter valor prognóstico ¹²⁹.

Pacientes com cirrose apresentam desnutrição protéico-calórica (DPC) caracterizada por depleção dos estoques de gordura e/ou massa muscular ¹⁰⁶. Uma das causas da DPC pode ser o déficit de ingestão de substratos energéticos (carboidratos e gorduras), particularmente nos alcoolistas com hepatite grave ¹⁰⁷. Nesses pacientes, anorexia e náusea ocorrem com frequência de 87% e 55%, respectivamente ¹³⁰.

A anorexia pode ocorrer em virtude da inibição do apetite pelo etanol, que chega a suprir 50% do total calórico ingerido ¹³¹. Outros fatores seriam as possíveis deficiências de zinco e magnésio, provocando ageusia, ação hipotalâmica dos níveis elevados de serotonina e a elevação das citocinas, particularmente do fator de necrose tumoral e interleucina ¹³².

Apesar da ingestão dietética reduzida ser considerada o principal fator da DPC na doença hepática, de etiologia alcoólica ou não, há contribuição também da má digestão e má absorção, por enteropatia e deficiências pancreática e biliar ¹³³. A má absorção foi descrita em 26% dos pacientes, em função do aumento na excreção de nitrogênio e gordura nas fezes ¹³⁴.

Os pacientes cirróticos parecem ter depleção de glicogênio hepático e muscular por apresentarem alteração na sua síntese. Desse modo, a oxidação de glicose está diminuída, o que aumenta a dependência à gordura como substrato energético, conforme pode ser evidenciado pelo quociente respiratório, normalmente reduzido nesses pacientes ¹³⁵.

A falha desses mecanismos homeostáticos na doença hepática pode resultar em hipoglicemia ou intolerância à glicose. Em geral, a hipoglicemia é observada na doença hepática aguda e grave, e a intolerância à glicose mais tipicamente na doença hepática crônica e cirrose ¹³⁶. O grau de intolerância à glicose na doença hepática crônica é variável de 57% a 80%, assim como a incidência de diabetes mellitus de 10 a 40% ¹³⁷.

Através disso, a associação de todos estes fatores acaba influenciando diretamente no mecanismo homeostático do tecido muscular, no qual repercutirá diretamente na condição funcional dos pacientes com cirrose ¹³⁸.

2.3 Alterações do metabolismo protéico

Em função da participação do fígado no metabolismo das proteínas plasmáticas e de uma série de aminoácidos, a doença hepática resulta, invariavelmente, em desnutrição protéica, que ocorre em maior frequência que a desnutrição energética. A presença de desnutrição protéica pode ser confirmada, nesses pacientes, pelas depleções das proteínas estruturais plasmáticas, mudança no perfil dos aminoácidos e imunossupressão ¹³⁹.

A redução da massa protéica somática tem sido demonstrada por indicadores antropométricos e bioquímicos, tanto pela excreção urinária de 3-metilhistidina, como de creatinina. Apesar da existência de desnutrição protéica, há falta de consenso entre os pesquisadores quanto à presença de hipermetabolismo protéico nesses pacientes ¹⁴⁰.

Nesse aspecto, há de se considerar a diversidade metodológica empregada, a intensidade da doença e o grau de “shunt” portossistêmico do paciente avaliado, o estado nutricional e a presença ou não do alcoolismo. Na ausência do álcool, os pacientes com insuficiência hepática leve (CTP-A) são normometabólicos por unidade de peso corporal nas condições de jejum e alimentado, enquanto os pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (CTP-B e C) apresentam comportamento hipermetabólico por unidade de massa magra, na situação de jejum ¹⁴¹. Quanto à prevalência de depleção protéica visceral verificada pelos baixos níveis das proteínas plasmáticas, há unanimidade entre os autores, visto que o fígado é responsável pela síntese da maioria delas, incluindo albumina, transferrina,

transtiretina (TTR), proteína ligadora do retinol (RBP), lipoproteínas e fatores de coagulação¹⁴².

O agravamento da insuficiência hepática é caracterizado pela menor metabolização dos aminoácidos aromáticos e sulfurados, cujos produtos (neurotransmissores e mercaptanas) precipitariam os sintomas neurológicos da encefalopatia hepática. As mercaptanas são produtos da metabolização da metionina pelas bactérias intestinais, enquanto o acúmulo no cérebro de neurotransmissores verdadeiros (serotonina) ou falsos (tiramina e octopamina) é consequência da maior passagem de seus precursores (triptofano e fenilalanina) pela barreira hematoencefálica. Contribui para esse transporte a diminuição dos níveis plasmáticos dos aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), provocada tanto pela subnutrição protéica, como pelo hiperinsulinismo, comum nos pacientes cirróticos, que promove maior captação dos aminoácidos de cadeia ramificada pelo músculo, reduzindo suas concentrações plasmáticas e limitando a capacidade de utilização protéica pelo sistema músculo-esquelético¹⁴³.

2.4 Sarcopenia

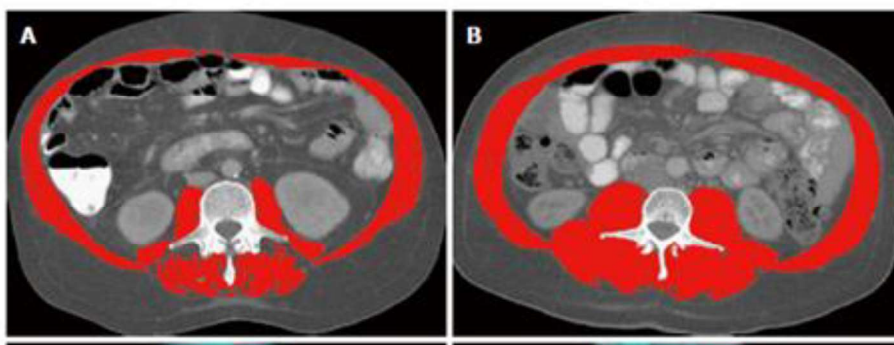
Depleção muscular grave ou sarcopenia é definida como uma massa muscular 2 desvios-padrão abaixo do adulto jovem saudável. Embora a sarcopenia está associado com o envelhecimento, mas também podem estar presente como consequência de doenças crônicas e malignidade, e que em última análise conduz à diminuição da capacidade funcional e maior risco de mortalidade em diferentes grupos¹⁴⁴.

Sarcopenia é caracterizada pela depleção de massa do músculo esquelético, e é um preditor de morbidade e mortalidade em pacientes com doença hepática. A massa muscular esquelética é mantido por um equilíbrio entre a síntese protéica. Pacientes cirróticos tem glicogênio insuficiente devido à limitação da síntese hepática. Tal estado catabólico aumenta o consumo de ácidos aminados como fonte de energia e acelera a decomposição do músculo esquelético para liberar aminoácidos, resultando na sarcopenia. Associado a isso, a sarcopenia contribui para o agravamento de outras complicações de cirrose hepática, incluindo a encefalopatia, ascite e hipertensão portal¹⁴⁵.

Estudos de imagem transversais, incluindo Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) são as ferramentas padrão áureo para quantificar a massa muscular esquelética e constitui, portanto, um bom recurso para avaliação objetiva e detalhada nutricional / metabólica de pacientes cirróticos para a identificação de sarcopenia ¹⁴⁶.

Recentemente, Montano-Loza et al, realizou uma análise da frequência e impacto da sarcopenia em pacientes cirróticos na lista de espera para o transplante hepático. Foi utilizado a tomografia computadorizada com o corte na terceira vértebra lombar (L3), analisados com o software V4.3 SliceOmatic (Tomovision, Montreal, PQ), que permite a demarcação do tecido específico, mensurado através das unidades Hounsfield (UH)¹⁴⁷. O músculo esquelético foi identificado e quantificado por limiares UH de -29 a +150, e a área da secção transversal do tecido muscular e adiposo foi normalizada para a estatura (cm^2 / m^2). O Índice de Músculo Esquelético (IME) L3 (L3 IME) foi expresso como área transversal do músculo / estatura², e pontos de corte para sarcopenia foram baseados em um estudo tomográfico para pacientes com doenças malignas L3 IME: $<42 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ para mulheres e $<50 \text{ cm}^2 / \text{m}^2$ para homens ¹⁴⁷.

Figura 3 – Sarcopenia no paciente cirrótico.



Fonte: Estudo realizado por Montano-Loza et al. Imagem A demonstra um corte transversal tomográfico da terceira vértebra lombar de um paciente cirrótico com sarcopenia que apresenta diminuição da área de secção transversa quando comparado com a Imagem B de um paciente cirrótico não sarcopênico.

A sarcopenia esteve presente em 40% dos pacientes com cirrose a ser avaliados para o transplante hepático no estudo realizado Montano-Loza et al ¹⁴⁸, a sobrevida para doentes cirróticos sarcopênicos foi significativamente pior em comparação com

pacientes não-sarcopênicos (19 ± 6 meses vs 34 ± 11 mo, $p= 0,005$). Em seis meses a sobrevida foi de 71% em sarcopênicos e 90% em não-sarcopênicos, respectivamente; e a frequência de seps e de morte foi significativamente maior nos sarcopênicos do que os pacientes não-sarcopênicos. No respectivo estudo, verificou-se que mesmo que o IMC foi menor nos pacientes cirróticos com sarcopenia, apenas um paciente seria considerado abaixo do peso por critérios comumente aceitos ($IMC \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$). Portanto, não é sarcopenia exclusivamente presente em pacientes com baixo peso, constituindo uma condição escondida que pode estar presente em cirrótico com IMC normal ¹⁴⁸.

Portanto, a avaliação do tecido músculoesquelético deve ser considerada nos pacientes cirróticos, visto que a limitação do tecido muscular é um fator importante para limitação funcional e da qualidade de vida. Todavia aspectos nutricionais necessitam ser avaliados de forma concomitante em decorrência de possíveis injúrias energéticas ocorridas nesses pacientes.

3 JUSTIFICATIVA

Diante da realidade dos acometimentos hepáticos de inúmeros pacientes, a Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, tornou-se referência nesse ramo de saúde. Na literatura nacional e internacional, pouco se tem elucidado a respeito da relação da condição funcional, capacidade de exercício e força muscular respiratória nos pacientes cirróticos, razão pela qual se torna relevante realizar a pesquisa, visando fornecer outras ferramentas diagnósticas no transcorrer da evolução clínica destes pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivos Gerais

Avaliar a influência na mortalidade dos pacientes cirróticos do teste caminhada dos seis minutos, consumo de oxigênio e força muscular inspiratória, ao longo de três anos.

4.2 Objetivos Específicos

Nos pacientes cirróticos, verificar a sensibilidade e especificidade;

1. Do teste da caminhada dos seis minutos como critério de diagnóstico/prognóstico de sobrevida.
2. Da força muscular inspiratória como critério de diagnóstico/prognóstico de sobrevida.
3. Do consumo de oxigênio como critério de diagnóstico/prognóstico de sobrevida.

5 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA (Referencial Teórico)

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet*. 2009;371: 838–851.
2. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 ;21:895-901.
3. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217-31.
4. Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin liver Dis*. 2008; 12:759-68.
5. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004;40:860-7.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:558-67.
7. Cillo U, Amodio P, Ronco C, Soni SS, Zanusi G, Minazzato L, Salari A, Neri D, Bombonato G, Schiff S, Bianco T. Hepatitis C virus adversely affects quality of life. *Blood Purif*. 2011;32(2):144-9.
8. Dharancy S, Lenzye M, Boleslawsky E, Neviere R, Declerck N, Canva V, Wallaert B, Mathurin P, Pruvot FR. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation*. 2008;86(8):1077-1083.
9. Melo-Silva CA, Gaio E, Trevizoli JE, Souza CS, Gonçalves AS, Sousa GC, Takano G, Tavares P, Amado VM. Respiratory mechanics and lung tissue remodeling in a hepatopulmonary syndrome rat model. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;179(3):326-33.

10. Maganty K, Ghanta R, Bejarano P, Weppler D, Tekin A, Moon J, Nishida S, Tzakis A, Martin P. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome due to noncirrhotic portal hypertension. *Transplant Proc.* 2011;43(7):2814-6.

11. Hong SH, Kim JE, Cho ML, Heo YJ, Choi JH, Choi JH, Lee J. Comparison of the Child-Turcotte-Pugh Classification and the Model for End-stage Liver Disease Score as Predictors of the Severity of the Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Living-donor Liver Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2011;26(10):1333-8.

12. Foronczewicz B, Mucha K, Szparaga B, Raczynska J, Ciszek M, Pilecki T, Krawczyk M, Pączek L. Rehabilitation and 6-minute walk test after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;43(8):3021-4.

13. Robinson LR, Switala J, Tarter RE, Nicholas JJ. Functional Outcome After Liver Transplantation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;71(6):426-427.

14. Younossi ZM, Guyatt. Quality-of-Life Assessments and Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;93(7):1037-41.

15. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 1999;45(5):295-300.

16. Cillo U, Amodio P, Ronco C, Soni SS, Zanusi G, Minazzato L, Salari A, Neri D, Bombonato G, Schiff S, Bianco T. Hepatitis C virus adversely affects quality of life. *Blood Purif.* 2011;32(2):144-9.

17. Dharancy S, Lenzye M, Boleslawsky E, Neviere R, Declerck N, Canva V, Wallaert B, Mathurin P, Pruvot FR. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation.* 2008;86(8):1077-1083.

18. Melo-Silva CA, Gaio E, Trevizoli JE, Souza CS, Gonçalves AS, Sousa GC, Takano G, Tavares P, Amado VM. Respiratory mechanics and lung tissue

remodeling in a hepatopulmonary syndrome rat model. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;179(3):326-33.

19. Faustini-Pereira JL, Homercher-Galant L, Garcia E, de Mello Brandão AB, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol.* 2015 May-Jun;14(3):361-8.

20. Jacobsen, EB, Hamberg O, Quistorff B, Ott P. Reduced mitochondrial adenosine triphosphate synthesis in skeletal muscle in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis. *Hepatology.* 2001;34(1):7-12.

21. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet.* 2009;371(9615): 838–851.

22. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 ;21(8):895-901.

22. Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin liver Dis.* 2008; 12(4):759-68.

23. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol.* 2004;40(5):860-7.

24. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.

25. Chok KSh. Management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant. *World J Hepatol.* 2015 May 18;7(8):1142-8.

26. DATASUS. Informações de Saúde: Mortalidade no Brasil. Doenças do Aparelho Digestivo. Brasil: <http://tabnet.datasus.gov.br>; 2007.

27. DATASUS . Estatísticas de Saúde: Mortalidade no Rio Grande do Sul. <http://www.saude.rs.gov.br/wsa/portal/index.jsp?menu=organograma&cod=746>; 2006.

28. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42(1):100-7.

29. Huo TI, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol.* 2005;42(6):826–32.

30. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003; 124(1):91-96.

31. Xiol X, Gines P, Castells L, Twose J, Ribalta A, Fuentes-Arderiu X, et al. Clinically relevant differences in the model for end-stage liver disease and model for end-stage liver disease-sodium scores determined at three university-based laboratories of the same area. *Liver Transpl.* 2009;15(3):300-5.

32. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2601-8.

33. Galant LH, Ferrari R, Forgiarini LA Jr, Monteiro MB, Marroni CA, Dias AS. Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory muscle strength in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1729-30.

34. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):558-67.

35. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003; 362:2095-100.
36. González-Candelas F, López-Labrador FX, Bracho MA. Viruses.Recombination in hepatitis C virus. *Viruses*. 2011;3(10):2006-24.
37. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczyński G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;22(5):9-34.
38. SBH. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. *GED*. 1999;18:53-58.
39. PNHV - Programa Nacional de Hepatites Virais (http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=27220)
Acesso: fev 2011.
40. Hutin Y, Kitler ME, Dore GJ, Perz JF, Armstrong GL, Dusheiko G, et al. The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(1):20–9.
41. Huo TI, Wu JC, Hsia CY, Chau GY, Lui WY, Huang YH, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Hepatitis C virus infection is a risk factor for tumor recurrence after resection of small hepatocellular carcinomas. *World J Surg*. 2004;28(8):787-91.
42. Grigorescu M, Radu C, Crisan D, Grigorescu MD, Serban A, Neculoiu D, et al. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Apionectin Level in Patients with Chronic Hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008;17(2):147-154.
43. Wlazlo N, Sauerwein HP, Schoon EJ, Stehouwer CD, Bravenboer B. Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver: a prognostically unfavourable combination. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155(5):A2213.

44. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, Kaplan LM, Jacoby C, Freeman R, Kaplan MM. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1998;43 (8):1701–1707.
45. Addolorato G, Russell M, Albano E, Haber PS, Wands JR, Leggio L. Understanding and treating patients with alcoholic cirrhosis: an update. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(7):1136-44.
46. Chae HB. Alcoholic liver disease. *Korean J Gastroenterol.* 2009;53(5):275-82.
47. Mincis M. Hepatite Alcoólica. In: In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editors. *Tratado de Hepatologia.* Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p.357-369.
48. Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(1):24-34.
49. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, et al. Gender Differences in Pharmacokinetics of Alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(4):502-507.
50. Osna NA, Thomes PG, Jr TM. Involvement of autophagy in alcoholic liver injury and hepatitis C pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2011;28(20):2507-14.
51. Ekblom K, Hed R, Kirstein L, Åström K-E. Muscular affections in chronic alcoholism. *Arch Neurol.* 1964;(4)10:449-458.
52. Fernández-Solà J, Nicolás JM, Fatjó F, García G, Sacanella E, Estruch R, Tobías E, Badia E, Urbano-Márquez A. Evidence of apoptosis in chronic alcoholic skeletal myopathy. *Hum Pathol.* 2003;34(12):1247-52.
53. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(15):1927-38.

54. Duarte G, Mussi-Pinhata MM, Martinez R, Lemos C, Figueiredo EML, Quintana SM. Frequency of pregnant women with HBsAg in a Brazilian community. *Rev Panam Salud Publica*. 1997;2(1):35-40.
55. Romero M, Madejón A, Fernández-Rodríguez C, García-Samaniego J. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1549-52.
56. Miranda AE, Alves MC, Neto RL, Areal KR, Gerbase AC. Seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and syphilis in women at their first visit to public antenatal clinics in Vitória, Brazil. *Sex Transm Dis*. 2001;28(5):710-3.
57. Ferreira MS e Borges AS. Avanços no tratamento da hepatite pelo vírus B. *Rev Bras de Med Trop*. 2007; 40(4):451-462.
58. Lima B, Martinelli A, França AVC. Síndrome Hepatopulmonar: Patogenia, diagnóstico e tratamento. *Arq Gastroenterol* 2004;41:250-258.
59. Aguillar-Porres M, Altamirano JT, Delgadillo-Torre A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary Hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *European Respiratory Review* 2012;21: 223-233.
60. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125: 1042-1052.
61. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:749-754.
62. Deibert P, Allgaier HP, Loesch S. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterol* 2006;6:15.
63. Abrams GA, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 1997;1:185-97.

64. Saab S, Han ST, Martin P. Liver transplantation. Selection, listing criteria, and preoperative management. *Clin Liver Dis* 2000;4:513-32.

65. Lima B. Prevalência da síndrome hepatopulmonar em cirróticos candidatos a transplante de fígado [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2003.

66. Krowka MJ. Caveats concerning hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2001;34:756-758.

67. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1998;29:129-131.

68. Lenci I, Alviator A, Manzia TM. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:89-94.

69. Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:1-13.

70. Chiesa A, Ciappi G, Baldi L, Chiandussi L. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci* 1969;37:803-14.

71. Rodriguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.

72. Agustí AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:485-491.

73. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: what are we learning from interventional radiology, liver transplantation, and other disorders? *Gastroenterology* 1995;109:1009-1013.

74. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D. Prevention of gram negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:514-517.

75. Thenappan T, Goel A, Marsboom G. A central role for CD68+ macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1080-1091.

76. Krowka MJ. Caveats concerning hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2001;34:756-758.

77. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.

78. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987;62:164-173.

79. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-529.

80. Riegler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:978-983.

81. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe hypoxaemia due to hepatic disease an indication for liver transplantation? A new therapeutic approach [editorial]. *Eur Respir J* 1994;7:839-842.

82. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.

83. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.

84. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-26.

85. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2000;33(2):464-70.

86. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.

87. Brandao A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G. Model for the end-stage liver disease and death prediction in a cohort of Brazilian patients on the waiting list for liver transplantation. *Clin Transplant*. 2008;22(5):651-6.

88. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):110-22.

89. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.

90. Bambha KM, Biggins SW. Inequities of the Model for End-Stage Liver Disease: an examination of current components and future additions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008;13(3):227-33.

91. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):110-22.

92. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl.* 2007;13(4):523-9.

93. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl.* 2007;13(4):523-9.

94. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C. Specific laboratory methodologies achieve higher model for endstage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(8):995-1000.

95. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007;13(1):30-7.

96. Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1349-53.

97. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.

98. Freeman RB, Jr. MELD and liver allocation: continuous quality improvement. *Hepatology.* 2004;40(4):787-9.

99. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9.

100. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008 Feb;28(1):110-22.

101. Brandão A, Marroni C. Modelos prognósticos de sobrevida. In: Mattos AA, Dantas-Correa EB, editors. Tratado de Hepatologia. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p. 867-76.

102. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S100-7.

103. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology.* 2000 Nov;32(5):930-4.

104. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol.* 2001 Jan;34(1):46-52.

105. Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end-stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2006 Jan;12(1):65-71.

106. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla RE, Albuquerque PF, Serra SM et al/ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-26.

107. Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax.* 1988;43(11):388-92.

108. Farrell ET, Bates ML, Pegelow DF, Palta M, Eickhoff JC, O'Brien MJ, Eldridge MW. Pulmonary Gas Exchange and Exercise Capacity in Adults Born Preterm. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 s8.

109. McGavin CR, Gupta SP, Michardy GRJ. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1: 822-23.

110. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20(3): 564-9.

111. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. *JAMA*. 1968;203 (3):201-4.

112. Butland RJ, Pang J, Cross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-six, and 12-minute walking test in respiratory disease. *BMJ*. 1982;284(8):1607-8.

113. Knox AJ, Morrison JFJ, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax*. 1988;43(11):388-92.

114. McGavin CR, Gupta SP, Michardy GRJ. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1: 822-23.

115. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20(3): 564-9.

116. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute Walk Test in patients with Left ventricular Dysfunction: Substudy of Left Ventricular Dysfunction (results of the SOLVD trial). *JAMA*. 1993;27(2):1702- 7.

117. Carreira MA, Franciosa VC, Candia AM. Diferenças entre portadores de Insuficiência Cardíaca de etiologia isquêmica e não isquêmica ao esforço: Teste de seis Minutos versus teste ergométrico. *Rev SOCERJ* 1999, 12(8):22-31.

118. Lord RS, Menz HB. Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(2):907-911.

119. Duncan PW, Chandler J, Studenski S, et al. How do physiological components of balance affect mobility in elderly men? *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74(6):1343-1349.

120. Harada ND, Chiu V, Stewart AL. Mobility-related function in older adults: assessment with a 6-minute walk test. *Arch Phys Rehabil.* 1999;80(3):837-841.

121. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 1;167(9):1287.

122. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Functional status, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with cirrhosis. *Rev Bras Fisioter.* 2012; 16(1):30-4.

123. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99(5):696-702.

124. Mangelsdorff G, Borzone G, Leiva A, Martínez A, Lisboa C. Strength of inspiratory muscles in chronic heart failure and chronic pulmonary obstructive disease [Article in Spanish]. *Rev Med Chil.* 2001;129(1):51-9.

125. Camelo Jr JS, Terra Filho J, Manço JC. Pressões respiratórias máximas em adultos normais. *J Pneumol.* 1985;11(4):181-4.

126. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32(6):719-27.

127. Oliveira da Silva AM, Maturi S, Boin IF. Comparison of surface electromyography in respiratory muscles of healthy and liver disease patients: preliminary studies. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1325-6.

128. Abad-Lacruz A, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Fernandes-Banares F, Esteve M, Planas R, Llovet JM, Quer JC, Gassull MA. Routine tests of renal function,

alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(2):382-7.

129. Bories PN, Campillo B. One-month regular oral nutrition alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. *Br J Nutr.* 1994;72 (5):937-804.

130. Campillo B, Richardet JF, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study assessing nutritional status. *Nutrition.* 2003;19(4):515-21.

131. Figueiredo FAF, Perz RM, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20 (1):209-16.

132. Achord JL. Malnutrition and the role of nutritional support in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(4):1-7.

133. Rypins EB, Henderson JM, Fulenwider JT, Moffitt S, Galambos JT, Warren WD, Rudman D. A tracer method for measuring rate of urea synthesis in normal and cirrhotic subjects. *Gastroenterology.* 1980;78(3):1419-31.

134. Fanelli FR, Laviano A, Muscaritoli M, Preziosa I, Ariemma S, Cangiano C. Anorexia associated to chronic illnesses: new pathogenic and therapeutic insights. *Rev Bras Nutr Clin.* 1995;10(2):101-6.

135. Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Guptan RC. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(5):777-83.

136. McCullough AJ, Mullen KD, Smanik EJ, Tabbaa M, Szauter K. Nutritional therapy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1989;18(4):619-43.

137. Müller M. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23(1):31-5.

138. Merli M, Riggio O, Romiti A, Ariosto F, Mango L, Pinto G, Savioli M, Capocaccia L. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;12(3):106-12.

139. Okamoto Y, Higuchi I, Sakiyama Y, Tokunaga S, Watanabe O, Arimura K, Nakagawa M, Takashima H. A new mitochondria-related disease showing myopathy with episodic hyper-creatine kinase-emia. *Ann Neurol*. 2011;70(3):486-92.

140. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1257-66.

141. Alberino F, Gatta A, Amodio P. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17(3):445–50.

142. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol*. 1994;21(3):317–25.

143. Haderslev KV, Svendsen OL, Staun M. Does paracentesis of ascites influence measurements of bone mineral or body composition by dualenergy X-ray absorptiometry? *Metabolism*. 1999;48(6):373–7.

144. Aldo J Montano-Loza. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 7;20(25):8061-71.

145. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 95-131.

146. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010; 21: 543-559.

147. Montano-Loza AJ. New concepts in liver cirrhosis: clinical significance of sarcopenia in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013; 59: 173-186.

148. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CMM, Tandon P, Bain VG, Ma M, Beaumont C, Esfandiari N, Sawyer MB, Baracos VE. New cutoff values for sarcopenia for predicting 6-months mortality in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2013; 58:S95.

6 ANEXO 1

TERMO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS

O presente estudo foi realizado na Santa Casa de Porto Alegre. Este é um trabalho coorte através do qual serão avaliados pacientes com doença hepática que se encontram em acompanhamento médico ambulatorial. Comprometemo-nos a utilizar os dados e as informações coletadas nos prontuários dos sujeitos da pesquisa de forma confidencial, garantindo assim o anonimato dos pacientes. Os dados coletados serão exclusivamente utilizados para fins científicos vinculados a esse projeto. O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Porto Alegre, protocolo 110-05.

7 ARTIGO PRINCIPAL – Nas normas do Journal of Hepatology

A Capacidade Funcional, Força Muscular Inspiratória e o Consumo de Oxigênio Predizem a Mortalidade em Pacientes Cirróticos

Lucas Homercher Galant¹, Cláudio Augusto Marroni²

1 – Fisioterapeuta. Aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Fisioterapeuta do Hospital Moinhos de Vento, Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

2 – Professor Associado do Programa de Pós-Graduação Medicina: Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Hepatologista do Grupo de Transplante Hepático da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre.

Correspondência para autor:

Lucas Homercher Galant. – Avenida Osvaldo Aranha, 522/42 – Bom Fim – CEP: 90035-190, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

e-mail:lucasgalant@hotmail.com

Título para as páginas do artigo: Condição Funcional, Força Muscular e Consumo de oxigênio em pacientes cirróticos.

Descritores: consumo de oxigênio; condição funcional; força muscular; cirróticos; mortalidade.

A Capacidade Funcional, Força Muscular Inspiratória e o Consumo de Oxigênio Predizem a Mortalidade em Pacientes Cirróticos

Introdução: as doenças hepáticas repercutem nas funções músculoesqueléticas, que interferem negativamente na capacidade de exercício dos pacientes cirróticos. **Objetivo:** Verificar o Teste da Caminhada dos Seis Minutos (TC6min), Força Muscular Inspiratória (PI_{máx}) e da capacidade de exercício (VO_{2pico}) na sobrevida de pacientes cirróticos. **Métodos:** estudo de coorte prospectivo, composto por 158 pacientes com o diagnóstico de cirrose com as respectivas etiologias: vírus da hepatite C (VHC), vírus da hepatite B (VHB) e cirrose alcoólica (CA). Todos os pacientes realizaram o TC6min, manovacuometria, teste ergométrico (VO_{2pico}) e foram acompanhados por um período de 3 anos. **Resultados:** participaram do estudo 114 pacientes do sexo masculino e 44 sexo feminino, 94 pacientes do grupo HCV, 52 pacientes do grupo CA e 12 pacientes do grupo HBV. Na análise da sobrevida, os indivíduos que obtiveram a distância percorrida do TC6min <410m apresentaram sobrevida de 55% vs 97% quando comparados com aqueles >410m, p=0,0001. Em relação à PI_{máx}, os indivíduos que ficaram abaixo de - 70 cmH₂O apresentaram sobrevida de 62% vs 93%, quando comparados com aqueles acima - 70 cmH₂O, p=0,0001. Na comparação do VO_{2pico} aqueles que obtiveram valores abaixo de 17 ml/Kg apresentaram sobrevida de 55% vs 94% quando comparados com valores > 17 ml/Kg, p=0,0001. **Conclusão:** A distância percorrida no TC6min, PI_{máx} e o consumo de oxigênio são variáveis preditoras de mortalidade em pacientes cirróticos.

Palavras-chave: cirrose; consumo de oxigênio; condição funcional; força muscular.

Functional Capacity, Respiratory Muscle Strength, and Oxygen Consumption Predict Mortality in Patients with Cirrhosis

Introduction: Liver diseases influence musculoskeletal functions and may negatively affect the exercise capacity of patients with cirrhosis. **Aim:** To test the relationship between the Six-Minute Walk Test (6MWT), maximal inspiratory pressure (MIP), and exercise capacity (VO_{2peak}) measures and the survival rate of patients with cirrhosis. **Methods:** This prospective cohort study consisted of 158 patients diagnosed with cirrhosis with the following aetiology: hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), and/or alcoholic cirrhosis (AC). All patients were followed for three years and submitted to the 6MWT, pressure measurements with a compound gauge, and an exercise test (VO_{2peak}). **Results:** The study included 114 males and 44 females, with 94 patients in the HCV group, 52 patients in the AC group, and 12 patients in the HBV group. The survival rate analysis showed that the individuals who covered a distance shorter than 410 m during the 6MWT had a survival rate of 55% compared with a rate of 97% for the individuals who walked more than 410 m ($p=0.0001$). Individuals with MIPs below -70 cmH₂O had a survival rate of 62% compared with a rate of 93% for those with MIPs above -70 cmH₂O ($p=0.0001$). The patients with VO_{2peak} values below 17 mL/kg had a survival rate of 55% compared with a rate of 94% for those with VO_{2peak} values above 17 mL/kg ($p=0.0001$). **Conclusion:** The 6MWT distance, MIP, and oxygen consumption are predictors of mortality in patients with cirrhosis.

Keywords: cirrhosis, oxygen consumption, functional status, muscle strength.

Introdução

Os pacientes cirróticos desenvolvem no percurso da sua doença, independentemente da etiologia, uma evolução progressiva de piora, que pode ser estadiada por parâmetros clínicos e/ou matemáticos (Child-Turcotte Pugh ou Model for End Stage Liver Disease), que se correlacionam, de maneira linear, com os desfechos de morbi-mortalidade da doença⁽¹⁾.

Nas formas evoluídas da doença hepática, há comprometimento mais acentuado da capacidade funcional relacionada ao desempenho físico, cardíaco-respiratório, muscular, nutricional e de bem estar individual e social, que modificam significativamente estes parâmetros em relação aos indivíduos saudáveis, o que torna os pacientes cirróticos incapazes de uma vida saudável e compromete o seu bem-estar e sua vida de relação⁽²⁾.

Algumas das complicações causadas pelas doenças hepáticas avançadas são as alterações metabólicas associadas à desnutrição dos pacientes, já que os mesmos perdem grande quantidade de massa muscular e apresentam, assim, alterações na sua funcionalidade, o que propicia um quadro de inatividade física. A associação destes fatores causa influência negativa nas atividades de vida diária e na qualidade de vida dessa população⁽³⁾.

Ultimamente, a mensuração da capacidade cardiorrespiratória e musculoesquelética vem sendo explorada em cirróticos. Dharancy et al, demonstrou que os indivíduos que apresentam $VO_{2máx}$ abaixo de 60% do predito possuem menor sobrevida quando comparados com valores superiores a 60% ⁽⁴⁾. No entanto, os prováveis fatores da intolerância ao exercício apresentados, além da perda de massa muscular, podem ser a disfunção cardíaca associada às complicações decorrentes da hipertensão portopulmonar e síndrome hepatopulmonar que repercutem na resposta aeróbia prejudicando a captação máxima de oxigênio nos doentes hepáticos crônicos ⁽⁵⁾.

Através disso, este estudo tem como objetivo verificar a influência do $VO_{2\text{ pico}}$, teste da caminhada dos seis minutos e da força muscular inspiratória na sobrevida dos pacientes com cirrose que possuem os diagnósticos de Hepatite pelo Vírus C (VHC), Hepatite pelo vírus B (VHB) e Cirrose Alcoólica (CA) durante um período de três anos.

Pacientes e Métodos

Este estudo caracteriza-se por ser de coorte prospectivo. A amostra analisada foi de 158 pacientes adultos que apresentavam os diagnósticos de cirrose pelos vírus da hepatite C, vírus da hepatite B, Cirrose Alcoólica (sem a presença de HCV e HBV) e estavam em acompanhamento com o Serviço de Gastroenterologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (Rio Grande do Sul) e foram acompanhados no período de dezembro de 2011 a dezembro de 2014.

O diagnóstico de cirrose foi feito por biópsia hepática em 62% dos casos e nos demais através dos dados clínicos e laboratoriais, além de exame endoscópico e ultra-sonográfico. Foram excluídos pacientes com idade superior a 65 anos; com infecção sistêmica ou localizada; apresentando carcinoma hepatocelular, cardiomiopatia alcoólica, hipertensão portopulmonar ou outras doenças crônicas associadas.

Critérios diagnósticos para VHC

A pesquisa do anticorpo anti-VHC foi realizada em todos os pacientes da unidade através do ELISA de terceira geração (AxSYM HCV 3,0 Abbott Laboratório do Brasil Ltda. - Divisão de Diagnósticos). Nos pacientes anti-VHC positivo foi realizada a pesquisa qualitativa do HCV-RNA pelo método da transcrição reversa-PCR (RT-PCR) (Amplicor-Roche Diagnostic System). A sensibilidade do teste, definida pelo fabricante, é de 50 UI. Este teste foi realizado em duas amostras diferentes com intervalo de tempo entre elas de pelo menos 3 meses. Foram considerados portadores de infecção pelo VHC indivíduos com anti-VHC positivo (ELISA de terceira geração) em duas determinações (amostras diferentes) e com a pesquisa qualitativa do HCV-RNA (RT-PCR) positiva. Os pacientes com anti-VHC positivo, mas com a pesquisa qualitativa do HCV-RNA por RT-PCR negativa foram considerados não infectados pelo VHC⁽⁶⁾.

Critérios diagnósticos para VHB

O diagnóstico foi realizado através da detecção dos seguintes marcadores: antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) e seu respectivo anticorpo (anti-HBs), além de anticorpos totais para o antígeno do nucleocapsídeo do VHB (anti-HBc), através do ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando-se reagentes comerciais (Hepanostika, Organon Teknika B.V., Boxtel, Holanda). Na detecção quantitativa do marcador anti-HBs, as amostras positivas foram diluídas em série, e as concentrações determinadas através de curva-padrão, obtida conforme as instruções do fabricante (Hepanostika anti-HBs New, Organon Teknika)⁽⁷⁾.

Critérios diagnósticos para CA

O diagnóstico de cirrose hepática de etiologia alcoólica foi realizada com a história de ingestão de pelo menos 80g de etanol ao dia, por tempo mínimo de 10 anos⁽⁸⁾. Todos os pacientes tinham acompanhamento médico periódico e possuíam condições de realizar os teste preconizadoa (teste ergométrico e o teste da caminhada dos seis minutos) e também não poderiam apresentar fatores que interferissem nas coletas dos dados (não colaboração, instabilidade hemodinâmica, dificuldade de locomoção e doença neuromuscular).

Protocolo do Teste Ergométrico (VO_2 pico)

O teste foi realizado em esteira, com análise de troca gasosa, no anexo ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre. Cada paciente foi monitorizado com um eletrocardiógrafo Dixtal, de três canais, acoplado a um osciloscópio. Inicialmente, obteve-se um registro do ritmo na derivação que corresponde a D2 durante 15 minutos, com o paciente em repouso. Posteriormente, obteve-se simultaneamente o registro do ritmo (derivação D2) e do traçado eletrocardiográfico (derivações correspondente a V1, aVF, CM5) do paciente em esforço durante 15 minutos, sendo utilizado o protocolo de Bruce modificado com análise de troca gasosa. A interrupção do exercício foi feita com o aparecimento de sintomas que impedissem a continuidade e/ou representassem risco para o paciente, aparecimento de arritmias ventriculares complexas. Na presença de distúrbios de condução intraventriculares e/ou atrioventriculares ou mesmo bradiarritmias, o teste era suspenso. Foram considerados na análise apenas os testes em que os

pacientes atingiram o limiar anaeróbio (LA), de modo a garantir que todos tivessem alcançado um nível máximo de exercício no teste. O LA foi expresso em relação ao $V_{O_2 \text{ pico}}$ em ml.min (STPD), sendo identificado pelo valor de V_{O_2} em que a taxa de troca respiratória ($R=V_{CO_2}/V_{O_2}$) era igual ou maior que um e continuava aumentando nos ciclos respiratórios subseqüentes. Foi especialmente valorizada a análise das arritmias presentes. Determinado o número total de extra-sístoles ventriculares, o número de pares de extra-sístoles ventriculares e o número de episódios de taquicardia ventricular sustentada e não-sustentada em repouso e esforço ⁽⁹⁾.

Protocolo do TC6min (Teste da caminhada dos seis minutos)

Para avaliar a capacidade funcional, ou seja, o nível funcional para as atividades físicas diárias dos pacientes, foi realizado o TC6min. Este teste exige que o paciente percorra uma distância máxima pelo tempo de seis minutos caminhando o mais rápido possível. O teste foi realizado em um corredor sem obstáculos, reto, plano, com 30 m de comprimento. O paciente foi instruído previamente pelo avaliador, que utilizou estímulo verbal padronizado a cada minuto de caminhada, incentivando-o a percorrer maior distância possível, e no final anotou-se o tempo gasto durante o teste ⁽⁹⁾. O paciente notificava a sensação de dispnéia e a fadiga de membros inferiores mensurada através da escala de Borg modificada (escala 0-10), antes e após o teste. Nesses mesmos momentos foram registradas a frequência cardíaca e respiratória e a saturação periférica de oxigênio (SpO_2).

Protocolo da Manovacuometria

Para mensurar a força dos músculos respiratórios foi utilizado um manovacuometro digital MVD 500 da marca Globalmed[®], o qual foi sempre calibrado antes de cada coleta de dados. Para avaliação da $PI_{máx}$, foi solicitado ao indivíduo que realizasse uma expiração máxima, até o volume residual, e após o posicionamento adequado do equipamento na boca do paciente foi realizada uma inspiração forçada máxima. Para avaliar a $PE_{máx}$, foi solicitado ao indivíduo que iniciasse a manobra a partir da capacidade pulmonar total, que foi seguida por uma expiração forçada máxima. Para a realização das manobras o equipamento deveria estar adequadamente posicionado na boca do paciente para não existir falha no

teste. Utilizou-se uma presilha nasal para evitar o escape aéreo, e havia no manovacuometro orifício de fuga. Foi necessária a sustentação da manobra por pelo menos um segundo, e um tempo total da mesma de no mínimo dois segundos, onde foi verificado a pressão de pico. Os resultados foram obtidos após a realização de cinco manobras, com intervalo de no mínimo um minuto entre elas, obtendo-se no mínimo três aceitáveis, ou seja, que os valores não diferiram entre si por mais de 10%. Foi registrado a pressão mais elevada em centímetros de água (cmH₂O), e utilizado os valores de normalidade preconizados pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁽¹⁰⁾.

A análise estatística foi realizada no programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 16.0. Para homogeneidade da amostra foi aplicado o teste de Kolmogorov - Smirnov. A sobrevida foi analisada através da curva de Kaplan-Maier.

A análise de regressão de Cox foi realizada para avaliar as relações de variáveis com a sobrevida. A análise multivariada foi utilizada para evidenciar marcadores independentes de sobrevida, sendo utilizado o valor de $p < 0,2$ como significativo estatisticamente.

A sensibilidade e a especificidade do VO₂ pico, TC6min e Plmáx, em relação à sobrevida, foi realizada através da curva ROC. O nível de significância foi de $p < 0.05$.

Resultados

As características clínicas e antropométricas da amostra estão descritas na Tabela 1. No total, 172 pacientes foram admitidos no estudo e 24 foram excluídos (19 pacientes apresentavam carcinoma hepatocelular e 5 cardiomiopatia cirrótica), Figura 1. Foram incluídos no estudo 158 pacientes, 114 homens e 44 mulheres. Na avaliação da sobrevida de 3 anos, observamos um total de 38 óbitos (13 pacientes CA, 3 pacientes VHB e 22 pacientes VHC). A principal causa dos óbitos foi por descompensação da cirrose seguida de sepse.

Na comparação do TC6 min, VO₂pico e Plmáx, os pacientes que não sobreviveram (Tabela 2) apresentaram menor distância percorrida no teste da caminhada 343 ± 37.14 vs 422 ± 27.84 , $p = 0,0001$, VO₂pico 13 ± 1.7 vs 17.06 ± 2.6 , $p =$

0,0001 e $PI_{m\acute{a}x}$ -56 ± 11.74 vs -72 ± 13.71 , $p= 0,0001$, quando comparados ao grupo não óbito.

As características clínicas e antropométricas dos pacientes dos pacientes que foram a óbito encontra-se na Tabela 4.

Um total de 32 pacientes foram submetido ao transplante hepático com mediana de 168 (71 a 371) dias na lista de espera. A média do MELD dos pacientes transplantados foi de 16 ± 3 . Em relação ao TC6min, $PI_{m\acute{a}x}$ e VO_{2pico} a média foi $376 \pm 23.32m$, $- 65 \pm 9,05$ cm H₂O e $15,4 \pm 2,1$, respectivamente (Tabela 5).

Ao longo de 100 dias após o transplante, 3 pacientes (Tabela 6) foram a óbitos, todos os pacientes apresentaram valores de TC6min, $PI_{m\acute{a}x}$ e VO_{2pico} abaixo dos valores preditivos de mortalidade para a respectiva amostra.

Na análise da sobrevida através do TC6min (Figura 2), os pacientes que obtiveram a distância percorrida menor de 410m apresentaram sobrevida de 55% vs 97% quando comparados com aqueles que caminharam mais de 410m ($p=0,0001$) com risco relativo 4,21 (1,25 – 6,41, IC 95%).

Em relação à $PI_{m\acute{a}x}$ (Figura 3), os indivíduos que ficaram abaixo de $- 70$ cmH₂O apresentaram sobrevida de 62% vs 93%, quando comparados com aqueles que ficaram acima de $- 70$ cmH₂O ($p=0,0001$) com risco relativo 2,25 (1,3 – 5,21, IC 95%).

Na comparação do VO_{2pico} (Figura 4) aqueles que obtiveram valores abaixo de 17 ml/Kg apresentaram sobrevida de 55% vs 94% quando comparados com aqueles que obtiveram valores maiores de 17 ml/Kg ($p=0,0001$) com risco relativo 4,10 (2,1 – 6,12, IC 95%)

Na mensuração da análise de regressão uni e multivariada (Tabela 3), o Teste da caminhada dos Seis minutos, VO_{2pico} , $PI_{m\acute{a}x}$ e o MELD foram preditores independente de mortalidade nos pacientes cirróticos.

Na análise da curva ROC (Figura 5) em relação à mortalidade, o TC6min apresentou valor de área sob a curva de 0,87, sensibilidade de 92% e especificidade de 31%. O VO_{2pico} apresentou valor de área sob a curva de 0,78, sensibilidade de 87% e especificidade de 41%. Por sua vez, a $PI_{m\acute{a}x}$ demonstrou valor de área sob a curva de 0,69, sensibilidade de 71% e especificidade de 53%.

Discussão

O presente estudo é o primeiro a demonstrar a influência do VO_2 pico, TC6min, e da $PI_{máx}$ na sobrevida de pacientes cirróticos brasileiros.

Em análise prévia, realizada pelo nosso grupo, publicamos dois estudos piloto, que correlacionaram a gravidade do paciente cirrótico com a capacidade funcional e com a força muscular respiratória, nos quais se demonstrou correlação inversa da gravidade da doença com as respectivas variáveis^(11,12).

A disfunção músculo-esquelética relacionada com a doença hepática acaba interferindo negativamente na capacidade de exercícios desses indivíduos. Em estudo recente ficou evidente que os pacientes com limitação funcional importante apresentam uma mortalidade maior quando comparados com pacientes melhor capacitados fisicamente⁽¹³⁾.

Uma possível explicação para a redução no pico de VO_2 pode estar relacionada com a perda de massa muscular apresentada por este tipo de paciente, mas também pode ser em decorrência da diminuição na capacidade oxidativa mitocondrial e/ou no número de mitocôndrias presentes no tecido muscular. O índice de Adenosina Trifosfato, Fosfocreatina e Magnésio total estará diminuído no músculo esquelético de pacientes cirróticos. Este conceito foi demonstrado por Jacobsen⁽¹⁴⁾, pois as maiores taxas de PCr e ATP mitocondrial foram apresentadas pelos indivíduos classificados como Child Pugh A em comparação aos pacientes que apresentavam os escores B e C.

A limitação ao exercício, que comumente acomete os hepatopatas, pode ser observado pela a diminuição do VO_{2pico} durante o teste de esforço cardiopulmonar. A redução da capacidade aeróbia que diminui a captação do oxigênio, pode ser o resultado secundário da incompetência do cronotropismo juntamente com as disfunções do débito cardíaco e do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, fator que ocorre na cardiomiopatia cirrótica^(15,16,17,18). Outro aspecto prejudicial refere-se à síndrome hepatopulmonar que diminui a taxa de oxigênio e resulta em hipoxemia severa durante o exercício. Paralelamente, a redução do VO_2 terá como consequência a diminuição da perfusão tecidual periférica que acarreta em prejuízos ao sistema muscular e proporciona repercussões negativas ao condicionamento físico desses pacientes^(19,20).

Alameri et al, avaliou a condição funcional destes pacientes através da distância do TC6min e constatou que os doentes com cirrose apresentaram menor desempenho no teste percorrendo apenas 306 metros. Nesse estudo foi correlacionada a mortalidade com a distância percorrida e foi constatado que os pacientes com cirrose e com pior escore de Child-Pugh, apresentaram sobrevida e distância total percorrida menor do que os pacientes com hepatite C, hepatite B e hepatite A ⁽²¹⁾.

No entanto, a repercussão das doenças hepáticas acaba deteriorando o sistema muscular, fator que ficou evidenciado com a maior mortalidade daqueles pacientes com menor força muscular respiratória.

A capacidade de influenciar na sobrevida, do TC6min, $VO_{2\text{pico}}$ e $PI_{\text{máx}}$, está evidenciada na curva ROC. Todavia, ficou demonstrado que a condição submáxima de exercício é melhor preditor de sobrevida, na respectiva amostra. Onde se evidencia que a capacidade funcional é uma importante variável no monitoramento da sobrevida desses pacientes.

As limitações demonstradas nas variáveis do TC6min, $VO_{2\text{pico}}$ e $PI_{\text{máx}}$, é corroborada no processo de descondicionamento físico desses pacientes. O desenvolvimento de programas de reabilitação para o pré- e pós-transplante tem sido citados pelos autores como uma alternativa para melhorar as limitações físicas causadas pela cirrose ⁽²¹⁾.

Conclusões

No respectivo estudo demonstramos que o teste da caminhada dos seis minutos, força muscular inspiratória e o consumo de oxigênio são marcadores de mortalidade nos pacientes cirróticos. O teste da caminhada dos seis minutos foi marcador independente de mortalidade, bem como apresentou maior especificidade e sensibilidade sobre os demais, isto demonstra que a funcionalidade pode ser uma variável complementar de utilização na prática clínica para a avaliação, diagnóstico e prognóstico destes pacientes.

TABELA 1. Características antropométricas e clínicas dos pacientes.

Idade (anos)	56,3 ± 8,1
Sexo – M/F	114/44
Peso (Kg)	67,34± 8,62
Altura (m/cm)	1,67 ± 0,83
IMC	24,10± 1,21
Diagnóstico (n)	
VHC	94
VHB	12
CA	52
Alb (g/dL)	4,3 ± 0,3
ALT (U/L)	21,5± 4,6
AST (U/L)	25.1 ± 7.1
Óbito (n)	38
Child A	68
Child B	56
Child C	34
MELD	14±3
Plmáx	- 70 ± 13,71
VO ₂ pico	17,06
TC6min (m)	410 ± 27,84

As variáveis idade, peso, altura, IMC, estão descritas em média e desvio-padrão, respectivamente. M/F – masculino/ feminino. IMC= Índice de Massa Corpórea. Grupo VHC- Vírus da Hepatite C. Grupo VHB – Vírus da Hepatite B. Grupo CA – Cirrose Alcoólica. - Albumina, AST- Aspartato aminotransferase, ALT- Alanina aminotransferase.Child - Child- Pugh score. MELD - Model for End stage Liver Disease.VO₂ pico – Pico de Consumo de Oxigênio. Plmáx- Força Muscular Inspiratória. TC6min - Teste da Caminhada dos Seis Minutos. m – metros.

TABELA 2 - Comparação das variáveis clínicas e do Teste da caminhada dos seis minutos, consumo de oxigênio e força muscular respiratória dos sobreviventes e dos não sobreviventes.

	Não óbitos N= 120	óbitos n= 38	p
Idade (anos)	57.3 ± 8.1	59.3 ± 8.1	ns
Sexo (M/F)	81/29	23/15	ns
Peso (kg)	67.34 ± 8.62	65.34 ± 8.62	ns
Altura (m/cm)	1.67 ± 0.83	1.66 ± 0.23	ns
IMC	24.10 ± 1.21	23.76 ± 1.21	ns
Diagnostico (n)			
HCV	72	22	
HBV	9	3	
CA	39	13	
Alb (g/dL)	4.3 ± 0.3	2.9±0,5	0,001
Sódio (mmol/L)	137.24± 1.9	136.09 ± 2.5	ns
ALT (U/L)	21.5± 4.6	32,8 ± 3.4	0,04
AST (U/L)	25.1 ± 7.1	28± 6.4	ns
Child A	58	10	
Child B	44	12	
Child C	18	16	
MELD	14 ± 3	17 ± 2	0,001
Plmáx	-72 ± 13.71	-56± 11.74	0,0001
VO _{2peak}	17.06 ± 2.6	13 ± 1.7	0,0001
TC6min (m)	422 ± 27.84	343± 37.14	0,0001

As variáveis idade, peso, altura, IMC, estão descritas em média e desvio-padrão, respectivamente. M/F – masculino/ feminino. IMC= Índice de Massa Corpórea. Grupo VHC- Vírus da Hepatite C. Grupo VHB – Vírus da Hepatite B. Grupo CA – Cirrose Alcoólica. - Albumina, AST- Aspartato aminotransferase, ALT- Alanina aminotransferase. Child - Child- Pugh score. MELD - Model for End stage Liver Disease. VO_{2 pico} – Pico de Consumo de Oxigênio. Plmáx- Força Muscular Inspiratória. TC6min - Teste da Caminhada dos Seis Minutos. m – metros. Significância estatística p≤ 0,05, ns = não significativo.

TABELA 3 - Análise uni e multivariada dos pacientes submetidos ao estudo.

Variável	Análise Univariada			Análise Multivariada		
	b	HR (95%)	p ^a	b	HR (95%)	p ^b
Idade	.044	1.04 (0.96-1.13)	2.95			
Sexo feminino	.071	1.07 (0.34-3.37)	.903			
TC6min	-.027	0.97(0.96-0.98)	<0,001 ^a	-.050	0.95(0.93-0.9)	< 0,0001
VO _{2pico}	-.632	0.53(0.40-0.70)	< 0,001 ^a	-.082	0.92(0.56-1.51)	.743
PI _{máx}	-.091	0.91 (0.86-0.96)	0,001 ^a	-0.34	0.97 (0.91-1.02)	.229
MELD	.437	1.55 (1.31-1.83)	<0.001 ^a	-.433	0.65 (0.049-0.86)	<0,001
Tempo de espera na lista	-.053	0.95 (0,85-1.06)	.341			

Variáveis submetidas a análise uni e multivariada. VO_{2pico} - Pico de consumo de oxigênio.

PI_{máx} – Força muscular inspiratória. MELD – Model for End Liver Disease. HR Hazard Rate;

^a Variáveis com um p < .02 inseridas no modelo de análise multivariada.

^b Modelo de Risco Proporcional de Cox. p < 0,555 .05

TABELA 4 – Características clínicas e antropométricas dos pacientes que foram a óbitos.

	Child A (n=10)	Child B (n=12)	Child C (n=16)	<i>p</i>
Idade (anos)	54.1 ± 4.7	55.1 ± 5.2	54.3 ± 6.5	ns
Sexo (M/F)	10/ 7	8/6	5/3	ns
IMC	23,77±0.35	23,65±0.44	23,34±1.64	ns
TC6min	354± 21	341±33	334±48	ns
PiMáx	-56±16.10	-51±14.21	- 46±12.	ns
Vo2pico	13,5±0.3	13,2±0.4	12,1±0.5	ns
Tempo dias óbito	290(91-401)	276(72-345)	92(43-390)	0,001 [#]
MELD	15±2.6	15±3.3	16±3.7	ns

As variáveis idade, peso, altura, IMC, estão descritas em média e desvio-padrão, respectivamente. Tempo de dias de óbito descrito em mediana. Child - Child- Pugh score. n- número amostral M/F – masculino/ feminino. IMC= Índice de Massa Corpórea. Grupo VHC- Vírus da Hepatite C. Grupo VHB – Vírus da Hepatite B. Grupo CA – Cirrose Alcoólica. - Albumina, AST- Aspartato aminotransferase, ALT- Alanina aminotransferase.Child - Child- Pugh score. MELD - Model for End stage Liver Disease.VO₂ pico – Pico de Consumo de Oxigênio. PiMáx- Força Muscular Inspiratória. TC6min - Teste da Caminhada dos Seis Minutos. m – metros. [#] Kruskal-Wallis. ns – não significativo. nível de significância p=0,05.

TABELA 5 – Características clínicas dos pacientes transplantados

	n= 32
Idade (anos)	55.3 ± 8.1
Sexo (M/F)	23/9
Peso (kg)	66.63 ± 5.41
Altura (m/cm)	1.67 ± 0.13
IMC	23,89±0.64
Tempo de espera p Tx	168 (71 a 371) ¹
Diagnostico (n)	
HCV	19
HBV	3
CA	10
Alb (g/dL)	4.1 ± 0.3
Sódio (mmol/L)	136.53± 1.9
ALT (U/L)	27.5± 4.6
AST (U/L)	24.1 ± 7.1
MELD	16±3
PImáx	-65±9,05
VO _{2peak}	15,4± 2,1
TC6min (m)	376± 23.32

As variáveis idade, peso, altura, IMC, estão descritas em média e desvio-padrão, respectivamente. M/F – masculino/ feminino. IMC= Índice de Massa Corpórea. Grupo VHC- Vírus da Hepatite C. Grupo VHB – Vírus da Hepatite B. Grupo CA – Cirrose Alcoólica. - Albumina, AST- Aspartato aminotransferase, ALT- Alanina aminotransferase. Child - Child- Pugh score. MELD - Model for End stage Liver Disease. VO_{2 pico} – Pico de Consumo de Oxigênio. PImáx- Força Muscular Inspiratória. TC6min - Teste da Caminhada dos Seis Minutos. m – metros. ¹ Mediana.

TABELA 6 – Desempenho do Teste da caminhada dos seis minutos, força muscular e consumo de oxigênio dos pacientes transplantados que foram óbito.

	TC6min	Pimáx	Vo ₂ pico
Paciente 1	334m	-47cmH ₂ O	13,2ml/kg
Paciente 2	345m	-53 cmH ₂ O	13,5 ml/kg
Paciente 3	363m	-62 cmH ₂ O	14,1 ml/kg

PI máx- Força Muscular Inspiratória. TC6min - Teste da Caminhada dos Seis Minutos. m – metros. cmH₂O – centímetro de água. VO₂ pico – Pico de Consumo de Oxigênio.

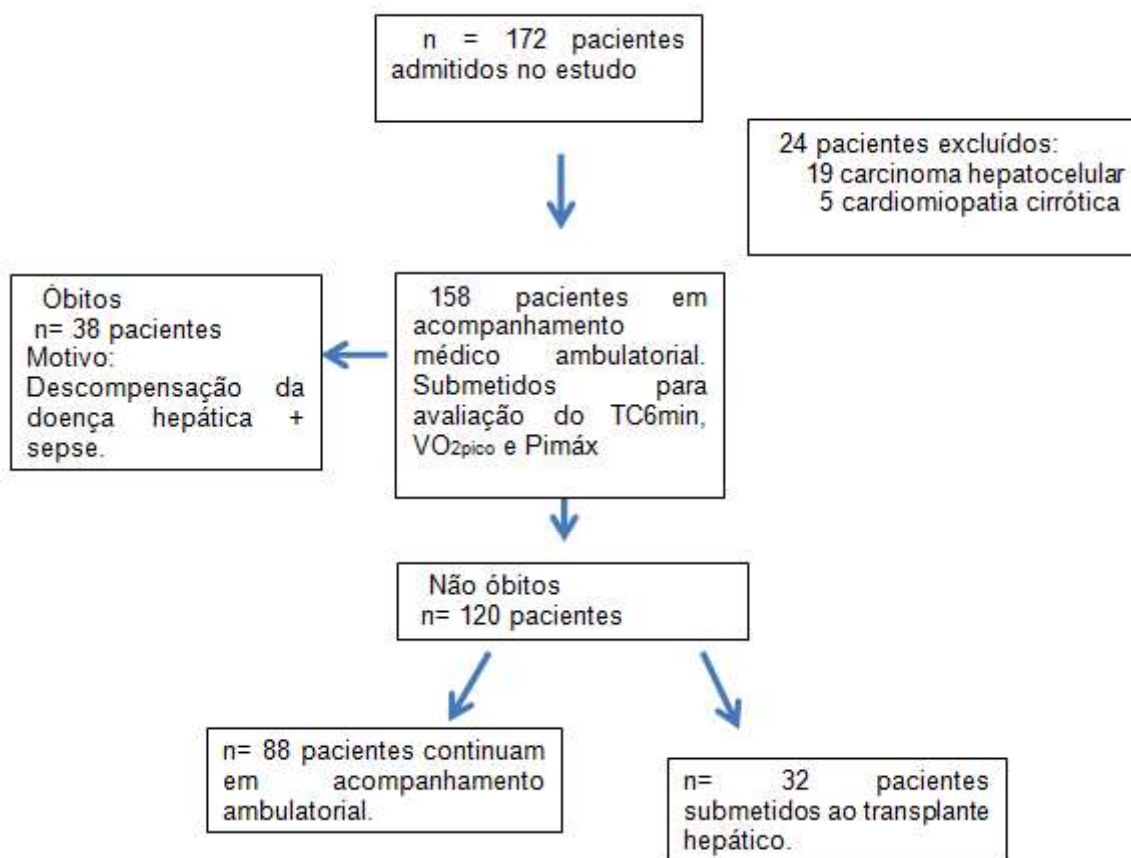


Figura 1 – Fluxograma. Distribuição da amostra ao longo de três anos de acompanhamento.

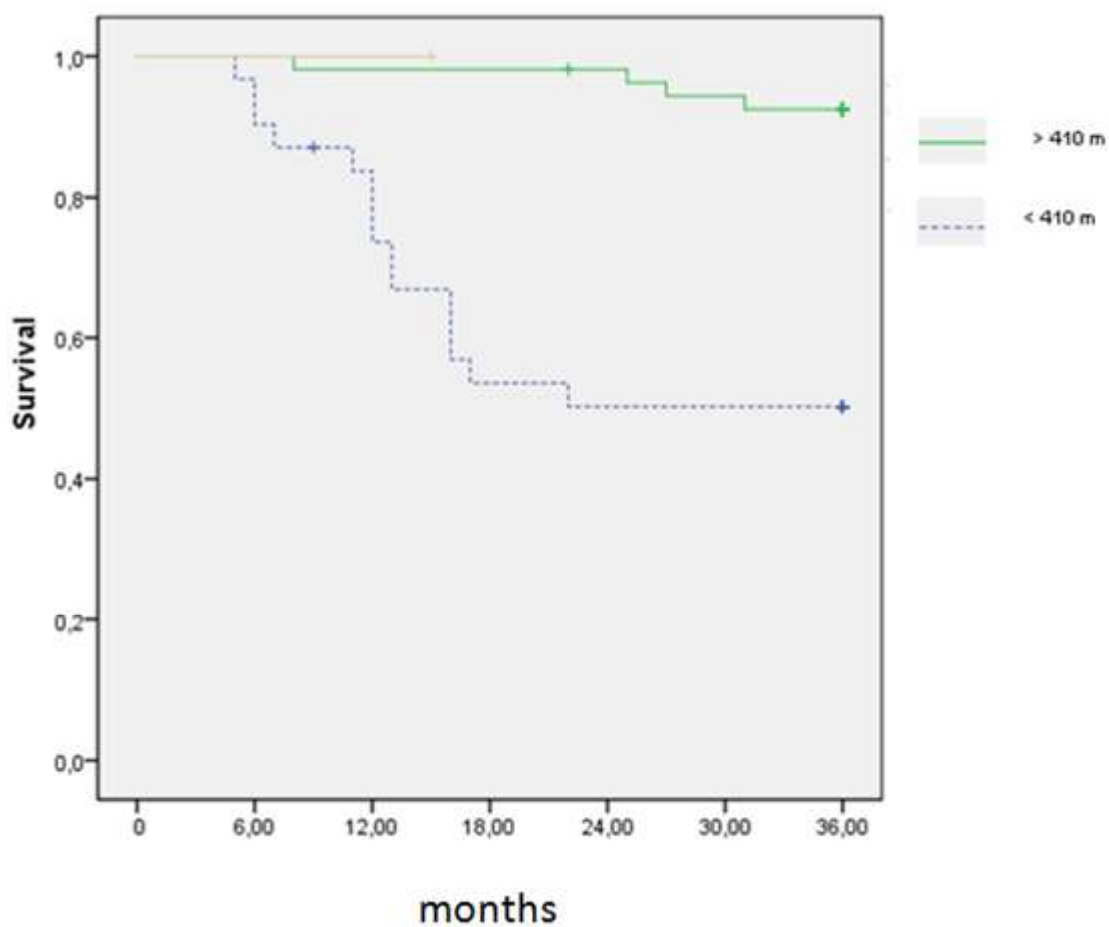


Figura 2 - Os pacientes que obtiveram a distância percorrida do TC6min menor de 410m apresentaram sobrevida de 55% vs 97% quando comparados com aqueles >410m, $p=0,0001$, risco relativo 4,21 (1,25 – 6,41, IC 95%).

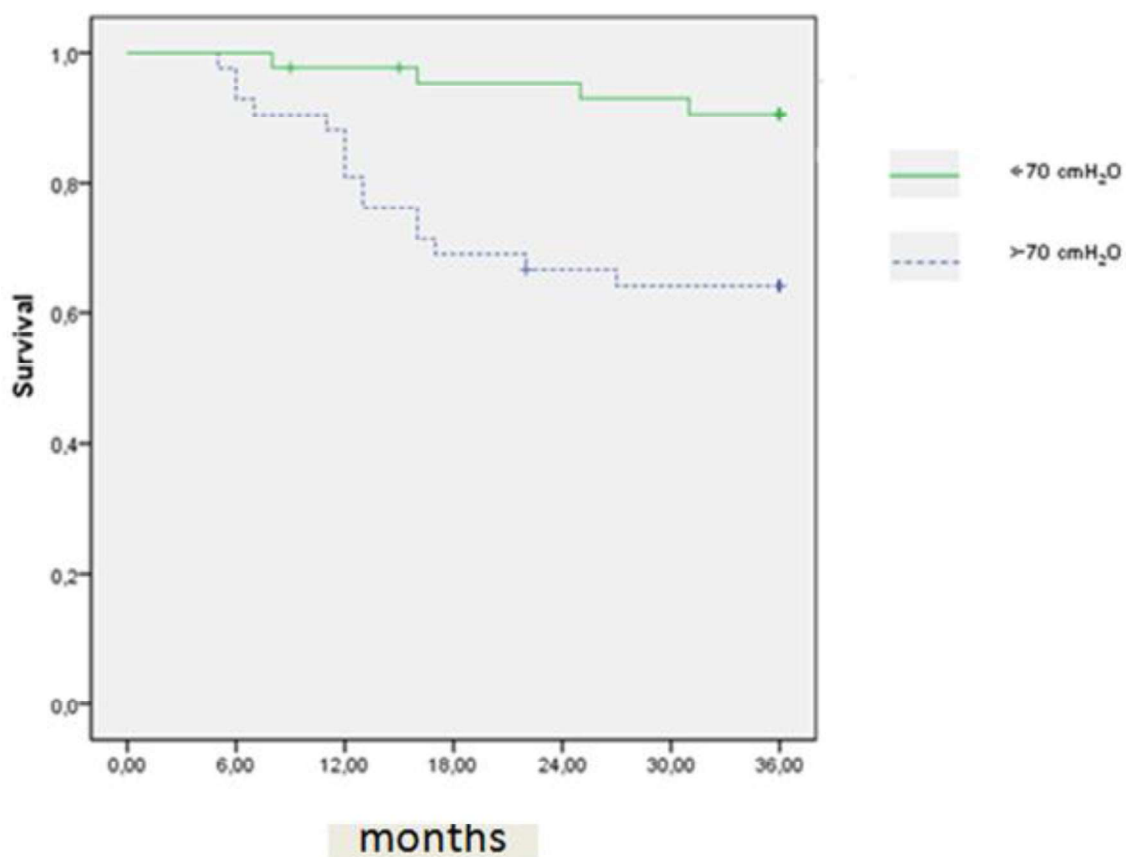


Figura 3 - Os pacientes que apresentaram a PImax abaixo de - 70 cmH₂O apresentaram sobrevida de 62% vs 93%, quando comparados com aqueles acima - 70 cmH₂O, p=0,0001, risco relativo 2,25 (1,3 – 5,21,IC 95%).

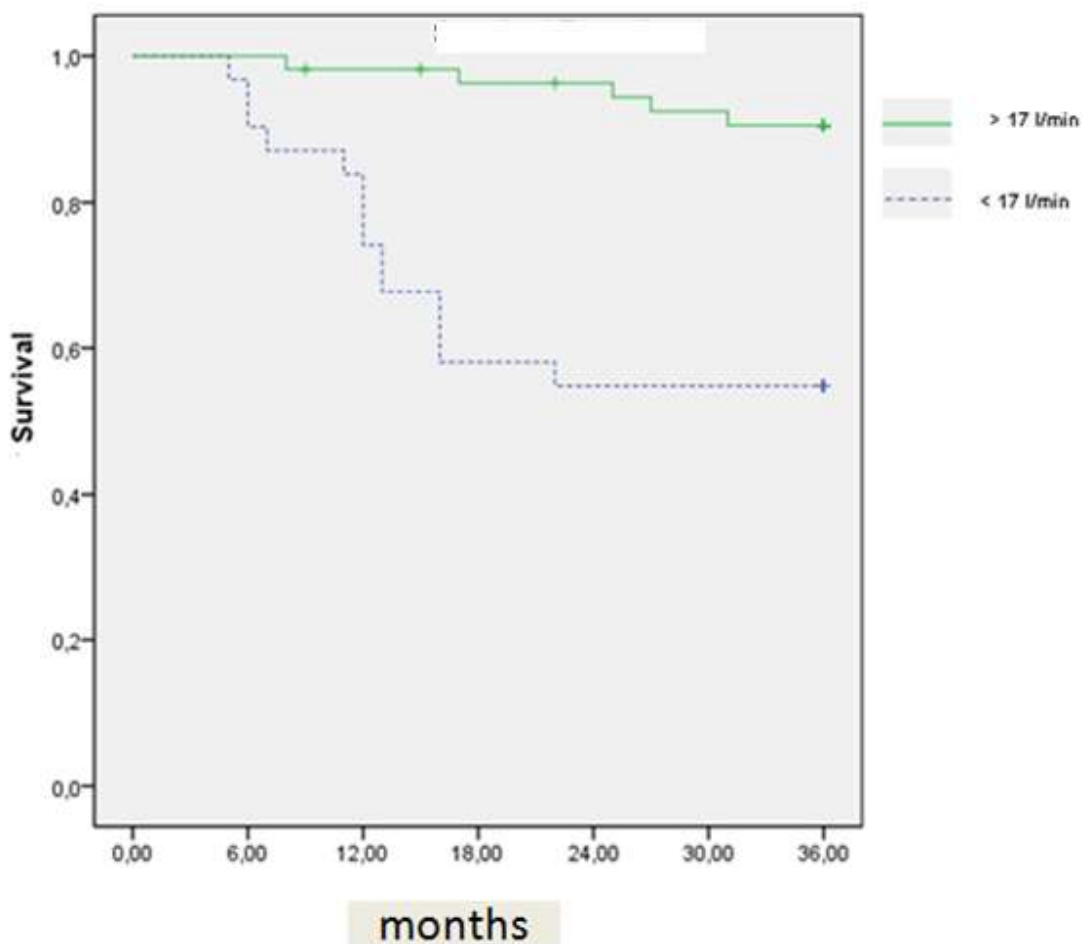


FIGURA 4 - Na comparação do $VO_{2\text{ pico}}$ aqueles pacientes que obtiveram valores abaixo de 17 ml/Kg apresentaram sobrevida de 55% vs 94% quando comparados com valores $> 17 \text{ ml/Kg}$, $p=0,0001$, risco relativo 4,10 (2,1 – 6,12, IC 95%)

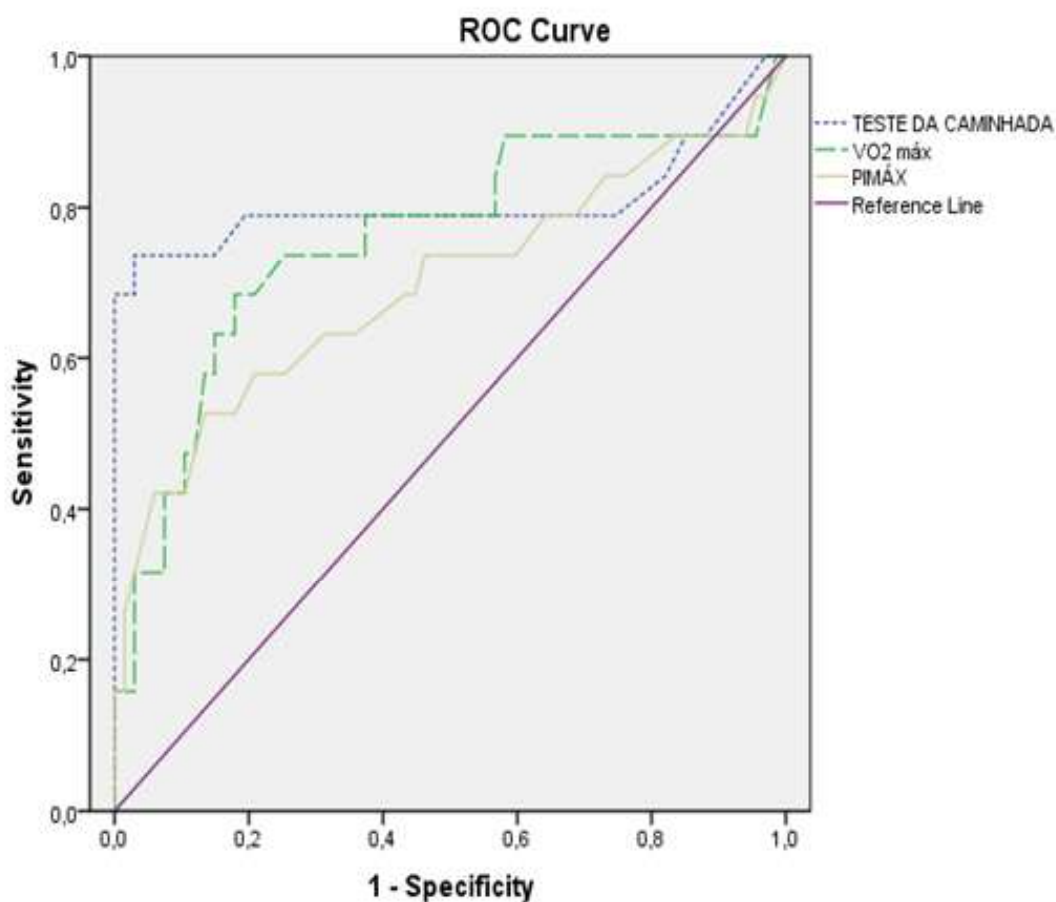


Figura 5 - O TC6min apresentou valor de área 0,87, sensibilidade de 92% e especificidade de 31%. O VO_2 pico apresentou valor de área de 0,78, sensibilidade de 87% e especificidade de 41%. Por vez, a $PI_{máx}$ demonstrou valor de área de 0,69, sensibilidade de 71% e especificidade de 53%.

Referências

1. Hong SH, Kim JE, Cho ML, Heo YJ, Choi JH, Choi JH, Lee J. Comparison of the Child-Turcotte-Pugh Classification and the Model for End-stage Liver Disease Score as Predictors of the Severity of the Systemic Inflammatory Response in Patients Undergoing Living-donor Liver Transplantation. *J Korean Med Sci.* 2011;26(10):1333-8
2. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Functional status, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with cirrhosis. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16(1):30-4.
3. Galant LH, Forgiarini Junior LA, Dias AS, Marroni CA. Maximum oxygen consumption predicts mortality in patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2013 Jul-Aug;60(125):1127-30
4. Dharancy S, Lenzye M, Boleslawsky E, Neviere R, Declerck N, Canva V, Wallaert B, Mathurin P, Pruvot FR. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. *Transplantation.* 2008;86(8):1077-1083.
5. Faustini-Pereira JL, Homercher-Galant L, Garcia E, de Mello Brandão AB, Marroni CA. Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome. *Ann Hepatol.* 2015 May-Jun;14(3):361-8.
6. Hutin Y, Kitler ME, Dore GJ, Perz JF, Armstrong GL, Dusheiko G, et al. The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44(1):20–9.
7. Said ZN. An overview of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(15):1927-38
8. Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(1):24-34.

9. American College of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28:1-221.
11. Galant LH, Forgiarini LA Jr, Dias AS. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(1):86-8.
12. Galant LH, Ferrari R, Forgiarini LA Jr, Monteiro MB, Marroni CA, Dias AS. Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory muscle strength in candidates for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(5):1729-30.
13. Carey EJ, Steidley DE, Aqel BA, Byrne TJ, Mekeel KL, Rakela J, Vargas HE, Douglas DD. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2010;16(12):1373-8.
14. Jacobsen EB, Hamberg O, Quistorff B, Ott P. Reduced mitochondrial adenosine triphosphate synthesis in skeletal muscle in patients with Child-Pugh class B and C cirrhosis. *Hepatology*. 2001;34(1):7-12.
15. Ow MM¹, Erasmus P, Minto G, Struthers R, Joseph M, Smith A, Warshow UM, Cramp ME, Cross TJ. Impaired functional capacity in potential liver transplant candidates predicts short-term mortality before transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(9):1081-8.
16. Epstein SK, Ciubotaru RL, Zilberberg MD, et al. Analysis of impaired exercise capacity in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43(8):1701–1707.
17. Bernal W¹, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ, Willars C, Auzinger G, Sizer E, Heneghan M, Cottam S, Heaton N, Wendon J. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and

- survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. *Liver Transpl.* 2014 Jan; 20(1):54-62
18. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, et al. A Randomized Trial of Exercise and Dietary Counseling After Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6(8): 1896–1905.
 19. Prentis JM, Manas DM, Trenell MI, Hudson M, Jones DJ, Snowden CP. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts 90-day survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012 Feb; 18(2):152-9.
 20. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2012 Feb;18(2):146-51.
 21. Alameri HF, Sanai FM, Al Dukhayil M, Azzam NA, Al-Swat KA, Hersi AS, Abdo AA. Six Minute Walk Test to Asses Fuctional Capacity in Chronic Liver Disease Patients. *World J Gastroenterol* 2007; 13(29):3996-4001.

8 ARTIGOS PUBLICADOS E ENCAMINHADOS PARA PUBLICAÇÃO

1) Título do artigo publicado: Maximum Oxygen Consumption Predicts Mortality in Patients with Alcoholic Cirrhosis.

Revista: Hepato-Gastroenterology

Ano: 2013

2) Título do artigo publicado: Functional status, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with cirrhosis.

Revista :Revista Brasileira de Fisioterapia

Ano: 2012

3) Título do artigo publicado: The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation.

Revista: Arquivos de Gastroenterologia

Ano: 2011

4) Título do artigo publicado: Relationship between MELD severity score and the distance walked and respiratory muscle strength in candidates for liver transplantation.

Revista: Transplantation Proceedings

Ano: 2011

5) Título do artigo publicado: Exercise capacity of cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome.

Revista: Annals of hepatology

Ano: 2015

6) Título do artigo publicado: Capacidade Funcional e força muscular respiratória em candidatos ao transplante hepático

Revista: Revista Brasileira de Medicina do Esporte

Ano: 2011

7) Título do artigo encaminhado para a publicação: Non invasive ventilation after liver transplantation in cirrhotic with hepatopulmonary syndrome

Revista: Respiratory Care

Ano: 2016

